КАМЛД

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

1(16) 2016

КАЗАХСТАНСКАЯ АССОЦИАЦИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

SARSTEDT

ИННОВАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ
ВЗЯТИЯ КРОВИ В СОЧЕТАНИИ
С МАКСИМАЛЬНЫМ КОМФОРТОМ ПАЦИЕНТА

ОДНА СИСТЕМА - 2 МЕТОДА

- Комплексное решение проблем преаналитического этапа
- Высокое качество и надежность
- Достоверный результат исследования
- Уникальная возможность выбора техники взятия крови
- Совместимость со всеми типами анализаторов и автоматическими лабораторными системами
- Безопасность медицинского персонала и пациентов без компромиссов
- Удобство использования
- Отсутствие дискомфорта пациента
- Цветовая маркировка пробирок
- Оптимальный визуальный контроль качества пробы крови
- Немецкое качество

Labtronic®

ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РЕАГЕНТЫ

www.labmed.kz

EQAS

ВНЕШНЯЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА

ПРОГРАММЫ ПО:

- ГЕМАТОЛОГИИ
- КЛИНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
- КОАГУЛЯЦИИ
- ИММУНОЛОГИИ
- МИКРОБИОЛОГИИ
- СОЭ

Labtronic® | LABQUALITY

+7 (727) 341 00 50 | info@labtronic.kz | www.labtronic.kz

КАМЛД

ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА

1(16) 2016

Казахстанская Ассоциация Медицинской Лабораторной Диагностики

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ
Председатель редакционной коллегии – Рысулы М.Р.

Абильдинова Г.Ж., Аблаев Н.Р. (зам. председателя редакционной коллегии), Ахматуллина Н.Б., Баймуратова М.А., Бейсембаева Ш.А., Беляев Н.Н., Беркинбаев С.Ф, Длимбетов Е.Т., Жангелова М.Б., Иванов А.В., Калимолдаева С.Б., Ким Т.Я., Шибанова А.И.

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ
Уразбаева Д.Ч.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Азизов И.С. (Караганда), Аканов А.А. (Алматы), Бекиров Д.С. (Алматы), Билялова К.И. (Алматы), Бисенова Н.М. (Астана), Булегенова М.Г. (Алматы), Дурумбетов Е.Е. (Алматы), Жакипбаева Б.Т. (Алматы), Канжегалина З.К. (Алматы), Каральник Б.В. (Алматы), Курманова Г.М. (Алматы), Лебедев А.С. (Астана), Маймакова А.М. (Алматы), Мека-Меченко Т.В. (Алматы), Мусаев А.Т. (Алматы), Мухаметкалиев Н.А. (Алматы), Мендешева Г.Г. (Алматы), Ордабаев Ж.К. (Актобе), Плешкова С.М. (Алматы), Рамазанова Б.А. (Алматы), Сейдуалиева Б.С. (Алматы), Тугамбаев Т.И. (Алматы), Тукеев М. (Алматы), Турланов К.М. (Алматы), Утешева Ж.А. (Алматы), Шопаева Г.А. (Алматы)

КООРДИНАТОР КАМЛД
Ольга ХАРЛАМОВА

Редакция не всегда разделяет мнение авторов публикации. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели. Рекламодатели предупреждены об ответственности за рекламу незарегистрированных, не разрешенных к применению МЗ РК лекарственных средств, изделий медицинского назначения и оборудования. При перепечатке материалов ссылка на журнал «Лабораторная медицина» обязательна.

Редакция журнала «Лабораторная медицина» принимает для опубликования статьи по вопросам организации, управления и модернизации здравоохранения.

К сведению авторов:

1. Статьи предоставляются на бумажном и электронном носителях. Допустима пересылка электронной версии по e-mail.
2. На первой странице указываются инициалы авторов, их должности, ученые степени и звания, полное название учреждения, где работают авторы.
3. На последней странице должны быть подписи авторов с указанием почтового адреса и телефонов.
4. Таблицы, графики и рисунки должны быть компактными, иметь порядковый номер, название и четко обозначенные графы.
5. Редакция оставляет за собой право редактирования и сокращения текста.

Собственник и издатель: ТОО «МедМедиа Казахстан»

Зарегистрирован в Министерстве информации и культуры РК, свидетельство о постановке на учет №11928-Ж от 16.08.2011 г.

Электронная версия журнала на сайтах
www.labmed.kz, www.medmedia.kz, www.kamld.kz

Генеральный директор-главный редактор: Айдын ДЖАНКУРАЗОВА

Верстка и дизайн: Асель РАХИМБАЕВА

Руководитель отдела рекламы: Ольга ХАРЛАМОВА

Менеджер по распространению и подписке: Ольга ХАРЛАМОВА,

Водитель: Тимур КАУЛАНБАЕВ

Веб-дизайнер: Дмитрий КОНШИН

Отдел подписки
+7 (727) 250 00 11
e-mail: podpiska@medmedia.kz

Адрес редакции:
Республика Казахстан, 050022,
г. Алматы, ул. Шагабутдинова 169, 2-этаж
тел.: +7 (727) 250 00 11 (вн.712)
e-mail: info@medmedia.kz, info@kamld.kz
skype: medmedia.kz

Отпечатано в типографии
ТОО "ПК Муравей"
Адрес: ул. Толе би, 304, оф. 301
тел.: +7 (727) 238 14 28, 238 14 29
www.muravei.kz

Тираж: 500 экз.

Журнал «Лабораторная медицина» распространяется по подписке, на открытых площадках общественно значимых мероприятий и в медицинских учреждениях.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Перекисное окисление липидов и деградация малонового диальдегида у детей с церебральным параличом 4
А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, М.А. Абдинасыр, П.А. Мусабаева, Р.С. Юсупова, Е.Н. Алдабергенов, С.К. Торыбаева

Lipid peroxidation and degradation of malondialdehyde In children with cerebral palsy
A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, M.A. Abdinasyr, P.A. Mussabayeva, R.S.Yussupova, E.N. Aldabergenov, S.K. Torybaeva

Қазақстан республикасының зертханалық қызметін жетілдіру моделдері 9
Г.Е. Аскарова

Model transformation laboratory service of the Republic of Kazakhstan
G.E. Askarov

Postprandial hyperglycemia in the prevention of vascular complications in children with type 1 diabetes mellitus 14
N. Bekenov, P. Kaltenova, A. Duysenbaeva

Постпрандиальная гипергликемия в профилактике сосудистых осложнений при сахарном диабете 1 типа у детей
Н. Бекенов, П. Калменова, А. Дуйсенбаева

Особенности клинических и лабораторных показателей менингококкового менингита 18
Л.Т. Ералиева, А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, З.М. Жанен, З.А. Неметова, Д.Т. Жандильдина

Special features of meningococcal meningitis clinical and laboratory parameters
L.T. Yeraliyeva, A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, Z.M. Janen, Z.A. Nemetova, D.T. Zhandildina

Исследование полиморфизма генов фолатного цикла у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности 24
А.М. Калимагамбетов, А.Х. Ерденова, Н.К. Дегемерзанова, З.Б. Ракишева, Ш.А. Бейсембаева, М.И. Валяева, С.Б. Даулетбаева

Stydying of the polymorphism of the folate cycle genes in kazakh woman pregnancy complications
A.M. Kalimagambeto, A.H. Erdenova, N.K. Degemerzanova, Z.B. Rakisheva, A.Sh. Beysembaev, M.I .Valyaeva, S.B. Dauletbaeva

Молекулярно-генетическая диагностика при мужском бесплодии 30
З.Б. Ракишева, Н.К. Дегемерзанова, А.Х. Ерденова, М.В. Соломадин

Molecular genetics diagnosis in male infertility
Z. B. Rakisheva, N. To.Daemarteba, Erdenova A. H., M. V. Solomatin

Карнозин и его биомедицинское значение 34
Н.Р. Аблаев

Carnosine and its biomedical value
N.R. Ablayev

Медицина 5 п и лабораторная медицина как основа новой системы здравоохранения 41
С.Н. Щербо, Д.С. Щербо

Medicine 5 P and laboratory medicine as a basis the new health care system
S.N. Scherbo, D.S. Scherbo

Serum hyaluronic acid as a test for liver fibrosis assessment in chronic liver diseases 48
Jérôme Guéchot, Pharm D, PhD

Концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке в качестве анализа для обследования фиброза печени при хронических заболеваниях печени
Жером Гешо, доктор фармацевтических наук, PhD

БИОМЕДИЦИНА

Взаимодействие miRNA с mRNA генов, участвующих в циркадных ритмах человека 52
А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева

Interaction between miRNAs and the mRNAs of genes involved in human circadian rhythms
A.T. Ivashchenko, R.Y. Niyazova, A.A. Akimniyazova, S.A. Atambaeva

Биофотоника в нейронных сетях 59
И.С. Блохин, М.И. Касымбаев, А. Татенов, С. Тулеуханов

Biophotonics in neural networks
I.S. Blokhin, M.I. Kasymbaev, A. Tatin, S. Tuleuhanov

Современные аспекты хрономедицины 62
С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, М.С. Кулбаева, Е.В. Швецова, Э.А. Калиев

Modern aspects chronomedicine
S.T. Tleuhanov, N.T. Ablayhanova, M.S. Kulbaev, E.V. Shvetsova, E.A. Kaliev

Электроферментативная аналитическая система для скрининга биологически активных веществ 67
Ю.А. Шаповалов, С.Т. Тулеуханов, Е.В. Швецова, Г.Д. Ткачева

Elektrofermentativnaya analytical system for screening biologically active substances
Y.A. Shapovalov, S.T. Tuleuhanov, E.V. Shvetsova, G.D. Tkacheva

Создание клинической базы в рамках медико-биологического кластера КазНУ им. аль-Фараби 72
Э.А. Калиев, Е.А. Ан

The development of a clinical site within the medical-biological cluster of the al-farabi kazakh national university
E.A. Kaliev, E.A.An

ЦИТОЛОГИЯ

Цитологические особенности изменений ретинобластомы в процессе лечения 76
Д.Б. Абдрахимова, А.С. Аубакирова

Cytological features of retinoblastoma changes during treatment
D.B. Abdrakhimova, A.S. Aubakirova

Возможности цитологического метода в дифференциальной диагностике злокачественных мезотелиом 81
Ж.Б. Елеубаева, А.И. Шибанова, Б.Д. Алибеков

Features of the cytologic method in the differential diagnosis of malignant mesothelioma
Zh.B. Yelubayeva, A.I. Shibanov, B.D. Alibekov

МИКРОБИОЛОГИЯ

Современные методы диагностики инфекции Helicobacter pylori 85
Х.Т. Исламова

Modern methods of diagnosis of an infection of Helicobacter pylori
H.T. Islamova

Астана қ. №1 қалалық ауруханасының хирургиялық салалар бөлімшелеріндегі іріңді-қабыну ауруларының этиологиялық құрылымы 90
Н.В. Калина, С.К. Бисимбаева, Г.Д. Асемова, А.М. Калин

Etiological structure of purulent-inflammatory diseases in the surgical departments of the city hospital №1 in Astana
N.V. Kalina, S.K. Bissimbaeva, G.D. Assemova, A.M. Kalin

Правила микробиологического исследования спинномозговой жидкости 93
Д.Ч. Уразбаева, Н.В. Калина, С.К. Бисимбаева, Г.А. Тусупбекова

The rules of the microbiological examination of cerebrospinal fluid
D.CH. Urazbaeva, N.V. Kalina, S.K. Bisimbaeva, G.A.Tusupbekova

СУДЕБНАЯ МЕДИЦИНА

Анализ экспертной деятельности Алматинского филиала «Центра судебной медицины» Министерства Юстиции Республики Казахстан за 2015 г 96
А.Ш. Айдаркулов

The analysis of the expert activity of the Almaty branch of "Center of forensic Medicine" of the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan for 2015
A.Ş. Aidarkulov

Патологические изменения волос в практике судебно-медицинских экспертиз 102
Е.Б. Измайлова

Medicolegal value of pathological hair alterations
E.B. Izmailova

Болезнь Гоше в практике судебно-медицинского эксперта-гистолога 106
А.А. Джардемов, Т.А. Халимназаров, С.А. Сатмурзаев, Н.М. Ережепов

Gaucher disease in the practice of forensic medical expert histologist
A.A. Dzhardemov, T.A. Halimnazarov, S.A.Satmurzaev, N.M. Erezhepov

Проблемные вопросы кадрового обеспечения лабораторных подразделений Алматинского филиала Центра судебной медицины 109
Р.М. Хасанов, А.А. Джардемов, Д.Ч. Уразбаева, Г.А. Тусупбекова

Problematic issues of staffing of the laboratory divisions of the Almaty Branch of the centre of forensic medicine
R.M. Khasanov, A.A. Dzhardemov, D.CH. Urazbayeva, G.A. Tusupbekova

Эффективность, преимущества и особенности применения теста "Seratec hem direct" с целью установления гемоглобина человека 114
Н.П. Данилова

Effectiveness, advantages and features of application of the test "Hem seratec direct" for establishing of human hemoglobin
N.P. Danilova

УДК 617.7-006.487

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ДЕГРАДАЦИЯ МАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, М.А. Абдинасыр, П.А. Мусабаева, Р.С. Юсупова, Е.Н. Алдабергенов, С.К. Торыбаева
Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Нарушение мозгового кровообращения у новорожденных детей является одним из ведущих факторов патогенеза детских церебральных параличей. Установлено, что у детей 3-6 лет со спастической диплегией обнаружены те же изменения перекисных процессов, которые имеют место и у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС. Включение альдостерона в патогенез ДЦП, видимо, способствует, его хронизации и приводит к усугублению проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома, который, в свою очередь, способствует дальнейшему развитию атрофических процессов в мозг. Корреляционный анализ выявил значительные нарушения во внутренних взаимосвязях процессов ПОЛ, что свидетельствует об их серьезной разбалансировке.

Ключевые слова: церебральный паралич, перекисное окисление липидов, альдостерон, гипоксия, дети.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одним из главных механизмов участвующих в изменении скорости метаболических процессов в мембранах клеток является перекисное окисление липидов (ПОЛ). Практически любое заболевание сопровождается изменением регуляцией перекисного окисления липидов, нарушением структуры и липидных слоев клеточной мембраны. Церебральные параличи не являются исключением[1,4]. Выявленные минимальные церебральные нарушения требуют неотложного устранения, поскольку в следующем возрастном периоде эти отклонения могут стать необратимыми. Ранняя диагностика гипоксии должна осуществляться на мембранном уровне, что требует внедрения в практику скрининг-программ с использованием малых объемов исследуемого материала [2,6]. Особую важность представляют изучение и коррекция изменений мембранных нарушений у плода и новорожденного с гипоксией, так как, согласно современным представлениям, при гипоксии в патологический процесс вовлекается целый ряд органов и систем, нарушаются обменные процессы в организме. Возникающие явления гипоксии и метаболические сдвиги тесным образом связаны с нарушением структурно-функциональной организации клеточных мембран, которые обусловливают тяжесть патологического процесса, его течение и исход [3,4,7,10].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить изменения процессов ПОЛ и определение их патогенетической роли нескольких групп детей с церебральными параличами в зимне-весенний период.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе определяли альдостерон в плазме крови радиоиммунным методом с применением наборов фирмы CIS (Франция) и регистрацией на счетчике МАРК III (США). Кроме того, определяли способность белков в плазме крови связывать альдостерон. Помимо параметров, характеризующих интенсивность ПОЛ, изучены и содержание в плазме крови альдостерона - одного из главных регуляторов водно-электролитного обмена и артериального давления (АД).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Нарушение мозгового кровообращения у новорожденных детей является одним из ведущих факторов патогенеза детских церебральных параличей. Это хроническое заболевание, характеризующееся нарушениями функций и движения, обусловленными органическими поражениями головного мозга и вызывающими двигательную и речевую и психическую инвалидность [10]. Возникающие в пре- и постнатальном развитии существенные изменения в мозге при гипоксически-травматической энцефалопатии (задержки развития мозга, сложные структурные изменения) приводят к постнатальному дизонтогенезу, нарушения процессами миелинизации нервных волокон [8]. Поражения при

ДЦП нередко сопровождаются гипертензионно-гидроцефальным синдромом, повышением внутричерепного давления, а также изменениями центральной и периферической гемодинамики.

Обследовано 76 детей с ДЦП в возрасте от 3-6лет.

В клиническом отношении больные представляли единую группу со спастической диплегией и задержкой психомоторного развития средней тяжести. Почти все дети отставали в физическом развитии. Масса тела в среднем была на 4-5кг меньше возрастной нормы. Обследование детей проводилось на фоне терапии: витамин B_{12}, B_6, дибазон, цитраль.

У подавляющего большинства обследованных детей обнаружены различные нарушения деятельности сердечно-сосудисой системы. У 70% из них повышено АД, особенно минимальные, на фоне увеличения частоты сердечных сокращений. Обнаружено повышение сердечного тонуса, нарушение кровонаполнения мозга, что в 80%случаев сопровождалось внутричерепной гипертензией.

На рисунке видно, что гемолиз эритроцитов после инкубации у детей ЦП (n=41) несколько ниже, чем у детей контрольной группы, прирост гемолиза за за инкубационный период был также ниже (64%, вместо 80%). У них было достоверно выше содержание МДА, как до, так и после инкубации и значительным повышением МДА/ПГ. Это свидетельствует о разбалансировке процессов ПОЛ и о возможном снижении его скорости. Интенсивность деградации у детей с ЦП снижено, достоверно ниже было соотношение Д /МДА и деформацией индекс эритроцитов, что также позволяет предположить снижение интенсивности ПОЛ, возможно, за счет задержки МДА в эритроцитах. При этом МДА в основном находился в связанном состоянии, а соотношение свободного МДА/связанного МДА было значительно ниже, чем в контроле. Уменьшение содержания свободного МДА без повышения его деградации также указывает на снижение процессов интенсивности ПОЛ.

У детей с церебральным параличом обнаружено и достоверное увеличение витамина Е в плазме крови (соответственно 35,8±3,26 и 25,6±2,36 ммоль/л, P<0,025). Также как и у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС, у них наблюдается атипичная реакция IN VITRO на введение пробы эритроцитов $\acute{\alpha}$-токоферола: витамин Е, приводил к достоверному увеличению степени гемолиза эритроцитов (с 2,22 ±0,25 до 3,3±0,30%, P<0,05), когда как у здоровых детей изменение данного параметра при добавлении в пробу витамина Е не было.

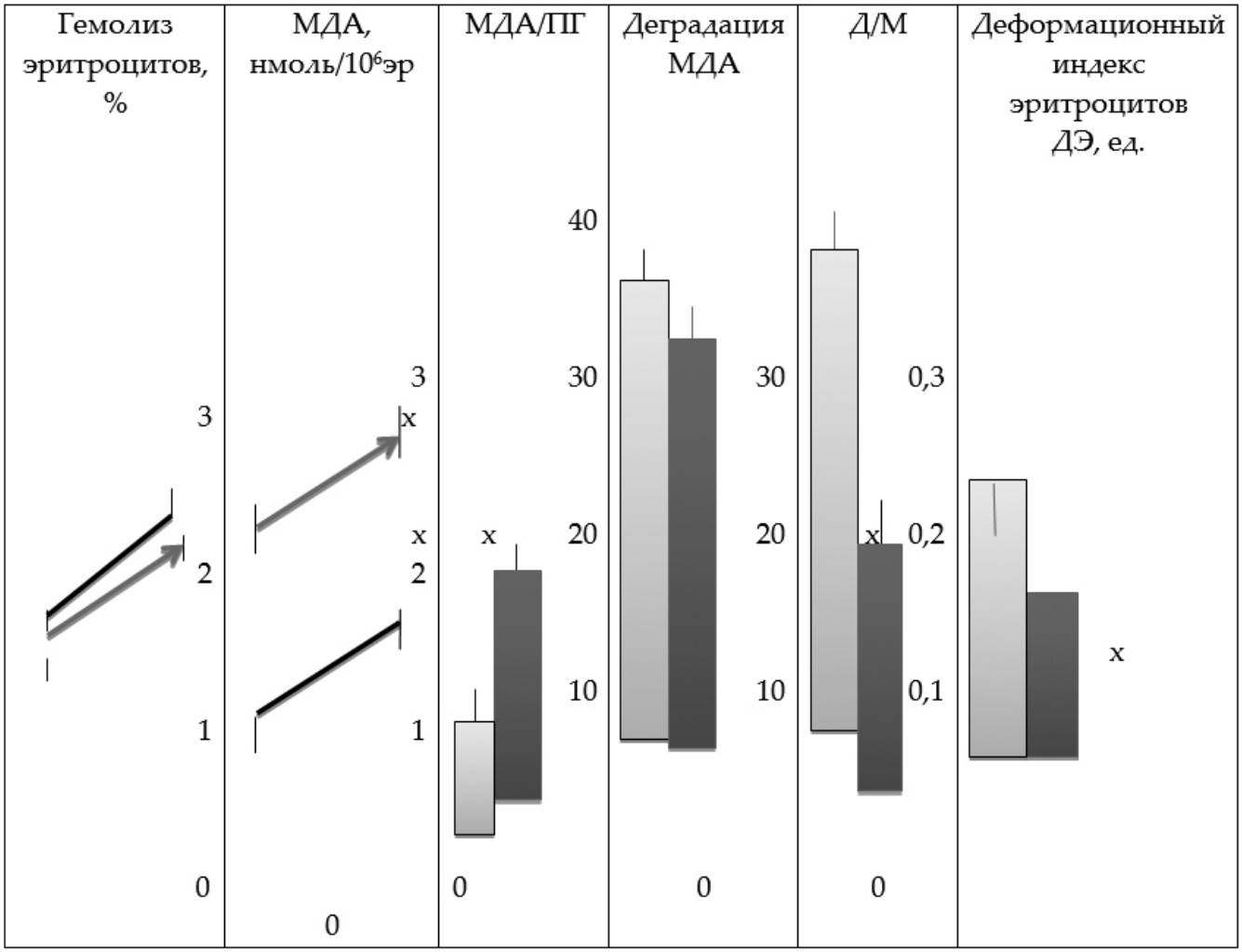


Рисунок 1- Показатель перекисного окисления липидов у детей с церебральным параличом

Результаты исследования показали, что содержание основных фракций жирных кислот в эритроцитах у больных детей снижено, а содержание ненасыщенных повышено, особенно арахидоновой, что может быть следствием уменьшенного его переокисления в организме.

Можно заметить, что изменение перекисных процессов у детей с церебральными параличами, похоже на те, которые мы обнаружили и у доношенных и недоношенных детей с перинатальными поражениями ЦНС, у детей с ГБН. Возможно именно эти изменения на уровне клеточной мембраны, которые часто не корригируются в раннем неонатальном периоде и является одним из патогенетических факторов, способствующих развитию ДЦП.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, которые обнаружили у детей, с постгипоксической энцефалопатией в период хронизации увеличения содержания ά-токоферола, уменьшение фосфолипазной активности, увеличение механической устойчивости эритроцитов.

Однако, следует отметить, что не у всех детей с ЦП были найдены подобные нарушения. Всю группу(141 ребенок) можно было разделить на 2 подгруппы: I – с меньшими (n=16) и II – с более резкими (n=25) нарушениями ПОЛ. Анализ полученных данных показал, что, даже у детей первой группы были обнаружены достоверные снижения соотношения Д/МДА и уменьшение деформационного индекса эритроцитов. При введении в пробу эритроцитов витаминов Е значительное повышение гемолиза (на 382%) наблюдалось лишь у детей, у которых было увеличено содержание витамина Е в плазме крови, тогда как у детей первой группы, у которых содержание витамина Е, было в пределах нормы, он не приводил к нарушению мембран эритроцитов (увеличение гемолиза было всего 37%). Повышение концентрации витамина Е в плазме крови и та же реакция клеток красной крови на его введение IN VITRO обнаружены и у недоношенных детей с внутриутробной гипотрофией и разными проявлениями поражениями ЦНС.

У детей с ДЦП был изучен и метаболизм альдостерона, который, как известно, тесно связан с натриевым обменом и уровнем АД, поскольку у большинства детей имел место гипертензивный синдром.

При исследовании содержания альдостерона и способности белков плазмы крови связывать его (n=35) обнаружено достоверное увеличение его концентрации в плазме крови и значительное повышение его связывания с глобулинами плазмы крови. При этом в первой подгруппе детей с меньшими проявлениями гидроцефально-гипертензионного синдрома не отмечалось увеличение содержания альдостерона у детей, тогда как во второй подгруппе это увеличение было существенным. Тем не менее, значительное повышение способности белков плазмы крови к связыванию альдостерона отмечалось в обеих подгруппах детей с церебральными параличами.

Следует отметить аналогию нарушения метаболизма МДА и альдостерона у детей с церебральными параличами у детей: повышение их количества в большей степени зависит не от увеличения их синтеза, а от снижения скорости их метаболизма и повышения их связывания. Можно полагать, что у таких детей снижены процессы разрушения и выхода из организма метаболитов, которые «засоряют» клетки и ткани, что, возможно, является фактором благоприятствующем хронизации заболевания. Не исключено, что обнаруженное увеличение содержания витамина Е в плазме крови также связано с уменьшенным его метаболизмом, если учесть, что функциональное состояние в печени, где происходит метаболизм ά-токоферола, нарушено у детей с церебральными параличами (2).

Также как и у новорожденных с перинатальными повреждениями ЦНС, у детей с ЦП отсутствовали корреляционные связи между содержанием МА и интенсивностью его деградаций (r= -0.08), тогда как у здоровых детей того же возраста эта связь была достоверной (r= +0.56, P<0.05). Не было выявлено корреляционной зависимости между соотношениями МДА/ПГ и соотношением Д/ПГ(r= 0.18),тогда как в норме она была существенной (r= -0.74, P<0.05). Нет связи и между содержанием МДА после инкубации и степенью гемолиза эритроцитов после инкубации, что видимо, способствует изменениям соотношения МДА/ПГ.

ВЫВОДЫ

Установлено, что у детей 3-6лет со спастической диплегией обнаружены те же изменения перекисных процессов, которые имеют место и у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС. Включение альдостерона в патогенез ДЦП, видимо, способствует, его хронизации и приводит к усугублению проявления гипертензионно-гидроцефального синдрома, который, в свою очередь, способствует дальнейшему развитию атрофических процессов в мозг. Корреляционный анализ выявил значительные нарушения во внутренних взаимосвязях процессов ПОЛ, что свидетельствует об их серьезной разбалансировке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барабой В.А., Брехман И.И. и др. Перекисное окисление и стресс. - СПб., - 2006. - 148 с.
2. Васильева Е.М., Баканов М.И., Поддубная А.Е., Шор Т.А. Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей // Клиническая лабораторная диагностика. –2005. – № 2. – С. 8-12.
3. Воробьева Е.А., Долотова Н.В., Кочерова О.Ю. Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности у детей раннего возраста с задержкой нервно-психического развития и перинатальными поражениями Цнс в анамнезе;; Вестник Новых Медицинских Технологий – 2011 – Т. XVIII, № 1 – С. 49
4. Добрянский Д.А. Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и легочное поражение у новорожденных детей // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 6. – С. 15–21.
5. Курашвили Л.В., Васильков В.Г. Липидный обмен при неотложных состояниях. - Пенза. – 2003 - 198 с.
6. Майкотова А.М., Есенжанова, Г.М., Нуркеримова А.К., Тундыбаева М.К. Липидный состав крови и содержание продуктов их окислительной модификации у больных артериальной гипертонией с цереброваскулярным поражением. Нейрохирургия и неврология Казахстана - №3 (20), - 2010, - 13 с.
7. Серикова И.Ю., Шумахер Г.И. Иммунобиохимические маркеры поражения нервной системы у подростков с Отдаленными Последствиями Перинатальной Патологии ЦНС, № 2 - 2014 Г. 14.00.00 Медицинские Науки.
8. Садыкова Н.Ф., Саргожаев К.К. Результаты анкетного опроса рожениц детей с гипоксически-ишемическими поражениями головного мозга, Нейрохирургия и неврология Казахстана №3 (20). – 2010. – С.17.
9. Широкова О.С. Состояние здоровья детей с перинатальными поражениями ЦНС и задержкой нервно-психического развития, воспитывающихся в семье и домах ребенка: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. – Иваново, – 2008. – 22 с.
10. Derek S. Wheeler,Hector R. Wong,Thomas P. Shanley «Pediatric Critical Care Medicine: Basic Science And Clinical Evidence», 2007
11. Vasil'eva E.M. M I Bakanov A E Poddubnaia T A Shor «Lipid peroxidation in neurological pathology in children". klinicheskaia laboratornaia diagnostika · march 2005 with 1 read source: pubmed
12. Kostolanská J1, Jakus V, Barák L. «Glycation and lipid peroxidation in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with and without diabetic complications.» J Pediatr Endocrinol Metab. 2009 Jul;22(7):635-43.
13. Lee W. Jennifer Future applications of antioxidants in premature infants // Curr. Opin. Pediatr. Author manuscript. – 2011. – № 23 (2). – P. 161–166.

REFERENCES

1. Baraboy V.A., Brehman I.I. i dr. Perekisnoe okislenie i stress. - SPb., - 2006. - 148 s.
2. Vasileva E.M., Bakanov M.I., Poddubnaya A.E., Shor T.A. Perekisnoe okislenie lipidov pri nevrologicheskoy patologii u detey // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. –2005. – # 2. – S. 8-12.
3. Vorobeva E.A., Dolotova N.V., Kocherova O.Yu. Osobennosti perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy aktivnosti u detey rannego vozrasta s zaderzhkoy nervno-psihicheskogo razvitiya i perinatalnyimi porazheniyami Tsns v anamneze;; Vestnik Novyih Meditsinskih Tehnologiy – 2011 – T. HVIII, # 1 – S. 49
4. Dobryanskiy D.A. Perekisnoe okislenie lipidov, antioksidantnaya zaschita i legochnoe porazhenie u novorozhdennyih detey // Akusherstvo i ginekologiya. – 2000. – # 6. – S. 15–21.
5. Kurashvili L.V., Vasilkov V.G. Lipidnyiy obmen pri neotlozhnyih sostoyaniyah. - Penza. – 2003 - 198 s.
6. Maykotova A.M., Esenzhanova, G.M., Nurkerimova A.K., Tundyibaeva M.K. Lipidnyiy sostav krovi i soderzhanie produktov ih okislitelnoy modifikatsii u bolnyih arterialnoy gipertoniey s tserebrovaskulyarnyim porazheniem. Neyrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana - #3 (20), - 2010, - 13 s.
7. Serikova I.Yu., Shumaher G.I. Immunobiohimicheskie markeryi porazheniya nervnoy sistemyi u podrostkov s Otdalennyimi Posledstviyami Perinatalnoy Patologii TsNS, # 2 - 2014 G. 14.00.00 Meditsinskie Nauki.
8. Sadyikova N.F., Sargozhaev K.K. Rezultatyi anketnogo oprosa rozhenits detey s gipoksicheski-ishemicheskimi porazheniyami golovnogo mozga, Neyrohirurgiya i nevrologiya Kazahstana #3 (20). – 2010. – S.17.
9. Shirokova O.S. Sostoyanie zdorovya detey s perinatalnyimi porazheniyami TsNS i zaderzhkoy nervno-psihicheskogo razvitiya, vospityivayuschihsya v seme i domah rebenka: Avtoref. diss. … kand. med. nauk. – Ivanovo, – 2008. – 22 s.
10. Derek S. Wheeler,Hector R. Wong,Thomas P. Shanley «Pediatric Critical Care Medicine: Basic Science And Clinical Evidence», 2007
11. Vasil'eva E.M. M I Bakanov A E Poddubnaia T A Shor «Lipid peroxidation in neurological pathology in children". klinicheskaia laboratornaia diagnostika • march 2005

ТҮЙІНДЕМЕ

ЦЕРЕБРАЛЬДЫ САЛ АУРЫ БАР БАЛАЛАРДАҒЫ ЛИПИДТЕРДІҢ АСҚЫН ТОТЫҒУЫ ЖӘНЕ МАЛОН ДИАЛЬДЕГИДІНІҢ ДЕГРАДАЦИЯСЫ

А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, М.А. Абдинасыр, П.А. Мусабаева, Р.С. Юсупова, Е.Н. Алдабергенов, С.К. Торыбаева
С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті
Қазақстан, Алматы

Жаңа туған балалардағы бас миы қан айналысының бұзылуы балалардың церебральды сал ауры патогенезінің жетекші факторларының бірі болып табылады. Спастикалық диплегиясы бар 3-6 жастағы балаларда Орталық жүйке жүйесінің перинатальды зақымдануы бар жаңа туған балаларда болатын асқын тотығу үрдістер өзгерістері табылғаны анықталды табылды. Балалардың церебральды сал ауры патогенезіне альдостеронды қосу, шамасы, оның хронизациясына ықпал етеді және гипертензиялық-гидроцефальдық синдром көрінісінің күшеюіне әкеледі, ал ол, өз кезегінде, мидағы атрофиялық үрдістердің әрі қарай дамуына мүмкіндік береді. Корреляциялық талдау липидтердің асқын тотығуы үрдістерінің ішкі өзара байланыстарындағы елеулі бұзылыстарды анықтады, бұл олардың тепе-теңдігінің ауыр бұзылысын дәлелдейді.

Түйін сөздер: *церебральды сал ауруы, липидтердің асқын тотығуы, альдостерон, гипоксия, балалар.*

SUMMARY

LIPID PEROXIDATION AND DEGRADATION OF MALONDIALDEHYDE IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, M.A. Abdinasyr, P.A. Mussabayeva, R.S.Yussupova, E.N. Aldabergenov, S.K. Torybaeva
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
Kazakhstan, Almaty

The cerebral circulation disorder in newborns is one of the major factors in the pathogenesis of cerebral palsy. It was found that 3 to 6 years old children with Erb-Charcot disease have the same changes in peroxide processes, which take place in newborns with perinatal damage of the central nervous system. Inclusion of aldosterone into the pathogenesis of cerebral palsy, apparently, contributes to its chronization, and leads to aggravation of the hypertensive-hydrocephalic syndrome evidences, which, in turn, contributes to further development of atrophic processes in the brain. The correlation analysis has revealed considerable disorders in internal correlations of lipid peroxidation processes, which shows their severe disbalance.

Key words: *cerebral palsy, lipid peroxidation, aldosterone, hypoxia, children.*

ӘӨЖ 616.17

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ЗЕРТХАНАЛЫҚ ҚЫЗМЕТІН ЖЕТІЛДІРУ МОДЕЛДЕРІ

Г.Е. Аскарова
С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті
Қазақстан, Алматы

АНДАТПА

Соңғы жылдары Қазақстанда сапа менеджмент жүйесін ендіруге үлкен көңіл бөлінуінде. Лабораториялық зерттеулерді стандарттау форматында, қызметкерлердің қауіпсіздігін және аналитикалық дәйектілікпен қамтамасыз етуде озық лабораторияларды ҚР ИСО 15189 – 2008 «Медициналық лабораториялар. Сапа мен құзыреттілігіне арнайы талаптары» Мемлекеттік стандартын сақтауға бағыттау қажет.

Лабораториялық зерттеулердің сапасын сырттай және іштей бақылау жүйесі сапалы көрсетілетін медициналық көмектің ажырамас бөлігі болып табылады.

Түйін сөздер: клиникалық лабораториялық диагностика, ИСО стандарт, бақылау сапасы.

Ел басы Н.А. Назарбаев «Жаңа әлемдегі жаңа Қазақстан» атты өз жолдауында мемлекетіміздің дамуының жаңа деңгейінде мемлекеттік саясаттың негізгі бағыты ретінде медициналық қызметтің сапасын жақсарту және денсаулық сақтау жүйесінде жоғарғы технологияны дамыту. Медициналық қызметтің сапасы кешенді түсінік болып табылады, және көптеген себептерге тәуелді болады, атап айтқанда медициналық ұйымдарды материалды-техникалық жабдықтау, біліктілік деңгейі, мамандардың біліктілігін арттыруға мотивациясын жігерлендіру.

«Саламатты Қазақстан» мемлекеттік бағдарламасының қисынды жалғасы ретінде 2016-2020 жылдарға «Денсаулық» мемлекеттік бағдарламасы биылғы жылы жүзеге асырылып отыр. Денсаулық сақтау саласының маңызды бағыттарының бірі – медициналық –санитариялық алғашқы көмекті дамыту болып табылады. Атап айтқанда өңіріне және тұрғылықты жеріне қарамастан МСАК қолжетімділігі мен сапасын қамту. Ынталандыруды күшейтіп, өңірлер және амбулаториялық-емханалық және стационарлық қызметтер арасында мамандар бөлудегі теңсіздіктерді жоюды қолға алып отыр. Негізгі бағыт ретінде сырқаттанушылықтын басқару жүйесін енгізу, аурудын алдын алу, ерте анықтау яғни дұрыс диагностика жүргізу, және емдеуді қарастыратын медициналық көмек көрсетудің бірегей жүйесін енгізу болып отыр [2].

Қазіргі таңда зертханалық диагностиканың дамуы бір орында тұрмайды, және заманауи зертханалық тесттер өте жақсы реагентті базаға, жоғарғы нақтылыққа, және арнайылыққа ие болып табылады. Көптеген ірі зертханалар сапалық бақылау бағдарламасын ұстану үшін аса көп мөлшерде қаражаттарын жұмсайды, дегенмен клиникалық дәрігерлердің бұрынғыдай кез келген жағдайда зерттеудің сапасына көңілдері толмайды.

Науқасты әр түрлі зертханаларға жібере береміз бе және қандай зерттеу нәтижесі сенімді болып келеді? Неліктен осылай болып жатыр?

Қазақстандағы клиникалық зертханалық диагностика бүгінде бірқатар өзгертулер мен толықтырулар талап етіп отыр. Максимальді мүмкін болатын экономикалық шығынды есепке ала отырып клинико-диагностикалық зертханаларды қайта жабдықтау арқылы, сондай ак бір уақытта диагностикалық тиімділігін жоғарылата келе оның жеке бөлімдерін қайта ұйымдастырып, жеткілікті корректирлеу жүргізу қажет.

Клиникалық зертханалық диагностика қызметінің жалпы медициналық маңыздылығын барлық деңгейде медициналық көмектің сапасын арттыру мақсатында және оның әр түрлі формаларында 2012-2015 жылдарға ҚР клиникалық зертханалық диагностика қызметінің дамуы Концепциясы қабылданған болатын.

Концепция еліміздегі клиникалық зертханалық диагностикасын қайта ұйымдастыруда Республикалық және аймақтық бағдарламалардың орындалуының негізі болып табылады.

Клиникалық зертханалық диагностика – бұл медициналық мамандық, яғни мамандардың негізгі қызметі клиникалық зертханалық зерттеулер, демек науқастардың биоматериал үлгілерінің құрамын зерттеу, негізгі мақсаты мүшелердің, тіндердің, ағза жүйесінің қызметіне және жағдайына әсер етіп, болжама патологияда зақымдауы мүмкін эндогенді немесе экзогенді компоненттерін табу/өлшеу.

Клиникалық зертханалық диагностика маман-

дарының тәжірибелік қызметінің сферасы клиникалық зертханалық зерттеулер болып табылады, клиникалық диагностикалық зертхана немесе клиникалық зертханалық диагностика бөлімдері деп аталатын медициналық мекеменің бөлімінде орындалады, денсаулық жағдайын бағалауда науқасқа медициналық көмекке қажет, ауру диагнозын қоюда, емдеу шараларының нәтижесін бақылауда, аурудың нәтижесін болжауда және өмір сапасына өз уақытында және аналитикалық тиімді толық зертханалық ақпаратпен қамтамасыз ету негізгі мақсаты болып табылады.

ҚР денсаулық сақтау министрлігінде 224 диагностикалық зертхана жұмыс жасайды, оның ішінде клиникалық диагностикалық зертхана (КДЗ) 1848, арнайы : бактериологиялық – 147, серологиялықа – 64, биохимикалық – 113, цитологиялық – 40, коагулологиялық – 28, радиоизотопты диагностика – 12, олардың ішінде орталықтандырылған – 6 зертхана.

Ірі зертханалардың ауруханалық ұйымдастырылуы бар. Денсаулық сақтау министрлік жүйесінде - 833. Ірі зертханалық бөлімдерде жалпы типті клиникалық диагностикалық орталық қарастырылған, және ЖИТС, мерез, вирусты гепатиттер диагностикасы бойынша. 7,9% туберкулезді шипажайларда , 15,2 % учаскелік ауруханаларда клиникалық диагностикалық зертханалар жоқтың қасы. Сонымен қатар 467 ауруханада және 21,1% құрайтын басқа мекемелерде штаттық кестегет сәйкес уклиникалық зертханалық диагностика дәрігер лауазымы жоқ. Олар кішкене зертханамен бір фельдшер-зертханашыға қарап отыр.

Зертхананың қажеттілігіне және мүмкіншілігіне байланысты қызметті материалдық техникалық жабдықтау жүзеге асып отыр. Соңғы жылдары зертханалық қызмет қолмен жасау әдісінен автоматтандыру және жартылай автоматтандыру көшіп отыр. Бұл өз алдына зерттеулер стандартизациясына және зертханалық шаралардың сапасына әсер ететін адамдық фактордың жойылуына әкеліп отыр.

ҚР денсаулық сақтау жүйесінің амбулаторлық емханаларда 100 реттік қабылдауға 120 зертханалық талдау жүргізіледі екен, 1 стационардағы науқасқа 42 жуық талдау жасалынады. Әр жылы зерттеулер 1,5% артып келеді.

Концепция орындалуының негізгі қағидаларының бірі:

- ҚР мемлекеттік стандартына сәйкес зертханалық зерттеулерді стандарттау –медициналық зертханалар ISO 15189-2008. Стандартталған құрылғылар негізінде әдістерді және қорытындыларды қалыптастыру сабақтастығы технологиясы . Клиникалық диагностикалық зертханаларды аттестациялау негізінде зерттеулердің стандартты орындауын бағалау . Стандарт талаптардың кешені, және ол клиникаға клиникалық зертханалық зерттеулердің сапасымен қамтамасыз етеді, және нақты деңгейді анықтап, бұдан төмен клиникалық диагностикалық зертханалар жұмыс істеуге мүмкіндігі жоқ;

- стандарт жүйесінің талаптарын орындауда және құрастыру негізінде клиникалық зертханалық зерттеулердің сапасын жалпы басқару, зертханалық зерттеулердің барлық мүмкін болатын сапасын регламенттейтін және зертханалық зерттеуді жүргізудің барлық кезеңін яғни науқасты дайындаудан, клиникалық маманның биоматериал үлгісін алуы, және зерттеу нәтижесін беру уақыты аналитикалық шараларды орындау кезеңіне дейін талап деңгейін анықтайды, зертханалық зерттеулердің барлық түрлеріне міндетті түрде зертхана ішілік бақылау жүргізу, және сыртқы сапаны бақылау бағдарламасына қатысу [18].

Зертханалық зерттеудің сапа стандарты талдау нәтижесінің нақтылығына көз жеткізу үшін, науқастың, клиникалық дәрігердің және жалпы халықтың зертханалық зерттеу маңыздылығына сенімділігін арттыруда қажет [19].

Алматы қаласының көптеген клиникалық ауруханаларының зертханаларында күнделікті зертхана ішілік сапа бақылауы жүргізіледі. Бұл зертхана зерттеулерінің нәтижесінің нақтылығын көрсетеді. Алайда 87,5 % респонденттер сапа бақылауы жүргізілуі бойынша біліктілік арттыру курсын оқығылары келген, бірақ 54,5 % сапа бақылауы бойынша біліктілік арттыру курсын қайда өтулерін білмейді. Нәтижелер сапа бақылауы бойынша жиі семинарлар мен курстар жүргізу керектігін көрсетіп отыр. 89 % жауап берушілер клиникалық диагностикалық зертхананың жұмысын регламенттейтін негізгі нормативті құжаттарды білмейді. Бұл клиникалық диагностикалық зертхана мамандарының әлсіз нормативтік базаларын көрсетеді және негізгі стандарт ҚР СТ ИСО 15189-2008 «Медициналық зертханалар- сапаға және компетенттілікке негізгі талаптар» зертхана қызметкерлері сапа стандартына сәйкес пре-аналитикалық кезеңнен пост-аналитикалық кезеңге дейін зерттеу жүргізе алмайды [19].

Қазақстан Республикасының 2016-2020 жылдарға «Денсаулық» атты денсаулық сақтауды дамыту туралы мемлекеттік бағдарламасының негізгі мақсаты ретінде тұрғындардың қажеттілігіне бағытталған денсаулық сақтаудың кешенді жүйесі негізінде алғашқы медициналық санитарлық көмек деңгейінде медициналық қызметтің сапасын, толықтылығын және қолжетімділікпен қамтамасыз ету болып отыр. Алғашқы медициналық көмек көрсетудің негізгі кезеңі өз уақытында және толық диагностика жүргізу болып табылады. Мамандардың көзқарасы бойынша диагностикалық зерттеулер құрылымында қазіргі заманда зертханалық қызмет, саны бойынша және талдаулардың нәтижесінің клиникалық маңыздылығы бойынша үлкен роль атқарады [15].

Ал алғашқы медициналық санитарлық көмек деңгейінде амбулаториялар мен емханалардың жүргізген зертханалық зерттеулерінің халі қандай?

Зертханалық зерттеу нәтижесімен ауылдық елді мекендерден келген науқастар қалаға емделуге келіп қайта зертханалық зерттеуге биоматериал

тапсырып жататыны бәрімізге белгілі. Бұл мәселе қашанға дейін жалғаспақ? Неліктен әр түрлі зертханалардың зерттеу нәтижелері де әр түрлі?

Алғашқы медициналық санитарлық көмек деңгейінде зертханалық зерттеулердің сапасы төмендегілерге байланысты:

- Жоғарғы технологиялық құрылғыларды және тұтыну материалдарын қолдану;
- Мамандардың біліктілігі;
- Жаңа инновациялық зерттеу әдістерін енгізу;
- ИСО 15189-2008 стандартына сәйкес медициналық зертханаларды аккредитациялау;
- Зертханалық тәжірибеге зертханалық зерттеулердің сыртқы және ішкі сапа бақылауын енгізу;
- Жаңа нормативті-құқықтық актілерді құрастыру және енгізу.

Демек аса маңызды көңіл сапа бақылауында болмақ. Бұл мәселе бүкіл әлемде көтеріліп отыр.

ҚР ауылдық елді мекендерінің мәселелерінің өзектілігі төмендегідей себептерге байланысты:

- Жалпы санақта ауыл тұрғындарының үлес салмағының жоғарылығы, 46,3% құрайды;
- Медициналық тексерудің сапа деңгейі қалалық тексеруден төмен;
- Ауылдық денсаулық сақтау мекемелерінің құрылғылармен жабдықталуының төмендігі (57,5%);
- Ауыл тұрғындарының дәрігерлермен қамтамасыздығының төмендігі;
- Әкімшілік-аймақтық бөліну және кішігірім ауылды елді мекендердің көптігі [4].

Отандық және әлемдік тәжірибе бойынша клиникалық мәселелерді шешуде зертханалық ақпаратты қолданудың жоғарғы пайдалылығын көрсетіп отыр. Соңғы он жылдықта клиникалық диагностикалық зертханалық зерттеулердің саны артып отыр, және де одан ары жоғарыламақ.

Еліміздегі және денсаулық сақтау жүйесіндегі қиын экономикалық жағдай басқа елге қарағанда жоғары деңгейде материалдық ресурстарды тиімді қолдану қажеттілігін негіздеп отыр. Сонымен қатар қаражаттың үнемі жеткіліксіздігі бола тұра, науқасты емханада стационарға ауыстырғанда диагностикалық зерттеулерді қайта жүргізу, диагностикада және ем жүргізуде қымбат технологияны сенімсіз қолдану, ресурстық базаны тиімсіз қолдану орын алуда [15]. Шектелген ресурсты қолданудағы жобаны дұрыс таңдау барлық мүмкін болатын альтернативті ұқыпты талдау негізінде жүргізуге болады. Қазіргі уақытта медициналық көмектің сапасын бағалау мәселелеріне көп көңіл бөлініп отыр. БДҰ Еуропа аймақтық сапамен қамтамасыз ету бюросының жұмыс тобының ұсынысына сәйкес, сапа критериі төмендегідей көрсеткіштермен көрсетілген: профессионалдылық – емдеу-диагностикалық үрдіс технологиясын орындау; науқас үшін қауіп қатер; ресурсты қолдану тиімділігі; науқастың қанағаттануы.

Зертханада диагностикалық үрдістің сапасы екі негізгі фактормен қамтамасыз етуі мүмкін – жоғарғы технологиялық құрылғылар және білімді мамандар. Медициналық көмек көрсетудің біріншілік амбулаторлы-емханалық кезеңде зертханалық-диагностикалық қызметтің құрылымын және жұмыс көлемін оңалту талап етіледі, және бұл заманауи әлеуметтік экономикалық жағдайда перспективті бағыт болып табылады.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Указ Президента Республики Казахстан от 1 февраля 2010 года № 922 «О Стратегическом плане развития Республики Казахстан до 2020 года» Об утверждении Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан
«Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы
2. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулық» на 2016-2020 годы
3. Кодекс РК от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения»
4. Рысулы М. Модели медицинской лабораторной диагностики в Республике Казахстан: состояние и перспективы обеспечения ПМСП //Здоровье Казахстана, 2015, №9. URL: http: www.health-kz.cym/arhiv/zdk_01_22_2014/
9. Рысулы М. Резолюция региональной конференции КАМЛД Современные модели организации медицинской лабораторной диагностики и республике Казахстан//лабораторная медицина, 2014, №3. URL: http: labmed.kz
10. Постановление Правительства Республики Казахстан от 21 декабря 2011 года № 1566 Об утверждении Положения о деятельности организаций и (или) структурных подразделений организаций здравоохранения, осуществляющих лабораторную диагностику, а также объема и видов проводимых ими исследований
11. Кишкун А.А. Современные технологии повышения качества клинической лабораторной диагностики. – М.: РАМЛД, 2006. – 531 с.
12. Доклад гл. внештатного специалиста по лабораторной диагностике МЗ РК Абильдиновой Г.Ж. Состояние и перспективы развития лабораторной службы РК. Астана, 2012г www.myshared.ru/slide/60502.
13. Послание Президента РК Н.А. Назарбаева к народу Казахстана «Стратегия вхождения Казахстана в число 50-ти наиболее конкурентноспособных стран мира».
14. Акшалова Д.З. Стандартизация лечебно-диагностических процессов в здравоохранении Республики Казахстан. Вклад здравоохранения в цели развития Казахстана: Материалы научно-практической конференции с

международным участием / Под редакцией М.А. Камалиева. – Алматы, 2010. – С.27-31.
15. Рысулы М.Р. Модели лабораторной диагностики в республике Казахстан: состояние и перспективы обеспечения ПМСП / Лабораторная медицина, 2013 - №2(5) – С.15-20
16. Бейсембаев Ш.А. Стандартизация и контроль качества в клинико-диагностических лабораториях РК // Лабораторная медицина. — 2013. — № 3(6) — С. 9—10.
17. Жангелова М.Б., Бейсембаева Ш.А., Шайкенова Л.Б., Дуйсенбаева А.Ж., Менеджмент лабораторной диагностической службы// Лабораторная медицина. — 2013. — № 2(5) — С. 24—27.
18. Концепция о развитии службы клинической лабораторной диагностики в Республике Казахстан в 2012—2015 гг.
19. Мендалиев Н.А. Система менеджмента кафества в клинико-диагностических лабораториях/Вестник-2013-№ 2

REFERENCES

1. The decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated 1 February 2010 № 922 "On Strategic plan of development of Kazakhstan till 2020" On approval of the State program of health of the Republic of Kazakhstan "Salamatty Kazakhstan" for 2011-2015
2. State program of development of health of the Republic of Kazakhstan "Densaulyk" for 2016-2020
3. The code of the Republic of Kazakhstan dated 18 September 2009 "On people's health and healthcare system"
4. M. Risoli. Models of medical laboratory diagnostics in the Republic of Kazakhstan: status and prospects for primary care //Health of Kazakhstan, 2015, No. 9. URL: http: www.health-kz.cym/arhiv/zdk_01_22_2014/
9. M. Risoli: Resolution of the regional conference CALLD Modern models of organization of medical laboratory diagnostics and the Republic of Kazakhstan//laboratory medicine, 2014, No. 3. URL: http: labmed.kz
10. The decree of the Government of the Republic of Kazakhstan of 21 December 2011 No. 1566 On approval of the Regulations on the activities of organizations and (or) structural units of healthcare organizations, performing laboratory diagnostics as well as the amount and type of their studies
11. Kishkun A. A. the Modern technology to improve the quality of clinical laboratory diagnostics. – M.: RAMLD, 2006. – 531 p.
12. Report of the chief freelance specialist of laboratory diagnosis of MOH of the RK Abildinova G. J. Status and prospects of development of laboratory service of the Republic of Kazakhstan. Astana, 2012 www.myshared.ru/slide/60502.
13. The message of President of Kazakhstan N. And. Nazarbayev to the people of Kazakhstan "Strategy of occurrence of Kazakhstan in number of 50 most competitive countries of the world".
14. Akshalova D. Z. Standardization of medical-diagnostic process in health care of the Republic of Kazakhstan. The contribution of health in development of Kazakhstan: Materials of scientific-practical conference with international participation / edited by M. A. Kamaliev. – Almaty, 2010. – P. 27-31.
15. Rusuli M. R. Models of laboratory diagnostics in the Republic of Kazakhstan: status and prospects ensure PHC / Laboratory medicine, 2013 - №2(5) – P. 15-20
16. Beisembaev A. A. Standardization and quality control in clinical diagnostic laboratories of the Republic of Kazakhstan // Laboratory medicine. — 2013. — № 3(6) — S. 9-10.
17. Zhangelova M. B., beisembayeva sh. a., shaikenova L. B., duysenbaeva A. Zh., Management of laboratory diagnostic services// Laboratory medicine. — 2013. — № 2(5) — P. 24-27.
18. The concept about the development of clinical laboratory diagnostic services in the Republic of Kazakhstan in 2012-2015
19. Mendaliyev N. And. Management system kafeste in clinical diagnostic laboratories/Bulletin-2013-No. 2

РЕЗЮМЕ

МОДЕЛИ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Г.Е. Аскарова
Казахский медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

В Казахстане в последнее время большое внимание уделяется внедрению системы менеджмента качества. В формате стандартизации лабораторных исследований, обеспечения аналитической надежности и безопасности персонала в наиболее прогрессивных лабораториях взят курс на соблюдение требований Государственного стандарта РК ИСО 15189 - 2008 «Лаборатории медицинские. Специфические требования к качеству и компетенции».

Система внешнего и внутреннего контроля качества лабораторных исследований является неотъемлемой частью системы качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: *клиническая лабораторная диагностика, стандарт ИСО, контроль качества.*

SUMMARY

MODEL TRANSFORMATION LABORATORY SERVICE OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

G.E. Askarov
Kazakh Medical University . SD Asfendiyarov
Kazakhstan, Almaty

In Kazakhstan, in Recently, much attention is paid to the implementation of the quality management system. The standardization of laboratory testing format, provide analytical reliability and safety in the most advanced laboratories embarked on compliance with the requirements of the State standard of RK ISO 15189 - 2008 "Medical Laboratories. Specific requirements for quality and competence "

The system of internal and external quality control of laboratory research is an integral part of the quality system of medical care.

Key words: *clinical laboratory diagnostic, ISO standart, quality standards*

UDC 616.43

POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA IN THE PREVENTION OF VASCULAR COMPLICATIONS IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

N. Bekenov, P. Kalmenova, A. Duysenbaeva
Kh. A. Yassavi International Kazakh-Turkish University, Shymkent Medical Institute
Kazakh National Medical University named by C. Zh. Asvendiyarova
Kazakhstan, Almaty
Kazakhstan, Shymkent

ABSTRACT

The main sign of diabetes mellitus is a chronic hyperglycemia and lipid metabolism abnor-mality. Diabetes mellitus is a risk factor for of cardiovascular complications caused by diabetes mellitus as well. The information concerning these disorders in type 1 diabetes mellitus, particularly in children, is inconsiderable in number and is contradictory.

The purpose of the research is to study the state of fat exchange and the possibility of its cor-rection in children with type 1 diabetes mellitus.

The author observed 61 children and adolescents of the age of 3 to 17 with the same type 1 diabetes mellitus, but with different duration of the disease. The duration of observation lasted for 12 weeks. All the patients and their parents were trained to plan a diet. Special attention was paid to food containing a large amount of dietary fibers. Monitoring the adequacy of the ongoing insulin therapy was carried out by assessing the status and well-being of patients, as well as the determination of glycemia at seven time points. The content of VLDL, LDL, HDL, VLDC, LDC, HDC, Chol, SHC, and NEFA in serum was de-termined in the dynamics. The results of the study showed that prescription of ultra-short insulin preparations to children with type 1 diabetes mellitus contributed to a significant improvement of metabolism, which demonstrated not only a reduction in glycemia level, but also favourable changes in a blood lipid profile.

Key words: diabetes mellitus, hyperglycemia, lipid metabolism, short-acting insulin preparations, dietary fibers, carbohydrate metabolism, coefficient of atherogenics, blood lipid profile

BACKGROUND

As is known, the main sign of diabetes mellitus (DM) is a chronic hyperglyce-mia. Diabetes mellitus is a risk factor for of cardiovascular complications caused by diabetes mellitus as well [1]. For the formation of the latter, in addition to hypergly-cemia, lipid metabolism abnormality is of central importance. [1,2]. In the references there is a lot of data on changes in lipid metabolism in type 2 DM [1,3]. The informa-tion concerning these disorders in type 1 diabetes mellitus, particularly in children, is inconsiderable in number and is contradictory [4].

PURPOSE OF THE STUDY

The purpose of the research is to study the state of fat exchange and the possibil-ity of its correction in children with type 1 diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS

We have observed 61 children and adolescents of the age of 3 to 17 with the same type 1 diabetes mellitus, but with different duration of the disease. All the children received an intensified insulin therapy (IIT) prior to the study. The average daily dose of insulin was 0.75 ± 0.25 unit/ kg. All the patients and their parents were trained to plan a diet. Special attention was paid to food containing a large amount of dietary fibers, as sources of carbohy-drates; however, refined carbohydrates were excluded from the diet.

Monitoring the adequacy of the ongoing insulin therapy was carried out by as-sessing the status and well-being of patients, as well as the determination of glycemia at seven time points: before all meals, after 2 hours after the meals, and at 3 o'clock in the morning.

In addition, the content of VLDL, LDL, HDL, VLDC, LDC, HDC, Chol, SHC, and NEFA in serum was determined in the dynamics (at the beginning and at the end of the study). The duration of observation lasted for 12 weeks. The coefficient of atherogenics (CA) was calculated according to the formula: CA = (Chol-HDC) /LDC. For evaluation of the effectiveness of the conducted therapy some criteria of com-pensation for

diabetes mellitus in children, recommended by the St Vincent Declara-tion, [5] were used. According to the Declaration a terminal therapy objective for children with type 1 diabetes is to achieve glycemia on the empty stomach of at least 7.0 mmol /l, and less than 10 mmol /l after 2 hours after a meal.

3 months of transfer to ultra-insulin preparations resulted in a decrease in glycemia level after breakfast to 8.0 mmol/l and to its normal level after 2 hours after dinner and supper. Due to simultaneous measurement of an insulin dose the prolonged normoglycemia at night and a quite reasonable average number of glucose blood levels on an empty stomach were achieved.

Table 1 - Dynamics of glycemia levels in children with type 1 diabetes mellitus, treated with ultra-short acting insulin

	before breakfast	after 2 hours after a meal	before dinner	after 2 hours after a meal	before supper	after 2 hours after a meal	at 3a.m
Before the pre-scription of ultra-short act-ing insulin	11.08± 2.1	11.02± 2.04	9.60±1.25	13.19± 1.80	11.41± 0.91	10.68± 0.75	10.92± 1.12
After a month	7.30± 0.08	8.61± 1.13	6.50± 1.59	6.40± 0.90	8.20± 1.00	8.15± 0.84	5.47± 0.51
P1	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05
After 2 months	7.91± 1.06	6.70± 0.83	5.72± 0.54	6.80± 0.35	4.70± 0.34	5.40± 0.35	
P2	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
After 3 months	7.10±1.09	8.30±1.02	3.51±0.28	4.70±0.31	4.72±0.38	4.72±0.40	5.41±0.32
P3	>0.05	>0.05	<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Note:
P1 – reliability of differences in glycemia figures in a month by contrast with the input data;
P2 – reliability of differences in glycemia figures in 2 months by contrast with the input data;
P3 – reliability of differences in glycemia figures in 3 months by contrast with the input data;

The improvement of carbohydrate metabolism was accompanied by a signifi-cant decrease in blood atherogenic lipid fractions (Table 2). Thus, the level of VLDL was decreased by 2.3, LDL by 1.3, LDC by 1.9, NEFA by 1.8 times. The Level of HDC (P <0.05) was significantly increased. There was a trend to decrease in CA.

Table 2 - Dynamics of lipid exchange in children with type 1 diabetes mellitus, treated with ultra-short acting insulin

Indicators	Input values	After 3 months of treatment	P	Changes in indicators, %
VLDL, mg/dl	600.58±84.20	290.20±93.64	<0.01	54.1
LDL, mg/dl	691.74±69.29	512.41±42.10	<0.05	35.2
HDL, mg/dl	138.70±12.76	154.38±23.65	<0.05	12.5
VLDC, mmol/l	0.23±0.08	0.13±0.05	<0.05	77.1
LDC, mmol/l	2.11±0.29	1.95±0.14	<0.05	6.7
HDC, mmol/l	0.87±0.12	1.20±0.10	<0.05	30.1
Chol, mmol/l	3.19±0.22	3.26±0.15	<0.05	0.8
SHC, mmol/l	0.86±0.31	0.53±0.12	<0.05	61.7
NEFA, mmol/l	1.08±0.20	0.65±0.09	<0.01	68.9
CA	3.90±0.71	2.92±0.57	<0.05	33.1

RESULTS AND DISCUSSION

As it is shown in Table 1, in advance of taking the ultra-short preparations of insulin the glycemia levels before meals matched with decompensation of diabetes mellitus. Levels of glycemia after 2 hours after breakfast and supper were quite acceptable, and only after 2 hours after dinner the content of glucose in the blood exceeded a tolerance level up to 3.20 mmol/l.

CONCLUSIONS

1. Improvement of metabolic processes in the prescription of ultra-short insu-lin preparations demonstrates not only a reduction in glycemia level, but also fa-vourable changes in a blood lipid profile.

2. Prescription of ultra-short insulin preparations to children with type 1 dia-betes mellitus contributes to a significant improvement of metabolism.

REFERENCES

1. S.G. Kozlov, A.A. Lyakishev, Treatment of ischemic heart disease in pa-tients with type 2 diabetes. RMJ (11). 2003, 9: 53-56.
2. Y.A. Chernyshev, L.A. Krivtsov, Dyslipidemia in the genesis of diabetic heart disease in children. Second Russian Congress of Diabetes: "Diabetes melli-tus and cardiovascular complications" Abstracts. Moscow. 2002, 282-283.
3. V.A. Aliyev, Features of lipid metabolism in patients with diabetes melli-tus. Second Russian Congress of Diabetes: "Diabetes and cardiovascular compli-cations." Abstracts. Moscow. 2002, 90.
4. L.L. Vakhrusheva, Y. Knyazev, T. Turkin, Dyslipidemia in diabetes melli-tus in children and their correction. Second Russian Congress of Diabetes: "Dia-betes and cardiovascular complications." Abstracts. Moscow. 2002, 264
5. S. Franc, D.K. Van, B.L. Joost St Vincent Declaration and its importance in general practice. Diabetography. 1998, 7-10.

РЕЗЮМЕ

ПОСТПРАНДИАЛЬНАЯ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА У ДЕТЕЙ

Н. Бекенов, П. Калменова, А. Дуйсенбаева
Международный казахско - турецкий университет им. Яссауи, Шымкентский медицинский институт
Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы
Казахстан, Шымкент

Известно, что одним из главных признаков сахарного диабета (СД) является хроническая гипергликемия. Сахарный диабет также является одним из факторов риска развития для диабета специфических сердечно-сосудистых осложнений, в формировании которых, помимо гипергликемии, придается огромное значение нарушениям липидного обмена. Сведения, касающиеся подобных нарушений при сахарном диабете 1 типа, в особенности у детей, противоречивы и немногочисленны.

Изучение состояния жирового обмена и его коррекции у детей при сахарном диабете 1 типа.

Под нашим наблюдением было 61детей и подростков, больных СД 1 типа в возрасте от 3 до 17 лет. Все больные и их родители были обучены планированию питания. При этом особое внимание уделялось тому, чтобы источниками углеводов были продукты, содержащие большое количество пищевых волокон (клетчатки), рафинированные углеводы исключались из рациона. Улучшение состояния углеводного обмена сопровождалось достоверным снижением содержания в крови атерогенных фракций липидов. Так, уровень ЛПОНП, ЛПНП, ХНП, НЭЖК снизились, а уровень ХВП повысился. Отмечена тенденция к снижению КА. Улучшение обменных процессов при назначении ультракоротких препаратов инсулина проявляется не только снижением показателей гликемии, но и благоприятными сдвигами в липидном спектре крови. Назначение детям, больным СД 1 типа, ультракоротких препаратов инсулина способствует значительному улучшению метаболизма.

Ключевые слова: *сахарный диабет, гипергликемия, липидный обмен, метаболизм, инсулин.*

ТҮЙІН

БАЛАЛАРДАҒЫ ҚАНТТЫ ДИАБЕТ КЕЗІНДЕГІ, ПОСТПРАНДИАЛЬДІ ГИПЕРГЛИКЕМИЯ ҚАНТАМЫРЛАРДАҒЫ АСҚЫНУЛАРДЫҢ АЛДЫН АЛУ ШАРАЛАРЫ

Н. Бекенов, П. Калменова, А. Дуйсенбаева
Х. . А. Яссауи халықаралық қазақ-түрік университеті, Шымкент медицина институты
Қазақ Ұлттық медицина университеті С. Ж. Асфендияров
Қазақстан, Алматы
Қазақстан, Шымкент

Белгілі, қантты диабеттің негізгі белгілерінің бірі созылмалы гипергликемия болып табылады. Сонымен қатар, қантты диабеттің дамуының факторлары, арнайы жүрек қантамырларының асқынулары болып табылады. Оның түзілуіне гипергликемиядан басқа липидтік алмасудың бұзылуына арасан зор назар ау-

дарылуда. Мәлімет бойынша 1-типті қантты диабет кезінде мұндай бұзылулар әсіресе балаларда көптеген қарама қайшылықтар тудырып отыр. 1-типті қантты диабет кезінде май алмасулар жағдайлары және балалардағы оның коррекциясын оқып зерттеу болып табылады.

61 бала және жасөспірімдер және де 3 жастан 17 жас аралығындағы қантты диабеттің 1-типімен ауыратын науқастар біздердің бақылауымызда болды. Олардың барлығы зерттеу алдында үдетілген инсулин ем домдарын қабылдаған. Сонымен қатар, рафинирленген тағамдар рационынан алынып тасталып, оның орнына көмірсулардың көзі тамақтағы тағамдық талшықтарының мөлшерінің (клетчатканың) көбірек болуына ерекше назар аударылды. Қандағы атерогенді липидтердің фракциясының мөлшерінің төмендеуі, көмірсулар алмасуының жағдайын жақсарту нәтижесінде қол жеткізілді. Сонымен, ТӨТЛП, ТТЛП, ТПХ, ЭБМҚ деңгейілері төмендейді. ЖТХ деңгейі жоғарылады. КА тенденциясының төмендеуі байқалады. Инсулиннің ультра қысқаша дәрілерін белігілеу кезінде зат алмасу үрдістерінің жақсауруы ғана емес, гликемия көрсеткіштерінің төмендеді, сонымсен қатар қандағы липидтер алмасуының пайдалы жаққа ығысуына әкелді. 1 типті қантты диабетпен ауыратын науқас балаларға инсулиннің ультра қысқаша дәрілерін белігілеу, метаболизмнің әлдеқайда жақсаруына септігін тигізеді.

Түйін сөздер: *қантты диабет, гипергликемия, липидті алмасу, метаболизм, инсулин.*

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ И ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕНИНГОКОККОВОГО МЕНИНГИТА

Л.Т. Ералиева, А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, З.М. Жанен, З.А. Неметова, Д.Т. Жандильдина
Казахский Национальный Медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Обследование пациентов проводилось для подтверждения клинического диагноза и определения этиологического агента с помощью клинических, бактериологических, вирусологических и молекулярно-генетических исследований, а при проведении спинномозговой пункции ликвор больных для определения этиологического агента гнойного бактериального менингита, засеивали непосредственно на чашку с агаром. Под клиническим наблюдением находились 96 больных с диагнозом менингит. Клинико-лабораторные течения менингококкового менингита позволяет заключить, для менингококкового менингита было свойственно острое начало болезни. У большинства обследованных больных отмечались отек головного мозга и инфекционно-токсический шок со свойственными клинико-лабораторными изменениями.

Ключевые слова: ликвор, диагностика, инфекция, чашка Петри, шок.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Менингококковый менингит – одна из генерализованных клинических форм менингококковой инфекции – вызывается менингококком и характеризуется острым началом, появлением общемозговых и менингеальных симптомов, а также признаками токсемии и бактериемии[2,6,10,12,14]. Несмотря на значительные возможности в лечении бактериальных гнойных менингитов (БГМ), летальность при них не снижается. Исходы БГМ зависят от многих причин, среди которых большое значение имеет качество медицинской помощи: 1) на догоспитальном этапе (правильная диагностика, в частности, диагностика наиболее тяжелых осложнений, проведение адекватной терапии; экстренная госпитализация в специализированный стационар); 2) в стационаре (точная диагностика, оценка тяжести состояния, квалифицированная терапия, включающая этиотропные препараты, патогенетическую терапию, лечение больных с осложненным течением болезни в ОРИТ, ранняя оценка эффективности этиотропных препаратов, отработка четких показаний к смене препарата[1,3,4,9,13]. Наиболее часто диагностировались ОРВИ, ОНМК, отравление психотропными препаратами, алкогольный делирий, острый пиелонефрит, краснуха и т.д. В ряде случаев, при развернутой картине ИТШ или дислокации мозга больные из непрофильных больниц без попытки восстановления жизненных функций экстренно переводились в специализированный стационар. Эти многочисленные ошибки существенно влияли на течение и исход болезни. По данным литературы, отсутствие полноценных данных о возбудителях, факультативности менингеальных симптомов, недостаточность лабораторных исследований делает эту проблему актуальной[5,7,8,11].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинико-лабораторных особенностей менингококкового менингита.

ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентов проводилось с целью подтверждения клинического диагноза и для определения этиологического агента с помощью клинических, бактериологических, вирусологических и молекулярно-генетических (ПЦР) исследований, а при проведении спинномозговой пункции (СМП) ликвор больных для определения этиологического агента ГБМ засеивали непосредственно на чашку с агаром. Под клиническим наблюдением находились 96 больных с диагнозом: менингит.

Для проведения ПЦР использовали: набор реагентов для ПЦР (Sigma UK); специфические олигонуклеотиды-праймеры к основным возбудителям ГБМ – N.meningitidis, S.pneumoniae, H.influenzae b (Invitrogenae UK); ферменты-ДНК-полимераза (Ampli-tag GOLD, Roche, Japan); агароза для детекции ПЦР-продуктов (Agar, BioRad, France). Экстракция, амплификация и детекция ДНК-возбудителей в исследуемых образцах ликвора осуществлялось при содействии Namru-3.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Всего больных старше 5 лет было 20. Из них на 1-2 день болезни поступали – 13, на 3-4 день – 5, на

5-7 день только 2. Это указывает на то, что 65% заболевание начиналось остро, некоторые больные или их близкие даже указывали время внезапного начала болезни. У 35% были выражены продромальный период и клинические проявления назофарингита.

При поступлении все больные жаловались на повышение температуры тела, слабость, потерю аппетита, головную боль, у 13 появились высыпания на теле.

У 9 больных выявлен преморбидный фон: хронические очаги инфекции были выявлены у 5 больных, травмы – у 2, у 6 больных – иммуносупрессивное состояние (часто болеющие дети, состояния после недавно перенесенного ОРВИ), двое детей стояли на учете у невропатолога. При поступлении 13 больных были в крайне тяжелом состоянии, обусловленным ИТШ и отеком мозга.

У 13 больных менингит протекал с явлениями менингококцемии (МК): на коже туловища, ягодиц, конечностей наблюдали геморрагическую неправильной формы сыпь от нескольких элементов до обильных, местами сливающихся между собой. При этом у данных больных развивалась клиника ИТШ различной степени тяжести, ИТШ I степени было у 5 больных. При этом больные были возбуждены, метались в постели, температура тела высокая, АД нормальное или немного повышено. Пульс ритмичный, учащенный. В коагулограмме наблюдали картину гиперкоагуляции (ДВС I степени).

У 7 (35%) больных наблюдали ИТШ II степени: больные были заторможены, температура тела падала до нормальных и субнормальных цифр, кожа бледная мраморная с цианотичным оттенком, конечности холодные. Развивалась дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность: дыхание частое, поверхностное с участием вспомогательных мышц, носогубный треугольник цианотичный,тахикардия, пульс слабого напряжения и наполнения, АД снижалось до 70/40-50/15. У 1 больного – олигоанурия. При этом на коже туловища, ягодиц, бедер, а в некотроых случаях даже по всему телу наблюдали геморрагическую неправильной формы сыпь. ИТШ III степени у больных не наблюдали.

Одним из грозных осложнений при ММ является отек и набухание головного мозга (ОНГМ). Так при отеке I степени у 6 (30%) больных отмечалось оглушение (13-14 баллов по шкале Глазго), у них наблюдали периодическое психомоторное возбуждение, рвоту. Больные жаловались на сильную головную боль. При осмотре: температура тела высокая, отмечалась одутловатость и гиперемия лица, инъекция склер, геморрагическая сыпь. У всех больных резко выражены менингеальные симптомы : ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского. При ОНГМ II степени у 10 (50%) больных больные были возбуждены, метались в постели, кричали, были дезориентированы во времени иместе. Сопорозное сознание (9-12 баллов) было у 4(20%) больных, кому наблюдали у 4% (20%), присоединялись суороги 3 (15%), нарушение дыхания и сердечно-сосудистой деятельности. ОНГМ III степени был у 1 больного: сознание коматозное, реакции на манипуляции очень слабые, рефлексы (зрачковые, глотательные) резко снижены вплоть до отсутствия, появились патологические рефлексы: Бабинского, Россолимо, Пуссепа и др. Очаговые знаки наблюдали у 5 (25%) : косоглазие, паралич взора, судорожные подергивания отдельных частей тела.

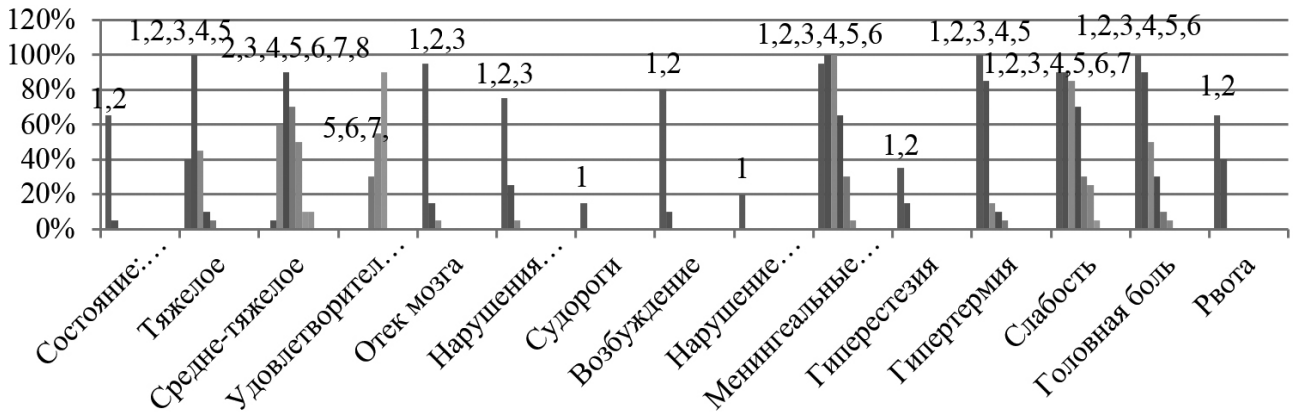
Температура тела у 9 (45%) не превышала субфебрильных цифр, у 11 (55%) – была фебрильной. У 17 (85%) больных температура нормализовалась к 3-4 дню от начала лечения, у 1 наблюдали субфебрильный хвост, который нормализовался на 10 день болезни.

На 3-5 дни болезни у 7 (35%) больных появлялась герпетическая сыпь на уголках губ, кончике носа, которая в течение недели шла к обратному развитию.

Кроме дыхательной недостаточности со стороны легких у 2 (10%) больных на основании клинических и рентгенологических данных наблюдали пневмонию, наиболее частыми признаками, которых были влажные и сухие хрипы, жесткое дыхание, реже кашель. Вероятно, пневмонии развивались в результате нарушения функции дыхания при ОНГМ и ИТШ или как результат воздействия токсина менингококка. Изменения со стороны ЖКТ в виде запоров наблюдали у 2 (10%) больных, 1 больной жаловался на боли в животе.

К 5-6 дню от начала лечения состояние больных расценивалось как среднетяжелое у 12 (60%) больных. Исчезли явления ОНГМ и ИТШ, уменьшились явления интоксикации, выраженность головных болей и менингеальных симптомов. Менингеальные симптомы у 19 (95%) больных исчезли к 13-14 дню от начала лечения (рис. 1).

У всех больных, находившихся под наблюдением, данные были исследованы лабораторно. При выполнении СМП ликвор вытекал частыми каплями, был мутный, беловатого, желтоватого цвета при позднем поступлении, оплесцирующий или цвета разведенного молока при раннем поступлении. У 12 (60%) больных белок был в пределах 1,0-3,3 г/л, то есть был повышен в 3-10 раз по сравнению с нормой, у 7 (35%) – в 10-20 раз, более чем в 20 раз – у 1 больного. После проведенного лечения при контрольной пункции у 13 (65%) белок нормализовался к 10-12 дню, у 7 (35%) оставался повышенным (табл.1).



Примечание: 1. 1-2 дни 2. 3-4 дни 3. 5-6 дни 4. 7-8 дни 5. 9-10 дни 6.11-12 дни 7. 13-14 дни 8. 15-16 дни 9. 17-18 дни 10. 19-20 дни 11. 20-21 дни

Рисунок 1 – Частота клинических симптомов при менингококковом менингите у детей старше 5 лет и взрослых

Содержание клеток в ликворе у 18 (90%) было более 2000, сплошь покрывало поле зрения, невозможно было сосчитать, и состоял в основном из нейтрофилов (94,3%). Плеоцитоз был нейтрофильный у всех больных. На 10 день лечения клеточный состав нормализовался у 9 (47,4%) больных, а у 10 (52,6%), больных количество клеток оставалось повышенным за счет лимфоцитов.

Таблица 1- Содержание белка в ликворе до и после лечения

Содержание белка (г\л)	*До лечения (n=20)*	*После лечения (n=20)*
До 0,33	*0*	*65%*
0,34-0,99	*0*	*35%*
1,0-3,3	*60%*	*0*
3,4-6,6	*35%*	*0*
Более 6,6	*5%*	*0*

При исследовании периферической крови выяснилось,что красная часть периферической крови существенно не изменяется. Белая часть характеризуется выраженным лейкоцитозом с нейтрофилезом и сдвигом влево вплоть до юных. У всех больных ММ сопровождался лейкоцитозом. Из 15 у 10 (66,7%) больных в возрасте до 5 лет и из 14 у 7 (50%) в возрасте 6-14 лет лейкоцитоз был в пределах 9,1-15*109/л, а у взрослых (6 человек) в этих пределах было только у 1 (16,7%). Увеличение лейкоцитов до 16-20*109/л встречалось у больных в соответсвующих группах – 3 (20%) – 4 (28,6%) – 3 (50%) соответственно. Лейкоцитоз в пределах 20,1-30*109/л встречался у 2 (33,3%) взрослых больных, у 2 (14,2%) детей школьного возраста и у 2 (13,3%) детей до 5 лет. То есть отмечается зависимость между возрастом и количеством лейкоцитов в периферической крови: чем старше возраст, тем выше лейкоцитоз. К 7-10 дню болезни (период отмены антибиотиков) у детей 6-14 лет в 78,6% отмечалось нормализация числа лейкоцитов, а у взрослых нормализация отмечалась только в 16,7%. Лейкоцитоз в пределах 9,1-15*109/л оставался у 21,4% школьников, а у взрослых в 83,3%. Нормализация показателей лейкоцитов у взрослых отстает от нормализации показателей лейкоцитов у детей.

В норме количество зрелых нейтрофилов у детей 7-14 лет составляет 50-54%, у взрослых 60-70%. При ММ у всех наблюдался нейтрофилез. На 7-10 дни лечения у 42,8% детей школьного возраста оставалось увеличенным количество сегментоядерных нейтрофилов, а у 35,7% снижалось до нормы, у 21,4% наблюдали нейтропению, т.е. смену на лимфоцитоз. Количество палочкоядерных нейтрофилов у детей 6-14 лет было 7-8% у 21,4% детей, 9-10% – у 14,2% детей, 11-20% – у 28,6% и у 21,4% достигала 21-30%. То есть отмечается сдвиг лейкоформулы влево. К периоду отмены антибиотиков у всех наблюдалась нормализация палочкоядерных элементов.

В норме количество лимфоцитов у детей 6-14 лет составляет 42-35%, у взрослых 30-40%. Так у всех больных наблюдали лимфопению до 20% лимфоцитов. На 7-10 дни лимфопения сохранялась у 42.8% школьников и 83.% взрослых, у 23.1% школьников и 16.6% взрослых отмечался лимфоцитоз.

У 64.5% детей и 16.7% взрослых СОЭ была повышена. К периоду отмены антибиотиков СОЭ нормализовалась. У 42.8% детей и 83.3% взрослых, у остальных оно оставалось повышенным, причем у одного ребенка СОЭ была выше 40 мм/ч.

Изменения в коагулограмме в виде гиперкоагуляции были у 7 (30.4%) больных с МК, что соответствовало ИТШ I ст; разнонаправлены сдвиги были у 15 (65.2%) детей с МК, что соответствовало ИТШ II ст. К 11-14 дню от начала лечения большинство больных было в удовлетворительном состоянии и выписались домой.

Всего детей до 5 лет, заболевших ММ, было 15. У 4 детей заболевание протекало в виде менингита, у 7 (46.7%) менингоэнцефалита, у 4 менингит с энцефалитической реакцией.

У 10 детей поражение ЦНС отмечалось с явлениями менингококцемии. У ребенка 1 года 2 мес наблюдали гиперергическую реакцию по типу феномена Санарелли-Шварцмана после прививки АКДС на фоне перенесенного ОРВИ. Состояние при поступлении расценивалось как крайне тяжелое у 8 детей до 5 лет. Оно было обусловлено отеком головного мозга у 2 детей и ИТШ II-III степени у 4, у 2 детей наблюдали явления и ОМ и ИТШ. У большинства детей было нарушено сознание: 7 (46.7%) – оглушены, у 2 (13.3%) – сопор, у 3-х (20%) – кома, у 1 (6.7%) – наступила смерть мозга. Судороги развивались у 5 (33.3%) детей, нарушение глотания у 3 (20%). У 5 (33.3%) детей с ИТШ II-III степени АД упало до 60/20, снизилась температура тела до 35.5 гр С, отмечалась глухость тонов сердца и выраженная тахикардия, у ребенка 4 лет – анурия.

Особенностью течения ММ у детей до 1 года явилась то, что заболевание начиналось с различных клинических проявлений, а развитие менингеальных симптомов запаздывало. Так у 2 детей заболевание началось с диспепсического синдрома: понос и вздутие живота, другому ребенку при первичном обращении врач поставил диагноз аллергия, в результате чего дети были оставлены дома врачом семейной поликлиники. Это привело к поздней госпитализации в соответствующее отделение, и заболевание приняло крайне тяжелую форму – у них развился менингоэнцефалит и ИТШ. У детей было нарушено сознание, у двоих развились судороги, у 3 – дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, обусловленная с одной стороны бронхопневмонией, а с другой – нарушениями гемодинамики.

Тяжесть течения болезни у детей до 5 лет была обусловлена наличием преморбидного фона, который имелся у 10 больных: анемии (I,II,III ст.), гипотрофией, рахитом, состояние после вакцинации, перинатальная энцефалопатия, недоношенность.

К 9-10 дню лечения у большинства больных детей состояние расценивалось как среднетяжелое. У 3 (20%) отмечалось повышение температуры более 10-12 дней, слабость, пониженный аппетит, т.е. выздоровление затягивалось. При проведении спинномозговой пункции у 4 (26.7%) детей до 5 лет ликвор был прозрачным, у 11 (73.3%) – мутным. Количество белка было повышено в 10-20 раз у 4 (26.6%) детей, у 8 (53.3%) увеличивалось в 3-10 раз. У 5 была клеточно-белковая диссоциация, у 3 – белково-клеточная диссоциация, а у 7 (46.6%) диссоциация отсутствовала. После лечения содержание белка нормализовалось у 7 (58.3%) детей, а у 5 (41.6%) количество белка было повышено в 2-3 раза.

У 4 (26.6%) количество клеток не превышало 1000 в 1 мкл, что говорило о раннем поступлении ребенка в инфекционную больницу, а у 11 (73.3%) количество клеток было свыше 1000 в 1 мкл и состоял из нейтрофилов. По окончании антибиотикотерапии содержание клеток у 8 (66.6%) детей превышало нормальные показатели, но они состояли из лимфоцитов, что говорило о санации.

Со стороны периферической крови отмечалась анемия I степени у 12 (80%) детей, II степени – у 2 (13.3%) детей, у 1 ребенка было нормальное содержание гемоглобина.

У всех детей до 5 лет при поступлении наблюдали лейкоцитоз: у 10 (66.7%) детей лейкоциты повышались до 15х109/л, а у остальных 5 (33.3%) отмечали гиперлейкоцитоз до 27.2х109/л, преобладание нейтрофилов (60-88%) было у 10 (66.6%) детей. У 11 (73.3%) детей наблюдали лимфопению. Появление палочкоядерный нейтрофилов до 36% (сдвиг лейкоформулы влево) наблюдали у 10 (66.6%) детей. У 7 (46.7%) детей СОЭ оставалось нормальным, у 1 (6.7%) ребенка повысилось до 50 мм/ч, у остальных повышалось до 40 мм/ч – 7 (46.6%). При выписке картина белой крови нормализовалось у 8 детей, хотя СОЭ у 3 из них оставалось повышенной. У 6 детей количество лейкоцитов оставалось повышенным, причем у 4 из них преобладали нейтрофилы (68-80%). СОЭ оставалось повышенной у 4 детей.

ВЫВОДЫ

У 35% наблюдали симптомы поражения только оболочек головного мозга, у 15% – симптомы поражения оболочек с токсическим влиянием на вещество, а у 50% больных явления поражения самого вещества головного мозга.

Анализ клинико-лабораторного течения менингококкового менингита позволяют заключить, для него свойственно острое начало болезни. У большинства обследованных больных отмечались отек головного мозга и инфекционно-токсический шок со свойственными клинико-лабораторными изменениями. Инфекционно-токсический шок проявляется как заторможенность, угнетение функций сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Основными проявлениями отека головного мозга были психомоторные возбуждения, судороги, нарушение сознания. В ликворе наблюдается увеличение содержания белка и клеток. У больных клеточный состав не восстанавливался до исходного уровня.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные проблемы диагностики и лечения бактериальных менингитов / Ю. Я. Венгеров, М. В. Нагибина, Т. Э. Мигманов и др. // Лечащий врач. 2007. - № 9. - С. 31-35.

2. Анализ ошибок при лечении генерализованной менингококковой инфекции у детей / Р. А. Иванов, М. Ф. Ермаченко, Ю. А. Земин и др. // Вестн. интенсив, терапии. - 2009. - № 3. - С. 20-22.

3. Белобородов, В. Б. Современная антибактериальная терапия гнойных менингитов / В. Б. Белобородов // Антибиотики и химиотерапия. -2006. - №8. - С. 27-34.
4. Вальков, А. Ю. Медиаторы воспаления в патогенезе инфекционно-токсического шока менингококковой этиологии / А. Ю. Вальков, Л. С. Ходасевич // Арх. патологии. – 2000. - № 2. - С. 52-57.
5. Ермолаева, И. Ю. Гнойные менингиты у детей / И. Ю. Ермолаева, В. Д. Яковлева, Н. Г. Кузьмина // Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей : материалы II конгр. педиатров-инфекционистов России, г. Москва, 8-10 дек. 2003 г. СПб., 2003. - С. 59.
6. Карасёв, В. В. Клинико-патогенетическое значение белково-пептидных компонентов цереброспинальной жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей : автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.00.13 / Карасёв Вадим Викторович. СПб., 2002. - 18 с.
7. Кутищева, И. А. Апоптоз нейтрофилов периферической крови у детей с бактериальными гнойными менингитами / И. А. Кутищева, Г. П. Мартынова // Инфекц. болезни. № 4. - 2010. - С. 10-12.
8. Ляпустин, С. Б. Клинико-лабораторное обоснование диагностики бактериальных гнойных менингитов различной этиологии : автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.00.13; 03.00.07 / Ляпустин Сергей Борисович. Пермь, 2006.
9. Менингококковая инфекция: алгоритм и лечение генерализованных форм у детей / А. В. Карасёв, Г. П. Мартынова, И. В. Леонова и др. // Сиб. мед. обозрение. 2009. - № 4. - С. 82-85.
10. Нагибина М.В., Венгеров Ю.Я., Ченцов В.Б., Колонтарева Ю.М. « Этапы лечения больных БГМ и менингококковой инфекции» Актуальные вопросы инфекционной патологии / Под ред. проф. В.М. Семенова. — Материалы международного Евро-Азиатского конгресса по инфекционным болезням (Витебск, 5–6 июня 2008 г.). — Витебск, 2008. —с. 233-234.
11. A toll-like receptor 4 variant is associated with fatal outcome in children with invasive meningococcal disease 12 / J. Faber, N. Henninger, A. Finn et al. // Acta Paediatrica. 2009. - Vol. 98, № 3. - P. 548-552.
12. An etiological diagnostics of acute bacterial meningitis in children /1. Narkeviciute, J. Bernatoniene. A. Mikelionyte et al. // Scand. J. of Infectious Diseases. 2006. - Vol. 38, № 9. - P. 782-787.
13. Antigenic shift and increased incidence of meningococcal disease / L. H. Harrison, K. A. Jolley, K. A. Shutt et al. // J. of Infectious Diseases. 2006. - Vol. 198, №5.-P. 266-274.
14. Bache, C. E. Orthopaedic sequelae of meningococcal septicemia / C. E Bache // J. of Pediatric Orthopaedics. 2006. - Vol. 12, № 2. - P. 134-135.

ТҮЙІНДЕМЕ

МЕНИНГОКОККТЫ МЕНИНГИТТІҢ КЛИНИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ЗЕРТХАНАЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІНІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Л.Т. Ералиева, А.Т. Мусаев, Г.Е. Алибаева, З.М. Жанен, З.А. Неметова, Д.Т. Жандильдина
С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті
Қазақстан, Алматы

Науқастарды тексеру клиникалық, бактериологиялық, вирусологиялық және молекулалық-генетикалық зерттеулер көмегімен клиникалық диагнозды растау және этиологиялық агентті анықтау мақсатымен жүргізілді, ал жұлын пункциясын жүргізу кезінде науқастардан алынған ликвор іріңді бактериялық менингиттің этиологиялық агентін анықтау үшін агары бар табақшаға тікелей себілді. Менингит диагнозы қойылған 96 науқаст клиникалық бақылауда болды. Менингококкты менингиттің клиникалық-зертханалық ағымы менингококкты менингитке аурудың жедел басталуы тән болғаны туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Тексерілген науқастардың көпшілігінде бас миының ісінуі және инфекциялық-токсикалық шок және оларға тән клиникалық-зертханалық өзгерістер байқалды.

Түйін сөздер: *ликвор, диагностика, инфекция, Петри табақшасы, шок.*

SUMMARY

SPECIAL FEATURES OF MENINGOCOCCAL MENINGITIS CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS

L.T. Yeraliyeva, A.T. Mussayev, G.E. Alibayeva, Z.M. Janen, Z.A. Nemetova, D.T. Zhandildina
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
Almaty, Kazakhstan

The patients were examined to confirm their clinical diagnoses and identify an etiological agent through clinical, bacteriological, virologic, and molecular-and-genetic researches, and when carrying out the lumbar puncture, the spinal fluid from the patients was directly introduced to the dish with agar to determine the etiologic agent of purulent bacterial meningitis. 96 patients diagnosed with meningitis have been under clinical observation. The clinical and laboratory course of meningococcal meningitis allows concluding that an acute onset of the disease is typical of meningococcal meningitis. The majority of the patients examined had cephaledema and infectious-toxic shock with specific clinical and laboratory changes.

Key words: *Spinal fluid, diagnostics, infection, Petri dish, shock.*

УДК 575.174.015.3:618.3-06

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН КАЗАХСКОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ БЕРЕМЕННОСТИ

А.М. Калимагамбетов[1], А.Х. Ерденова[2], Н.К. Дегемерзанова[2], З.Б. Ракишева[2], Ш.А. Бейсембаева[3], М.И. Валяева[1], С.Б. Даулетбаева[1]

[1]Казахский национальный университет им. Аль-Фараби, Казахстан, Алматы
[2]Генетическая лаборатория ТОО «TreeGene», Казахстан, Алматы
[3]Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилось определение частоты аллелей и полиморфных вариантов генов фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTR у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности. Исследование полиморфизма генов MTR, MTRR, MTHFR проводилось с использованием аллель-специфических праймеров методом ПЦР на RealTime амплификаторе CFX96 (BioRad, USA). Детекция продуктов амплификации на аппарате CFX96 BioRad осуществлялась автоматически в каждом цикле амплификации. Сравнительный анализ распределения частот аллелей генов MTR, MTRR и MTHFR в группе женщин с осложнениями беременности не выявил достоверных различий относительно распределения их частот в контрольной группе. Анализ распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла по критерию χ^2 и ОШ показал, что достоверных различий между группой женщин с осложнениями беременности и контрольной группами по частотам встречаемости гомозигот по аллелю дикого типа, гетерозигот и гомозигот по мутантному аллелю не наблюдается. Отмечается тенденция к увеличению доли генотипа GG (8.3%) гена MTR и генотипа AG (61.7%) гена MTRR в группе женщин с осложнениями беременности по сравнению с контрольной группой - 3.0% и 42.4%, соответственно в 2.8 и 1.5 раза.

Ключевые слова: полиморфизм генов, MTR, MTRR, MTHFR, тромбофилия, осложнения беременности.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные молекулярно-генетические методы исследования позволяют не только проводить точную молекулярную диагностику, но и определить с большой степенью вероятности предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. В клинической практике это осуществляется с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности или "генов-кандидатов" [1, 2].

В основе молекулярно-генетического исследования лежит выявление мутаций (полиморфизмов) генов, ассоциированных с риском того или иного заболевания. При этом несинонимические однонуклеотидные мутации (SNPs) приводят к изменению структуры белка, функциональной активности ферментов, что в свою очередь обуславливают изменение клинических признаков.

Серьезной глобальной медико-социальной проблемой является тромбофилия – патологическое состояние, характеризующееся повышением свертывания крови и склонностью к тромбозам и тромбоэмболиям, являющихся одним из основных причин смертности населения.

Полученные на сегодняшний день данные позволяют рассматривать тромбофилию как многофакторное заболевание, определяемое соотношением средовых и наследственных факторов [3].

Тромбофилия условно разделяется на приобретенную (антифосфолипидный синдром) и наследственную.

Для проявления наследственных форм тромбофилии как мультифакториального заболевания необходимо воздействие факторов среды, таких как травма, хирургическое вмешательство, опухоли, беременность, прием гормональных препаратов с целью контрацепции или заместительной терапии и др. [2, 4].

С современной точки зрения тромбофилия рассматривается как этиопатогенетический фактор для широкого спектра заболеваний и синдромов: синдрома потери плода, преэклампсии, повторных неудач экстракорпорального оплодотворения и т.д. Роль тромбофилии в структуре причин синдрома потери плода составляет 40-80% [5-7].

Одной из причин осложнений беременности является полиморфизм генов фолатного обмена. Фо-

латы играют важную роль в синтезе нуклеотидов и репликации ДНК. Недостаточное поступления фолатов во время беременности нарушает процессы работы генома, сказываясь, в первую очередь, на быстропролиферирующих тканях, таких как кроветворные, эпителиальные, приводя к расстройствам эмбриогенеза и различным порокам развития плода [8].

Кроме влияния на эмбриогенез, дефицит фолатов сказывается на пролиферации клеток хориона и формировании плаценты, что осложняет течение беременности, повышая риск плацентарной недостаточности, задержки роста, преэклампсии и других нарушений внутриутробного развития [9].

Мутантные аллели однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла приводят к снижению активности ферментов фолатного цикла и усилению патогенного влияния внешней среды на развитие эмбриона и накоплению в клетках и плазме гомоцистеина, обладающего токсическим воздействием. Гомоцистеин запускает процессы тромбообразования, становясь причиной ряда акушерских осложнений (задержка роста плода, гибель плода и т.д.). Эндотелиальная дисфункция, наблюдаемая при гипергомоцистеинемии, сопровождаемая развитием атероза сосудов, десинхронизацией процессов фибринолиза и фибринообразования, вазоконстрикцией, возможно, способствует нарушению нидации плодного яйца, инвазии трофобласта и плацентации, что и обуславливает развитие акушерской патологии [5-8].

Среди открытых на сегодняшний день наследственных маркеров тромбофилии важная роль в структуре ранних репродуктивных потерь и акушерских осложнений показана для мутаций генов фолатного цикла – метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), редуктазы (MTRR) и метионин синтазы (MTR).

Полиморфные варианты генов MTHFR, MTRR и MTR, обусловливая различную функциональную значимость белковых продуктов, влияют на широкий спектр биохимических реакций в ходе фолатного цикла и, по мнению ряда авторов, могут рассматриваться как фактор риска развития целого ряда заболеваний [10, 11].

Согласно исследованию отечественных ученых отмечается значительная роль приобретенной и генетически обусловленной тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции [12, 13].

Однако ряд авторов отрицает роль полиморфизма генов фолатного цикла в патогенезе привычных выкидышей [14].

Результаты отдельных исследований, посвященных роли тромбофилии, неоднозначны и носят весьма противоречивый характер. Ряд авторов не выявили ассоциацию генов тромбофилии с осложнениями беременности (невынашивание, преэклампсия и др.) [15-17].

Целью данного исследования явилось определение частоты аллелей и полиморфных вариантов генов фолатного цикла MTHFR, MTRR, MTR у женщин казахской этнической группы с осложнениями беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы беременные женщины, направленные из Городского перинатального центра и женских консультаций № 3, № 6 и № 8 г. Алматы. Образцы крови для выделения ДНК были получены от 93 женщин. Основную группу (n=60) составили женщины, имевшие в анамнезе от двух и более беременностей с осложнениями в виде преэкламсии, эклампсии, замершей беременности, самопроизвольных выкидышей и т.д. Контрольную группу (n=33) составили женщины с двумя и более нормальными исходами беременностей и не имевшие осложнений во время беременности в анамнезе. Средний возраст женщин в основной группе составил 32,0±0,50 лет, в контрольной группе - 33,6±0,33 лет. Средний возраст менархе составил 13,76±2,1 лет в основной группе и 13,70±0,8 лет в контроле. Все женщины проходили комплексное обследование, включающее как клинико-лабораторные исследования, так и медико-генетическое тестирование полиморфизма генов. Все женщины дали информированное согласие на обследование.

ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови с помощью методики «DNA Blood», Центр Молекулярной Генетики, Москва, РФ. Исследование полиморфизма генов MTR, MTRR, MTHFR проводилось с использованием аллель-специфических праймеров методом ПЦР на RealTime амплификаторе CFX96 (BioRad, USA). Детекция продуктов амплификации на аппарате CFX96 BioRad осуществлялась автоматически в каждом цикле амплификации.

Для анализа ассоциации маркеров исследуемых генов с тромбофилией был использован критерий $\chi 2$ Пирсона, позволяющий оценить статистическую значимость различий частоты аллелей и генотипов между группами больных и контроля. Значения считали статистически достоверными при $p \leq 0,05$. Об ассоциации полиморфных аллелей с заболеванием судили по величине отношения шансов (ОШ). Для вычисления ОШ использовали программу онлайн калькулятора (находится в режиме свободного доступа, http://medstatistic.ru/calculators.html) с поправкой на доверительный интервал (ДИ) в 95%. Если показатель относительных шансов с поправкой на ДИ превышал единицу, предполагаемый фактор риска (наличие мутантного аллеля) считали значимым для развития патологии [18].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблицах 1 и 2 представлены предварительные данные исследования частот аллелей и полиморфизма генов фолатного цикла у женщин основной и контрольной групп. Все изученные полиморфизмы находятся в соответствии с равновесием Харди–Вайнберга ($p>0,05$).

Сравнительный анализ распределения частот ал-

лелей генов MTR, MTRR и MTHFR в основной группе не выявил достоверных различий относительно распределения их частот в контрольной группе. Отмечается тенденция к увеличению частоты аллеля G гена MTRR в основной группе (52.5%) по сравнению с контрольной группой (43.7%) в 1,2 раза.

Для оценки вклада полиморфизма генов фолатного цикла в развитии осложнений беременности вычисляли ОШ, при этом группа риска включала в себя гетерозиготы и гомозиготы по полиморфному аллелю. Значения ОШ составило для G аллеля гена MTR 1.067, для G аллеля гена MTRR 1.421 и для T аллеля гена MTHFR 0.847. Несмотря на то, что вероятность осложнений беременности при носительстве полиморфных аллелей генов MTR и MTRR составила больше 1, нижняя граница значений при внесение поправок на 95 % доверительный интервал (ДИ) оказалась меньше 1.

Таким образом, можно утверждать, что связь риска развития осложнений беременности и носительства полиморфных аллелей статистически не достоверна (p>0.05).

Статистический анализ распределения полиморфных вариантов генов фолатного цикла по критерию χ^2 и ОШ показал, что достоверных различий между основной и контрольной группами по частотам встречаемости гомозигот по аллелю дикого типа, гетерозигот и гомозигот по мутантному аллелю не наблюдается (таблица 2): ОШ для MTR=0.857 (95% ДИ: 0.345- 2.130), для MTRR =2.619 (95% ДИ: 0.967- 7.095), для MTHFR= 0.729 (95% ДИ: 0.311- 1.710), при достоверности p>0,05 для всех случаев.

Согласно полученным результатам, наблюдается тенденция к увеличению доли генотипа GG (8.3%) гена MTR и генотипа AG (61.7%) гена MTRR в группе женщин с осложнениями беременности по сравнению с контрольной группой - 3.0% и 42.4%, соответственно в 2.8 и 1.5 раза.

Работы последних лет по изучению роли полиморфизма генов фолатного цикла в развитии осложнений беременности показали неоднозначные результаты.

При изучении полиморфизма генов гемостаза и фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности установлено, что частота встречаемости полиморфного аллеля 677T гена MTHFR и аллеля 2756G гена метионинсинтазы MTR в гетерозиготном состоянии в группе пациенток с невынашиванием беременности не отличалась от контрольной группы [19].

По результатам исследования влияния полиморфных вариантов генов фолатного цикла на течение беременности сделан вывод, что тромбофилические состояния (мутации генов MTRR, MTR,

Таблица 1 – Частота аллелей генов фолатного цикла в основной и контрольной группе

Локус	Аллель	Количество		Частота, %		ОШ (95% ДИ)	χ^2, p
		основная	контрольная	основная	контрольная		
MTR A2756G	A	97	54	80.8	81.8	1.067 (0.492-3.312)	0.027 p>0.05
	G	23	12	19.2	18.2		
MTRR A66G	A	57	36	47.5	56.3	1.421 (0.772-2.616)	0.027 p>0.05
	G	63	28	52.5	43.7		
MTHFR C677T	C	86	45	71.7	68.2	0.847 (0.441-1.627)	0.027 p>0.05
	T	34	21	28.3	31.8		

Таблица 2 – Распределение полиморфных вариантов генов фолатного цикла

Локус	Генотип	Основная группа, n=60		Контрольная группа, n=33		ОШ (95% ДИ)	χ^2, p
		n	%	n	%		
MTR A2756G	A/A	42	70	22	66.7	0.857 (0.345- 2.130)	0.110 p>0,05
	A/G	13	21.7	10	30.3		
	G/G	5	8.3	1	3.0		
MTRR A66G	A/A	10	16.7	11	33.3	2.619 (0.967- 7.095)	3.715 p>0,05
	A/G	37	61.7	14	42.4		
	G/G	13	21.7	7	21.2		
MTHFR C677T	C/C	32	53.3	15	45.4	0.729 (0.311- 1.710)	0.529 p>0,05
	C/T	22	31.7	15	45.4		
	T/T	6	10	3	9.1		

MTHFR) являются одной из важных причин тромботических осложнений, невынашивания беременности и фето-плацентарной недостаточности [20].

Исследования ассоциаций молекулярно-генетических маркеров генов фолатного цикла с развитием преэклампсии у беременных русской национальности показало, что наибольшие различия частот генетических полиморфизмов генов фолатного обмена у беременных с преэклампсией и контрольной группы выявлены по +1298AC MTHFR (35,74% и 41,52%, соответственно), +1298CC MTHFR (20,96% и 13,45%), MTR+2756GG (5,35% и 2,41%) [21].

Изучение роли тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции показало, что генетически обусловленная тромбофилия, к которой относится, в частности, мутация MTHFR C677T, обнаружена у 53 % пациенток. При этом мутация фермента MTHFR выявлена у 41 % беременных, из них у 37 % — гетерозиготная форма, а у 4 % — гомозиготная форма [12].

Однако в проведенном нами исследовании не было обнаружено ассоциаций осложнений беременности с полиморфными вариантами генов фолатного цикла. В то же время, возможность вклада мутантных аллелей в осложнение беременности не может быть полностью исключена. На это указывает наблюдаемая тенденция увеличения доли аллелей и полиморфизма генов фолатного обмена в развитии осложнений беременности у женщин казахской этнической группы. Для полного выяснения изучаемого вопроса необходимо дальнейшее исследование с использованием более крупных выборок.

Работа выполнена в рамках проекта МОН РК ГР № 0115РК00287. Руководитель: Калимагамбетов А.М.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бочков Н.П. Вклад генетики в медицину // Российские медицинские вести. – 2001. – Т. 6. - № 4. – С. 4 – 13.

2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – Спб.: Издательство Н-Л., 2009. – 528 с.

3. Lackwood C.J., Inherited thrombophilias in prefnant patients: detection and treatment paradigm. // Obstetrics and Hynecology. - 2002. - Vol. 99 – P. 333-341.

4. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy // Thromb. Res. - 2004. - Vol. 114, № 5-6. - P. 409-414.

5. Ford H.B., Schust D.J. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy // Rev Obstet Gynecol. - 2009. - Vol. 2. – P. 76–83.

6. Jaleh Z., Mozhdeh M., Khatereh A., Fariborz G., Zohreh T. The value of hysteroscopy in diagnosis of chronic endometritis in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. - 2011. - Vol. 155. – P. 217–20.

7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромбофилии и противотромботическая терапия в акушерской практике. – М.: Триада-Х, 2003. – 904 с.

8. Blom H.J. Folic acid, methylation and neural tube closure in humans // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. – 2009. – Vol. 85, N 4. – P. 295–302.

9. Taparia S., Gelineau-van Waes J., Rosenquist T.H., Finnell R.H. Importance of folate-homocysteine homeostasis during early embryonic development // Clin Chem Lab Med. - 2007. - Vol. 45, № 12. – P. 1717–1727.

10. Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А. и др. Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека// Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. X, № 1. С. 23–28.

11. Bruce K.D., Cagampang F.R. Epigenetic priming of the metabolic syndrome // Toxicol. Mech. Methods. -2011. -Vol. 21, No. 4. -P. 353–361.

12. Рапильбекова Г. К., Мамедалиева Н. М. Роль тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции // Журнал акушерства и женских болезней. - 2006. - № 3. - С. 31-34.

13. Мамедалиева Н.М., Рапильбекова Г.К., Святова Г.С., Исраилова М.З. Патогенетические аспекты развития синдрома потери плода при тромбофилии // Международный форум «Актуальные аспекты акушерства, гинекологии и перинатологии», г. Алматы, 16-18 июня, 2008. - С. 126-129.

14. Laivuori H., Kaaja R., Ylikorkala O., Hiltunen T., Kontula K. 677 T polymorphism of the MTHFR gene and preeclampsia // Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 96. – P. 277-280.

15. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy // Reprod. Biol. Endocrinol. — 2003. — Vol. 1. — P. 111.

16. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D., Walker I.D., Greaves M., Brenkel I., Regan L., Greer I.A. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review // Br. J. Haematol. — 2005. — Vol. 132. — P. 171-196.

17. Morrison E.R., Miedzybrodzka Z.H., Campbell D.M., Haites N.E., Wilson B.J., Watson M.S., Greaves M., Vickers M.A. Prothrombotic genotypes are not associated with preeclampsia and gestational hypertension: results from a large population based study and systematic review // Thromb. Haemost. – 2002. – Vol. 87. - № 5. – P. 777–778.

18. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. - М.: Медиа Сфера. – 2003. – 312 с.

19. Самышкина Н.Е. Полиморфизм генов гемостаза и фолатного цикла у женщин с невынашиванием беременности. Modern problems and ways of their solution in science, transport, production and education, 2012. http://www.sworld.

com.ua/index.php/ru/ conference/ the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/december-2012.
20. Булиева Н.Б., Черменева Н.М. Влияние полиморфных вариантов генов фолатного цикла на течение беременности // Гематол. и трансфузиол., 2012. - т. 57. - № 3. – С.33-34.
21. Тверская А.В. Анализ вклада полиморфизмов генов фолатного обмена в генетическую предрасположенность к развитию преэклампсии//Современные проблемы науки и образования (электронный журнал).- 2014. - № 6.

REFERENCES

1. Bochkov N.P. Rossijskie medicinskie vesti, 2001, 4, 4 – 13 (in Russ.).
2. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny, pod red. V.S. Baranova. Spb.: Izdatel'stvo N-L., 2009, 528 (in Russ.).
3. Lackwood C.J. Obstetrics and Hynecology, 2002, 99, 333-341.
4. Brenner B. Thromb. Res., 2004, 114, 5-6, 409-414.
5. Ford H.B., Schust D.J. Rev Obstet Gynecol, 2009, 2, 76–83.
6. Jaleh Z., Mozhdeh M., Khatereh A., Fariborz G., Zohreh T. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 2011, 155, 217–20.
7. Makacarija A.D., Bicadze V.O. M.: Triada-H, 2003, 904 (in Russ.).
8. Blom H.J. Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol., 2009, 85, 4, 295–302.
9. Taparia S., Gelineau-van Waes J., Rosenquist T.H., Finnell R.H. Clin Chem Lab Med., 2007, 45, 12, 1717–1727.
10. Fetisova I.N., Dobrolyubov A.S., Lipin M.A. i dr. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologij, 2007, 10, 1, 23–28 (in Russ.).
11. Bruce K.D., Cagampang F.R. Toxicol. Mech. Methods, 2011, 21, 4, 353–361.
12. Rapil'bekova G. K., Mamedalieva N. M. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej, 2006, 3, 31-34 (in Russ.).
13. Mamedalieva N.M., Rapil'bekova G.K., Svjatova G.S., Israilova M.Z. Almaty, 16-18, 2008, 126-129 (in Russ.).
14. Laivuori H., Kaaja R., Ylikorkala O., Hiltunen T., Kontula K. Obstet Gynecol., 2000, 96, 277-280.
15. Kupferminc M.J. Reprod. Biol. Endocrinol., 2003, 1, 111.
16. Robertson L., Wu O., Langhorne P., Twaddle S., Clark P., Lowe G.D., Walker I.D., Greaves M., Brenkel I., Regan L., Greer I.A. Br. J. Haematol., 2005, 132, 171-196.
17. Morrison E.R., Miedzybrodzka Z.H., Campbell D.M., Haites N.E., Wilson B.J., Watson M.S., Greaves M., Vickers M.A. Thromb. Haemost., 2002, 87, 5, 777–778.
18. Rebrova O.Ju. Media Sfera, 2003, 312 (in Russ.).
19. Samyshkina N.E. http://www.sworld.com.ua/index.php/ru/ conference/ the-content-of-conferences/archives-of-individual-conferences/december-2012 (in Russ.).
20. Bulieva N.B., Chermeneva N.M. Gematol. i transfuziol., 2012, 57, 3, 33-34 (in Russ.).
21. Tverskaja A.V. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija (jelektronnyj zhurnal), 2014, 6 (in Russ.).

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАЗАҚ ЭТНИКАЛЫҚ ТОБЫНДАҒЫ ЖҮКТІЛІК АСҚЫНУЛАРЫ БАР ӘЙЕЛДЕРДІҢ ФОЛАТ ЦИКЛІНІҢ ГЕНДЕР ПОЛИМОРФИЗМІН ЗЕРТТЕУ

А. М. Калимагамбетов[1], А. Х. Ерденова[2], Н.К. Дегемерзанова[2], З. Б. Ракишева[2], Ш. А. Бейсембаев[3], М. И. Валяева[1], С. Б. Даулетбаева[1]

[1]Казахский ұлттық университеті. Әл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Қазақстан, Алматы
[2]Генетическая зертханасы "ЖШС" TreeGene, Қазақстан, Алматы
[3]Казахский ұлттық медицина университеті. С.Д. Асфендиярова, Қазақстан, Алматы

Қазақ этникалық тобындағы жүктілік асқынулары бар әйелдердің және бақылау тобында фолат циклінің MTHFR, MTRR, MTRR гендер полиморфизмі және аллельдер жиілігі зерттелді. χ^2 және OR көрсеткіштері бойынша салыстырмалы талдау MTHFR, MTRR, MTRR гендер полиморфизмі және аллельдердің жиілігі жүктілік асқынулары бар әйелдер мен бақылау тобы арасында сенімді айырмашылық жоқ екендігін көрсетті.

Түйін сөздер: *гендер полиморфизмі, MTR, MTRR, MTHFR, тромбофилия, жүктілік асқынулары*

SUMMARY

STYDYING OF THE POLYMORPHISM OF THE FOLATE CYCLE GENES IN KAZAKH WOMAN PREGNANCY COMPLICATIONS

A.M. Kalimagambetov[1], A.H. Erdenova[2], N.K. Degemerzanova[2], Z.B. Rakisheva[2], A. Sh. Beysembaev[3], M.I .Valyaeva[1], S.B. Dauletbaeva[1]

[1]***Kazakh National University . Al - Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan***
[2]***Laboratory Genetiçeskaya " " TreeGene, Kazakhstan, Almaty***
[3]***Kazakh National Medical University. S.D. Asfendiyarov, Kazakhstan, Almaty***

The frequencies of alleles and polymorphic variants in the folate cycle MTHFR, MTRR, MTR genes in kazakh woman with pregnancy complications and control groups are determined.

The χ^2 and OR comparative analysis of the allele frequencies and polymorphic variants of genes MTR, MTRR and MTHFR was not identified the significant differences between women with complications of pregnancy and women in the control group.

Key words: *genetic polymorphism, MTR, MTRR, MTHFR, thrombophilia, pregnancy complications.*

УДК 577.29

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ МУЖСКОМ БЕСПЛОДИИ

З.Б. Ракишева, Н.К. Дегемерзанова, А.Х. Ерденова, М.В. Соломадин
Молекулярно-генетическая лаборатория TreeGene
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье рассматриваются генетические причины мужского бесплодия, выявление которых стало возможным благодаря внедрению молекулярно-генетических технологий обследования пациентов. Приведены данные собственных исследований. Полученные результаты еще раз подтверждают необходимость генетического обследования на микроделеции локусов AZF у пациентов с бесплодием неясного генеза и нарушениями сперматогенеза.

Ключевые слова: мужское бесплодие, молекулярно-генетические исследования, AZF-микроделеции Y-хромосомы.

Успешное развитие молекулярной генетики в последние десятилетия существенно расширило возможности диагностики и лечения многих заболеваний. Большинство болезней имеют сложную мультифакториальную этиологию, когда их развитие определяют как генетические, так и эпигенетические (экзогенные) факторы. К ряду мультифакториальных патологий относятся и нарушения репродуктивной системы. Одной из серьезных проблем в этой области остается бесплодие.

Бесплодием страдает около 20% пар репродуктивного возраста, при этом в половине случаев оно обусловлено нарушением репродуктивной функции у мужчин. Сперматогенез представляет собой сложный биологический многоэтапный процесс, завершающийся образованием зрелых мужских половых клеток – сперматозоидов. Данный процесс контролируется большим количеством генов, расположенных как на аутосомах, так и на гоносомах (половых хромосомах), в особенности на Y-хромосоме. Нарушение сперматогенеза может проявляться азооспермией (отсутствие сперматозоидов в эякуляте), олигозооспермией (пониженная концентрация сперматозоидов), астенозооспермией (снижение подвижности сперматозоидов) и тератозооспермией (основное количество сперматозоидов с измененной формой). Примерно в 30-40% причина мужского бесплодия не выявляется традиционными клинико-лабораторными методами диагностики, включая цитогенетический анализ. Внедрение молекулярно-генетических методов исследования дает возможность выявить еще одну причину мужской формы бесплодия – микроделеции Y-хромосомы.

Результаты молекулярно-генетических исследований Y-хромосомы при нарушениях сперматогенеза позволили предположить, что на Y-хромосоме расположен один или несколько генов, отвечающих за факторы азооспермии (AZF), и впоследствии на длинном плече Y-хромосомы были идентифицированы три неперекрывающихся области (AZFa, AZFb и AZFc). Молекулярный анализ делеций данных участков привел к идентификации серии генов, которые могут быть важными для сперматогенеза. Так, например, область делеции AZFc содержит несколько семейств генов, экспрессирующихся в яичке, включая ген DAZ (утерянный при азооспермии, англ. deleted in azoospermia). Делеции AZFc возникают de novo примерно у 1 из 4000 мужчин

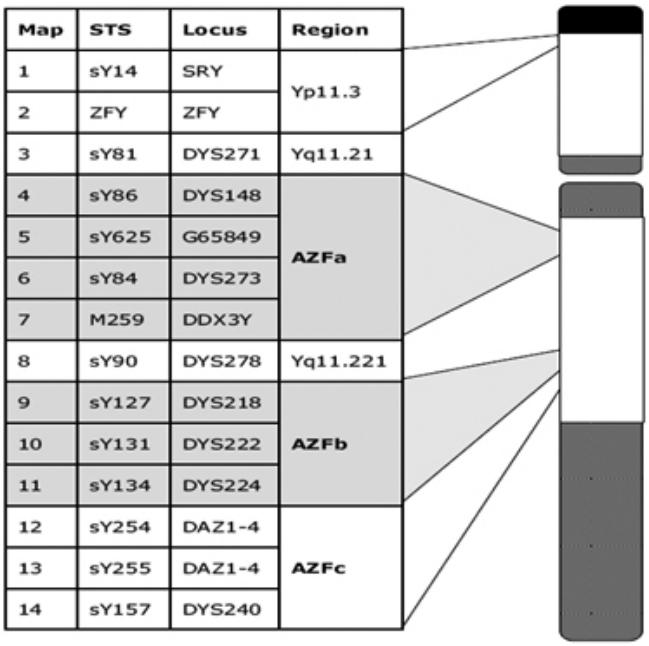


Рисунок 1- Карта AZF-локуса

и вызваны они рекомбинациями между длинными повторяющимися последовательностями. Делеции AZFa и AZFb, хотя и менее частые, также вызваны рекомбинациями. Приблизительно 2% в остальном здоровых мужчин бесплодны из-за серьезных дефектов в сперматогенезе. Предположительно, часть из таких нарушений связаны с возникшими de novo делециями [1].

За последние два года нами было проведено исследование микроделеций AZF локусов Y-хромосомы у 95 пациентов с нарушениями сперматогенеза невыясненного генеза. Средний возраст пациентов составил 30,76 лет.

Рисунок 2 - Возраст пациентов

Анализ микроделеций проводился на секвенаторе Applyied Biosystem по 14 STS маркерам, включающим регионы AZFa, AZFb и AZFc с использованием мультиплексной ПЦР. Выявлены микроделеции у 12,63% обследованных.

В основном это делеции AZFc-региона (51%), далее AZFb (38%) и меньше всего встречается микроделеций в AZFa-регионе (11%).

Рисунок 4 - Распределение делеций по регионам a, b, c

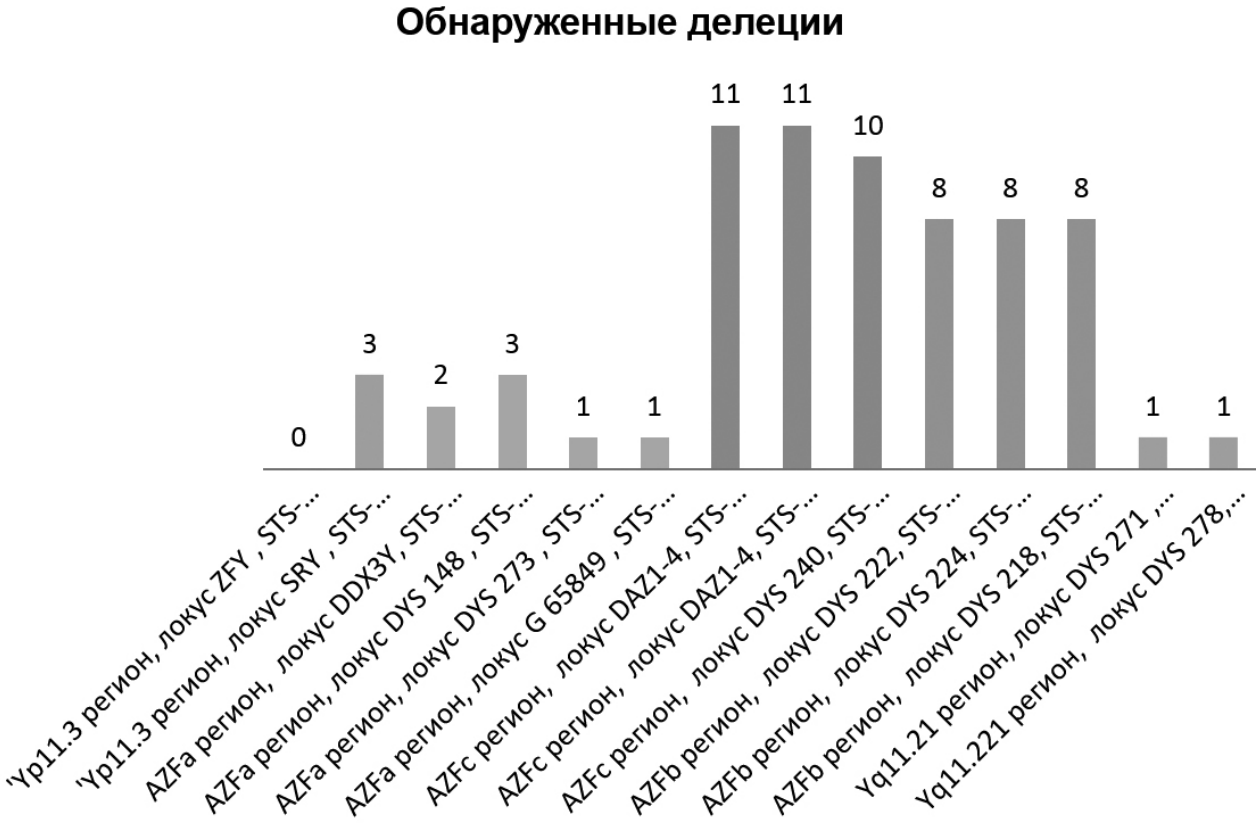


Рисунок 3 - Обнаруженные делеции

Полученные результаты соответствуют данным литературы, согласно которым AZF-делеции обнаруживаются в среднем у 10% мужчин с нарушениями сперматогенеза [2].

Обнаружение микроделеций Y-хромосомы позволяет установить генетическую причину нарушения сперматогенеза, избежать необоснованного лечения бесплодия у мужчин с микроделециями локуса AZF, а также прогнозировать вероятность получения сперматозоидов для проведения ЭКО/ИКСИ. Определенный тип микроделеции на Y-хромосоме у пациентов с азооспермией может иметь прогностическое значение с точки зрения возможности нахождения некоторого количества сперматозоидов и/или зрелых сперматид в ткани яичка. Предварительные результаты показывают, что AZFa и AZFb-делеции в большей степени связаны с неудачными попытками извлечения сперматозоидов, тогда как у 71% пациентов со стандартными AZFc-микроделециями могут быть обнаружены зрелые сперматозоиды [2,3].

Таким образом, мужчин с идиопатическим бесплодием следует не только кариотипировать на наличие хромосомных аберраций, обнаруживаемых традиционными цитогенетическими методами, но и проводить молекулярное исследование Y-хромосомы с генетическим консультированием перед началом вспомогательных репродуктивных технологий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ньюссбаум, Роберт Л., Мак-Иннес Родерик Р., Виллард, Хантингтон Ф. – М., – 2010. – 624с.
2. Черных В.Б. AZF делеции – частая генетическая причина бесплодия у мужчин: современное состояние исследований. Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15. –№1. – С. 10-15.
3. Дегемерзанова Н.К., Соломадин М.В. AZF-микроделеции Y-хромосомы. Молекулярно-генетические исследования при мужском бесплодии, доступные в Казахстане. КМЖ (Казахстанский медицинский журнал). – 2012. –№6 (30). – С. 86-89.

REFERENCES

1. Nussbaum Robert L., MC-Innes Roderick R., Willard, And Huntington F. Medical genetics. – M., –2010. – 624 c.
2. Black V. B. AZF deletions are frequent genetic cause of infertility in men: current state of research. Problems reproduction. – 2009. – T. 15. –No. 1. – S. 10-15.
3. Daemarteba N. To., Solomatin M. V. AZF-microdeletions of the Y-chromosome. Molecular genetic study for male infertility available in Kazakhstan. KMG (Kazakhstan medical journal). – 2012. – №6 (30). – S. 86-89.

ТҮЙІНДЕМЕ

ЕРКЕК БЕДЕУЛІГІНДЕГІН МОЛЕКУЛАЛЫҚ-ГЕНЕТИКАЛЫҚ ДИАГНОСТИКАЛАУ

З. Б. Ракишева, Н.К.Дегемерзанова, А. Х. Ерденова, М. В. Соломадин
Молекулярлы-генетикалық лаборатория TreeGene
Қазақстан, Алматы

Мақалада еркек бедеулігінің генетикалық себептері қарастырылған, бедеуліктің себептерін анықтау молекулалық-генетикалық технологияларды ендірудің нәтижесінде мүмкіндікке ие болды. Жеке зерттеулердің нәтижелері ұсынылды. Зерттеуден алынған нәтижелер сперматогенезі бұзылған және бедеулігінің пайда болу себептері белгісіз науқастарда AZF локустардың микроделециясына генетикалық зерттеулерді жүргізу керектігін бекітті.

Түйін сөздер: *еркектік бедеулік, молекулалық-генетикалық зерттеу, Y-хромосомасының AZF-микроделециясы.*

SUMMARY

MOLECULAR GENETICS DIAGNOSIS IN MALE INFERTILITY

Z. B. Rakisheva, N. To.Daemarteba, A.H. Erdenova, M.V. Solomatin
Molecular genetic laboratory TreeGene
Kazakhstan, Almaty

The article discusses the genetic causes of male infertility, the identification of which was made possible thanks to the introduction of molecular genetics technologies for examination of patients. The data of research. The results obtained confirm the necessity of genetic screening for microdeletions of AZF loci in patients with unexplained infertility and impaired spermatogenesis.

Key words: *male infertility, molecular genetic studies, AZF-microdeletions of the Y-chromosome.*

УДК 577.1

КАРНОЗИН И ЕГО БИОМЕДИЦИНСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Н.Р. Аблаев
Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Карнозин был впервые выделен из мышц (мяса) ученым из МГУ В. Гулевичем в 1900 году. Многие биологические свойства данного дипептида были изучены учениками и последователями Гулевича (Северин С.Е., Болдырев А.А. и др.). Сейчас хорошо известно, что карнозин обладает множеством незаменимых свойств, благодаря которым поддерживается в органах и тканях человека, особенно в возбудимых тканях (мышцы, мозг), в значительных концентрациях: в мышцах около 20 ммоль/л, в мозгу – около 5 ммоль/л, т.е. уровень карнозина существенно выше, чем содержание в тканях глюкозы. Это, безусловно, является большой загадкой. Об этих качествах карнозина свидетельствуют некоторые ниже приведенные сведения.

Ключевые слова: *карнозин, анаэробный гликолиз, молочная кислота, гликирование белков, карнозин - образование и гидролиз*

Карнозин – дипептид, состоящий из остатков обычной аминокислоты гистидина и необычной аминокислоты –бета-аланина, которая получается в клетках из аспарагиновой кислоты путём декарбоксилирования, в ней аминогруппа располагается в бета-положении. Карнозин синтезируется ферментом карнозинсинтетазой и может гидролизоваться ферментом карнозиназой, очевидно, не вырабатываемой микрофлорой кишечника, а обычные дипептидазы желудочно- кишечного тракта (ЖКТ) человека не способны расщепить этот особый дипептид. Поэтому значительная часть экзогенного карнозина, поступающего с продуктами животного происхождения сохраняется в ЖКТ человека и может частично всасываться и действовать так же, как и эндогенный карнозин.

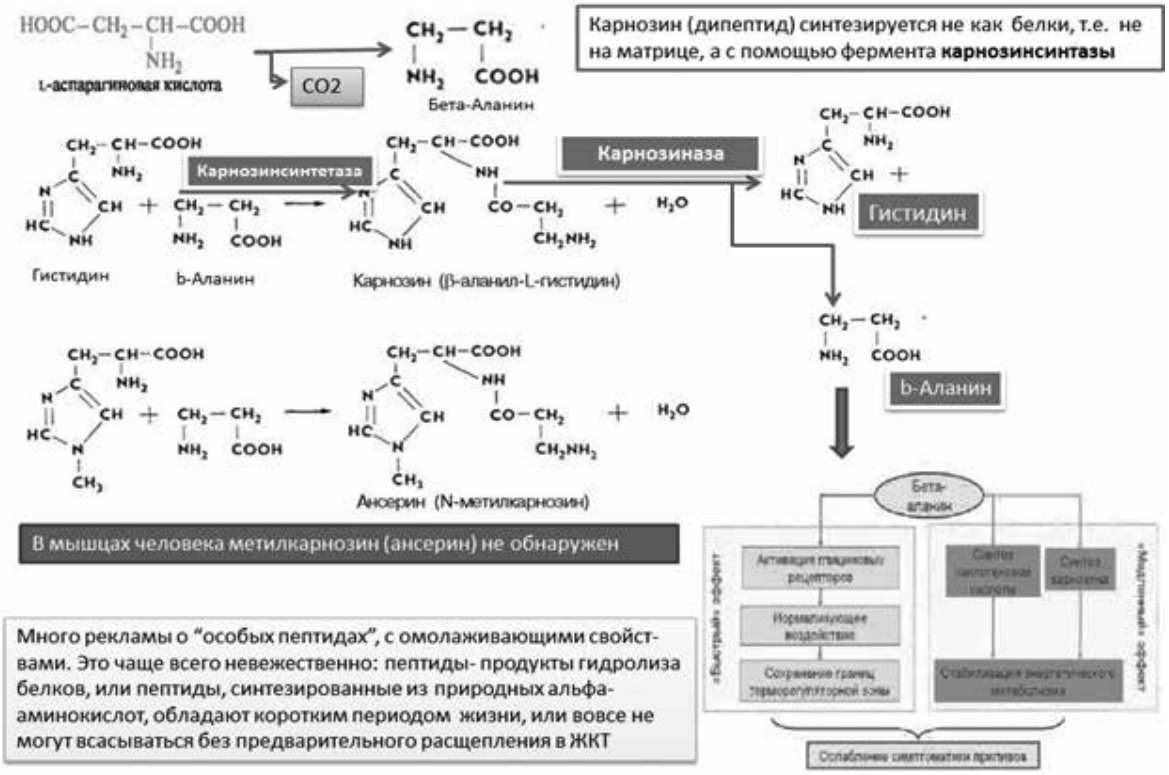


Рисунок 1 - Механизмы синтеза и распада карнозина

С возрастом скорость синтеза карнозина в организме существенно падает. Тогда возникает необходимость в дополнительном приёме карнозина с БАД ами или с продуктами животного происхождения, особенно мясными.

1. Карнозин обладает мощным буферным действием

Для интенсивной физической работы мышц необходимо усиленное образование АТФ, при распаде которой высвобождается энергия, используя которую мышцы могут сокращаться. Наиболее эффективное образование АТФ осуществляется в аэробных условиях: в такой ситуации глюкоза, окисляясь до конечных продуктов (CO2 и H2O), высвобождает 36 молекул АТФ. При нехватке кислорода (это происходит в интенсивно работающих мышцах) получаются только две молекулы АТФ и две молекулы молочной кислоты (CH3CHOHCOOH). Чем сильней анаэробный гликолиз, тем явственней лактоацидоз. Карнозин защищает мышцы от закисления (связывая протоны, карнозин обеспечивает 30% всей буферной мощности тела) и обезвреживает АФК, химически связываясь с ними. Этими свойствами в настоящее время объясняется способность карнозина индуцировать "феномен Северина": в утомленных мышцах накапливаются протоны и усиливается перекисное окисление липидов, что приводит к закрытию кальциевых каналов. Кальций не может проникать внутрь мышечных клеток, поэтому они теряют возможность сокращаться. Карнозин мгновенно нейтрализует протоны и АФК, тем самым восстанавливая работу кальциевой помпы и немедленно восполняя в полном объеме мышечную энергию, в чем и заключается "феномен Северина".

Основными продуцентами лактата в организме являются эритроциты, мышцы, мозговое вещество почек, слизистая оболочка кишечника, опухоли, мозг, т.е. те органы и ткани, в которых интенсивно потребляется глюкоза. Снижение pH внутри- и внеклеточной среды оказывает и непосредственное цитотоксическое действие, вызывая "разрыхление" клеточных мембран, изменяя их физико-химические свойства, способствуя повышенной проницаемости нейронов и эндотелия сосудов. Набухание эндотелиальных клеток усугубляет микроциркуляторные нарушения и вследствие этого и постишемическую гипоперфузию, или феномен "невосстановленного кровотока". Карнозин своей свободной аминогруппой связывается с карбоксильной группой молочной кислоты. Образовавшееся таким способом парное соединение удаляется из мышц, захватывается печенью и там метаболизируется.

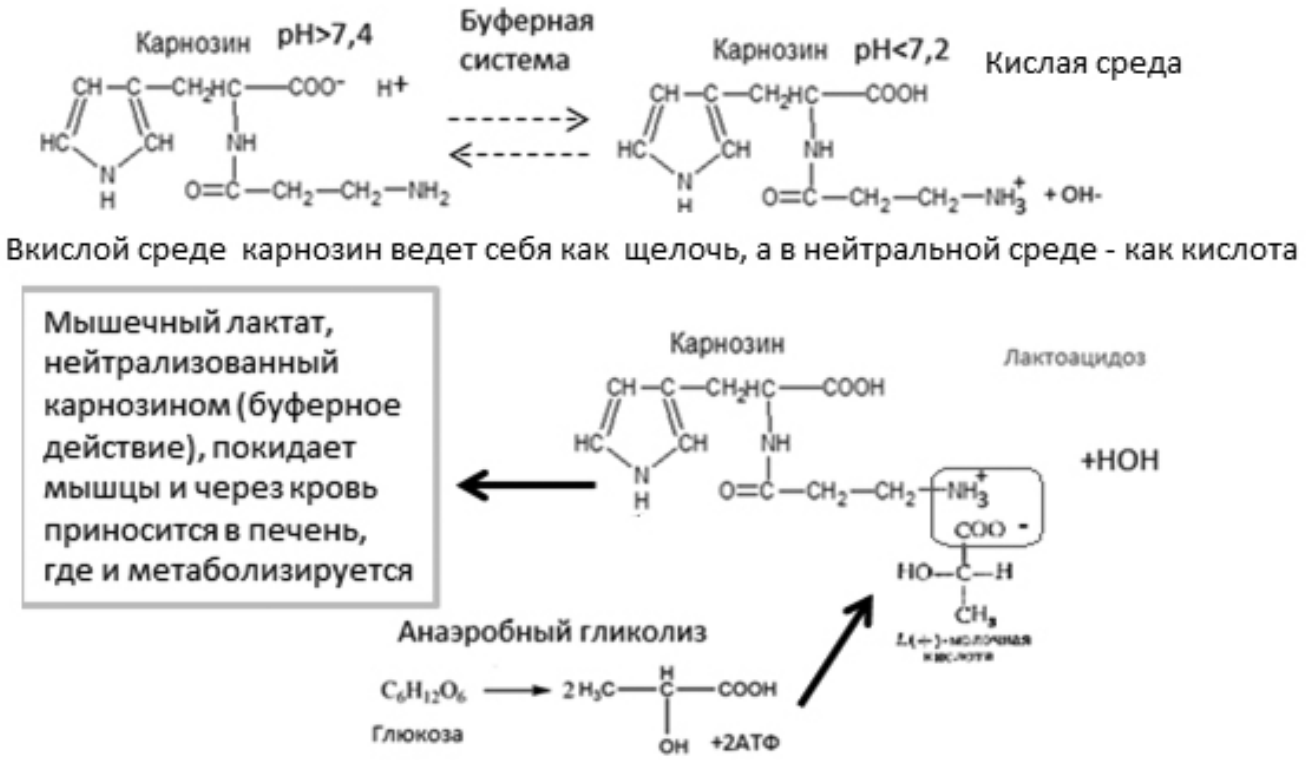


Рисунок 2 - Буферная (обезвреживающая) роль карнозина при интенсивном гликолизе

2. Защитная роль карнозина от гликирования белков

Тяжелым последствием гипергликемии является неферментативное (параметаболическое) гликирование белков благодаря способности альдегидной группы глюкозы ковалентно присоединяться к свободным аминогруппам. А в природе нет белков без свободной NH2. Поэтому все белки в организме могут гликироваться и существенным образом портиться. Роль карнозина состоит в защите белков от данного процесса, и она показана на рисунке

3. AGE – -advanted glycation end products = "продвинутые продукты гликирования"; но они часто обозначаются как конечные продукты гликирования, КПГ

Во многих странах мира ведется интенсивный поиск средств, блокирующих формирование конечных продуктов гликироваания, в то время как сам организм синтезирует вещества, препятствующие гликирование белков, с помощью карнозина. Карнозин содержит участок (свободная аминогруппа), который структурно напоминает то место в молекуле белка, которое обычно атакует глюкоза. Карнозин – это как бы "ложный аэродром", который принимает удар на себя. Благодаря этим свойствам карнозин защищает людей, особенно страдающих сахарным диабетом от преждевременного старения, катаракты, поражений сердца и головного мозга.

Карнозин, обладающий свободной аминогруппой, при СД "подставляет" себя как мишень для глюкозы (при высоком уровне глюкозы внутри клеток), отвлекая страсть глюкозы прикрепиться к аминогруппам белков и тем самым препятствует формированию конечных продуктов гликирования (КПГ=AGE). Карнозин является избирательным и мощным скавенджером (захватчиком) альфа и бета-ненасыщенных альдегидов (это типичные продукты пероксидации мембранных липидов и вторичные посредники окислительного стресса). Карнозин также ингибирует вызываемые альдегидами сшивки "белок-белок" и "ДНК- белок", которые интенсивно происходят при хронической гипергликемии. Карнозин, являясь антиоксидантом, повышает общую мощность антиоксидантной системы, т.е. он служит провайдером антиоксидантной активности. Незаменимым качеством данного дипептида является также его способность

усиливать ферментативную деградацию модифицированных белков.

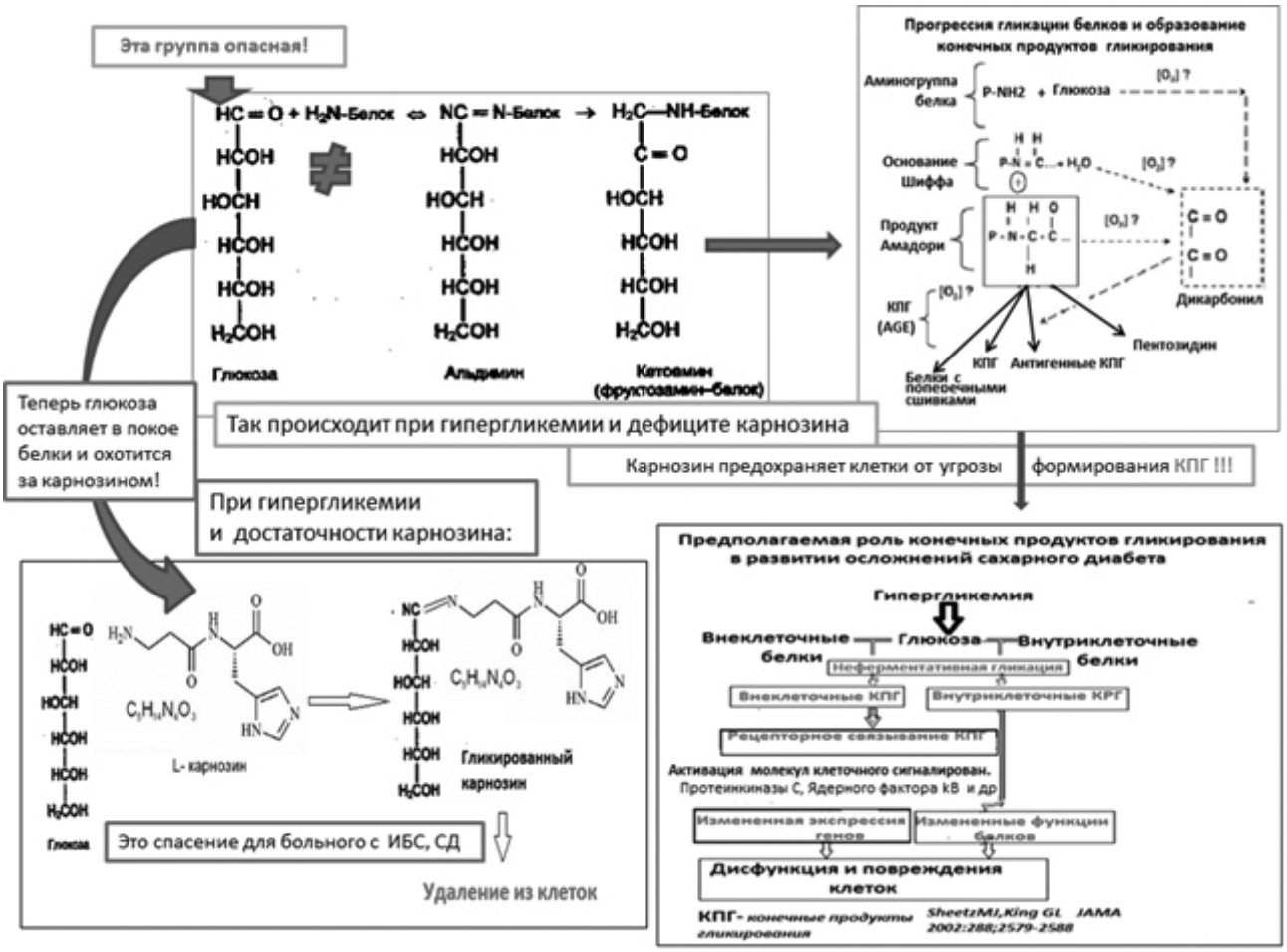


Рисунок 3 - Схема защиты карнозина от конечных продуктов гликирования

Все сказанное обобщено на рисунке ниже

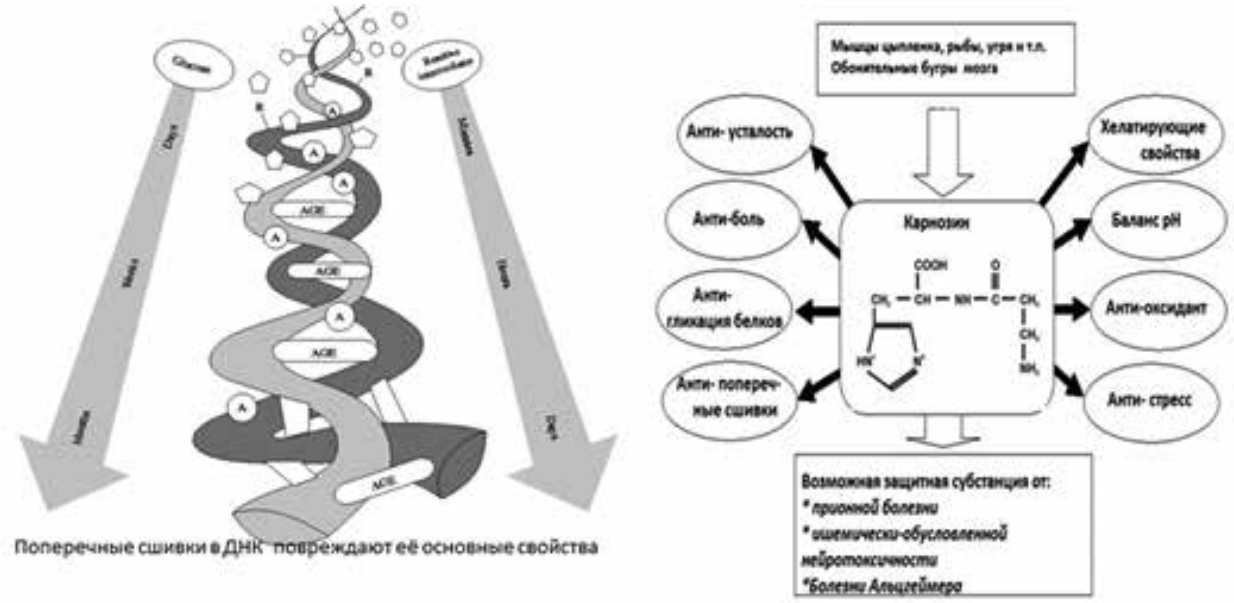


Рисунок 4 - Множественные и незаменимые свойства карнозина в организме человека

Обобщение роли карнозина:

Карнозин – не только мощный антиокислитель, анализ показал, что это единственный антиокислидант, способный значительно защищать клеточные хромосомы от окислительного ущерба. Он гасит наиболее разрушительный свободный радикал – гидроксильный радикал (OH+).

Гликация белков производит в 50 раз больше свободных радикалов, чем негликированные белки. Карнозин – наиболее эффективный антигликирующий агент из когда-либо обнаруженных.

Антигликирующие свойства карнозина особенно важны для пациентов с сахарным диабетом, поскольку большинство осложнений при гипергликемии включают образование продвинутых гликированных конечных продуктов. При этом карнозин реагирует с альдегидами и кетонами, токсичными карбонильными группами, которые накапливаются в белках в высокой концентрации и приводят к преждевременному старению у диабетиков. Карнозин – эффективный противоокислитель , защищающий от малонового диальдегида (MDA). MDA вызывает в белках перекрестные связи и образование КПГ. Порожденные под влиянием МДА модификации в сывороточном альбумине и белках линзы глаза эффективно тормозятся карнозином.

Причиной высокой концентрации карнозина, обнаруживаемой в мозге, является постоянная необходимость защиты мозга от перекрестных сшивок, от гликации, эндотоксических и оксидативных повреждений нейронов. Карнозин способен защитить нейроны от нейротоксичных атомов цинка и меди, поскольку он может хелатировать эти атомы и выступать, таким образом, как мощный нейропротективный агент. Этим же свойствами карнозина объясняется защита мозга при болезни Альцгеймера от отложений бета-амилоида. Также карнозин улучшает работу мозга и предупреждает возникновение депрессии, поскольку уменьшает активность фермента моноаминооксидазы-В, которая окисляет нейромедиаторы мозга (серотонин, дофамин, норадреналин) и тем самым ухудшает проведение нервных импульсов, в том числе в центрах удовлетворенности.

Карнозин увеличивает силу сердечной сокращаемости, повышая кальциевый ответ в кардиомиоцитах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Gulewitsch W, Amiradzibi S: Ueber das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischeextraktes. Ber Deut Chem Ges 1900,33:1902–1903.View Article

2. Болдырев А.А. Карнозин. Биологическое значение и возможности применения в медицине. –М, –1998.

3. Babizhayev M.A., Yermakova V.N., Deyev A.I., Seguin M-C. Imidazole-containing peptidomimetic NACA as a potent drug for the medicinal treatment of age-related cataract in humans. J Anti-Aging Medicine 2000; 31: 43-62.

4. Болдырев А.А. Карнозин и его ранозаживляющее действие. Косметика и медицина. – 1999, –№ 5-6, –С.15-25.

5. Boldyrev A, Song R, Lawrence D, et al. Carnosine protects against excitotoxic cell death independently of effects on reactive oxygen species. Neuroscience . 1999;94:571–7.

6. Boldyrev, AA, Gallant, SC, Suhkich, GT. Carnosine, the protective, anti-aging peptide. Biosci Rep . 1999;19:581–7.
7. Gallant S, Semyonova M, Yuneva M. Carnosine as a potential anti-senescence drug. Biochemistry (Mosc) . 2000;65:866–8
8.Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazuyk VE: Carnosine - its properties, functions and potential therapeutic applications. Mol Aspects Med1992,13(5):379–444.PubMedView Article
9. Gardner ML, Illingworth KM, Kelleher J, Wood D: Intestinal absorption of the intact peptide carnosine in man, and comparison with intestinal permeability to lactulose. J Physiol 1991, 439:411–422.PubMed CentralPubMed
10. Guney Y, Turkcu UO, Hicsonmez A, Andrieu MN, Guney HZ, Bilgihan A, Kurtman C: Carnosine may reduce lung injury caused by radiation therapy. Med Hypotheses 2006,66(5):957–959.PubMedView Article
11. Hipkiss AR, Brownson C, Bertani MF, et al. Reaction of carnosine with aged proteins: another protective process? Ann N Y Acad Sci . 2002;959:285–94.
12. Hipkiss AR: On the enigma of carnosine's anti-ageing actions. Exp Gerontol 2009,44(4):237–242.PubMedView Article
13. Hipkiss, Alan R. Advances in Food and Nutrition Research. "Carnosine and Its Possible Roles in Nutrition and Health." 2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595386
14. Hipkiss A.R. Carnosine and protein carbonyl groups: a possible relationship. Biochemistry (Mosc). 2000 Jul; 65(7):771-8
15. Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosine. Cell Mol Life Sci . 2000;57:747–53.
16. Hipkiss AR, Cartwright SP, Bromley C, Gross SR, Bill RM: Carnosine: can understanding its actions on energy metabolism and protein homeostasis inform its therapeutic potential? Chem Cent J 2013, 7:38.PubMed CentralPubMedView Article
17. Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosine. Cell Mol Life Sci. 2000 May;57(5):747-53.
18. Holliday R., McFarland G.A. A Role for carnosine in cellular maintenance. Biochemistry (Mosc). 2000; Jul; 65(7):843.
19.Nagai K, Niijima A, Yamano T, Otani H, Okumra N, Tsuruoka N, Nakai M, Kiso Y: Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. Exp Biol Med 2003,228(10):1138–1145
20.New York University Langone Medical Center. "Carnosine." 2013. http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=40019
21.Nicoletti VG, Santoro AM, Grasso G, Vagliasindi LI, Giuffrida ML, Cuppari C, Purrello VS, Stella AM, Rizzarelli E: Carnosine interaction with nitric oxide and astroglial cell protection. J Neurosci Res 2007,85(10):2239–2245.PubMedView Article
22.Renner C, Seyffarth A, De Arriba SG, Meixensberger J, Gebhardt R, Gaunitz F: Carnosine inhibits growth of cells isolated from human glioblastoma multiforme. Int J Pept Res Ther 2008, 14 (2) : 127–135.
23. Shao L, Li QH, Tan Z. L-carnosine reduces telomere damage and shortening rate in cultured normal fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun . 2004;324:931–6.
24. Stuerenburg HJ. The roles of carnosine in aging of skeletal muscle and in neuromuscular diseases. Biochemistry (Mosc). 2000;65:862–5.
25. Stvolinsky SL, Dobrota D Anti-ischemic activity of carnosine. . Biochemistry (Mosc). 2000 Jul;65(7):849-55.
26. Tsai, S.J., et al. "Antioxidative and Anti-Inflammatory Protection from Carnosine in the Striatum of MPTP-Treated Mice." Journal of Agricultural Food Chemistry2010 Oct 6.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925384
27.Yuneva AO, Kramarenko GG, Vetreshchak TV, Gallant S, Boldyrev AA. Effect of carnosine on Drosophila melanogaster lifespan. Bull Exp Biol Med . 2002;133:559-61.

REFERENCES

1.Gulewitsch W, Amiradzibi S: Ueber das Carnosin, eine neue organische Base des Fleischeextraktes. Ber Deut Chem Ges 1900,33:1902–1903.View Article
2. Boldyirev A.A. Karnozin. Biologicheskoe znachenie i vozmozhnosti primeneniya v meditsine. –M, –1998.
3. Babizhayev M.A., Yermakova V.N., Deyev A.I., Seguin M-C. Imidazole-containing peptidomimetic NACA as a potent drug for the medicinal treatment of age-related cataract in humans. J Anti-Aging Medicine 2000; 31: 43-62.
4. Boldyirev A.A. Karnozin i ego ranozazhivlyayuschee deystvie. Kosmetika i meditsina. – 1999, –# 5-6, –S.15-2
5. Boldyrev A, Song R, Lawrence D, et al. Carnosine protects against excitotoxic cell death independently of effects on reactive oxygen species. Neuroscience . 1999;94:571–7.
6. Boldyrev, AA, Gallant, SC, Suhkich, GT. Carnosine, the protective, anti-aging peptide. Biosci Rep . 1999;19:581–7.
7. Gallant S, Semyonova M, Yuneva M. Carnosine as a potential anti-senescence drug. Biochemistry (Mosc) . 2000;65:866–8
8.Quinn PJ, Boldyrev AA, Formazuyk VE: Carnosine - its properties, functions and potential therapeutic applications. Mol Aspects Med1992,13(5):379–444.PubMedView Article
9. Gardner ML, Illingworth KM, Kelleher J, Wood D: Intestinal absorption of the intact peptide carnosine in man, and comparison with intestinal permeability to lactulose. J Physiol 1991, 439:411–422.PubMed CentralPubMed
10. Guney Y, Turkcu UO, Hicsonmez A, Andrieu MN, Guney HZ, Bilgihan A, Kurtman C: Carnosine may reduce lung injury caused by radiation therapy. Med Hypotheses 2006,66(5):957–959.PubMedView Article
11. Hipkiss AR, Brownson C, Bertani MF, et al. Reaction of carnosine with aged proteins: another protective process? Ann N Y Acad Sci . 2002;959:285–94.
12. Hipkiss AR: On the enigma of carnosine's anti-ageing actions. Exp Gerontol 2009,44(4):237–242.PubMedView Article

13. Hipkiss, Alan R. Advances in Food and Nutrition Research. "Carnosine and Its Possible Roles in Nutrition and Health." 2009. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595386
14. Hipkiss A.R. Carnosine and protein carbonyl groups: a possible relationship. Biochemistry (Mosc). 2000 Jul; 65(7):771-8
15. Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosine. Cell Mol Life Sci . 2000;57:747–53.
16. Hipkiss AR, Cartwright SP, Bromley C, Gross SR, Bill RM: Carnosine: can understanding its actions on energy metabolism and protein homeostasis inform its therapeutic potential? Chem Cent J 2013, 7:38.PubMed CentralPubMedView Article
17. Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for the anti-ageing peptide carnosine. Cell Mol Life Sci. 2000 May;57(5):747-53.
18. Holliday R., McFarland G.A. A Role for carnosine in cellular maintenance. Biochemistry (Mosc). 2000; Jul; 65(7):843.
19.Nagai K, Niijima A, Yamano T, Otani H, Okumra N, Tsuruoka N, Nakai M, Kiso Y: Possible role of L-carnosine in the regulation of blood glucose through controlling autonomic nerves. Exp Biol Med 2003,228(10):1138–1145
20.New York University Langone Medical Center. "Carnosine." 2013. http://www.med.nyu.edu/content?ChunkIID=40019
21.Nicoletti VG, Santoro AM, Grasso G, Vagliasindi LI, Giuffrida ML, Cuppari C, Purrello VS, Stella AM, Rizzarelli E: Carnosine interaction with nitric oxide and astroglial cell protection. J Neurosci Res 2007,85(10):2239–2245.PubMedView Article
22.Renner C, Seyffarth A, De Arriba SG, Meixensberger J, Gebhardt R, Gaunitz F: Carnosine inhibits growth of cells isolated from human glioblastoma multiforme. Int J Pept Res Ther 2008,14(2):127–135.
23. Shao L, Li QH, Tan Z. L-carnosine reduces telomere damage and shortening rate in cultured normal fibroblasts. Biochem Biophys Res Commun . 2004;324:931–6.
24. Stuerenburg HJ. The roles of carnosine in aging of skeletal muscle and in neuromuscular diseases. Biochemistry (Mosc). 2000;65:862–5.
25.Stvolinsky SL, Dobrota DAnti-ischemic activity of carnosine. Biochemistry (Mosc). 2000 Jul;65(7):849-55.
26. Tsai, S.J., et al. . "Antioxidative and Anti-Inflammatory Protection from Carnosine in the Striatum of MPTP-Treated Mice." Journal of Agricultural Food Chemistry2010 Oct 6.http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925384
27.Yuneva AO, Kramarenko GG, Vetreshchak TV, Gallant S, Boldyrev AA. Effect of carnosine on Drosophila melanogaster lifespan. Bull Exp Biol Med . 2002;133:559-61.

ТҮЙІНДЕМЕ

КАРНОЗИН ЖӘНЕ ОНЫҢ БИОМЕДИЦИНАЛЫҚ МАҢЫЗЫ

Н.Р. Аблаев
С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті
Қазақстан, Алматы

Карнозинді алғаш рет Мәскеу мемлекеттік университетінің ғалымы В.Гулевич бұлшық еттерден (еттен) 1900 жылы бөліп алды . Осы дипептидтің көптеген биологиялық қасиеттерін Гулевичтің шәкірттері мен ізбасарлары зерттеді (Северин С.Е., Болдырев А.А. және басқалары). Қазіргі таңда карнозиннің көптеген баға жетпес қасиеттері бар екені жақсы белгілі, карнозиннің осы қасиеттерінің арқасында адам ағзасының органдары мен тіндерінде, әсіресе қозғыш тіндерде (бұлшық еттер, ми) үлкен концентрацияда сақталады: бұлшық еттерде шамамен 20 ммоль/л, мида – шамамен 5 ммоль/л, яғни карнозин деңгейі тіндердегі глюкоза мөлшерінен елеулі түрде артық. Мұның жұмбақ екені сөзсіз. Карнозиннің осы қасиеттерін төменде берілген кейбір мәліметтер дәлелдейді.

Түйін сөздер: *карнозин, анаэробты гликолиз, сүт қышқылы, ақуыздардың гликациясы, карнозин - түзілуі және гидролизі.*

SUMMARY

CARNOSINE AND ITS BIOMEDICAL VALUE

N.R. Ablayev
Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov
Kazakhstan, Almaty

Carnosine was isolated from muscles (meat) for the first time in 1900 by V.Gulevich, a scientist from Moscow State University. Many of the biological properties of this dipeptide were studied by Gulevich's students and followers (S.E. Severin, A.A. Boldyrev et al.). Currently, it is well known that carnosine has a number of essential properties, due to which it is maintained in significant concentrations in human organs and tissues, especially in excitable tissues (muscles, brain): in muscles - approximately 20 mmol / L, in brain - approximately 5 mmol /L, i.e. carnosine level is much higher than the content of glucose in the tissues. Certainly, this is a great mystery. Certain information given below shows these qualities of carnosine.

Key words: *Carnosine, anaerobic glycolysis, lactic acid, protein glycation, Carnosine - generation and hydrolysis*

УДК 61.571.27

МЕДИЦИНА 5 П И ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА КАК ОСНОВА НОВОЙ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

С.Н.Щербо, Д.С. Щербо
ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Россия, Москва

В последние годы стало ясно, что роль лабораторной медицины в системе здравоохранения развитых стран будет возрастать. Медицина XXI века позиционирована как медицина 4П: предиктивная (предсказательная); предупредительная (профилактическая); партисипаторная (participatory) (пациент участник процесса, которого информируют, обучают, помогают в выборе и заботятся); персонализированная (индивидуальная) (Лерой Худ США, 2008 г.). Национальные институты здоровья (США) (NIH) включили указанное направление в пятерку приоритетов развития медицины в нынешнем столетии, оно также активно поддержано Еврокомиссией. В январе 2015 г. в США объявлено о развитии прецизионной медицины (ПрМ). С нашей точки зрения можно утверждать, что появилась новая медицина и предложить новый термин: медицина 5П [1,2]. В 2016 г. из федерального бюджета России будут выделены средства на поддержку программы «Национальная техническая инициатива», которая охватывает несколько направлений, в том числе развитие персонализированной медицины. (ПМ) Финансовые вливания в «Национальную технологическую инициативу» (НТИ) составят до 10 млрд. рублей. Агентство стратегических инициатив (АСИ) – структура, основной задачей которой является запуск стратегических инициатив по заказу руководства страны. АСИ перечислены основные направления НТИ, в частности, в группе «Рынки» обозначено направление «HealthNet» (персональная медицина). В «Прогнозе научно-технологического развития РФ на период до 2030 года» указано, что ПМ является перспективным направлением развития как в научном, так и практическом аспектах (создание национальных баз данных (БД) геномной информации и центров, а также аппаратно-программных комплексов и лабораторных протоколов применения реагентов для целей ПМ).

Рассмотрим историю и эволюцию развития медицины 5П, которая всегда была тесным образом связана с прогрессом в развитии естественных наук, и, прежде всего, биологии. С древних времен врачи в лечении пациентов применяли индивидуализированный подход (в частности, это было в восточной медицине). Первый этап истории ПМ был закончен в 1953 г. с открытием структуры молекулы ДНК [3]. Второй этап был закончен в 2000 г. завершением проекта «Геном человека» и характеризовался стремительным развитием трансляционных генетических технологий (микробиочипы и секвенирование) [4]. Начался третий постгеномный этап, характерной чертой которого является массовое исследование персональных геномов, накопление огромных массивов генетической информации и поиск наличий в геноме данного индивида набора достаточно распространенных измененных генов (генных вариантов), который как предполагается коррелирует с подверженностью определенному заболеванию (common variants/common disorder, общие варианты/общие заболевания - CV/CD), что поможет понять механизм наследования сложных мультифакторных заболеваний (МФЗ). Однако для большинства МФЗ значимых корреляций обнаружить не удалось или они были небольшими, поэтому к 2010 г. возникла серьезная дискуссия на станицах Nature и Cell [5] и стала ясна необходимость поиска кроме генетических полиморфизмов других клинически значимых биомаркеров на уровне разных Ом (метаболом, транскриптом, протеом и др.) [6-10]. Возникают представления об ОМИКСных технологиях [11,12] и интерактивном персональном ОМИКСном профилировании (иПОП) [13,14] которое комбинирует геномные, экспрессионные, протеомные, метаболомные и аутоиммунные тесты, проведенные для одного человека в течение 14 месяцев, и дает возможность выявить изменяющиеся молекулярные и генетически значимые фенотипы. Геномные и экспрессионные данные самого высокого разрешения, лежащие в основе анализа, показывают значительные динамические изменения в различных молекулярных компонентах и биологических путях в условиях нормы и болезни. Поиски ответа на вопрос как правильно распорядиться результатами генетического тестирования могут привести к совершенно новым подходам в исследовании патогенеза заболеваний человека и выяснении способов их передачи от поколения к поколению. Одной из важных причин несоответствия являются сравни¬тельно небольшие выборки групп больных и здоровых и ограниченное количество биомаркеров. Медицина

5П выиграет от сочетания геномной информации с регулярным мониторингом физиологического состояния организма.

Прецизионная медицина (ПрМ) стала одной из обсуждаемых тем в США с запуском новых государственных программ, таких как объявленная президентом Бараком Обамой в январе 2015 года инициатива по созданию медицинских БД с образцами тканей пациентов-добровольцев. Цель проекта ПрМ — разработка методологии лечения, которая учитывает, как документированную историю болезни пациентов, так и информацию о его генетических особенностях, социальном статусе и другие данные из множества источников, в том числе, из мобильных устройств и приложений. В частности, исследования должны показать, почему одни и те же заболевания (например, рак, инсульт и астма) протекают по-разному у представителей разных расовых и этнических групп. В ходе проекта будет использоваться большой массив данных о состоянии здоровья и физической активности, собранных при помощи специальных приложений для смартфонов.

Национальные институты здоровья США (NIH) формируют группу (когорту) из одного миллиона людей, которые будут участвовать с 2016 г. в масштабных медицинских исследованиях. К когорте может присоединиться любой американец напрямую или через медицинскую страховку. В программе участвует множество организаций, а NIH ведет геномные исследования и отвечает за создание когорты, задача которой:

1. Понять причины индивидуальных отличий реакций людей на общепринятую терапию ЛС (фармакогенетика).

2. Найти биологические маркеры, которые указывают на риск развития МФЗ.

3. Развить новые классификации заболеваний и понять их взаимосвязи.

4. Количественно оценить риски для ряда заболеваний, включая генетические факторы, влияние окружающей среды, а также их сочетание.

5. Представить участникам исследования данные и информацию, которые улучшат их здоровье и создадут базу для испытаний направленной терапии.

6. Внедрить технологии мобильного здоровья (mHealth), чтобы следить за действиями участников, физиологическими параметрами и состоянием окружающей среды и искать корреляции.

Данные о здоровье участников когорты будут общими, в том числе электронные медицинские записи, информация опросов и мобильных программ. От волонтеров потребуется стандартные сведения о жизненно важных показателях их здоровья, медицинских назначениях и историй болезней, образцы крови. Участники когорты получат доступ ко всем данным и результатам исследований. Отметим, что первые четыре пункта поставленных задач уже успешно решаются в рамках ПМ, поэтому ПрМ можно рассматривать как дальнейшее развитие медицины 4П. ПрМ в отличие от ПМ это всегда улучшение в медицинском обслуживании для пациента. Реализация подходов ПрМ приводит к лучшему пониманию патогенеза и разделения заболеваний на типы и подтипы, выявления их носителей и особенностей протекания в различных популяциях. Важной частью ПрМ является использование мобильных технологий в режиме 24 часа в сутки 7 дней в неделю.

В настоящее время в ПМ можно выделить несколько направлений генетического тестирования (ГТ): преимплантационное, пренатальное, неонатальное, педиатрическое и терапевтическое для взрослого населения. Обычно ГТ применяют в случаях наличия клинических симптомов или родственников, страдающих генетическим заболеванием. Технологически ГТ осуществляется двумя методами: во-первых, таргетной диагностикой при наличии конкретных генетических полиморфизмов, и, во-вторых, методом полногеномного секвенирования. В первом случае исследуют конкретные генетические полиморфизмы: ОНП, CNV, вставки, делеции, дупликации и т.д. целевых генов или хромосомного региона. Полногеномные исследования применяют при заболеваниях с не совсем четкой клинической картиной, МФЗ, а также при проведении скрининговых исследований для выявления редких и неочевидных фенотипов. Всего ГТ наследственной предрасположенности применялось в США в 2010 г. для диагностики 213 заболеваний: рак толстого кишечника, диабет типа 2, глаукома, инфаркт миокарда, рак легких, рассеянный склероз, рак молочной железы, ожирение, рак простаты, фибрилляция предсердий, диабет типа 1, болезнь Крона, гемохроматоз, волчанка, дегенерация сетчатки, остеоартриты, псориаз, рестеноз коронарных сосудов, болезнь «беспокойных» ног, тромбофилия и других, в том числе редких. В январе 2015 г. программисты из Торонто начали тестировать систему (MatchMaker Exchange) по обмену генетической информацией между больницами и другими медицинскими организациями. Пока ее главная цель – налаживание взаимодействия между медиками различных стран, которые занимаются проблемой редких генетических мутаций в одном-единственном гене.

Десять крупнейших фармацевтических и биотехнологических компаний договорились о сотрудничестве с британской государственной организацией Genomic England с целью использования генетической информации пациентов Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS) в медицинских исследованиях. Две крупные британские фармацевтические фирмы – GlaxoSmithKline и AstraZeneca – объединят усилия со швейцарской Roche и американскими AbbVie и Biogen, чтобы расшифровать геном 100 тысяч пациентов, страдающих от онкологических или редких заболеваний. Также в проекте примут участие американские фирмы Alexion, Dimension Therapeutics и Helomics, бель-

гийская UCB и японская Takeda. Фармкомпании будут работать вместе на протяжении года и им предстоит найти возможную связь между генетическими мутациями и конкретными заболеваниями, что поможет в разработке более эффективных ЛС, при назначении которых врачи будут учитывать индивидуальные генетические данные пациента. О старте проекта «100 тысяч геномов» британский премьер-министр Дэвид Кэмерон объявил в 2012 г., тогда же он пояснил, что на проект британской службе здравоохранения будет выделено 100 млн. евро. К 2015 г. участникам проекта удалось расшифровать геном 3 тысяч пациентов. Если к 2017 г. компании смогут достигнуть своей цели и расшифровать 100 тысяч геномов, они соберут одну из крупнейших в мире БД генетической информации.

Наибольших успехов в практическом применении ПМ достигла в фамакогенетике, целевой диагностике и лечении онкологических заболеваний. В 2013 г. генетик Стивен Элледж обнаружил, что опухоли растут более агрессивно в тех случаях, когда анеуплоидия привела к потере генов-онкосупрессоров или к вставке дополнительных копий онкогенов [15]. Идея, что анеуплоидия — это не просто странная особенность опухолей, а двигатель их роста, основана на компьютерном анализе большого объема данных, собранных об опухолях. Создание подробных БД неизбежно придаст импульс современным методам диагностики и лечения онкозаболеваний. При постановке такого диагноза необходимо секвенировать геном опухоли — это поможет установить генетические вариации и подобрать эффективные препарат и методику лечения. Для контроля нужно получить геном и нормальных клеток: биоинформатический анализ различий может выявить причину возникновения онкологии и провести сравнение с каталогами известных злокачественных мутаций. Врачи будут записывать результаты анализов и анамнез пациента (в том числе, систему его питания и вредные привычки) в виде электронных историй болезни. Также желательно делать компьютерную (КТ) и магнитно-резонансную томографии (МРТ), которые помогут определить стадию заболевания. Учитывая, что в 2013 г. в США 1,7 млн. человек поставили диагноз «рак», понятно насколько огромными объемами данных оперирует сегодняшняя онкология. Открытие Элледжа возникло вследствие разработки компьютерного алгоритма «Исследователь опухолей» (Tumor Suppressor and Oncogene Explorer), который использовался для сканирования двух генетических БД по раку, содержащих данные о 1,2 млн. мутаций из 8207 образцов тканей, относящихся к 20 видам опухолей (Атлас ракового генома **(Cancer Genome Atlas),** созданный Национальным институтом рака США, и Каталог соматических мутаций при раке (**Catalogue of Somatic Mutations in Cancer** (COSMIC)) **института Сенгера** (Великобритания). Для выявления подозрительных генов при сканировании этих БД исследователи особенное внимание уделяли таким свойствам как частота мутаций и соотношение «молчащих» мутаций и тех, что нарушают функцию гена. Затем они применяли статистические методы классификации для выявления генов-супрессоров и онкогенов. Около 70 генов-супрессоров и 50 онкогенов уже были известны для определенных типов опухолей, однако Элледж и его коллеги увеличили этот список до 320 и 200, соответственно и идентифицировали биохимические пути, задействованные в тех или иных типах опухолей, что может быть крайне полезным при подборе целевых ЛС.

С появлением ГТ онкологические заболевания рассматриваются как генетические, поэтому в диагностическом и терапевтическом плане весьма актуальным является использование рассматриваемых технологий секвенирования. К настоящему времени известно большое число онкогенов (более 400) и супрессоров опухолей. Сложность анализа генома при раке заключается в том, что 80-90% мутаций не имеют наследственного характера, однако достаточно мутации в одной копии гена для того, чтобы клетка стала раковой. Такие доминантные онкогены обуславливают до 90% всех раковых заболеваний. Остальная часть приходится на мутации в генах-супрессорах, однако в этом случае мутировать должны обе копии гена-супрессора и такие мутации могут передаваться по наследству. Онкогены контролируют в нормальной клетке клеточный цикл и апоптоз и связаны с факторами роста и апоптоза, трансдукторами и транскрипционными факторами, и, следовательно, мутации способствуют раковому перерождению. С другой стороны, гены супрессоры опухолей ответственны за блокировку неконтролируемого клеточного роста и деления, запускают апоптоз или защищают геном от повреждений. Указанные гены-супрессоры в результате либо мутаций, либо эпигенетических изменений (например, метилирование) могут терять свои функции. По оценкам для злокачественной трансформации клетки в зависимости от типа рака необходимо от 3 до 12 мутаций. Некоторые мутации (TP53, KRAS и ряд других) выявляются в ряде опухолей, а некоторые тканеспецифичны (RB1). Технология высокопроизводительного секвенирования позволяет проанализировать все мутации генома опухолевой клетки в одном секвенировании экзома. Хотя опухоли часто генетически гетерогенны благодаря многократному прочтению генома даже редкие варианты могут быть идентифицированы. Отметим некоторые особенности и ограничения при анализе раковых геномов: ограниченное количество ДНК в биоптате, некротизация опухолей и примеси нормальных клеток, различные клоны опухоли, а также необходимость одновременного секвенирования генома пациента, опухоли и референсного.

Исследователи пытаются найти способ проанализировать миллион раковых геномов в ближайшие несколько лет, что является грандиозной затеей:

скомбинированный геном опухоли и здоровых тканей от одного пациента составляет около терабайта (1012 байт) данных, тогда как для работы с миллионом таких геномов потребуется около экзабайта памяти (1018 байт). По предварительной оценке хранение и исследование такого количества данных может стоить 100 миллионов $ в год. Для того чтобы стало проще получать информацию, разработали «облачную» (распределенную) платформу **BioNimbus,** обеспечивающую доступ к данным Атласа ракового генома и их анализ. Такая объединенная БД по раку может стать настоящим клондайком для онкологии, например, используя BioNimbus найден ген, который инициирует острый миелоидный лейкоз (ОМЛ). Ученые уже знали, что при ОМЛ у некоторых пациентов наблюдается повреждение седьмой хромосомы (миссенс-мутации в некоторых генах). Выбрали 23 пациента из БД и с помощью компьютерной программы сравнили последовательности их РНК для поиска недостающих частей хромосомы и обнаружили, что у этих больных отсутствовала одна копия гена CUX1, кодирующего супрессор опухолей [16]. В опытах по удалению одной копии этого гена у плодовых мушек и мышей обнаруживается чрезмерно быстрое деление некоторых типов клеток крови и, как следствие, лейкемия. Открытие не переросло в создание лекарств от ОМЛ (при этом диагнозе средняя продолжительность жизни составляет менее года!), но способствовало более глубокому изучению болезни и в дальнейшем позволит создать метод ранней диагностики и лечения этого заболевания.

Американское общество клинической онкологии (The American Society of Clinical Oncology, ASCO) разрабатывает платформу под названием CancerLinQ, призванную интегрировать электронные истории болезни онкобольных в единую медицинскую карту. Анализируемые источники всё чаще включают информацию о геноме, диагнозе, также примечания о лечении и показатели эффективности выбранной для пациента терапии. На данный момент в системе собраны сведения 177000 людей с раком молочной железы. Клиффорд Худис специалист по раку молочной железы и президент ASCO, уверен, что CancerLinQ будет совершать открытия, остающиеся без внимания при клинических испытаниях. Например, накопление статистики по использованию лекарств позволит собрать данные о побочных эффектах, взаимодействии с другими лекарствами и эффективности лечения у разных популяций пациентов. Система также может регистрировать отклонение назначаемых дозировок от рекомендованных FDA, например обнаруживать, что врачи достигают более заметного успеха в лечении, когда они варьируют дозировку в зависимости от возраста пациента.

Сочетание геномных БД и медицинской визуализации также внесет новизну в сферу диагностики и позволит автоматические сопоставлять информацию, полученную из разных методик: цифровые фотографии тканей с высоким разрешением, которые сравниваются с образцами других пациентов для правильной диагностики опухоли. Исследователи будут анализировать геном пациента, чтобы оценить эффективность того или иного вида терапии в его случае, и подтверждать это на томографии. Сопоставление и анализ большого количества информации позволит аккумулировать весь медицинский опыт в одном месте. Разрабатывается система хранения и анализа информации о сотне тысяч онкобольных и по существу врач принимает решение по диагностике и терапии, опираясь на «личный» опыт при лечении сотни тысяч пациентов. Одна из основных проблем с (много)терабайтными данными — это вопрос: как работать с такими объемами информации? Медицинские изображения высокого разрешения могут занимать с десяток гигабайт, а исследователь, возможно, захочет, чтобы компьютер сравнил десятки тысяч таких изображений. Обработка одного такого файла может занять более 10 минут, а копирование их по сети и вовсе может затянуться на неопределенное время. Для преодоления этих проблем информатики разрабатывают алгоритмы разбивки данных на меньшие части для параллельной обработки на отдельных процессорах и методики сжатия файлов (контролируя, конечно, чтобы оно не уничтожило важные медицинские подробности) [17] .

Медицинская диагностика представляет собой набор правил, методов, решений, которые в конечном счете позволяют прийти к заключению о наличии или вероятности наличия того или иного заболевания. Предметом изучения функциональной диагностики всегда были процессы в организме, протекающие либо в состоянии относительного покоя, либо при искусственно создаваемой «существенной» нагрузке, то есть фактически это была «провокационная» функциональная диагностика. Первой удачной попыткой перейти к «наблюдательной» функциональной диагностике можно признать создание в 60-х годах XX века аппаратуры для непрерывного контроля ЭКГ (Н. Холтер) и артериального давления (А. Нинман) в условиях «реальной жизнедеятельности». В 2014 году в США впервые разрешена для клинического использования вживляемая в легочную артерию система для непрерывного измерения и передачи в центр наблюдения данных о давлении в малом круге кровообращения в «домашних условиях». В целом есть два перспективных направления: улучшение приборов, основанных на физических принципах, – те же томографы, а также улучшение методов молекулярной диагностики на основании присутствия в крови биомаркеров ранних стадий заболевания.

Мобильное здравоохранение (mHealth), используемое в ПрМ, объединяет два параллельно развивающихся направления, которые в то же время оказывают значительное влияние друг на друга. Первое

– технологии для лечения и ухода за больными, второе – устройства для контроля здоровья человека. Сегодня объектом интереса инвесторов и предпринимателей стал массовый рынок, многочисленные гаджеты и сервисы, которые меняют представление пациентов о принципах оказания медицинских услуг. Возник потребительский спрос, так как люди все более ответственно относятся к своему здоровью и ищут удобные способы его контролировать, что усиливается целенаправленной политикой многих государств на повышение здоровья нации, пропагандой правильного образа жизни, а главное стремительным развитием новых технологий. Среди основных катализаторов — интернет и смартфоны. Первый предоставил людям не доступную им ранее возможность — обмениваться знаниями, уточнять диагноз и/или искать эффективную терапию, не прибегая к помощи доктора. Возник спрос на медицинский контент и многочисленные сервисы, ориентированные на пациента (от электронной записи к врачу до дистанционной диагностики). Смартфоны обеспечили круглосуточный доступ к медицинской информации и могут легко справляться с функцией мониторинга здоровья своего владельца: приборы для анализов в домашних условиях и другие интегрированные со смартфонами разработки рано или поздно позволят получать максимально полную картину о состоянии здоровья своих владельцев. Мощным стимулом к развитию цифровой медицины стали технологии обработки больших данных (big data), которые не только обеспечивают возможность хранения неограниченных объемов информации, но и быстро учатся эту информацию правильно интерпретировать. Так, например, **сервис Watson, разработанный IBM,** превзошел среднестатистического доктора по качеству диагностики ряда заболеваний. Диапазон возможностей применения Watson в отрасли простирается от выбора терапии конкретных заболеваний до поддержания здорового образа жизни. Например, решение Watson for Oncology помогает врачам при лечении четырех видов рака. Watson for Oncology изучает историю болезни пациента и научные исследования, анализирует данные, сопоставляет множество факторов, проводит аналогии, а затем предлагает возможные диагнозы и варианты терапии. При этом он не претендует на роль лечащего врача, ответственность за принятое решение всегда лежит на человеке. Однако Watson может стать профессиональным помощником, с которым врач всегда может посоветоваться, получив ясные рекомендации с балансом плюсов и минусов по каждому варианту лечения. Возможности врача по хранению, анализу и применению информации сильно проигрывают современным компьютерам: по некоторым подсчетам, чтобы быть в курсе всех новостей в медицинском мире, доктор должен просматривать 30-80 профильных статей ежедневно. Среди наиболее ожидаемых инноваций - технологии, способные "предсказывать" возникновение критических изменений состояния организма (инфаркт, инсульт) на основе динамического неинвазивного мониторинга: один рынок глюкометров с тестовыми полосками исчисляется сегодня $10 млрд в год. Если же удастся придумать неинвазивный сенсор, который будет подключен к смартфону, его себестоимость может оказаться на несколько порядков ниже чем у глюкометра и тестовых полосок. Создание алгоритмов искусственного интеллекта для медицинских приложений стоит огромных денег. IBM, к примеру, вложила в Watson порядка $3 млрд, при этом суперкомпьютер прошел "обучение" лишь по нескольким заболеваниям.

Уже созданы специальные насадки, которые позволяют использовать смартфоны **для микроскопии, диагностики глазных болезней** и разработана насадка и программа для смартфона, чтобы превратить его в своеобразную минилабораторию для сверхбыстрой молекулярной диагностики. Антитела снабжаются метками (флуорофором), благодаря которым их легко увидеть. Потом такие антитела добавляют к образцу, инкубируют и смывают лишние антитела. В итоге по флуоресценции связавшихся с образцом антител можно видеть, где находятся интересующие исследователя молекулы. Чтобы превратить смартфон в диагностическую лабораторию, устройство нужно будет снабдить специальной насадкой, в которой есть отделение для образца и источник света, а также приложением, которое отправляет данные для анализа на сервер, а потом демонстрирует результаты молекулярного исследования пользователю. С помощью такого устройства можно будет проверять наличие определенных молекул на поверхности клеток образца (например, крови). С помощью смартфона можно будет проводить не только качественный, но и количественный молекулярный анализ. Чтобы проверить свою систему на практике проанализировали с ее помощью образцы тканей 25 пациенток с раком шейки матки. Для контроля образцы исследовали и традиционными гистологическими методами. Образцы разделили на категории в зависимости от тяжести заболевания (высокий риск, низкий риск, доброкачественная опухоль), и для двух методов — классического и нового — характеристики образцов совпали. При этом анализ с использованием новой системы для смартфона проходит очень быстро — на всю процедуру, включая приготовление образца и анализ данных, требуется 45 минут. Другое преимущество новой системы — это большой угол обзора. В одном зрительном поле камеры смартфона помещаются десятки тысяч клеток, и их можно проанализировать одновременно. При диагностике с помощью микроскопии можно одновременно изучать намного меньшие количества клеток.

Чтобы проверить, есть ли в образце определенная ДНК (например, ДНК вируса), нужно использовать два типа шариков с приделанными одноцепочечными фрагментами ДНК, **комплементарными**

целевой последовательности. Сначала целевая ДНК вылавливается из образца с помощью шариков одного типа. Затем к ним добавляются шарики другого типа. Если в образце были молекулы с концами, соответствующими последовательностям на двух разных шариках, то на выходе мы получим **димеры** шариков, соединенные молекулами пойманной ДНК. Такие димеры образуют характерную дифракционную картину, и если мы ее видим, значит в образце есть целевая ДНК. Этим методом удалось детектировать аттомоли (10–18 моля) целевой ДНК, и это без **ПЦР-амплификации.** Такая чувствительность сопоставима с чувствительностью самых точных методов исследования ДНК (теоретически с помощью ПЦР можно обнаружить единственную копию ДНК в пробе, на практике чувствительность метода на один-два порядка ниже — то есть 10–22–10–21 молей ДНК).

Цифровую медицину можно разделить на три больших направления. Первое — это все, что связано с расшифровкой генома. Самый известный стартап в этой области — американский сервис 23andMe, который первым предложил дешевую расшифровку геномов для каждого желающего, при этом клиенты ресурса получают прогнозы по развитию своих заболеваний, но и возможность найти своих родственников по всему земному шару. Начав с обработки и анализа больших массивов медицинских данных, цифровая медицина быстро становится индивидуальной и будет иметь дело не с заболеваниями, а с конкретными людьми. Второе течение — это все, что связано с информацией и взаимодействием медицинских специалистов между собой, а также с пациентом (партисипаторная медицина). Прежде всего, это специализированные социальные сети, которые позволяют в интерактивном режиме взаимодействовать врачам и пациентам, накапливать информацию, БД и т. д. Большим препятствием для быстрого развития выступают законодательные и этические ограничения — различные аспекты защиты персональных данных, медицинской информации, врачебной тайны и проч. Однако очевидно, что в ближайшем будущем многие вопросы будут урегулированы, появится возможность сопоставлять данные максимального количества людей на планете, страдающих тем или иным заболеванием. В России это направление хорошо развито: известен стартап «Доктор на работе» — проект, объединяющий множество врачей и пациентов, которые обмениваются информацией и «НормаСахар» — виртуальная клиника, специализацией которой является лечение диабета. Подобные проекты предвещают переход медицины в новое качество: как только появляется возможность накапливать огромный массив данных, а пациент начинает общаться с врачом удаленно и интерактивно, возникает новая экономика медицины, которая имеет в виду конкретного пациента. Третье глобальное течение в рамках цифровой медицины — это все то, что связано с биосенсорами, датчиками и гаджетами, позволяющими человеку контролировать состояние своего организма. На рынке в этой области уже сейчас множество предложений. К примеру, есть специальное приложение на iPhone, которое позволяет самому снимать кардиограмму. Медицина будет иметь дело не с болезнями, а с конкретными людьми, что является очень важным идеологическим переломом: анализ генома, работа с массивом информации или получение данных с датчиков все это относится к медицине 5П. Цифровые технологии, связанные с искусственным интеллектом, становятся настолько совершенными, что очень многие диагностические процессы начинают переходить в компьютер. В парадигме новой медицины здоровье — это личный результат, следствие работы человека со своим организмом, своевременной диагностики и лечения ранних стадий заболеваний, превентивных мероприятий и т. д. Врач перестанет быть специалистом только по заболеваниям, он станет специалистом по людям, по ситуациям, инструментам, оптимизации жизненных процессов [18]. Меняющаяся система здравоохранения позволит человеку своевременно и правильно принимать решения. Такова новая парадигма медицины и медицина 5П, вместе с лабораторной, мобильной и цифровой медициной являются ее эффективными инструментами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щербо С.Н. Медицина XXI века: лабораторная, трансляционная, предиктивно-превентивная, персонализированная и прецизионная.// Журнал клинической лабораторной диагностики. – 2015. - 60. - №9, - С.20.
2. Porche D.J. Precision medicine initiative.//Am. J. Mens Health. - 2015. – 9. -3. – P. 177.
3. Щербо С.Н. Персонализированная медицина. //Медицинский алфавит. Современная лаборатория- 2012. – №3.- С. 2-3.
4. Щербо С.Н. Трансляционная медицина. //Медицинский алфавит. Современная лаборатория- 2012. – №2.- С. 3-4.
5. Щербо С.Н., Щербо Д.С. Биомаркеры персонализированной медицины. 1. Системная биология и биомаркеры. // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2013. – 4. – С. 7-9.
6. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Кралин М.Ю., Биомаркеры персонализированной медицины. 2. Метаболомика. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2014. -1. - С. 8-10.
7. Щербо С.Н., Щербо Д.С., Котвицкий А.Д., Кралин М.Ю. Биомаркеры персонализированной медицины. Часть

3. Микробиом и метагеном. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2015. - 1. - С. 5-8.
8. Щербо С.Н., Кралин М.Ю., Щербо Д.С. Биомаркеры персонализированной медицины. 4. Транскриптом. // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. – 2015. – 2. – С. 5-7.
9. Щербо С.Н., Щербо Д.С. МикроРНК – новый класс биомаркеров лабораторной и персонализированной медицины. Клиническая лабораторная диагностика – 2014. - 59. -9. - С.24-25.
10. Говорун В.М., Иванов В.Т. Протомика и пептидомика в фундаментальных и прикладных медицинских исследованиях. – 2011. – 37. – 2. - С. 199-215.
11. Chen R., Mias G.I. Li-Pock-Than J. et al. Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes.// Cell. – 2012. – 148. – 6. – P. 1293-1307.
12. Issa A. M. 10 years of personalizing medicine: how the incorporation of genomic information is changing practice and policy. // Personalized Medicine. - 2015. – 12. – 1. - P. 1-3.
13. Carlberg C., Raunio H. From pharmacogenomics to integrated personal omics profiling: a gap in implementation into healthcare. // Personalized Medicine. - 2014. - 11. – 7. – P. 625-629.
14. Im et al. Digital diffraction analysis enables low-cost molecular diagnostics on a smartphone // PNAS. 2015. DOI:10.1073/pnas.1501815112.
15. Davoli T., Xu A.W., Mengwasser K.E. et al. Cumulative haploinsufficiency and triplosensitivity drive aneuploidy patterns and shape the cancer genome.// Cell. – 2013. – 155. – P. 948-962.
16. McNerney M.E., Brown C.D., Wang X. et al. CUX1 is a haploinsufficient tumor suppressor gene on chromosome 7 frequently inactivated in acute myeloid leukemia.// Blood. – 2012. – 121. – P. 975–983.
17. Savage N. Bioinformatics: Big data versus the big C.// Nature. – 2014. – 509. – P. S66—S67.
18. Щербо С.Н. Лабораторная медицина как новый этап развития клинической лабораторной диагностики. Каким быть врачу лабораторной медицины? //Медицинский алфавит. Современная лаборатория- 2014. – №1.- С. 5-7.

УДК 576.38

SERUM HYALURONIC ACID AS A TEST FOR LIVER FIBROSIS ASSESSMENT IN CHRONIC LIVER DISEASES

Jérôme Guéchot, Pharm D, PhD
Saint Antoine hospital
France, Paris

SUMMARY

Chronic liver diseases represent a major factor in morbidity and mortality in Kazakhstan. Most common causes are chronic viral diseases (hepatitis B and hepatitis C virus), alcoholic liver diseases and metabolic disorders (non-alcoholic fatty liver disease). Hyaluronic Acid is one of the direct and independent biomarkers of liver fibrosis and can be used either alone or in combination with other markers. Studies have shown that serum concentrations of hyaluronic acid correlate with the stage of fibrosis and clinical severity.

Keywords: hyaluronic acid, liver fibrosis, cirrhosis, chronic liver disease, HCV, HBV, hepatitis, non-alcoholic fatty liver disease

Hepatic fibrosis is a dynamic process in which chronic inflammation stimulates production and accumulation of extracellular matrix components produced by the hepatic stellate cells so that fibrosis develops and progressively evolves to cirrhosis. The evaluation of the stage of liver fibrosis is essential in clinical practice for diagnosing of the severity of liver disease, for therapeutical decision making, for patients monitoring during the treatments, for predicting liver-related morbidity and mortality and outcome of complications of portal hypertension.

Liver biopsy with histologic analysis remains the reference method to diagnose and monitor the progression of fibrosis in patients with chronic liver diseases. Nevertheless, liver biopsy is an invasive procedure associated with risks of complications, and there are limitations in the histological staging of liver fibrosis estimation because of large sampling variability and of inter-/intra- observer variability. Reasons why various noninvasive biological tests have been proposed to assess the stage of liver fibrosis. Among them, serum hyaluronan is one of the oldest used in clinical practice, alone or in composite scores.

Hyaluronic acid (Hyaluronan, HA), ubiquitously distributed in the extracellular spaces, is a linear polysaccharide built from repeating disaccharide units ([D-glucuronic acid (1-β-3) N-acetyl-D-glucosamine (1-β-4)]n) of molecular weight 104-107 daltons. In the liver, HA is mostly synthesized by the hepatic stellate cells and degraded by the sinusoidal endothelial cells.

Serum HA levels were firstly measured by a radiometric assay using hyaluronic acid binding protein. Today, enzyme-linked binding protein assays are used: enzymometric assays in microplate format or automatized turbidimetric assays.

In patients with chronic liver diseases of various etiologies, increases in serum HA levels occur together with the development of liver fibrosis, and by different mechanisms during the progress of chronic hepatitis to cirrhosis. First, enhancement of HA production by the activated stellate cells may contribute to the increase in serum HA levels observed in patients with chronic liver disease without cirrhosis. Later, when cirrhosis is established, reduced degradation by sinusoidal endothelial cells may cause greater HA increases. The development of hepatic sinusoids capillarization may explain the reduced HA degradation. It was shown that patients with markedly high serum HA had cirrhosis involving morphological changes in hepatic sinusoidal endothelial cells, which showed basement-membrane formation.

Serum HA concentration was shown as a sensitive variable for noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis not related to liver necroinflammatory changes in chronic hepatitis C, its measurement is therefore informative at every stage of liver diseases.

Clinical interest of serum HA was shown in chronic hepatitis C, in chronic hepatitis B, in HIV/HBV and HIV/HCV coinfection, in various chronic liver diseases as alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, primary biliary cirrhosis, and in pediatric liver diseases.

In chronic hepatitis C, serum HA levels were shown to be related to the effect of therapy on liver fibrosis.

Clinical data have shown that in patients with cirrhosis, serum HA levels is an independent predictive factor associated with the occurrence of severe complications or death, and correlated with clinical severity.

Biomarkers can be combined in composite scores to increase the diagnostic performance. Among the most studied models combining biomarkers for the diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C, several include

serum HA level. The enhanced liver fibrosis score (ELF® score) provides a single value by an algorithm combining measurements of TIMP-1, PIIINP and HA. The Fibrometer® combines platelet count, prothrombin index, AST, α2-macroglobulin, HA, blood urea nitrogen and age. The FIBROspect II ® is a commercially available panel that includes TIMP-1, α2-macroglobulin and HA levels. The Hepascore® combines age, sex and four biomarkers (α2-macroglobulin, HA, GGT and total bilirubin). Data from comparative studies showed that these composite tests had better diagnostic accuracies than serum HA alone in chronic hepatitis c, chronic hepatitis B and co infection.

It must be noticed that HA is not a specific marker of liver disease and the serum level can be influenced by comorbidities and physiological states. HA increases are well known in non-hepatic diseases, such as rheumatoid arthritis, pulmonary fibrosis, connective tissue disorders, scleroderma and cancers. It is used as a tumor marker in malignant mesothelioma. In addition serum HA levels show variations with age and food ingestion which have to be taken into account when interpreting the results.

HA IN CHRONIC HEPATITIS C

Guéchot J, Loria A, Serfaty L, et al. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C: Effect of interferon-alpha therapy. J Hepatol 1995;22:22-26.

Guéchot J, Laudat A, Loria A, et al. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. Clin Chem 1996;42:558–63.

Wong VS, Hughes V, Trull A, et al. Serum hyaluronic acid is a useful marker of liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepat 1998;5: 187–192.

McHutchison JG, Blatt LM, de Medina M, et al. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. J Gastroenterol Hepatol. 2000;15:945–951.

Patel K, Lajoie A, Heaton S, et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol. 2003;18:253–257.

Halfon P, Bourliere M, Penaranda G, et al. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. Comp Hepatol 2005;4:6.

Fontana RJ, Goodman ZD, Dienstag JL, et al. Relationship of serum fibrosis markers with liver fibrosis stage and collagen content in patients with advanced chronic hepatitis C. Hepatology 2008;47: 789–798.

HA IN CHRONIC HEPATITIS B

Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, et al. Serum hyaluronate as a non-invasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. BMC Gastroenterol. 2005;5:32.

Zhang YX, Wu WJ, Zhang YZ, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis with combined serum aminotransferase/platelet ratio index and hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2008;14:7117–7121.

HA IN CO-INFECTIONS

Sanvisens A, Serra I, Tural C, et al. Hyaluronic acid, transforming growth factor-beta1 and hepatic fibrosis in patients with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus co-infection. J Viral Hepat 2009;16: 513–518.

Resino S, Bellon JM, Asensio C, et al. Can serum hyaluronic acid replace simple non-invasive indexes to predict liver fibrosis in HIV/Hepatitis C coinfected patients? BMC Infect Dis. 2010;10:244.

Nunes D, Fleming C, Offner G, et al. HIV infection does not affect the performance of noninvasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. J Acquir Immune Defic Syndr 2005;40: 538–544.

HA IN OTHER CHRONIC LIVER DISEASES

Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Hyaluronic acid, an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2005;25:779–786.

Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, et al. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. Hepatology. 1996;24:1399–1403.

Guéchot J, Poupon RE, Giral P, et al. Relationship between procollagen III aminoterminal propeptide and hyaluronan serum levels and histological fibrosis in primary biliary cirrhosis and chronic viral hepatitis C J Hepatol 1994;20:388-393.

HA IN PEDIATRIC LIVER DISEASES

Hartley JL, Brown RM, Tybulewicz A, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with hepatic disease. J Pediatr Gastroentrol Nutr. 2006;43:217-21.

Nobili V, Alisi A, Torre G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. Transl Res. 2010;156:229–234.

HA PRONOSTIC VALUE

Guéchot J, Serfaty L, Bonnand AM, et al. Prognostic value of serum hyaluronan in patients with compensated HCV cirrhosis. J Hepatol 2000;32:447–452.

Peters L, Mocroft A, Soriano V, et al. Hyaluronic Acid Levels Predict Risk of Hepatic Encephalopathy and Liver-Related Death in HIV/Viral Hepatitis Coinfected Patients. PLoS ONE 2013;8(5):e64283. doi:10.1371/journal.pone.0064283

Poupon RE, Balkau B, Guéchot J, Heintzmann F. Predictive factors in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Role of serum markers of connective tissue. Hepatology 1994;19: 635-640.

HA IN COMPOSITE SCORES

Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology 2004;127:1704-1713.

Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. J Hepatol 2004 ; 41 : 935-942.

Calès P, Oberti F, Michalak S, et al. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. Hepatology 2005;42:1373-1381.

Adams LA, Bulsara M, Rossi E, et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. Clin Chem 2005;51:1867-73.

COMPARISONS OF HA WITH OTHER LIVER FIBROSIS TESTS

Zarski J-P, Sturm N, Guéchot J, et al. Comparison of nine blood tests and transient elastography for liver fibrosis in chronic hepatitis C - The ANRS HC EP-23 study. J Hepatol 2012;56:55-62.

Bottero J, Lacombe K, Guéchot J, et al. Performance of eleven biomarkers for liver fibrosis assessment in HIV-hepatitis B virus co-infected patients. J Hepatol 2009;50:1074-1083.

Leroy V, Sturm N, Faure P. Prospective evaluation of FibroTest®, FibroMeter®, and HepaScore® for staging liver fibrosis in chronic hepatitis B: Comparison with hepatitis C. Journal of Hepatology 2014, in press.

REFERENCES

1. Fraser J R E, Laurent T C, Engström-Laurent TC, Laurent UBG. Elimination of hyaluronic acid from the blood stream in the human. Clin Exp Pharmacol Physiol 1984;11:17-25.

2. Ueno T, Inuzuka S, Torimura T, et al. Serum hyaluronate reflects hepatic sinusoidal capillarization. Gastroenterology 1993;105:475-481.

3. J Guechot, RE Poupon, R Poupon. Serum hyaluronan as a marker of liver fibrosis. J Hepatol 1995;22:103-106.

4. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. J Intern Med. 1997;242(1):27–33.

ТҮЙІНДЕМЕ

ГИАЛУРОН ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ҚАН САРЫСУЫНДАҒЫ КОНЦЕНТРАЦИЯСЫ БАУЫРДЫҢ СОЗЫЛМАЛЫ АУРУЛАРЫ КЕЗІНДЕ БАУЫР ФИБРОЗЫН ТЕКСЕРУ ҮШІН ТАЛДАУ РЕТІНДЕ.

Жером Гешо, фармацевтикалық ғылымдардың докторы, PhD
Әулие Антоний Ауруханасы
Франция, Париж

Бауырдың созылмалы аурулары Қазақстанда сырқаттанушылық пен өлім көрсеткішіндегі жетекші фактор болып табылады. Оның ең көп таралған себептеріне созылмалы вирустық аурулар (гепатит В және гепатит С вирусы), бауырдың алкогольдік зақымдануы және зат алмасуының бұзылыстары (бауырдың алкогольдік емес май басу ауруы) жатады. Гиалурон қышқылы бауыр фиброзының тікелей және тәуелсіз биомаркерлерінің бірі болып табылады және оны бөлек немесе басқа маркерлермен бірге отырып қолдануға болады. Қан сарысуындағы гиалурон қышқылының концентрациясы бауыр фиброзының сатысымен және клиникалық ағымымен байланысты екенін зерттеулер көрсетті.

Түйін сөздер: *Гиалурон қышқылы, бауыр фиброзы, цирроз, бауырдың созылмалы аурулары, гепатит В вирусы және гепатит С вирусы, гепатит, бауырдың алкогольдік емес май басу ауруы*

АННОТАЦИЯ

КОНЦЕНТРАЦИЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СЫВОРОТКЕ В КАЧЕСТВЕ АНАЛИЗА ДЛЯ ОБСЛЕДОВАНИЯ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПЕЧЕНИ

Жером Гешо, доктор фармацевтических наук, PhD
КБольница Святого Антония
Франция, Париж,

Хронические заболевания печени являются ведущим фактором заболеваемости и смертности в Казахстане. Наиболее распространенными причинами являются хронические вирусные заболевания (вирусы гепатита В и гепатита С), алкогольное поражение печени и нарушения обмена веществ (неалкогольная жировая болезнь печени). Гиалуроновая кислота является одним из прямых и независимых биомаркеров фиброза печени и может быть использована как самостоятельно, так и в сочетании с другими маркерами. Исследования показали, что концентрация гиалуроновой кислоты в сыворотке коррелирует со стадией и клиническим течением фиброза печени.

Ключевые слова: *гиалуроновая кислота, фиброза печени, цирроз, хронические заболевания печени, вирус гепатита С, вирус гепатита В, гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени*

УДК 577.21

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ miRNA С mRNA ГЕНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В ЦИРКАДНЫХ РИТМАХ ЧЕЛОВЕКА

А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева
Казахский национальный университет им. Аль-Фараби
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Изучено взаимодействие 2564 miRNA с mRNA 83 генов кадидатов, участвующих в циркадных ритмах человека. mRNA генов BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A имеют множественные сайты связывания miR-466-3p с свободной энергией (ΔG) от -104 до -108 kJ/mole и величиной ΔG/ΔGm равной 89 - 93%. mRNA генов PAX4, PRARA, PRKCB, SMAD4 и TFAP2A имеют множественные сайты связывания с miR-574-5p с энергией от -108 до -115 kJ/mole и величиной ΔG/ΔGm равной 90 - 93%. miR-3960 имеет множественные сайты связывания в mRNA генов ALAS1, NKX2-5 и PRKACB. Наибольшая величина ΔG (-136 kJ/mole) наблюдается при взаимодействии miR-6089 с mRNA гена TGFB1. Сайт связывания miR-619-5p в mRNA гена PROKR2 полностью комплементарен этой miRNA. mRNA гена AANAT имеет сайты связывания для семейства miR-1273a, miR-1273g-3p и miR-1273h-5p. mRNA гена IRF1 связывает преимущественно члены ассоциации miR-miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p и 619-5p. mRNA генов ARNTL2 и CRX имеют сайты связывания для членов семейства miR-1273 и ассоциации miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, 619-5p. Обсуждается роль miRNA в регуляции циркадных ритмов.

Ключевые слова: miRNA, ген, циркадные ритмы, сердечно-сосудистые заболевания.

В геноме человека кодируется более 2500 miRNA которые влияют на экспрессию множества генов, участвующих во всех ключевых процессах клеток. Показано их действие на клеточный цикл [1], апоптоз [2], дифференцировку [3], рост и развитие организмов [4]. Циркадные ритмы формируются экспрессией многих генов. Регуляция циркадных ритмов включает в себя посттранскрипционные, трансляционные и посттрансляционные механизмы [4-5].

На молекулярном уровне, поддержание циркадных ритмов включает сложное взаимодействие между экзогенными и эндогенными сигналами, и множество циркадных процессов регулируются относительно небольшим наборов циркадных генов. Эти гены имеют способность образовывать отрицательную и положительную систему обратной связи, которая позволяет достаточно четко контролировать экспрессию этих генов [6]. Важную роль в регуляции циркадных ритмов играют miRNA [7-14]. Установлено участие миРНК в развитии заболеваний [15-22]. Цель настоящей работы определить miRNA и их гены мишени, которые участвуют в циркадных ритмах, что даст возможность лучше понять механизмы регуляции циркадных ритмов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нуклеотидные последовательности mRNA генов циркадных ритмов взяты их GenBank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov). Нуклеотидные последовательности 2564 miRNA взяты из базы данных miRBase (http://mirbase.org). Поиск генов-мишеней для miRNA проводили с помощью программы MirTarget [23]. Эта программа дает возможность определить начало сайтов связывания miRNA с mRNA; расположение сайтов связывания в 5'UTR, CDS, 3'UTR; свободную энергию гибридизации и схемы взаимодействия нуклеотидов miRNA с mRNA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения miRNA, мишенями которых являются гены циркадных ритмов, был проведен поиск сайтов связывания в 83 mRNA генов человека, ответственных за циркадные ритмы. В результате изучения было установлено, что 59 из 83 генов имеют сайты связывания с высоким сродством к miRNA (таблица 1). miR-466-3p имеет наибольшее число генов-мишеней равное 11. miR-466-3p связываются с мРНК генов BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A с энергией от -104 kJ/mole до -108 kJ/mole и величиной ΔG/ΔGm равной от 89% до 93% от максимальной свободной энергии связывания miR-466-3p с mRNA равной -125.3 kJ/mole. Ген BHLHE40 является транскрипционным фактором и экспрессируется в различных тканях. Кодируемый им белок BHLHE40 участвует в контроле циркадных ритмов, клеточной дифференцировки, пролиферации, клеточном цикле, апоптозе и развитии различных заболеваний

Таблица 1 – Характеристики сайтов связывания miRNA с mRNAs генов циркадных ритмов

Gene	Characteristics of miRNA binding sites	Gene	Characteristics of miRNA binding sites
ARTNL	miR-145-5p, 1905▲, 90	OPN3	miR-6165, 366▲, 94
BHLHE40	miR-466, 1684-1710, 89-93	PAX4	miR-574-5p, 1728-1736, 89-93
CREB3	miR-6858-3p, 1634, 90	PPARGC1A	miR-466, 2807-2823, 91
CRY2	miR-466, 3220, 89	PRF1	miR-6812-5p, 203▲, 88
CSNK2A1	miR-6743-3p, 120●, 89	PRKACB	miR-3960, 39-40●, 92
DBP	miR-4695-5p, 772▲, 90	PRKACG	miR-3960, 6●, 95
ESRRA	miR-484, 341▲, 90	PRKAR1A	miR-6778-5p, 1328, 90
HTR7	let-7a-3p, 2909, 92	PRKAR1B	miR-4695-5p, 1838, 90
MAPK14	miR-7110-5p, 2338●, 93	PRKAR2B	miR-1281, 438▲, 98
MAPK3	miR-6778-5p, 1377●, 90	PRKCB	miR-574-5p, 7056-7089, 89-93
MYOD1	miR-6826-3p, 63●, 91	SLC9A3	miR-3620-5p, 48●, 90
NR1D1	miR-7845-5p, 2701, 91	TIMELESS	miR-1285-5p, 4740, 91
NR2F6	miR-4763-3p, 1194▲, 91	OPN4	miR-4507, 253▲, 93

Notes: - последовательно приведены miRNA; начало сайта связывания, nt; величина ΔG/ΔGm, %;
▲ - denotes CDS; ● - denotes 5'UTR.

[24-28]. miR-466-3p относится к уникальным miRNA имеющим несколько сот генов мишеней и в mRNA каждого гена имеются множественные сайты связывания ее. Гены BHLHE40 и BHLHE41 участвуют в регуляции и устойчивости молекулярных ритмов [29]. В системе циркадных ритмов млекопитающих белки BHLHE40 и BHLHE41 служат как транскрипционные репрессоры [30]. Ген EGR3 является регулятором биологических ритмов у млекопитающих, а также геном, ответственным за контролем развития мышечных тканей, нейронов и лимфоцитов [31, 32]. Ген SP1 регулирует механизм клеточной дифференциации, клеточного роста, апоптоза и иммунного ответа [33]. Ген PRARGC1A ответственен за контроль кровяного давления. Ген PPARGC1A является ключевым белком метаболизма, который индуцирует и координирует экспрессию генов метаболизма, благодаря специфическому взаимодействию с транскрипционными факторами, которые в свою очередь связываются с промоторным регионом генов. Это стимулирует митохондриальный биогенез и является регулятором клеток жировых тканей, скелетных мышц и глюкогенеза печени [34]. Белок PPARGC1A является важнейшим регулятором метаболических путей и при его участии вызываются нарушения метаболизма, сердечная недостаточность и диастолическая дисфункция, диабет и резистентность к инсулину [35], ожирение [36], гипертензии [37]. Следовательно, изменение экспрессии BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A генов при связывании их mRNA с miR-466-3p может с повышенной вероятностью подавлять экспрессию этих генов и вызывать многие патологии.

mRNA генов PAX4, PRARA, PRKCB, SMAD4 и TFAP2A имеют множественные сайты связывания с miR-574-5p с энергией от -108 kJ/mole до -115 kJ/mole и величиной ΔG/ΔGm равной от 90% до 93% (таблица 2). Следовательно, изменение экспрессии этих генов под влиянием miR 574-5p может привести к нарушению циркадных ритмов. Ген PAX4 является членом семейства транскрипционных факторов. Эти гены играют важную роль в процессе внутриутробного развития и роста раковых клеток. Ген PPARs влияет на экспрессию генов-мишеней, участвующих в клеточной пролиферации, дифференцировке клеток и в иммунных и воспалительных реакциях. Этот ген кодирует субтип PPAR-альфа, который является ядерным транскрипционным фактором. Ген PRKCA - член семейства PKC, фосфорилирует широкий спектр белковых мишеней и, как известно, участвует в различных путях передачи клеточных сигналов. Это протеинкиназа может быть вовлечена в различные клеточные функции, такие как активация В-клеток, индукция апоптоза, пролиферация эндотелиальных клеток, SMAD4 сигнальной трансдукции белков. Белок, кодируемый геном TFAP2A является транскрипционным фактором. Этот белок активирует транскрипцию некоторых генов при одновременном подавлении транскрипции других. Экспрессия этих генов посредством связывания miR-574-5p с их мРНК может привести к существенным нарушениям циркадных ритмов.

Таблица 2 – Характеристики двух и более сайтов связывания miRNA с mRNAs генов циркадных ритмов

Gene	Characteristics of miRNA binding sites
AANAT	miR-1273a, 710-711●, 87-89; miR-1285-3p, 716-717●, 91-93; miR-1972, 831●, 90; miR-1273g-3p, 732-733●, 91-96; miR-1273h-5p, 759●, 93;
ALAS1	miR-7160-3p, 674▲, 91; miR-3960, 134●, 92
ARNTL2	miR-892a, 1020▲, 91; miR-1273a, 4946, 87; miR-4452, 2921, 91; miR-619-5p, 2875, 95; miR-1972, 5208, 90; miR-1273g-3p, 4967-4968, 91- 96; miR-5095, 2869, 95; miR-5096, 2949, 94; miR-1285-5p, 3191, 91; miR-566, 5055, 96
BHLHE41	miR-4734, 1295▲, 90; miR-466, 90●, 91; miR-5583-3p, 2766, 94
CAMK2A	miR-6076, 1866, 93; miR-2392, 1854, 94
CAMK2B	miR-5705, 993▲, 90; miR-3620-5p, 62●, 90; miR-6787-5p, 65●, 90; miR-4673, 69●, 90; miR-4539, 58●, 90
CAMK2D	miR-5006-3p, 2227●, 91; miR-6893-3p, 99●, 90
CHRNB2	miR-493-3p, 3423, 91; miR-520d-5p, 4005, 92
CREB1	miR-1277-5p, 4450, 90; miR-619-5p, 2797, 98; miR-5585-3p, 2939, 93; miR-3144-5p, 7967, 92; miR-5095, 2791, 95; miR-5096, 2871, 94; miR-619-5p, 2932, 91;
CRX	miR-619-5p, 3450-3585, 93-98; miR-1914-5p, 3429, 92; miR-1972, 3673, 91; miR-5585-5p, 1659, 3592, 91; miR-5096, 3524, 98; miR-1972, 2132, 90; miR-1273g-3p, 1578-1887, 91-96; miR-5095, 3444, 95;
CSNK1D	miR-4667-5p, 3161, 91; miR-4690-5p, 3550, 90
CSNK1E	miR-466, 2118-2124, 89-91; miR-6893-5p, 1821, 91
EGR1	miR-4763-3p, 52●, 88; miR-4787-5p, 12●, 90
EGR3	miR-6798-5p, 857▲, 89; miR-466, 2027-2673, 89-93
HLF	miR-466, 1555, 91; miR-466, 5327-5349, 89-95
IRF1	miR-619-5p, 2523-2659, 91-98; miR-5585-3p, 2800, 95; miR-1303; 2909, 91;
	miR-5096, 2597, 98; miR-5095, 2229-2653, 95; miR-1285-5p, 2899, 94
KCNMA1	miR-4800-5p, 343▲, 91; miR-3176, 3560▲, 94
MAPK1	miR-7108-5p, 11●, 92; miR-1285-3p, 3078, 93; miR-6880-3p, 5455, 91
NCOA3	miR-1264, 3197▲, 89; miR-466, 5967-5983, 89-91
NKX2-5	miR-6780b-5p, 1338, 92; miR-6787-5p, 1364, 90; miR-3960, 1142-1146, 92-97
PER2	miR-659-5p, 829▲, 91; miR-1273g-3p, 5355-5356, 91-96
POU2F1	miR-1273d, 6931, 87; miR-1273e, 6940, 91; miR-566, 6987, 94
PPARA	miR-574-5p, 9024-9036, 89-93; miR-619-5p, 2406, 96; miR-5585-3p, 2413, 91; miR-1913, 3950, 90; miR-5096, 2344-2345, 91-92; miR-5708, 2259-2260, 96-98
PRKCA	miR-1273e, 6820, 91; miR-5689, 6867, 91; miR-1273g-3p, 6776-6777, 91-96; miR-548ae, 4169, 92; miR-1273f, 6810, 98
PROKR2	miR-4747-5p, 298▲, 93; miR-619-5p, 1925, 100; miR-5096, 1998, 92; miR-4430, 2148, 96
RORA	miR-1277-5p, 9103, 90; miR-466, 5294-5308, 91
SMAD4	miR-1273d, 4346, 87; miR-574-5p, 7740-7830, 89-93; miR-1972, 4552, 90; miR-1273g-3p, 4312, 95
SP1	miR-466, 4145-4161, 89-91; miR-6891-5p, 7439, 94
SREBF1	miR-623, 690▲, 90; miR-6756-5p, 4801, 89
STAT5A	miR-6820-3p, 1943▲, 91; miR-6873-3p, 3444, 91; miR-466, 3136, 89; miR-6870-3p, 4200, 91
TFAP2A	miR-574-5p, 444●, 89; miR-6127, 2295, 94
TGFB1	miR-6742-5p, 2047▲, 90; miR-6877-5p, 5●, 90; miR-6824-5p, 708●, 90; miR-877-3p, 233●, 93; miR-6089, 2060-2065, 89-91; miR-4651, 2087, 95

WEE1	miR-877-3p, 351▲, 91; miR-604, 197●, 94
Notes: - последовательно приведены miRNA; начало сайта связывания, nt; величина ΔG/ΔGm, %; ▲ - denotes CDS; ● - denotes 5'UTR.	

miR-3960 имеет множественные сайты связывания только в mRNA генов ALAS1, NKX2-5 и PRKACB (таблица 2). Gene ALAS1 ассоциируется с нарушением утилизации железа [38]. Ген NKX2-5 кодирует homeobox-содержащий транскрипционный фактор [39]. Это фактор транскрипции участвует в формировании и развитии сердца. Белок, кодируемый геном PRKACB является членом серин/треонин протеинкиназного семейства. Кодируемый белок представляет собой каталитическую субъединицу циклической АМФ-зависимой протеинкиназы, которая опосредует сигнализации через цАМФ. цАМФ сигнализация важна для ряда процессов, в том числе для пролиферации и дифференцировки клеток [40].

Степень взаимодействия miRNA с mRNA определяется величиной свободной энергии (ΔG) их связывания. По этому показателю можно выделить несколько miRNA. Наибольшая величина ΔG наблюдается при взаимодействии miR-6089 с mRNA гена TGFB1 равная -136 kJ/mole. miR-4763-3p имеет длину 24 nt и связывается с mRNA генов NR2F6 и EGR1 с ΔG равной -130 kJ/mole и -125 kJ/mole соответственно. miR-6812-5p длиной 25 nt связывается с mRNA гена PRF1 с величиной равной -123 kJ/mole. Сайт связывания miR-619-5p в mRNA гена PROKR2 полностью комплементарен нуклеотидной последовательности этой miRNA, то есть ΔG/ΔGm равна 100%.

Ген ARNTL2 кодирует белок который принадлежит семейству транскрипционных факторов играющих важную роль в адаптации к низкому атмосферному и клеточному уровню кислорода, и изменению света и температуры [41]. mRNA гена ARNTL2 может связывать несколько уникальных miRNA: miR-1273a, miR-1273g-3p, miR-1285-5p, miR-5095, miR-5096, miR-619-5p и еще четырех miRNA (таблица 1).

Ген CRX кодирует фоторецептор-специфичный транскрипционный фактор который играет важную роль в дифференцировке фоторецепторных клеток [42]. Его mRNA имеет сайты связывания с уникальных miRNA: miR-1273g-3p, miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, 619-5p и еще двумя miRNA. Ген AANAT кодирует белок принадлежащий семейству ацилтрансфераз. This gene may contribute to numerous genetic diseases such as delayed sleep phase syndrome [43]. mRNA этого гена имеет сайты для нескольких miRNA семейства miR-1273: miR-1273a, miR-1273g-3p и miR-1273h-5p. mRNA гена IRF1 связывает преимущественно члены другой ассоциации miRNA: miR-miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, 619-5p.

Большинство из 59 изученных генов кодируют транскрипционные факторы, которые участвуют в проявлении циркадных ритмов. mRNA этих генов с высоким сродством связываются с miRNA и, следовательно, могут при изменении их концентрации вызывать нарушения циркадных ритмов. К сожалению, влияние предсказанных miRNA на экспрессию 59 изученных генов мало изучено. Поэтому на основе полученных данных можно с большой вероятностью получить положительный результат о взаимодействии соответствующих miRNA и mRNA этих генов.

Установленные в работе характеристики взаимодействия miRNA с mRNAs генов циркадных ритмов можно использовать как для диагностики нарушений экспрессии этих генов, так и для разработки методов терапии этих нарушений на молекулярном уровне. Учитывая, что miRNA являются эндогенными регуляторами экспрессии генов, эти методы вполне реализуемы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Luo Q., Li X., Li J., Kong X., Zhang J., Chen L., Huang Y., Fang L. MiR-15a is underexpressed and inhibits the cell cycle by targeting CCNE1 in breast cancer. International Journal of Oncology - 2013, - Vol. 43, №4, - p. 1212-1218

2. Li X., Chen Y.T., Josson S., Mukhopadhyay N.K., Kim J., Freeman M.R., Huang W.C. MicroRNA-185 and 342 inhibit tumorigenicity and induce apoptosis through blockade of the SREBP metabolic pathway in prostate cancer cells. PloS One. - 2013, - 9;8(8)

3. Yuan Z., Ding S., Yan M., Zhu X., Liu L., Tan S., Jin Y., Sun Y., Li Y., Huang T. Variability of miRNA expression during the differentiation of human embryonic stem cells into retinal pigment epithelial cells. Gene. - 2015, - Vol. 569, №2, - p. 239-249

4. Lin J.D., Liu C., Li S. Integration of energy metabolism and the mammalian clock. Cell Cycle. - 2008, - Vol. 7, №4, - p. 453-457

5. Reppert S.M., Weaver D.R. Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. Annu Rev. Physiol. - 2001, - Vol. 63, - p. 647-676

6. Reppert S.M., Weaver D.R. Coordination of circadian timing in mammals. Nature. - 2002, - Vol. 418, №6901, - p. 935-941

7. Chen W., Liu Z., Li T., Zhang R., Xue Y., Zhong Y., Bai W., Zhou D., Zhao Z. Regulation of Drosophila circadian rhythms by miRNA let-7 is mediated by a regulatory cycle. Nat. Commun. - 2014, - Vol. 5, - p. 5549

8. Liu K., Wang R. MicroRNA-mediated regulation in the mammalian circadian rhythm. J. Theor. Biol. - 2012, - Vol. 304, - p. 103-110
9. Figueredo De S., Barbosa M.R., Gitaí D.L., de Andrade T.G. Predicted microRNAs for mammalian circadian rhythms. J. Biol. Rhythms. - 2013, - Vol. 28, №2, - p. 107-116
10. Alvarez-Saavedra M., Antoun G., Yanagiya A., Oliva-Hernandez R., Cornejo-Palma D., Perez-Iratxeta C., Sonenberg N., Cheng H.Y. miRNA-132 orchestrates chromatin remodeling and translational control of the circadian clock. Hum. Mol. Genet. - 2011, - Vol. 20, №4, - p. 731-751
11. Na Y.J., Sung J.H., Lee S.C., Lee Y.J., Choi Y.J., Park W.Y., Shin H.S., Kim J.H. Comprehensive analysis of microRNA-mRNA co-expression in circadian rhythm. Exp. Mol. Med. - 2009, - Vol. 41, №9, - p. 638-647
12. Kadener S., Menet J.S., Sugino K., Horwich M.D., Weissbein U., Nawathean P., Vagin V.V., Zamore P.D., Nelson S.B., Rosbash M. A role for microRNAs in the Drosophila circadian clock. Genes Dev. - 2009, - Vol. 23, №18, - p. 2179-2191
13. Pegoraro M., Tauber E. The role of microRNAs (miRNA) in circadian rhythmicity. J. Genet. - 2008, - Vol. 87, №5, - p. 505-511
14. Bechtold D.A., Gibbs J.E., Loudon A.S. Circadian dysfunction in disease.Trends Pharmacol. Sci. - 2010, - Vol. 31, №5, - p. 191-198
15. Ganesan J. et al. miR-155 promotes Cardiac Hypertrophy and Failure. Circulation. - 2013, - Vol. 127, - p. 2097-2106
16. Stephane Heymans et al. miRNA profiling by sequencing showed 38 miRNAs are differentially expressed in 24h-Ang II-treated rat vascular smooth muscle cells (VSMC). Circulation. - 2013, - Vol. 128, - p. 1420-1432
17. Kwekkeboom R.F., Lei Z., Doevendans P.A., Musters R.J., Sluijter J.P. Targeted delivery of miRNA therapeutics for cardiovascular diseases: opportunities and challenges. Clin. Sci. (Lond). - 2014, - Vol. 127, №6, - p. 351-365
18. Wang F., Chen C., Wang D. Circulating microRNAs in cardiovascular diseases: from biomarkers to therapeutic targets. Front. Med. - 2014, - Vol. 8, №4, - p. 404-418
19. De Rosa S., Curcio A., Indolfi C. Emerging role of microRNAs in cardiovascular diseases. Circ. J. - 2014, - Vol. 78, №3, - p. 567-575
20. Hulsmans M., Holvoet P. MicroRNAs as early biomarkers in obesity and related metabolic and cardiovascular diseases. Curr. Pharm. Des. - 2013, - Vol. 19, №32, - p. 5704-5717.
21. Luck M.E., Muljo S.A., Collins C.B. Prospects for Therapeutic Targeting of MicroRNAs in Human Immunological Diseases. J. Immunol. - 2015, - Vol. 194, №11, - p. 5047-5052
22. Das J., Podder S., Ghosh T.C. Insights into the miRNA regulations in human disease genes. BMC Genomics. - 2014, - Vol. 15, - p. 1010
23. Ivashchenko A., Berillo O., Pyrkova A., Niyazova R., Atambayeva S. MiR-3960 binding sites with mRNA of human genes. Bioinformation. - 2014, - V 10(7), - p. 423-427.
24. Giatromanolaki A., Koukourakis M.I., Sivridis E., Turley H., Wykoff C.C., Gatter K.C., Harris A.L. DEC1 (STRA13) protein expression relates to hypoxia-inducible factor 1-alpha and carbonic anhydrase-9 overexpression in non-small cell lung cancer. J. Pathol. - 2003, - Vol. 200, №2, - p. 222-228
25. Liu Y., Miao Y., Wang J., Lin X., Wang L., Xu H.T., Wang E.H. DEC1 is positively associated with the malignant phenotype of invasive breast cancers and negatively correlated with the expression of claudin-1. Int. J. Mol. Med. - 2013, Vol. 31, №4, - p. 855-860
26. Sato F., Kawamoto T., Fujimoto K., Noshiro M., Honda K.K., Honma S., Honma K., Kato Y. Functional analysis of the basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 in circadian regulation. Interaction with BMAL1. Eur. J. Biochem. - 2004, - Vol. 271, №22, - p. 4409-4419
27. Thin T.H., Li L., Chung T.K., Sun H., Taneja R. Stra13 is induced by genotoxic stress and regulates ionizing-radiation-induced apoptosis. EMBO Rep. - 2007, - Vol. 8, №4, - p. 401-407
28. Talmud P.J., Drenos F., Shah S., Shah T., Palmen J., Verzilli C., Gaunt T.R., Pallas J., Lovering R., Li K., Casas J.P., Sofat R., Kumari M., Rodriguez S., Johnson T., Newhouse S.J., Dominiczak A., Samani N.J., Caulfield M., Sever P., Stanton A., Shields D.C., Padmanabhan S., Melander O., Hastie C., Delles C., Ebrahim S., Marmot M.G., Smith G.D., Lawlor D.A., Munroe P.B., Day I.N., Kivimaki M., Whittaker J., Humphries S.E., Hingorani A.D. Gene-centric association signals for lipids and apolipoproteins identified via the HumanCVD BeadChip. Am. J. Hum. Genet. - 2009, - Vol. 85, №5, - p. 628-642
29. Kato Y., Kawamoto T., Fujimoto K., Noshiro M. DEC1/STRA13/SHARP2 and DEC2/SHARP1 coordinate physiological processes, including circadian rhythms in response to environmental stimuli. Curr. Top. Dev. Biol. - 2014, - Vol. 110, - p. 339-372
30. Nakashima A., Kawamoto T., Honda K.K., Ueshima T., Noshiro M., Iwata T., Fujimoto K., Kubo H., Honma S., Yorioka N., Kohno N., Kato Y. DEC1 modulates the circadian phase of clock gene expression. Mol. Cell. Biol. - 2008, - Vol. 28, №12, - p. 4080-4092
31. Li S., Miao T., Sebastian M., Bhullar P., Ghaffari E., Liu M., Symonds A.L., Wang P. The transcription factors Egr2 and Egr3 are essential for the control of inflammation and antigen-induced proliferation of B and T cells. Immunity. - 2012, - Vol. 37, №4, - p. 685-696
32. Oliveira Fernandes M., Tourtellotte W.G. Egr3-dependent muscle spindle stretch receptor intrafusal muscle fiber differentiation and fusimotor innervation homeostasis. J. Neurosci. - 2015, - Vol. 35, №14, - p. 5566-5578

33. Safe S., Imanirad P., Sreevalsan S., Nair V., Jutooru I. Transcription factor Sp1, also known as specificity protein 1 as a therapeutic target. Expert. Opin. Ther. Targets. - 2014, - Vol. 18, №7, - p. 759-769
34. Puigserver P. Tissue-specific regulation of metabolic pathways through the transcriptional coactivator PGC1-alpha. Int. J. Obes. (Lond). - 2005, - Vol. 29, Suppl. 1, - p. 5-9
35. Arnlöv J., Lind L., Sundström J., Andrén B., Vessby B., Lithell H. Insulin resistance, dietary fat intake and blood pressure predict left ventricular diastolic function 20 years later. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. - 2005, - Vol. 15, №4, - p. 242-249
36. Kenchaiah S., Evans J.C., Levy D., Wilson P.W., Benjamin E.J., Larson M.G., Kannel W.B., Vasan R.S. N Engl Obesity and the risk of heart failure. J. Med. - 2002, - Vol. 347, №5, - p. 305-313
37. Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Leip E.P., Beiser A., D'Agostino R.B., Kannel W.B., Murabito J.M., Vasan R.S., Benjamin E.J., Levy D. Lifetime risk for developing congestive heart failure. Framingham Heart Study. Circulation. - 2002, - Vol. 106, №24, - p. 3068-3072
38. Simcox J.A., Mitchell T.C., Gao Y., Just F., Cooksey R., Cox J., Ajioka R., Jones D., Lee S.H., King D., Huang J., McClain D.A. Dietary iron controls circadian hepatic glucose metabolism through heme synthesis. Diabetes. - 2015, - Vol. 64, №4, - p. 1108-1119
39. Kojic S., Nestorovic A., Rakicevic L., Protic O., Jasnic-Savovic J., Faulkner G., Radojkovic. Cardiac transcription factor Nkx2.5 interacts with p53 and modulates its activity. Arch. Biochem. Biophys. - 2015, - Vol. 569, - p. 45-53
40. Søberg K., Jahnsen T., Rognes T., Skålhegg B.S., Laerdahl J.K. Evolutionary paths of the cAMP-dependent protein kinase (PKA) catalytic subunits. PloS. One. - 2013, - Vol. 8, №4, - e60935
41. Hogenesch J.B., Gu Y.Z., Moran S.M., Shimomura K., Radcliffe L.A., Takahashi J.S., Bradfield C.A. The basic helix-loop-helix-PAS protein MOP9 is a brain-specific heterodimeric partner of circadian and hypoxiafactors. J. Neurosci. - 2000, - Vol. 20, №13, - RC83
42. Seko Y., Azuma N., Ishii T., Komuta Y., Miyamoto K., Miyagawa Y., Kaneda M., Umezawa A. Derivation of human differential photoreceptor cells from adult human dermal fibroblasts by defined combinations of CRX, RAX, OTX2 and NEUROD. Genes Cells. - 2014, - Vol. 19, №3, - p. 198-208
43. Blomeke B., Golka K., Griefahn B., Roemer H.C. Arylalkylamine N-acetyltransferase (AANAT) genotype as a personal trait in melatonin synthesis. J. Toxicol. Environ. Health A. - 2008, - Vol. 71, №13-14, - p. 874-876

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМНЫҢ ЦИРКАДТЫ АҒЫМДАРЫНА ҚАТЫСАТЫН ГЕНДЕРДІҢ MRNA-МЕН MIRNA-ДЫҢ БАЙЛАНЫСУЫ

А.Т. Иващенко, Р.Е. Ниязова, А.А. Акимниязова, Ш.А. Атамбаева
Әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
Қазақстан, Алматы

Адамның циркадты ағымдарына қатысатын 83 гендердің mRNA-мен 2564 miRNA-дың байланысуы зерттелген. BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1, STAT5A гендердің mRNA-да miR-466-3p байланысатын көптік сайтылары бар, байланысу энергиясы (ΔG) -104 - (-108) kJ/mole және ΔG/ΔGm 89 – 93% аралығында. PAX4, PRARA, PRKCB, SMAD4, TFAP2A гендердің mRNA-да miR-574-5p байланысатын көптік сайтылары бар, байланысу энергиясы -108 - (-115) kJ/mole және ΔG/ΔGm 90 – 93% аралығында. miR-3960 үшін ALAS1, NKX2-5, PRKACB гендердің mRNA-да байланысатын көптік сайтылары бар. Ең үлкен ΔG (-136 kJ/mole) miR-6089-ның TGFB1 геннің mRNA-мен байланысқанда байқалады. miR-619-5p-ның PROKR2 геннің mRNA-да байланысу сайты осы miRNA-ға толық комплементарлы. AANAT геннің mRNA-да miR-1273a, miR-1273g-3p және miR-1273h-5p байланыстыратын сайттар бар. IRF1 геннің mRNA негізінен miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p және miR-619-5p байланыстырады. ARNTL2 және CRX гендердің mRNA-ры miR-1273 отбасының және miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, miR-619-5p асссоциация miRNA-ды байланыстырады. MiRNA-дың циркадты ағымдарды реттеудегі ролі талқыланады.

Түйін сөздер: *miRNA, ген, циркадты ағымдар, жүрек-қан тамырлар аурулар.*

SUMMARY

INTERACTION BETWEEN MIRNAS AND THE MRNAS OF GENES INVOLVED IN HUMAN CIRCADIAN RHYTHMS

A.T. Ivashchenko, R.Y. Niyazova, A.A. Akimniyazova, S.A. Atambayeva
Al-Farabi Kazakh National University,
Kazakhstan, Almaty

The interactions between 2564 microRNAs (miRNAs) and the mRNAs of 83 candidate genes involved in human circadian rhythms were examined. miRNA binding sites were identified in the mRNAs of 59 genes, most of which encode transcription factors. The mRNAs of BHLHE40, BHLHE41, CRY2, CSNK1E, EGR3, HLF, NCOA3, PPARGC1A, RORA, SP1 and STAT5A genes contain multiple binding sites for miR-466-3r with free energy (ΔG) values ranging from -104 to -108 kJ/mole and ΔG/ΔGm values of 89% to 93%. The mRNAs of PAX4, PPARA, PRKCB, SMAD4, and TFAP2A genes contain multiple binding sites for miR-574-5p with ΔG values ranging from -108 to -115 kJ/mole and ΔG/ΔGm values of 90% to 93%. miR-3960 has multiple binding sites in the mRNAs of ALAS1, NKX2-5, and PRKACB. The highest ΔG value, -136 kJ/mole, was observed for the interaction between miR-6089 and the mRNA of TGFB1. miR-4763-3r, which is 24 nt in length, binds to the mRNAs of NR2F6 and EGR1 with ΔG values of -130 and -125 kJ/mole, respectively. miR-6812-5p, which is 25 nt in length, binds to the mRNA of PRF1 with a ΔG of -123 kJ/mole. miR-619-5r and its binding site in the mRNA of PROKR2 are fully complementary. The mRNA of AANAT contains binding sites for members of the miRNA-1273 family including miR-1273a, miR-1273 g-3p, and miR-1273h-5p. The mRNA of IRF1 binds predominantly to the miRNA group comprised of miR-miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, and 619-5p. The mRNAs of ARNTL2 and CRX contain binding sites for members of the miR-1273 family and the miR-5095, miR-5096, miR-5585-5p, and 619-5p group. The role of miRNAs in the regulation of circadian rhythms is discussed.

Key words: *miRNA, gene, circadian rhythms, cardio-vascular deseases.*

УДК 577.3+577.3:61/63+61:577.3

БИОФОТОНИКА В НЕЙРОННЫХ СЕТЯХ

И.С. Блохин[1], М.И. Касымбаев[1#], А. Татенов, С. Тулеуханов[2]
[1]Инновационно-исследовательский центр «Алматы», Казахстан, Алматы
[2]Казахский университет им. Аль-Фараби Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В данной работе предлагается рассмотреть синапсы нейронных соединений в качестве источников ультрафиолетовых фотонов, генерируемых за счет возникновения коронного разряда на концах шипиков дендритов в момент прохождения нервного импульса. В качестве оптоволоконной сети для ультрафиолетовых фотонов мы рассматриваем микротрубочки цитоскелета, доставляющие электромагнитное излучение внутрь живой клетки. Приемником для ультрафиолетовых фотонов служат молекулы ДНК, способные переизлучить их на более длинных волнах оптического диапазона за счет колебательной степени свободы. Такое излучение, в свою очередь, может считаться «полезной» биологически активной формой оптического сигнала внутри клетки. Наличие связи между активностью нейронов и клеточным геномом открывает перспективы новых методов восстанавливающей медицины.

Ключевые слова: биофотоны, свечение нейрона, микротрубочки, ультрафиолетовые фотоны, геном.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все больше работ посвящается роли электромагнитного излучения в процессах жизнедеятельности клетки [1]. Исследования показали, что живые клетки в процессе жизни производят как постоянное, так и спонтанное свечение [2]. Японским ученым удалось измерить свечение человеческого тела в оптическом диапазоне [3], которое оказалось всего лишь в 1000 раз меньшим на поверхности тела и в 10 раз меньшим внутри организма, чем чувствительность человеческого глаза. Выдвигались предположения, что источником биологически активного излучения могут служить окислительно-восстановительные реакции, протекающие в митохондриях [4]. Тем не менее, в целом остается загадкой, что именно заставляет клетки светиться. В этой статье мы предлагаем механизм, лежащий в основе генерации биологически активного электромагнитного излучения.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Ранее нами было показано, что микротрубочки могут выступать в роли оптического волокна для электромагнитных волн [5, 6]. Микротрубочки представляют собой полые цилиндры с внутренним диаметром 15 нм и внешним диаметром 25 нм. Длина микротрубочек варьируется от нескольких микрометров внутри клетки до нескольких миллиметров в аксонах нервных клеток. Если отталкиваться от логики присутствия внутри живой клетки развитой сети оптического волокна, необходимо задуматься о том, что является источником электромагнитного излучения и какие структуры служат «целью» или «приемником».

Ответ на первый вопрос может быть получен при рассмотрении физических процессов, сопровождающих передачу нервных импульсов через синапсы нейронов. Мембранный потенциал аксона изменяется в диапазоне от –70 мВ до +30 мВ. Такое же напряжение достигает острия дендрита, переходящего в синапс. Диаметр дендритов у основания имеет несколько мкм, по мере ветвления он становится меньше 1 мкм. Дендриты усеяны множеством крошечных отростков - шипиками, которые образуют чрезвычайно тонкие (около 0,1 мкм) и короткие (1 мкм) дендритные веточки. Эти шипики является местами синапсов. Ширина синоптической щели варьируется от 10 до 50 нм. Нейроны центральной нервной системы помещены в ликвор при давлении в среднем около 150 мм. вод. ст. Электрический потенциал порядка нескольких десятков мВ, возникающий на шипике дендрита диаметром в 0,1 мкм в момент прохождения нервного импульса, способен вызвать ионизацию среды, окружающей шипик, что приводит к возникновению коронного разряда. Корона, даже на ранних стадиях ее образования, сопровождается ультрафиолетовым излучением с длиной волны примерно 150–400 нм. Это позволяет нам сделать вывод, что прохождение нервных импульсов через область синапса всегда сопровождается эмиссией ультрафиолетовых фотонов.Поскольку микротрубочки цитоскелета нейрона плотно примыкают к синапсам, образующееся ультрафиолетовое излучение попадает в их сеть и достигает ядер клеток [7], а также излучается во внешнее пространство клетки.

Коронарное свечение шипиков дендритов в об-

ластях синапсов сопоставимо с белым шумом. Считать подобное излучение биологически активным нельзя. Если вести речь об электромагнитных волнах, как о средстве межклеточной коммуникации, способе адресной доставки энергии конкретным биомолекулам, то здесь важны именно полезные сигналы, которыми являются электромагнитные волны с определенными длинами волн и поляризацией.

Ответ на второй вопрос может быть получен за счет пристального изучения оптических свойств молекулы ДНК. Опытные исследования показали, что молекула ДНК может служить источником когерентного лазерного излучения. Экспериментально получено усиление люминесценции молекул ДНК путем облучения их двухфотонным лазерным излучением видимого диапазона спектра[8]. При этом светиться будут лишь те участки ДНК, которые представляют фазу эухроматина. Именно вторичное излучение ДНК может обладать всеми необходимыми свойствами биологически активного излучения: поляризацией, длинами волн оптического диапазона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе вышеописанного мы подчеркиваем исключительную роль свечения нейронов в процессе накачки ядерной ДНК. Микротрубочки цитоскелета играют роль оптического волокна, доставляющего ультрафиолетовое излучение в ядро клетки. За счет электромагнитной энергии, поступающей внутрь клетки может совершаться как механическая работа оптически активных молекул, так и химические реакции метаболических процессов.

Так же мы можем указать на связь между нейронными цепями центральной нервной системы, в частности ее вегетативной составляющей, и внутриклеточным геномом. Активация соответствующих участков вегетативной нервной системы, например, через поверхность кожи организма, должна вызвать ответ со стороны генома клеточных групп, сопряженных с данным участком вегетативной нервной системы. Таким образом у нас появляется новая в современной медицине возможность коррекции состояния организма посредством контактного возбуждения поверхностных слоев кожного покрова.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. Rahnama, I. Bokkon, Emission of Mitochondrial Biophotons and their Effect on Electrical Activity of Membrane via Microtubules, J Integrative Neuroscience, Vol. 10, No. 1, pages 65-88, 2011.
2. Bischof M, Biophotons, The light in our cells, J OptomPhotother, March, 1–5, 2005.
3. Kobayashi M., Kikuchi D. Imaging of Ultraweak Spontaneous Photon Emission from Human Body Displaying Diurnal Rhythm., PLoS ONE 4(7): e6256, July 16, 2009
4. Tuszynski J.A, Dixon J.M. Quantitative analysis of the frequency spectrum of the radiation emitted by cytochrome oxidase enzymes, Phys Rev E 64: 051915, 2001.
5. Блохин И., Касымбаев М. Роль оптических процессов в живой клетке. Вестник НАН РК, Том 4, Номер 356 (2015), 76 – 80
6. Татенов А., Блохин И. Исследование генерации электромагнитного излучения нейронами центральной нервной системы. Вестник НАН РК, Том 4, Номер 356 (2015), 172 – 175
7. Maniotis, Chen and Ingber. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:849-854, 1996.
8. Агальцов А.М., Гаряев П.П. Двухфотонно-возбуждаемая люминесценция в генетических структурах. Квантовая электроника. 1996. Т.23. № 2. С.181-184.

REFERENCES

1. M. Rahnama, I. Bokkon, Emission of Mitochondrial Biophotons and their Effect on Electrical Activity of Membrane via Microtubules, J Integrative Neuroscience, Vol. 10, No. 1, pages 65-88, 2011.
2. Bischof M. Biophotons, The light in our cells, J OptomPhotother, March, 1–5, 2005.
3. Kobayashi M., Kikuchi D. Imaging of Ultraweak Spontaneous Photon Emission from Human Body Displaying Diurnal Rhythm., PLoS ONE 4(7): e6256, July 16, 2009
4. Tuszynski JA, Dixon JM, Quantitative analysis of the frequency spectrum of the radiation emitted by cytochrome oxidase enzymes, Phys Rev E 64: 051915, 2001.
5. Blokhin I., Kasymbaev M. Rol' opticheskihprocessov v zhivojkletke. Vestnik NAN RK, Tom 4, Nomer 356 (2015), 76 – 80
6. Tatenov A., Blokhin I., Issledovaniegeneraciijelektromagnitnogoizluchenijanejronamicentral'nojnervnojsistemy. Vestnik NAN RK, Tom 4, Nomer 356 (2015), 172 – 175
7. Maniotis, Chen and Ingber, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:849-854, 1996.
8. Agal'cov A.M., Garjaev P.P., Dvuhfotonno-vozbuzhdaemajaljuminescencija v geneticheskihstrukturah. Kvantovajajelektronika. 1996. T.23. № 2. S.181-184.

ТҮЙІНДЕМЕ

НЕЙРОННЫҚ БАЙЛАНЫСТАРДЫҢ БИОФОТОНИКАСЫ

И.С. Блохин[1], М.И. Касымбаев[1#], А. Татенов, С. Төлеуханов[2]
ппovatsionпо зерттеу орталығы «Алматы»
Қазақстан, Алматы
[2]Kazahsky университеті. Әл-Фараби атындағы
Қазақстан, Алматы

Берілген мақалада нейронды байланыстардың синапстарын ультракүлгін фотондарының көзі ретінде қарастыруды ұсынады Бұл нерв импулсі өткен кезде дендрит ұштарында негізгі разряд пайда болуынан күшейеді. Тірі клетканың ішіне электромагнитті сәулелерді жеткізетін цитоқаңқаның микротүтікшелерін ультракүлгін фотондардың талшықты жүйесі ретінде алуға болады. Ультракүлгін фотондардың қабылдағыштарына ДНҚ молекулаларын жатқызуға болады, олар ерікті тербеліс дәрежесінің нәтижесінде қабылданған сәулелерді оптикалық диапазонның аса ұзын толқынында қайта сәулелендіре алады. Мұндай сәулелену өз кезегінде клетка ішіндегі оптикалық сигналдардың «пайдалы» биологиялық белсенді түрі болып табылады. Белсенді нейрондар мен клеткалық геномдар арасындағы байланыстардың болуы қайта қалпына келу медицинасының келешектегі жаңа әдістемелеріне жол ашады.

Кілттік сөздер: *биофотондар, нейронның сәулеленуі, микротүтіктер, ультракүлгін фотондар, геном.*

SUMMARY

BIOPHOTONICS IN NEURAL NETWORKS

I.S. Blokhin[1], M.I. Kasymbaev[1], A. Tatenov, S. Tuleuhanov[2]
Innovatsion research center "Almaty "
Kazakhstan , Almaty
[2]Kazakh University . Al - Farabi
Kazakhstan , Almaty

In this paper, we propose to consider the neural synapses of the compounds as a source of ultraviolet photons generated by occurrence of corona discharge at the ends of dendritic spines at the time of the passage of the nerve impulse. As a fiber optic network for ultraviolet photons we consider cytoskeleton miktrotrubochki delivering electromagnetic radiation inside a living cell. Receiver for ultraviolet photons are DNA molecules capable of re-emit at longer wavelengths in the optical range due to the vibrational degrees of freedom. This radiation in turn, can be considered "useful" biologically active form of the optical signal inside the cell. The association between the activity of neurons and cell genome offers the prospect of new methods of recovery medicine.

Keywords: *biophotons, glow neuronal microtubules, ultraviolet photons, the genome.*

УДК 611; 591.1.57.034

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХРОНОМЕДИЦИНЫ

С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, М.С., Кулбаева, Е.В. Швецова, Э.А. Калиев
Казахский национальный университет им. Аль-Фараби
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье приведены материалы, относящиеся к современным аспектам хрономедицины. Представлены собственные экспериментальные данные исследований хроноструктурных параметров различных физиологических показателей (биологически активных точек, динамики адреналина и норадреналина в плазме крови крыс, статических электропотенциалов биоактивных точек у людей). По ним обнаружены конкретные сдвиги в хроноструктурных параметрах суточных биологических ритмов и у больных людей, и у животных при стрессе. По этим данным видно, что изменение структуры ритмов в патологических условиях и при стрессе специфичны, то есть они отражают нарушение и изменение функционального состояния организма и данной исследуемой системы, но ничего не говорят о характере патологии. Рассмотрены особенности хронотерапии, хронофармакологии, хронодиагностики, а также обсуждаются отличительные признаки хрономедицины от традиционных (статических) методов лечения заболеваний человека.

Ключевые слова: хрономедицина, хронодиагностика, хронфармакология, хронотерапия, биологические ритмы

На сегодняшний день хрономедицина прошла ряд основных этапов своего развития и становления. Возникновение и развитие каждого из этапов определялось появлением принципиально новой научной парадигмы и разработкой принципиально новых технологических методов исследования [1]. В принципе, появление хрономедицины тесно связано с появлением и развитием хронобиологии, а становление хронобиологии связано с основными принципами термодинамики [2, 3, 4].

Целью хрономедицины является использование закономерностей биологических ритмов для улучшения профилактики, диагностики, терапии и лечения болезней человека. В хрономедицине исключительно важная роль принадлежит методологии и методическим подходам, основывающимся на представлении о живом организме и текущих в нем процессах как в норме, так и при патологии в плане изменений всех функций организма во времени и пространстве. К основным и современным аспектам хрономедицины относятся хронопатология, хронодиагностика, хронофармакология и хронотерапия.

Прежде чем перейти к основным аспектам хрономедицины следует определиться с понятием «хронобиологическая норма». Она отражает совокупность функциональных показателей организма, характеризующих его состояние в целом и отдельных систем, на основе данных изучения динамики биологических ритмов и определения значения мезора, т.е. среднепериодичных величин, а также границ хронодесмы.

Хронопатологию можно определить как сферу хроноэспериментальной и клинической хрономедицины, устанавливающую пути и механизмы возникновения отклонений в биологических ритмах от их нормы, и роль этих нарушений в развитии заболеваний, то есть о роли десинхроноза в возникновении патологии. Одним из главных задач в хронопатологии является анализ патологических процессов во временной организации живых организмов и прежде всего человека. Особое значение имеет также и изучение нарушений в колебаниях какой-либо одной функции.

По отношению к отдельному ритму изменения могут происходить в любом его хроническом параметре: чтоте, мезоре, амплитуде, ортофазе. Каждый из указанных параметров по существу является маркерным показателем биологических ритмов. Вполне конкретные сдвиги в хроноструктурных параметрах суточных биологических ритмов у больных и у животных при стрессе были обнаружены [5-9]. Полученные результаты представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1 – Косинор анализ суточных ритмов оптических свойств биологически активных точек у людей в норме и при патологии (заболевание пищеварительной системы)

Норма/патология	БАТ	Мезор, относ.ед.	Амплитуда, относ.ед.	Акрофаза в ч и минутах	Период, ч
Норма	Хэ-Гу	44,1±2,4 (36,3±2,0÷53,5±2,8)	4,2 (0,5÷ 8,0)	11ч.12 мин. (11ч.12мин. ÷ 17ч.36мин)	24
патология	Хэ-Гу	55,9±4,8 (43,2±2,7÷65,8±5,7)	6,7 (4,0÷ 9,4)	10ч.48мин. (07 ч.42мин.÷ 14ч.06 мин)	24
Норма	Вань-Гу	48,9±2,4 (42,7±2,7÷54,9±4,4)	5,7 (2,9÷ 8,5)	12ч.28мин. (10ч06мин ÷ 05ч.18мин)	24
патология	Вань-Гу	57,5±3,5 (42,7±2,7÷53,5±2,8)	6,5 (3,1÷ 9,8)	09ч18мин (06ч.48мин. ÷ 11ч.30мин.)	24
Норма	Нэй- Тин	44,1±2,4 (36,3±2,0÷53,5±2,8)	6,1 (1,0÷ 11,6)	00ч05мин (22ч15мин ÷ 02ч34мин)	24
патология	Нэй-Тин	44,1±2,4 (36,3±2,0÷53,5±2,8)	4,4 (1,4÷ 7,4)	21ч48мин (19ч18мин. ÷ 00ч.30мин)	24

Таблица 2 – Косинор анализ суточных динамики адреналина и норадреналина в плазме крови крыс в норме и при гипокинезии

Варианты опыта	Мезор, нг/мл	Амплитуда, нг/мл	Акрофаза в часах и минутах	Период, ч
Адреналин,норма	0,036± 0,003	0,018	16ч.18мин	24
Адреналин,гипокинезия	0,021±0,004	0,010	18ч.30мин	24
Норадреналин,норма	0,085±0,005	0,024	14ч.06мин	24
Норадреналин,гипокинезия	0,054±0,017	0,015	17ч.00мин	24

Таблица 3 – Косинор анализ суточных колебаний статических электропотенциалов биоактивных точек у здоровых людей и больных ангиной

Норма/ патология	БАТ	Мезор, мВ	Амплитуда, мВ.	Акрофаза в ч и минутах	Период, ч
Норма	33	22,4±1,6 (18,4±1,2÷27,8±1,0)	4,7 (4,0÷ 5,4)	171ч.24 мин. (16ч.12мин. ÷ 20ч.48мин)	24
патология	33	32,8±3,0 (27,0±3,0÷39,7±3,2)	6,3 (5,8÷ 6,9)	15ч.48мин. (14 ч.48мин.÷ 17ч.18 мин)	24
Норма	56	22,0±1,5 (16,6±12,7÷26,6±1,1)	5,7 (4,6÷ 5,4)	17ч.18мин. (15ч.48мин ÷ 20ч.48мин)	24
патология	56	31,1±2,6 (25,0±2,6÷38,0±3,2)	6,5 (6,1÷ 6,9)	16ч.24 мин. (14ч.54мин. ÷ 17ч.48мин.)	24
Норма	61	23,0±1,4 (16,3±1,1÷30,1±1,9)	6,9 (6,7÷ 7,1)	17ч.06мин (15ч.24мин ÷ 20ч.00мин)	24
патология	61	34,1±2,6 (27,2±3,4÷37,7±2,1ё)	5,3 (3,6÷ 6,9)	21ч48мин (13ч.48мин. ÷ 17ч.12мин)	24

Из таблиц видно, что значения хроноструктурных параметров суточных ритмов биоактивных точек и гормонов в норме, при стрессе и патологии существенно отличаются друг от друга. Видно, что изменение структуры ритмов в патологических условиях и при стрессе неспецифичны, то есть они отражают нарушение и изменение функционального состояния организма и данной исследуемой системы, но ничего не говорят о характере патологии.

Таким образом, под хронопатологией следует понимать нарушение и изменение хроноструктурных параметров биологических ритмов организма.

Объективная и правдивая диагностика патологических явлений организма является актуальной проблемой современной медицины. В основном диагностические методы базируются на статических показателях рассматриваемых систем или явлений, они порой оказываются недостаточно объективны-

ми. Поэтому оценка функционального состояния организма с позиции динамизма является более креативной и правдивой, так как живые системы по своей природе и по существу являются динамической системой. Стало быть, изучение биосистем с позиций динамизма является естественным для оценки функционального состояния организма. Основными маркерными показателями биологических ритмов для диагностики функционального состояния организма или систем являются хроноструктурные параметры: период, акрофаза, ортофаза, мезор и амплитуда. Любое отклонение указанных параметров от нормы несет в себе большую диагностическую информацию о функциональном состоянии организма.

На сегодняшний день накоплен большой фактический материал о зависимости действия лекарственных веществ на организм и его системы от фазы биологических ритмов. Этот вопрос составляет предмет изучения хронофармакологии. Вторая ее задача заключается в исследовании закономерностей влияния вводимых в организм лекарств на параметры его биоритмов. Возникновению хронофармакологического направления в хрономедицине способствовали сведения о биологических ритмах чувствительности к действию различных физических и химических факторов, в том числе, лекарств. Чрезвычайно актуальным является выяснение механизмов биоритмов чувствительности. При анализе этих ритмов необходимо учитывать состояние временной динамики тех биоритмов в организме, органах и клетках, которые являются мишенями для действия тех или иных лекарственных веществ. Хронофармакологические закономерности являются важным основанием для выбора и проведения хронотерапевтических мероприятий. Все-таки основной задачей хронофармакологии является, во-первых, определение наиболее подходящего состояния во временной организации биосистемы для получения нужного эффекта от применения лекарственного средства, а во-вторых, в изучении влияния лекарства на структуру временной организации биосистемы [10]. Хронофармакологический подход позволит существенно повысить эффективность и снизить токсичность используемых лекарственных препаратов при лечении патологического процесса [11].

Хронобиологические и экспериментальные хронофармакологические исследования вместе с подобными работами на человеке послужили основанием для проведения лечения заболеваний людей с учетом их биологических ритмов (хронотерапия). В настоящее время хронотерапевтические мероприятия получают все более широкое распространение, причем эффект от них существенно выше по сравнению с таковым от использования обычных традиционных схем лечения [10, 12]. Исходя из методических приемов подбора оптимального времени для лечебного воздействия, можно выделить два подхода - групповую и индивидуальную хронотерапию. При групповой хронотерапии для определенного контингента больных выбирают время введения лекарств, когда проявляется наибольший эффект. Такая терапия с успехом применяется при лечении кортикостероидами, а также при приеме физиотерапевтических процедур, в частности бальнеолечения. Однако существуют патологические состояния, при которых изменение хроноструктуры ритмов происходит поразному у различных лиц, то есть имеют индивидуальный характер. В этом случае проводят индивидуальную хронотерапию. Подбирают схему введения лекарств для каждого больного по отдельности. При непользовании индивидуальных схем хронотерапии удалось получить хороший эффект в лечении вегетососудистых расстройств, бронхиальной астмы, хронической ишемической болезни сердца, гипертонической болезни и др. В основе проведения хронотерапии лежат два принципа. Суть первого принципа заключается в имитации вводимыми в организм гормонами естественного суточного ритма их секреции порой надпочечников. Согласно этому принципу, суточную дозу экзогенных гормонов вводят не как обычно равномерно в течение дня, а почти целиком или всю утром. В это время у здоровых людей ритмически увеличивается концентрация кортикостероидов. Многочисленными работами доказано, что такое лечение наиболее эффективно по сравнению с терапией кортикостероидами при равномерном распределении суточной дозы течение дня. Исходя из этого также можно заключить об исключительно важным значение о необходимости кроведения хронотерапии, основанной на оценке состояния временной организации корригеруемой лечением, определенной функциональной системы в целом, а не отдельных ее биологических ритмов. А суть второго принципа хронотерапии заключается введение больному лекарств за некоторое время до обнаружения у него отношений от нормальной динамики биологических ритмов изучаемых физиологических показателей. И этот принцип позволил повысить терапевтическую эффективность при лечении ряда заболеваний, относительно классических методов лечебния.

Таким образом, хрономедицина, возникшая на основе хронобиологии, является важнейшим и перспективным направлением медико-биологической науки и имеет огромное значение для практического здравоохранения. Хрономедицина успешно развивается по нескольким направлениям: хронотерапия, хронодиагностика, хронофармакология, хронопатология и вызывает большой интерес у вас более широкого круга врачей. Характерной особенностью хрономедицины является тесная связь с другими областями науки о человеке. Есть все основания утверждать, что дальнейший прогресс хрономедицины приведет к значительно более эффективным способом лечения, диагностики и предупреждения заболеваний человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ragulskaya M.V., Chibisov S.M., Main stages of development the notion of influence of the space on biosfere and noosfere // Materials of International symposium «Natural cataclysms and global problems of the modern civilization».-Baku.-Innbruck.-24-27 September, 2007.-P.729-731.
2. Тулеуханов С.Т., Ефимов М.Л. Ритм, здоровье, жизнь (Книга о биоритмах человека). – Алматы. – «Қазақ университеті». – 1998. – 224 С.
3. Тулеуханов С.Т. Биофизика. – Алматы: ҚРЖООҚ. – 2012. – 304 Б.
4. Торманов Н.Т., Тулеуханов С.Т. Адам физиологиясы: ҚР БжМF: 2015. - 339 Б.
5. Тулеуханов С.Т. Хронофизиология биоактивных точек человека и животных. Автореферат дисс. на соиск. уч. степ. д.б.н. –Алматы, 1997. – 44 С.
6. Гумарова Л.Ж. Хроноструктура суточной динамики электрофизиологических свойств аурикулярных биоактивных точек кожи животных в норме и при гипокинезии. – Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. к.б.н. –Алматы, 2000. – 27 С.
7. Аблайханова Н.Т. Исследование суточной и сезонной динамики электрофизиологических показателей биоактивных точек и электрокардиограммы кроликов в норме и при гипоксии. – Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. к.б.н. –Алматы, 2007. – 20 С.
8. Жумабаева Г.М. Хроноструктура суточной и сезонной динамики гормонов надпочечников у крыс в норме и при гипокинезии. – Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. к.б.н. –Алматы, 2007. – 20 С.
9. Кулбаева М.С. Изучение суточной динамики

REFERENCES

1. Ragulskaya M.V., Chibisov S.M., Main stages of development the notion of influence of the space on biosfere and noosfere // Materials of International symposium «Natural cataclysms and global problems of the modern civilization».-Baku.-Innbruck.-24-27 September, 2007.-P.729-731.
2. Tuleuhanov S.T., Efimov M.L. Ritm, zdorov'e, zhizn' (Kniga o bioritmah cheloveka). – Almaty. – «Qazaq universiteti». – 1998. – 224 S.
3. Tuleuhanov S.T. Biofizika. – Almaty: ҚRZhOOҚ. – 2012. – 304 B.
4. Tormanov N.T., Tuleuhanov S.T. Adam fiziologijasy: ҚR BzhMF: 2015. - 339 B.
5. Tuleuhanov S.T. Hronofiziologija bioaktivnyh tochek cheloveka i zhivotnyh. Avtoreferat diss. na soisk. uch. step. d.b.n. –Almaty, 1997. – 44 S.
6. Gumarova L.Zh. Hronostruktura sutochnoj dinamiki jelektrofiziologicheskih svojstv aurikuljarnyh bioaktivnyh tochek kozhi zhivotnyh v norme i pri gipokinezii. – Avtoref. diss. na soisk. uch. step. k.b.n. –Almaty, 2000. – 27 S.
7. Ablajhanova N.T. Issledovanie sutochnoj i sezonnoj dinamiki jelektrofiziologicheskih pokazatelej bioaktivnyh tochek i jelektrokardiogrammy krolikov v norme i pri gipoksii. – Avtoref. diss. na soisk. uch. step. k.b.n. –Almaty, 2007. – 20 S.
8. Zhumabaeva G.M. Hronostruktura sutochnoj i sezonnoj dinamiki gormonov nadpochechnikov u krys v norme i pri gipokinezii. – Avtoref. diss. na soisk. uch. step. k.b.n. –Almaty, 2007. – 20 S.
9. Kulbaeva M.S. Izuchenie sutochnoj dinamiki

ТҮЙІНДЕМЕ

ХРОНОМЕДИЦИНАНЫҢ ҚАЗІРГІ АСПЕКТІЛЕРІ

С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, М.С., Кулбаева, Е.В. Швецова, Э.А. Калиев
РМК Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
Қазақстан, Алматы

Мақалада хрономедицинаның қазіргі аспектілеріне тәуелді материалдар берілген. Хронотерапияның, хронофармакологияның, хронодиагностиканың, сонымен қатар адамның ауруын емдеу кезінде қолданылатын дәстүрлі әдістемелерінен айырмашылығы байқалатын хрономедицинаның ерекшеліктері қарастырылады.

Түйін сөздер: *хрономедицина, хронодиагностика, хронфармакология, хронотерапия, биологиялық ырғақтар*

SUMMARY

MODERN ASPECTS CHRONOMEDICINE

S.T. Tleuhanov, N.T. Ablayhanova, M.S. Kulbaev, E.V. Shvetsova, E.A.Kaliev
RSE Kazakh National University. Al-Farabi
Kazakhstan, Almaty

The article presents the materials on modern aspects chronomedicine. The features chronotherapy, chronopharmacology, chronodiagnostic and chronopharmacology, as well as the distinctive signs of chronomedicine traditional (static) methods for treatment of human diseases.

Keywords: *chronomedicine, chronodiagnostic, chronopharmacology, chronotherapy, biological rhythms*

УДК 57.042.2

ЭЛЕКТРОФЕРМЕНТАТИВНАЯ АНАЛИТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ДЛЯ СКРИНИНГА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ю.А. Шаповалов, С.Т. Тулеуханов, Е.В. Швецова, Г.Д. Ткачева
Казахский национальный университет им. Аль-Фараби
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Описан электроферментативный анализатор токсичности на основе фермента холинэстеразы для скрининга биологически активных веществ. Анализатор в качестве основного узла включал проточный ферментативный реактор и регистрирующий блок, фиксирующий кинетику протекания ферментативной реакции. Были изучены закономерности изменения величины сигнала в ферментативной аналитической системе в зависимости от условий проведения анализа. Ферментативный метод анализа обладал групповой специфичностью, высокой чувствительностью, обеспечивая определение веществ с антихолинэстеразной активностью в диапазоне концентраций определяемых веществ от 10^{-2} до 10^{-6} мг/мл, в течение 10-15 мин.

Ключевые слова: скрининг, ингибирование, холинэстераза, проточно-инжекционный анализ.

Определение степени токсического воздействия веществ на здоровье человека и окружающую природную среду является одной из важных задач современной науки. Обязательным условием практического применения вновь синтезируемых веществ медицинского назначения является их проверка на токсичность. Традиционные методы испытаний на животных имеют недостатки, к которым можно отнести необходимость большого количества лабораторных животных, значительные затраты синтезированных веществ и длительность исследований. В связи с этим возникает задача проведения предварительного скрининга, который позволяет уже на первом этапе осуществлять отбор и направленный синтез наиболее перспективных соединений, ускоряя тем самым создание новых лекарственных средств. Проблема создания эффективных методов скрининга биологически активных веществ становится еще более актуальной в связи с внедрением индустриального метода поиска лекарственных средств, включающего компьютерное моделирование, комбинаторный синтез, позволяющих существенно увеличить вероятность нахождения медицинских препаратов от 10 до 30%, сокращая при этом их поиск с 10-15 до 3-4 лет.

В разработанной нами аналитической системе для скрининга биологически активных веществ использовалась холинэстеразная ферментативная реакция

$$(CH_3)_3 - \underset{I^-}{N^+} - (CH_2)_2 - S - C - R + H_2O \xrightarrow{\text{АХЭ / БХЭ}} (CH_3)_3 - \underset{I^-}{N^+} - (CH_2)_2 - SH + RCOOH \quad (1),$$

где $R = CH_3$ - в ферментативной реакции, протекающей в присутствии ацетилхолинэстеразы (АХЭ); $R = CH_3 - (CH_2)_2$ – бутирилхолинэстеразы (БХЭ).

Блок-схема проточного ферментативного амперометрического электрохимического анализатора, использованного для скрининга биологически активных веществ, приводится на рис. 1. Согласно схеме фермент E, проба анализируемого вещества I, субстрат S с помощью многоканального перистальтического насоса 1 последовательно подаются в предреактор (4), реактор ферментативного гидролиза (5), а затем направляются в электрохимический детектор продукта ферментативной реакции (6). Возрастание продукта реакции ацетилтиохолина, вследствие протекания ферментативного процесса, регистрируется потенциометром (7). В зависимости от регистрируемого соединения - продукта ферментативной реакции можно наблюдать две пары профилей кривых на диаграммах при непрерывной (рис.2а) или импульсной (рис.2б) подаче ингибитора в анализатор.

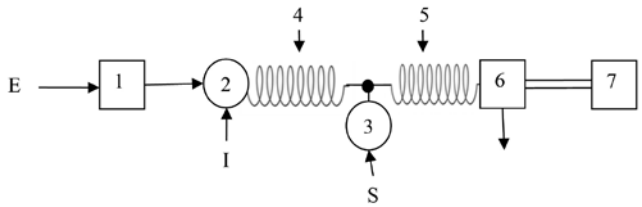


Рисунок 1 - Схема проточного ферментативного анализатора

1 – насос 2- узел ввода анализируемой пробы 3 – насос для ввода субстрата, 4 - реактор ингибирования (предреактор), 5 – ферментативный реактор, 6 – электрохимический детектор, 7 - регистратор, E – фермент, I – анализируемое вещество, S – субстрат.

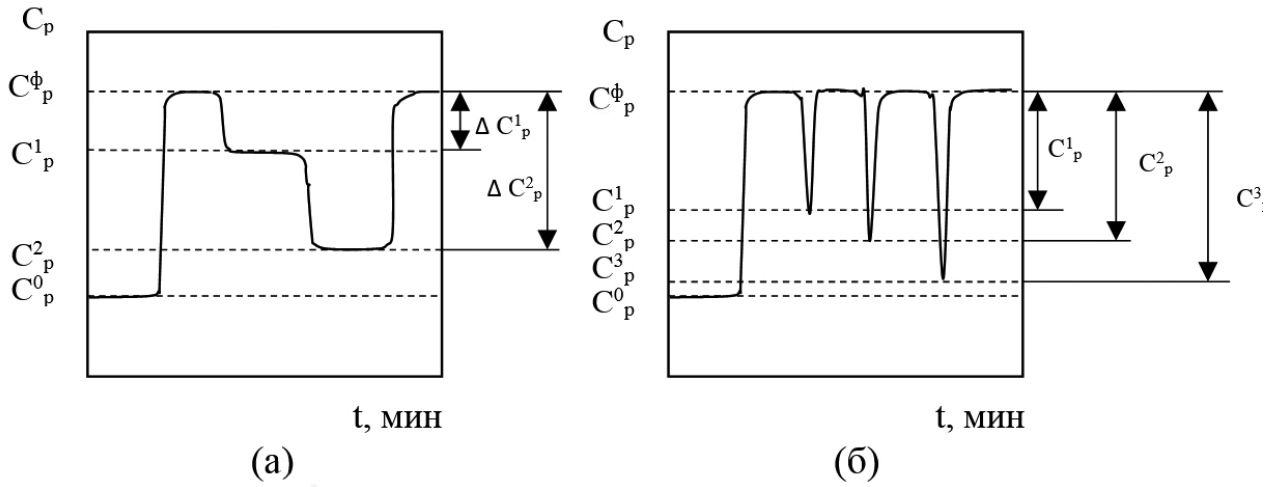


Рисунок 2 - Диаграмма регистрации продукта ферментативной реакции при непрерывной (а) и импульсной (б) подаче ингибитора

Вид кривых на диаграммах можно объяснить тем, что в результате ферментативных реакций, протекающих в капиллярном реакторе, происходит превращение субстрата в продукт, вследствие чего на выходе из реактора концентрация С0р возрастает до Сфр, формируя фоновую линию. При вводе в поток фермента анализируемого вещества может происходить ингибирование биокаталитической реакции, в связи с чем концентрация образовавшегося продукта на выходе из реактора падает относительно фоновой линии Сфр. Это уменьшение ΔСр является функцией концентрации ингибитора и может служить в качестве аналитического сигнала.

Согласно [1] концентрационное поле продукта в проточном реакторе с учетом продольной дисперсии можно описать уравнением:

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} = -U\frac{\partial C_p}{\partial x} + D_s \cdot \frac{\partial^2 C_p}{\partial x^2} - r \qquad (2)$$

где Ср = [P] – концентрация продукта; t – время; U – линейная скорость потока; X – расстояние вдоль реактора; Ds – эффективный коэффициент диффузии, характеризующий продольное размывание; r – объемная скорость реакции.

При описании непрерывных динамических методов анализа, в которых реагенты и анализируемый раствор непрерывно подаются в проточный реактор, в случае, когда концентрация анализируемого компонента изменяется плавно, можно пренебречь продольным размыванием и использовать вместо (2) уравнение:

$$\frac{\partial C_p}{\partial t} + U\frac{\partial C_p}{\partial x} + r = 0 \qquad (3)$$

В случае стационарного состояния, которое имеет место при смешивании потоков постоянного состава, справедливо более простое уравнение:

$$U\frac{\partial C_p}{\partial x} = -r \qquad (4)$$

В предельном случае продукт реакции и исходный субстрат движутся совместно с линейной скоростью потока без размывания, и время пребывания всех компонентов реакционной смеси одинаково и равно

$$t^* = \frac{L}{U} \qquad (5)$$

где L – длина трубчатого реактора.

Таким образом, проточный реактор выполняет роль транспортера реакционной смеси и устройства, задающего время инкубации, равное t*. Следовательно, в этом случае теория аналитического сигнала может базироваться на кинетике ферментативного процесса без учета динамических эффектов.

В качестве субстратов холинэстеразной ферментативной реакции могут использоваться эфиры тиогалогенидов, например, ацетилтиохолинхлористый, бромистый, йодистый. Следует отметить, что сами по себе ацетилтиохолингалогениды из вышеперечисленных групп не способны вступать в электрохимические процессы на электродах. Только в случае присутствия в системе продукта ферментативной реакции – тиохолинйодида наблюдается электрохимическое окисление при потенциале 0,3-0,4 В (н.к.э.). Установив, что наиболее перспективной для прямой амперометрической регистрации является ферментативная система ацетилхолинэстераза – ацетилтиохолинйодид, все дальнейшие исследования проводились в ней.

Перед введением холинэстеразы в предреактор (рис.1) предварительно производили запись сигнала тока, связанного с окислением тиохолинйодида, образующегося в результате самопроизвольного гидролиза ацетилтиохолинйодида. При введении в предреактор фермента по истечении 10 мин начиналось формирование фоновой линии Срф. Столько

же времени было необходимо для появления сигнала тока, указывающего на ингибирующее действие анализируемого вещества, вызывающего инактивацию биокатализатора в аналитической системе. На рис.3 приводится запись регистрации модельного ингибитора прозерина с концентрацией 10-3 и

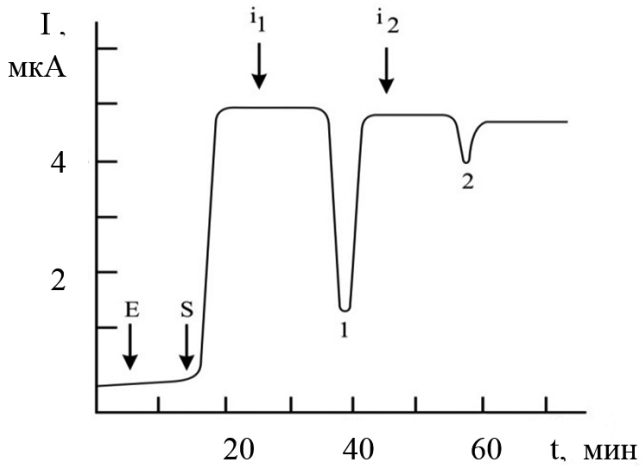


Рисунок 3 - Изменение записи аналитического сигнала во времени при вводе в анализатор различных концентрации прозерина: 1-10-3 и 2-10-4 мг/мл.

10-4 мг/мл. Получено, что с уменьшением на порядок количества введенного прозерина величина аналитического сигнала падает в 4 раза. Полный вывод пробы ингибиторующего вещества из реактора анализатора завершается по истечении 5 минут. Учитывая, что полный промежуток времени, необходимый для анализа пробы, составляет 15 мин, можно заключить, что образец ингибитора размывается в реакторах аналитической системы на 1/3 их суммарной длины. Следует обратить внимание на дрейф исходной фоновой линии (Срф.), вызванной, вероятно, пассивацией платинового электрода, частичной инактивацией исходного раствора фермента, сорбцией фермента на стенках капиллярных реакторов. В связи с последним проводились исследования изменения аналитического сигнала во времени при регистрации тиохолинйодида на платиновом электроде (рис.4). Наиболее значительный дрейф фоновой линии наблюдался в течение 2-3 часов непрерывной эксплуатации датчика, а уже затем происходила относительная стабилизация аналитического сигнала.

Кроме того, последний зависел от температуры проведения анализа: при 4°С за пять часов работы анализатора сигнал тока уменьшался лишь на 23%, тогда как при 20°С – на 46% относительно исходного фонового сигнала тока. Надо отметить, что температура существенно влияет на работу электроферментативного анализатора. При определении антихолинэстеразной активности модельного ингибитора прозерина с концентрацией 10-4 мг/мл при 25 и 37°С аналитический сигнал при 37°С возрастал на 44% относительно его величины при 25°С.

При оптимизации работы анализатора в зависимости от концентрации ацетилтиохолинэстеразы было получено, что в условиях анализа, приведенных в подписи к рис.5, следует использовать АХЭ с концентрацией 2·10-2 мг/мл и с удельной активностью 2 Е/мг.

Изучая изменение величины сигнала от длины предреактора при определении ингибирующей активности прозерина с концентрацией 3,75·10-4 и хлорофоса – 10-1 мг/мл (рис. 6), установили, что для этих двух ингибиторов длина предреактора должна быть чуть более 100 см.

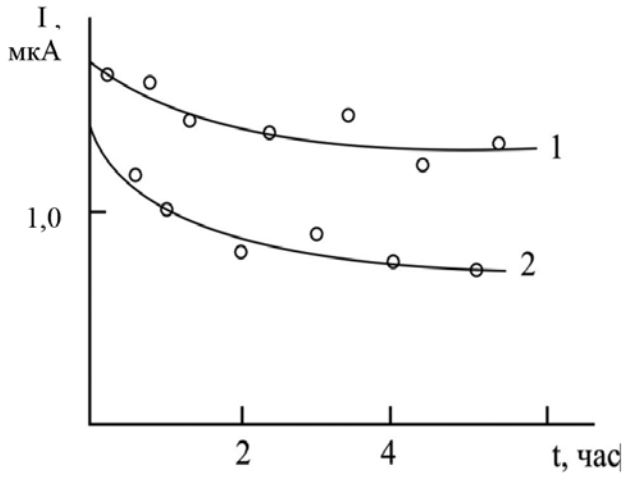


Рисунок 4 - Кинетическая зависимость изменения аналитического сигнала при регистрации тиохолинйодида на платиновом электроде (1 – 4 °С и 2 – 20 °С). Условия эксперимента: СЕ = 1,0 мг/мл, Cs=1,44·10-3 моль/л, время ферментативной реакции 3,5 мин

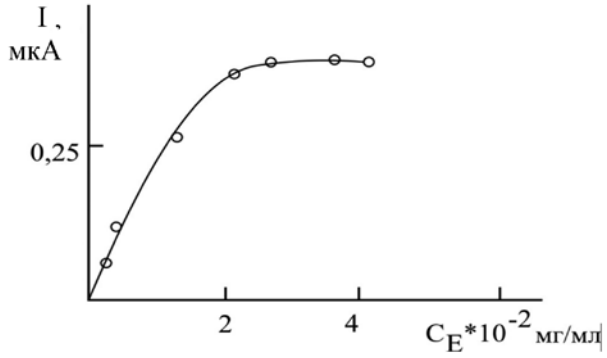


Рисунок 5 - Зависимость величины сигнала от концентрации фермента. Условия эксперимента: САТХI = 5,85·10-4 моль/л, длина реактора 7,53 м, время реакции 6 мин.

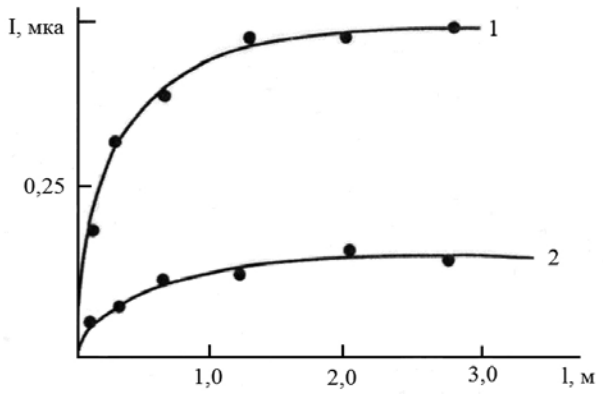


Рисунок 6 - Зависимость сигнала тока от длины предреактора при определении: 1 - хлорофоса (С1=10-1 мг/мл), 2 - прозерина (С1 = 3,74·10-4 мг/мл). Условия эксперимента: СЕ=3,33·10-2 мг/мл, Cs=5,85·I0-4 моль/л, время ферментативной реакции - 2 мин, объем вводимой пробы ин¬гибитора 10 мкл. Растворы приготавливали в 0,015 М фосфатном буферном растворе с рН=7,5, содержащем 0,1 н хлорид натрия и 1·10-3 моль/л йодида калия.

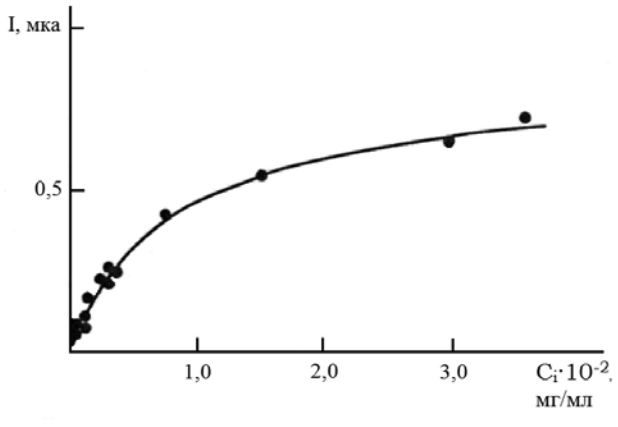


Рисунок 7 - Градировочная характеристика аналитического сигнала от концентрации прозерина (импульсный ввод).

Условия эксперимента: СЕ=3,3·10-2 мг/мл, CS =5,85·10-4 моль/л, длина реактора 2,2 м., время ферментативной реакции 4,5 мин, объем вводимой пробы 10 мкл.

Из приведенной на рис. 7 градуировочной характеристики для определения антихолинэстеразной активности прозерина можно сделать вывод, что разработанный метод позволяет устойчиво определять концентрации ингибирующих биологически активных веществ в диапазоне 10-4-10-3 мг/мл. Основные метрологические характеристики проточно-инжекционного анализатора, включающего предреактор, приводятся в таблице 1.

Таблица 1 -

Буферн. раствор	pH буф. р-ра	Потенц. электр. В (н.к.э.)	Чувствит. мг/мл	Интервал линейн. мг/мл	Абсолютн. погр. ΔA μA	Относит. погр. Δ %	Среднеквадратичн. отклонен. σ	Максим. погрешн. Δ=2σ
Анализатор на основе ацетилхолинэстеразы без реактора ингибирования								
0,015 М фос. буф. р-р, сод. 0,1 М KCl	7,5	0,35-0,40	10-4 прозерина	10-4-10-2 прозерина	±0,15	3-5	±0,09	0,18
Анализатор на основе ацетилхолинэстеразы с реактором ингибирования								
0,015 М фос. буф. р-р, сод. 0,1 М KCl	7,5	0,40	10-4 прозерина, 10-6 ФОС	10-4-10-2 прозерина, 10-6-10-2 ФОС	±0,21	4-6	±0,10	0,20

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.Horvai G., Pungor E. Theoretical backgrounds of flow analy¬sis // CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 1987. V.17. №3. P. 231-264.

REFERENCES

1. Horvai G., Pungor E. Theoretical backgrounds of flow analy¬sis // CRC Crit. Rev. Anal. Chem. 1987. V.17. №3. P. 231-264.

ТҮЙІНДЕМЕ

БИОЛОГИЯЛЫҚ АКТИВТІ ЗАТТАРҒА СКРИНИНГ ЖҮРГІЗУГЕ АРНАЛҒАН ЭЛЕКТРОФЕРМЕНТАТИВТІ АНАЛИТИКАЛЫҚ ЖҮЙЕЛЕР БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Ю.А. Шаповалов, С.Т.Төлеуханов, Е.В.Швецова, Г.Д.Ткачева
Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
Қазақстан, Алматы

Биологиялық активті заттарға скрининг жүргізуге арналған холинэстераза ферментінің негізінде улылықтың электроферментативті анализаторы сипатталған. Анализатор ағынды ферментативті реактор мен ферментативті реакцияның өту кинетикасын тіркейтін тіркеуші блоктан тұрады. Жүргізілетін анализ түріне тәуелді ферментативті аналитикалық жүйедегі сигнал шамасының өзгеру заңдылықтарына зерттеу жүргізілді. Анализдің ферментативті әдісі топтық ерекшелігімен, жоғары сезімталдылығымен байқалды. Сонымен қатар 10-15 минут аралығында зерттелетін заттың 10-2-10-6 мг/мл концентрациялық диапазонында антихолинэстеразалық белсенділігі бар заттарды анықтауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: *скрининг, ингибирлеу, холинэстераза, ағынды-инжекциялық анализ.*

SUMMARY

ELEKTROFERMENTATIVNAYA ANALYTICAL SYSTEM FOR SCREENING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

YA Shapovalov, S.T.Tuleuhanov, E.V.Shvetsova, G.D.Tkacheva
Kazakh National University. Al-Farabi
Kazakhstan, Almaty

Described elektrofermentativny analyzer based on the toxicity of cholinesterase enzyme screening for biologically active substances. As the main analyzer unit included enzymatic flow reactor and a recording unit fixing enzymatic reaction kinetics. patterns of change in the signal values were studied in an enzymatic assay system, depending on the analysis conditions. Enzymatic assay method possessed group specificity, high sensitivity, providing identification of substances with anticholinesterase activity in the concentration range of analytes from 10-2 to 10-6 mg / ml for 10-15 min.

Keywords: *Screening, inhibition cholinesterase, flow injection analysis*

УДК61(574:519.5)+616-051:378.4(574)

СОЗДАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ БАЗЫ В РАМКАХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО КЛАСТЕРА КАЗНУ ИМ. АЛЬ-ФАРАБИ

Э.А. Калиев, Е.А. Ан
Казахский национальный университет им. Аль-Фараби,
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В обзорной статье освещаются вопросы, связанные с реализацией проекта: «Медико-биологический кластер. Строительство медицинского центра при КазНУ им. аль-Фараби». Особенностью этого проекта является то, что впервые в Республике Казахстан совместно с ведущими южнокорейскими университетскими клиниками - партнерами будет реализован трансферт технологий в подготовке научно-педагогических, исследовательских и клинических кадров, готовых к инновациям, в первую очередь для укомплектования штатами структурных подразделений вновь построенной университетской клиники при медико-биологическом кластере, а в дальнейшем для нужд здравоохранения всего Казахстана. Описаны предпосылки, история, цель и задачи создания университетской клиники в составе кластера, этапы и принципы реализации проекта, источники финансирования, механизмы управления. В статье уточняется роль и значение научно-педагогических и клинических кадров южнокорейских университетов в процессе становления кластера. С экономической точки зрения реализация всего проекта представляется с использованием такого механизма государственно-частного партнерства как концессия.

Ключевые слова: медико-биологический кластер, клиническая база, университетская клиника, инновации.

Президент Республики Казахстан Н.А.Назарбаев в своей программной лекции «Казахстан в посткризисном мире: интеллектуальный прорыв в будущее» определил три базовых аспекта проекта «Интеллектуальная нация – 2020»:

1. Прорыв в развитии системы образования Казахстана;
2. Развитие науки и повышение научного потенциала страны;
3. Развитие системы инноваций.

Более того, в своем послании Народу Казахстана от 14 декабря 2012 г «Стратегия «Казахстан-2050» - Новый политический курс состоявшегося государства» Глава государства Н.А. Назарбаев указал, что «…Здоровье нации – основа нашего успешного будущего. Ключевые приоритеты: … Уделить первостепенное значение практической научно-исследовательской составляющей работы медицинских вузов. Именно вузы должны концентрировать новейшие знания и технологические достижения человечества. В качестве примера можно привести университетские госпитали в США, которые являются крупнейшими и высокоэффективными медицинскими центрами. Нужно развивать государственно-частное партнерство и в этом направлении…».

Жизненная необходимость в поиске новых решений для реализации инновационной модели развития здравоохранения нашла свое отражение в Государственной программе развития здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 гг, утвержденной Указом Президента от 01.02.2010 г. № 922 «О Стратегическом плане развития Республики Казахстан до 2020 года» и в Концепции формирования перспективных национальных кластеров РК до 2020 г, утвержденной Постановлением Правительства от 11.10 2013 г № 1092 [1,2,3].

Во исполнение этих планов Казахский Национальный университет им. аль-Фараби (КазНУ) разработал «Стратегию развития университета до 2020 г», утвердил её Приказом МОН РК № 237 от 22.05.2012 г, где одним из наиболее важных стратегических достижений является реализация проекта: «Медико-биологический кластер. Строительство Медицинского Центра при КазНУ им. аль-Фараби».

Идея создания медико-биологического кластера в КазНУ начала реализовываться с 2011 года. Особый импульс этому придали активные партнерские отношения университета с тремя ведущими университетами Южной Кореи: Сеульским национальным университетом (Seoul National University), Университетом Ёнсе (Yoncei University) и Университетом Корё (Korea University). В мировом рейтинге университетов (QS Rankings) в последние годы они занимают соответственно: 31; 106 и 161 место [4].

Сеульский национальный университет - крупнейший и самый известный государственный вуз Южной Кореи - был основан 22 августа 1946 года в результате слияния 10 более мелких учебных заведе-

ний в соответствии с «Законом об основании Сеульского Национального Университета».

Университет Ёнсе - престижный частный университет, основанный в 1885 г. В 1955 г состоялось объединение университета Ёнсе с госпиталем Северанс, насчитывающим 125-летнюю историю.

Университет Корё - престижный частный университет, основан в 1905 г. В 1938 году при университете был основан клинический госпиталь KUMC (Korea University Medical Center).

В структуре этих университетов имеются школы и колледжи с факультетами по различным медицинским специальностям, медсестринскому делу и общественному здравоохранению. Они располагают мощными многопрофильными клиниками, а также симуляционными, научно-исследовательскими и биомедицинскими центрами мирового уровня.

Пожалуй, показателем высокого уровня корейской медицины - является возросший уровень медицинского туризма [5,6].

Предпосылками для создания кластера явилось:

•Высокая актуальность инноваций в области биомедицины, важность обеспечения импортозамещения в сфере изделий медицинского назначения;

•Неразвитость инфраструктуры для доклинических и клинических исследований;

•Важность преодоления трансляционных барьеров;

•Важность мультидисциплинарного и командного подхода в медицинской науке, клинической деятельности и образовании;

•Тесная взаимосвязь научно-исследовательских разработок и образовательного процесса.

КазНУ располагает более чем 80-ти летним опытом образовательной и научно-исследовательской деятельности в области биологии. Биологический факультет - один из первых двух факультетов университета - основан в 1934 г. За прошедший исторический период созданы и в настоящее время функционируют 6 кафедр. В последние десятилетия достижения обусловлены научными разработками в области биофизики и биомедицины. Подготовка специалистов на биологическом факультете осуществляется в рамках кредитной технологии по многоуровневой системе: бакалавриат; магистратура; докторантура PhD.

Таким образом, существующая биологическая школа, взрастившая не одну плеяду талантливых ученых и педагогов, активно вносивших вклад подготовку высококвалифицированных кадров для различных отраслей народного хозяйства и бизнес структур, так и для научно-исследовательских кадров абсолютно готова для активной инновационной деятельности в составе медико-биологического кластера.

В 2014 г университет вновь начал подготовку специалистов по специальности медико-профилактическое дело, а в 2015 г расширил подготовку бакалавров, магистров. В ноябре 2015 г открылся медицинский факультет. Планируется адаптировать научно-образовательные программы на факультете, как это принято в университете Ёнсе. С этой точки зрения настоящий прорыв в подготовке кадров видится только при наличии собственной клинической базы и медицинской школы. Поэтому основная цель медицинского центра в составе кластера – создать студентоориентированную высокоразвитую образовательную среду, в которой есть клиника, проводятся новые исследования и внедряются новые технологии.

Наиболее весомый вклад в продвижении медико-биологического кластера вносит университет Ёнсе. Этот вуз имеет большой опыт проектирования медицинских учреждений с учетом комфортного обеспечения услуг населению, а также создания экологического пространства внутри и вокруг клиник. Например, в 2014 г при университете введен в эксплуатацию самый современный в Южной Корее онкологический Центр на 500 коек.

Создание любого кластера невозможно без участия финансово- промышленных организаций [7]. В данном проекте выступают финансовые учреждения Южной Кореи, Гонконга и Сингапура. Например, Институт развития индустрии здравоохранения Министерства здравоохранения и социального развития Кореи (KHIDI), в рамках реализации данного проекта будет осуществлять одобрение на экспортное финансирование со стороны Корейского экспортно-импортного банка, который осуществляет частичное финансирование проекта, в части финансирования приобретения медицинского оборудования. Консорциум финансовых учреждений - Shinhan Investment Asia Ltd, Parkway Holding in Singapore, Meritz Securities Co., Ltd выражают свою заинтересованность в финансировании инвестиционных проектов как в организацию Медико-биологического кластера. Привлечение инвестиции предполагается на основе государственно-частного партнерства, в соответствии с Законом РК "О концессиях" [8].

При финансировании из собственных средств КазНУ разработан Генеральный план перспективного развития университета, а на градостроительном совете г. Алматы 25 августа 2012 г утвержден проект «Медико-биологический кластер. Строительство медицинского центра на 500 койко-мест КазНУ им. аль-Фараби». Проект имеет следующие технические показатели:

- общая площадь составляет 69751,42 м2;

- площадь застройки здания на территории университета - 2,9 га;

- высота здания от 5 до 10 этажей (3 разно-этажных блока);

- вместимость стационара, 504-койко-места, которые включают в себя палатные места, палаты диализа, палаты изолятора, палаты восстановления, пансионат.

В проекте предусмотрено 84 кабинета, среднее

время приема пациентов 30 мин, максимальное количество посещений в смену 672, что составляет 354 816 посещений в год. Территория разделена на лечебно-диагностическую зону, зону отделения скорой медицинской помощи, рекреационную, садово-парковую и хозяйственную зону, включающую в себя здание пищеблока и территорию вокруг него.

На сегодняшний день реализован I этап – создан диагностический центр для осуществления скрининга студентов и ППС. Сумма инвестиций составила 6,7 млн долларов США, в т.ч. международные средства грантового финансирования со стороны Правительства Республики Корея и частных инвестиционных фондов - 3,7 млн долларов США. Клиникой Каннам Северанс университета Ёнсе предоставлены услуги консалтинга по определению оборудования и технологии работы диагностического центра, закуплено свыше 60 единиц медицинского оборудования от крупнейших мировых производителей: Siemens, General Electric, Samsung, Fujinon и др. В клинике Каннам Северанс проведена стажировка как по специальностям, так и по менеджменту для 18 специалистов-медиков и магистров по биомедицине КазНУ.

8 декабря 2014 г Президент РК открыл медицинский центр при КазНУ. Управляющая компания с помощью южнокорейских партнеров внедрила в работу центра логистику и менеджмент, свойственный для корейских клиник. Самой важной стороной является автоматизация всех процессов при оказании медицинских услуг. Только этот процесс позволяет повысить качество услуг за счет ускорения рутинных процедур.

Развитие телемедицины – это тоже один из важнейших процессов как в прикладном аспекте, так и в образовательном процессе.

II этап медико-биологического кластера – строительство и ввод в эксплуатакцию клиники на 504 койко-места - запланирован на 2016-2018 гг. Таким образом, КазНУ в намеченные сроки достигнет намеченные в плане стратегические цели.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Послание Президента Республики Казахстан Н.Назарбаева народу Казахстана. 14 декабря 2012. - http://www.akorda.kz.
2. Указ Президента РК от 01.02.2010 г. № 922 О Стратегическом плане развития Республики Казахстан до 2020 года (с изменениями по состоянию на 11.11.2013 г.). - http://online.zakon.kz.
3. Постановление Правительства Республики Казахстан от 11 октября 2013 года № 1092 Об утверждении Концепции формирования перспективных национальных кластеров Республики Казахстан до 2020 года (с изменениями от 05.02.2015 г.). - http://online.zakon.kz.
4. Рейтинг ВУЗов мира от "QS": 2014-2015. - http://www.educationindex.ru
5. Каримова Д.Ю. Тенденции развития медицинского туризма. - Туризм: право и экономика – 2012. – № 2. – С. 15 – 18.
6. Мартышенко Н.С., Катриченко Е.Е. Условия и тенденции развития международного туризма в Южной Корее. - Практический маркетинг:– 2012. – № 12. – С. 33 – 48.
7. Асаул А. Н. Организация предпринимательской деятельности. -Учебник. СПб.: АНО ИПЭВ, 2009. 336с
8. Закон Республики Казахстан от 7 июля 2006 года № 167-III «О концессиях» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 31.10.2015 г.). - http://online.zakon.kz.

REFERENCES

1. Message From The President Of The Republic Of Kazakhstan N. Nazarbayev to the people of Kazakhstan. December 14, 2012. - http://www.akorda.kz.
2. The decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated 01.02.2010 № 922 On the Strategic plan development of Republic Kazakhstan till 2020 (with amendments as at 11.11.2013). - http://online.zakon.kz.
3. The decree of the Government of the Republic of Kazakhstan of October 11, 2013 No. 1092 approving the Concept of formation of promising national clusters of Kazakhstan till 2020 (as amended on 05.02.2015 G.). - http://online.zakon.kz.
4. The world ranking of Universities "QS": 2014-2015. - http://www.educationindex.ru
5. Karimov, D. Y. development Trends of medical tourism. Tourism: law and Economics – 2012. – No. 2. – P. 15 – 18.
6. Martyshenko N. With., Katrichenko E. E. the Conditions and trends of development of international tourism in South Korea. Practical marketing:– 2012. – No. 12. – S. 33 – 48.
7. Asaul A. N. The organization of business activity. Tutorial. SPb.: ANO IPEV, 2009. 336c
8. The law of the Republic of Kazakhstan dated 7 July 2006 No. 167-III "About concessions" (with changes and additions as at 31.10.2015). - http://online.zakon.kz

ТҮЙІНДЕМЕ

ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗҰУ-ДЕ МЕДИЦИНАЛЫҚ-БИОЛОГИЯЛЫҚ КЛАСТЕР АЯСЫНДА КЛИНИКАЛЫҚ БАЗА ҚҰРУ

Э.А. Калиев, Е.А. Ан
Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті
Қазақстан, Алматы

Шолу мақаласында «Медико-биологиялық кластер. Әл-Фараби атын. ҚазҰУ-ы жанында медициналық орталық құрылысы» жобасын жүзеге асырумен байланысты мәселелер қарастырылған. Бұл жобаның ерекшелігі алғаш рет Қазақстан Республикасында жетекші оңтүстік кореялық университет клиникаларымен әріптестікте инновацияға дайын ғылыми-педагогикалық, зерттеушілік және клиникалық мамандарды дайындаудағы, бірінші кезекте жалпы Қазақстанның денсаулық сақтау қажеттілігі үшін медико-биологиялық кластерлердегі университеттік клиникаларда жасақталған штаттық құрылымдық бөлімдерін қайта жабдықтаудағы технологияларының трансфертінің жүзеге асырылуы. Кластер құрамында университеттік клиникаларды құрудың алғышарттары, тарихы, мақсаты мен міндеттері, жобаны жүзеге асыру қағидалары мен кезеңдері, қаржыландыру көзі, басқару механизмі сипатталған. Мақалада оңтүстік кореялық университеттердің кластерлерді қалыптасыру үрдісіндегі ғылыми-педагогикалық және клиникалық мамандардың рөлі мен мәні анықталады. Экономикалық тұрғыдан жалпы жобаны жүзеге асыру мемлекеттік-жеке әріптестікті концессия ретінде пайдалану механизмі арқылы жүзеге асырылады.

Түйін сөздер: *мединалық-биологиялық кластер, клиникалық база, университет клиника, инновация.*

SUMMARY

THE DEVELOPMENT OF A CLINICAL SITE WITHIN THE MEDICAL-BIOLOGICAL CLUSTER OF THE AL-FARABI KAZAKH NATIONAL UNIVERSITY

E.A. Kaliev, E.A.An
Kazakh National University. Al-Farabi
Kazakhstan, Almaty

In a review article highlights the issues associated with the implementation of the project: "biomedical cluster". Construction of medical centre at al-Farabi Kazakh National University. A feature of this project is that for the first time in the Republic of Kazakhstan in cooperation with leading South Korean University clinics - partners will be implemented by the technology transfer in training of the teaching, research and clinical staff, who are ready to innovate, primarily for staffing the structural units of newly built University hospital at the medical-biological cluster, and further to the health needs of the whole Kazakhstan. Describes the background, history, purpose and objectives of the establishment of the University clinic in the cluster, stages and principles of project implementation, funding sources, governance arrangements. The paper clarifies the role and importance of scientific-pedagogical and clinical staff of the South Korean universities in the process of formation of the cluster. From an economic point of view, the implementation of the entire project is presented using this mechanism of state-private partnership as a concession.

Keywords: *medical-biological cluster, clinical base, University hospital, innovation.*

УДК 617.7-006.487

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ РЕТИНОБЛАСТОМЫ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Д.Б. Абдрахимова, А.С. Аубакирова
Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Цитологическая диагностика ретинобластомы стала использоваться относительно недавно, что было связано с техникой получения материала для исследования. В настоящее время применяется метод тонкоигольной аспирационной биопсии [1,2,3,4,5,6]. В исследованиях Yasuo Tajima с соавт. отмечаются возможности цитологического метода при верификации различных вариантов ретинобластомы [2]. Авторы указывают, что цитологический метод является наиболее перспективным, из-за атравматичности, и не уступает гистологическому методу, так как, цитологические варианты ретинобластом совпадают с гистологическими формами. Данные исследователи показали полную корреляцию тканевых и клеточных изменений ретинобластомы и адекватность цитологических методов.

Анализ литературы, посвященной диагностике и лечению ретинобластомы свидетельствует о необходимости исследований объективных критериев цитологических показателей, включающих морфометрию, денситометрию и цитохимию.

В настоящее время в лечении ретинобластомы наметилась положительная тенденция. Так, благодаря комбинированным и органосохраняющим методам лечения 5-летняя выживаемость увеличилась до 85-95% [7,14,15]. Главным условием для достижения такого эффекта является ранняя диагностика. Но диагностика ретинобластомы остается серьезной проблемой. Тем не менее, новые методы диагностики позволят кардинально изменить подходы к лечению ретинобластомы [8,9,16].

При лечении ретинобластомы только правильная прижизненная морфологическая и цитологическая диагностика является залогом повышения эффективности лечения. А.В.Хватова с соавторами, анализируя данные клинико-гистологических исследований оперативного лечения ретинобластомы, обращают внимание на то, что недифференцированные формы отличаются солидным строением, быстрым ростом с массивной интраокулярной диссеминацией [10]. Авторы указывают на обязательное исследование морфологического варианта опухоли для дальнейшего целенаправленного выбора метода лечения.

В настоящее время остаются открытыми вопросы патоморфоза опухолей на проведенное лечение, нет обоснованных прогностических признаков течения болезни, что позволило бы повысить эффективность диагностики и лечения ретинобластомы.

Одного детального описания морфологических изменений в опухолях зачастую оказывается недостаточным [17,18]. Дальнейшее повышение качества морфологической диагностики опухолей возможно при условии применения количественных методов [11,12,13]. Поэтому в последние годы развитие цитоморфологии опухолей связано с возможностями такого метода исследования как морфометрия, с изучением количественных закономерностей опухолевого роста.

Ключевые слова: цитологическая диагностика, ретинобластома, морфометрия, денситометрия, цитохимия.

ЦЕЛЬ

Целью наших исследований явилось изучение цитологических особенностей изменения опухолевых клеток с определением качественных и количественных параметров повреждения при неоадъювантной полихимиотерапии ретинобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы клинические данные и проведено морфологическое исследование опухоли сетчатки у 17 детей, получивших предоперационное химиотерапевтическое лечение. Из общего числа больных в этой группе мальчиков было 10 (58,8%), девочек – 7 (41,2%). Детей в возрасте до 3 лет было 8, от 4 до 7 лет – 7, от 8 до 15 лет – 2.

Лечение данной группы больных проводилось по схеме, предложенной Б.М. Белкиной (1990).

Контрольную группу составили 7 больных ретинобластомой детей, подвергшихся только хирургическому лечению. По полу и по возрастному составу

больные были подобраны корректно.

Использованные методы: цитологический, морфометрический, денситометрический, цитохимический. Методы окраски: гематоксилин-эозин, Паппенгейма, серебрение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение непосредственных результатов лечения неоадъювантной химиотерапии в зависимости от клеточных вариантов свидетельствует, что в контрольной группе независимо от клеточного варианта повреждений клеток опухоли не выявлено.

Нами определены морфологические варианты ретинобластомы: розеткообразующий вариант – у 2 детей, псевдорозеточный вариант – у 4 детей, смешанноклеточный – у 5 больных и недифференцированный вариант – у 6 больных.

Эффект воздействия на опухолевые клетки химиотерапевтических препаратов мы изучали с помощью цитологических исследований. Воздействия на опухолевые клетки химиопрепаратов оценивались путем сопоставления цитологической картины с исходной. Мы устанавливали процентное соотношение неизмененных и дистрофически измененных опухолевых клеток; при этом учитывались количественная и качественная характеристики дистрофических изменений в каждой клетке в отдельности.

Многообразные морфологические проявления дистрофических изменений в опухолевых клетках, выявленные при цитологическом исследовании, в ходе лечения позволили установить соотношение неизмененных и дистрофически измененных клеток и судить об эффективности лечения. Причем увеличение процентного содержания дистрофически измененных клеток от 30 до 70%, свидетельствовало о чувствительности ретинобластомы к проводимой неоадъювантной химиотерапии.

Повреждения опухолевых клеток при **розеткообразующем** и **псевдорозеточном** вариантах ретинобластомы определялись на фоне небольших некротических очагов. Изменения в группах клеток выражались в дискомплексации и нарушении клеточных границ. В клетках опухоли наблюдались изменения формы ядра за счет набухания и отека. В ядрах отмечались как уплотнение хроматина, так и фрагментация, гипохромазия. В цитоплазме мембран появлялись участки выпячивания, а в цитоплазме сетчатость и очаги плазмолиза. Митотическая активность сохранялась от 4 до 6 митозов в поле зрения, лимфоплазмоцитарная инфильтрация выражалась слабо.

При **смешанноклеточном** варианте ретинобластомы количество поврежденных клеток увеличивалось по сравнению с розеткообразующими клетками. Фон препарата составляли участки детрита и некроза. Отмечалось нарастание дистрофических изменений в цитоплазме и ядре. Цитоплазма поврежденных опухолевых клеток была с явлениями гипохромазии, вакуолизации, с выраженными явлениями сетчатости и плазмолиза. Ядра клеток уменьшались в размерах, а структура хроматина становилась неразличимой. Явления гипохромазии, пикноза и гомогенизации сохранялись. Появились «голые» ядра в состоянии некробиотических повреждений и фрагментации. Лимфоплазмоцитарная инфильтрация сохранялась.

При **недифференцированном** варианте ретинобластомы дистрофические изменения были наиболее выраженными. Фон препарата составляли участки некроза и кальцификатов. Появились опухолевые клетки с некробиотическими изменениями в виде фрагментации ядер, разрыва ядерной и цитоплазматической оболочки. Количество «голых» ядер значительно увеличилось. Встречались обрывки цитоплазмы с явлениями плазмолиза.

Таким образом, изменения в опухолевых клетках при ретинобластоме при предоперационной неоадъювантной химиотерапии характеризовались многообразием, в процесс повреждения вовлекались структурные элементы клетки. В ходе цитологического исследования было установлено, что проведенная предоперационная химиотерапия вызывала дистрофические и некробиотические изменения в строме и клетках опухоли. Химиотерапевтические воздействия на опухолевые клетки проявлялись неоднозначно при различных вариантах ретинобластомы. Так, наиболее выраженные повреждения как дистрофического, так и некробиотического характера наблюдались при недифференцированном варианте ретинобластомы, по сравнению с более дифференцированными вариантами.

Нами проведены **морфометрические** и **морфоденситометрические** исследования операционного материала.

Сравнительная оценка морфометрических показателей опухолевых клеток после проведенного химиотерапевтического и хирургического лечения не выявила существенные изменения в размерах цитоплазмы и ядра.

Так, при розеткообразующем варианте ретинобластомы без предоперационной химиотерапии опухолевые клетки имели следующие показатели: площадь цитоплазмы – 237±15,0 мкм^2; площадь ядра – 156±10,2 мкм^2; периметр цитоплазматической мембраны – 103±2,3 мкм; периметр ядра - 72±3,1мкм. После проведенной химиотерапии параметры мало изменились – площади цитоплазмы и ядер составили 228±18,7 и 145±12,4 мкм^2, соответственно, а периметр цитоплазматической мембраны и ядра, соответственно, 116±4,2 мкм и 73±3,3 мкм.

При псевдорозеточном варианте площадь цитоплазмы и ядра опухолевых клеток без химиотерапии равнялась 296±21,3мкм^2 и 202±11,2 мкм^2, а в группе больных с предоперационной химиотерапией площадь цитоплазмы и ядра стала 289±19,4 мкм^2 и 207±13,7 мкм^2, соответственно. Морфометрические показатели при этом варианте ретинобластомы практически не менялись.

При смешанном варианте клетки опухоли имели следующие показатели: площадь цитоплазмы и ядра без химиотерапии: 389±18,7 и 294±17,3 мкм², а после предоперационной химиотерапии эти показатели стали 401±17,2 и 278±14,2 мкм² соответственно. Нами было отмечено некоторое отличие этих показателей от других вариантов.

При недифференцированном варианте ретинобластомы площадь цитоплазмы опухолевых клеток без лечения была 456±27,3 мкм², а после химиотерапии - увеличилась до 497±20,4 мкм². Площадь ядер без лечения опухолевых клеток составила 385±15,4 мкм² и после лечения уменьшилась до 283±11,4 мкм². Морфометрические показатели этого варианта ретинобластомы свидетельствуют о более выраженных реактивных изменениях на проведенное предоперационное лечение.

Таким образом, средние показатели площади цитоплазмы и ядра опухолевых клеток при более дифференцированных вариантах по сравнению с контрольной группой существенно не менялись. В то же время недифференцированный вариант ретинобластомы оказался более чувствительным к предоперационной химиотерапии, о чем свидетельствуют полученные нами результаты морфометрического исследования.

Сравнительная характеристика морфоденситометрических показателей опухолевых клеток после проведенного химиотерапевтического и хирургического лечения выявила изменения плотности цитоплазмы и ядер.

При изучении морфоденситометрических параметров розеткообразующего и псевдорозеточного вариантов ретинобластомы после проведенной предоперационной химиотерапии установлены следующие показатели: оптическая плотность цитоплазмы равнялась 21,8±0,5 отн.ед.; оптическая плотность ядра – 24,3±0,9 отн.ед.; стандартная плотность цитоплазмы – 6,3±0,1 отн.ед.; стандартная плотность ядра – 4,2±0,4 отн.ед.. Полученные данные не отличались от морфоденситометрических показателей опухолевых клеток без предоперационной химиотерапии: оптическая плотность цитоплазмы и ядра составила 22,5±0,7 и 24,6±0,6 отн.ед. соответственно, а стандартная плотность цитоплазмы и ядра – 6,9±0,4 и 4,6±0,3 отн.ед.

При смешанноклеточном варианте оптическая плотность цитоплазмы снизилась, в сравнении с контрольной группой, до 17,4±0,7 отн.ед. и ядра до 19,3±0,5 отн.ед., а стандартная оптическая плотность оставалась стабильной (5,7±0,2 и 4,8±0,7 отн.ед.).

При недифференцированном варианте ретинобластомы показатели оптической плотности цитоплазмы и ядер продолжали снижаться по сравнению с контролем: 14,8±0,9 и 16,8±0,1 отн.ед., соответственно. Но при этом параметры стандартной плотности практически не изменились (5,4±0,2 и 4,5±0,3 отн.ед).

Таким образом, морфоденситометрические показатели опухолевых клеток после химиотерапии свидетельствуют об усилении оптической плотности цитоплазмы и ядер при более зрелых вариантах ретинобластомы, таких как розеткообразующий и псевдорозеточный, что является показателем их резистентности на химиотерапевтическое воздействие. Оптическая плотность цитоплазмы и ядра при смешанноклеточном и недифференцированном вариантах снижается, что свидетельствует о бóльшей чувствительности опухолевых клеток на проведенное лечение и что проявляется более выраженными дистрофическими и пикнотическими изменениями в цитоплазме и ядре.

Цитохимические исследования с определением содержания ядрышек и Ag-гранул в опухолевых клетках ретинобластомы были проведены на операционном материале 14 больных в 1250 клетках.

Среднее количество ядрышек и Ag-гранул на одну опухолевую клетку без предоперационной химиотерапии составляло 2,8±0,02 и 9,6±0,07 соответственно. Их количество после проведенного лечения при розеткообразующем варианте ретинобластомы увеличилось: ядрышки до 7,8±0,06 и Ag-гранулы до 13,5±0,03. При псевдорозеточном варианте эти показатели стали еще выше (8,9±1,3 и 17,4±0,06). Число ядрышек при смешанноклеточном варианте увеличилось до 12,5±1,1, а количество Ag-гранулы достигло 21,9±0,08, что значительно отличается от показателей контрольной группы, превышая их почти в 3 раза.

Недифференцированный вариант ретинобластомы отличался от контрольной группы увеличением количества ядрышек и Ag-гранул: 15,6±1,9 и 23,6±0,04 соответственно, что явилось объективным показателем повышения функциональной активности ядрышкоорганизующих регионов.

Таким образом, цитохимические исследования, проведенные для определения количественных показателей ядрышкоорганизующих регионов, таких как ядрышки и Ag-гранулы, свидетельствуют о повышении функциональной активности клеток опухоли в ответ на химиотерапевтическое воздействие. Наиболее чувствительными вариантами ретинобластомы на проведенное предоперационное лечение являются смешанноклеточный и недифференцированный варианты.

Заключение: Изучение изменений клеток опухоли при различных вариантах ретинобластомы в процессе неоадъювантной химиотерапии свидетельствует, что наиболее чувствительными к воздействию химиопрепаратов являются смешанноклеточные, недифференцированные варианты по сравнению с розеткообразующими и псевдорозеточными. Проведенная комплексная оценка показателей цитологических изменений методами морфометрии, морфоденситометрии и цитохимии, является объективным критерием в определении чувствительности клеток опухоли к проводимой терапии и может быть рекомендована для практического внедрения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dilip K.Das, Jayachandra Das, Naveen C.Bhatt, Krishan L.Chachra, Radha Natarajan. Orbital lesions, diagnosis by fine needle aspiration cytology. Acta Cytologica, 1994, v.38, # 2, p.158-164.
2. Yasuo Tajima, Tohru Nakajima, Isamu Sugano, Koichi Nagao, Kensei Minoda, Yoichiro Kondo. Cytodiagnostic clues to primary retinoblastoma based on cytologic and histologic correlates of 39 enucleated eyes. Acta Cytologica, 1994, v.38, №2, p.151-157.
3. Augsburger J.J., Shields J.A. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. Indications, instrumentation and techniques. Ophthalmology surgery, № 15, 1984, p.34-40.
4. Augsburger J.J., Shields J.A., Folberg R., Lang W., O`Hara B.J., Claricci J.D. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intraocular cancer: cytologic-histologic correlations. Ophthalmology, № 92, 1985, p.39-49.
5. Akhtar M., Ali Ma, Sabbah R., Sackey K., Bakry M. Aspiration cytology of retinoblastoma: light and electron microscopic correlations. Diagnosis Cytopathology, № 4, 1988, p.306-311.
6. Das D.K., Das J., Chachra K.L., Natarajan R. Diagnosis of retinoblastoma by fine-needle aspiration and aqueous cytology, Diagnosis Cytopathology, № 5, 1989, p.203-206.
7. Саакян С.В. Ошибки в диагностике ретинобластомы. // Офтальмоонкология. – М., – 2001. – С.337-338.
8. Ульданов Г.А., Гольдман З.М., Шафранский Л.Л. Клинико-спектроскопическая характеристика ретинобластом. // Диагностика и лечение внутриглазных опухолей. Сб.науч.тр. международного симпозиума по офтальмоонкологии. – М., – 1986. – С.77-80.
9. Козлова В.М., Белкина Б.М., Кириченко О.П., Бабенко О.В. и др. Генетические подходы к ранней диагностике и профилактике ретинобластомы./ Вопросы онкологии, – 2000. – Т.46. - № 4. – С.490-493.
10. Хватова А.В., Сорокина М.Н., Дмитровская И.П., Шипицына О.А. Некоторые морфологические особенности течения ретинобластомы. // Морфологические аспекты офтальмологии. – М., –1983. – С.111-113.
11. Erdener Özer, Kutsal Yorukoglu, M.Ugur Mungan, Sermin Ozkal, Dilaver Demizel, Ozgul Sagol, Ziya Kirkali. Prognostic significance of nuclear morphometry in superficial bladder cancer. Analytical and quantitative cytology and histology, v.23, № 4, 2001, p.251-256.
12. W.Popp, F.Wachtler, C.Wagner, E.Handler, B.Schreiber, E.Kawan. The nucleolus and the silver stainable nucleolus organizer region proteins ("AgNOR") in lung tumors. Acta Cytologica, v.37, # 4, 1993, p.615.
13. Богатырев В.Н. Значение количественных методов исследования (морфометрии, проточной цитофлуорометрии, сканирующей микрофотометрии) в клинической онкоцитологии. // Дисс. … д.м.н. – М., –1992. – 426 с.
14. C.Rodriguez-Galindo. Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma. Retinoblastoma, Springer, XII, –2010, p.67-86.
15. M.W.Wilson. Treatment of Intraocular Retinoblastoma. Retinoblastoma, Springer, # XII, 2010, p.91-99.
16. Maurizio L.Ghisoli, Peter E.Zage, Cindy Herzog, Patty Chevez-Barrios, Murali Chintagumpala, Richard L.Hurwitz, Anita Mahajan, Dan S.Gombos. Multidisciplinary Management of Retinoblastoma: Diagnosis, Treatment and Future Direction. Ophthalmic Oncology, Springer, # XIV, 2011, p.179-200.
17. Лушников Е.Ф. Лучевой патоморфоз опухолей человека. – М., – 1977. – 328 с.
18. Зитаре И.Я. Патоморфоз при химиотерапии опухолей. – Рига, – 1984. – 180 с.

REFERENCES

1. Dilip K.Das, Jayachandra Das, Naveen C.Bhatt, Krishan L.Chachra, Radha Natarajan. Orbital lesions, diagnosis by fine needle aspiration cytology. Acta Cytologica, 1994, v.38, # 2, p.158-164.
2. Yasuo Tajima, Tohru Nakajima, Isamu Sugano, Koichi Nagao, Kensei Minoda, Yoichiro Kondo. Cytodiagnostic clues to primary retinoblastoma based on cytologic and histologic correlates of 39 enucleated eyes. Acta Cytologica, 1994, v.38, №2, p.151-157.
3. Augsburger J.J., Shields J.A. Fine needle aspiration biopsy of solid intraocular tumors. Indications, instrumentation and techniques. Ophthalmology surgery, № 15, 1984, p.34-40.
4. Augsburger J.J., Shields J.A., Folberg R., Lang W., O`Hara B.J., Claricci J.D. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of intraocular cancer: cytologic-histologic correlations. Ophthalmology, № 92, 1985, p.39-49.
5. Akhtar M., Ali Ma, Sabbah R., Sackey K., Bakry M. Aspiration cytology of retinoblastoma: light and electron microscopic correlations. Diagnosis Cytopathology, № 4, 1988, p.306-311.
6. Das D.K., Das J., Chachra K.L., Natarajan R. Diagnosis of retinoblastoma by fine-needle aspiration and aqueous cytology, Diagnosis Cytopathology, № 5, 1989, p.203-206.
7. Saakyan S.V. Oshibki v diagnostike retinoblastomyi. // Oftalmoonkologiya. – M., – 2001. – S.337-338.
8. Uldanov G.A., Goldman Z.M., Shafranskiy L.L. Kliniko-spektroskopicheskaya harakteristika retinoblastom. // Diagnostika i lechenie vnutriglaznyih opuholey. Sb.nauch.tr. mezhdunarodnogo simpoziuma po oftalmoonkologii. – M., – 1986. – S.77-80.
9. Kozlova V.M., Belkina B.M., Kirichenko O.P., Babenko O.V. i dr. Geneticheskie podhodyi k ranney diagnostike i profilaktike

retinoblastomyi./ Voprosyi onkologii, – 2000. – T.46. - # 4. – S.490-493.
10. Hvatova A.V., Sorokina M.N., Dmitrovskaya I.P., Shipitsyina O.A. Nekotoryie morfologicheskie osobennosti techeniya retinoblastomyi. // Morfologicheskie aspektyi oftalmologii. – M., –1983. – S.111-113.
11. Erdener Özer, Kutsal Yorukoglu, M.Ugur Mungan, Sermin Ozkal, Dilaver Demizel, Ozgul Sagol, Ziya Kirkali. Prognostic significance of nuclear morphometry in superficial bladder cancer. Analytical and quantitative cytology and histology, v.23, № 4, 2001, p.251-256.
12. W.Popp, F.Wachtler, C.Wagner, E.Handler, B.Schreiber, E.Kawan. The nucleolus and the silver stainable nucleolus organizer region proteins ("AgNOR") in lung tumors. Acta Cytologica, v.37, # 4, 1993, p.615.
13. Bogatyirev V.N. Znachenie kolichestvennyih metodov issledovaniya (morfometrii, protochnoy tsitofluorometrii, skaniruyuschey mikrofotometrii) v klinicheskoy onkotsitologii. // Diss. … d.m.n. – M., –1992. – 426 s
14. C.Rodriguez-Galindo. Chemotherapy in the Management of Retinoblastoma. Retinoblastoma, Springer, XII, –2010, p.67-86.
15. M.W.Wilson. Treatment of Intraocular Retinoblastoma. Retinoblastoma, Springer, # XII, 2010, p.91-99.
16. Maurizio L.Ghisoli, Peter E.Zage, Cindy Herzog, Patty Chevez-Barrios, Murali Chintagumpala, Richard L.Hurwitz, Anita Mahajan, Dan S.Gombos. Multidisciplinary Management of Retinoblastoma: Diagnosis, Treatment and Future Direction. Ophthalmic Oncology, Springer, # XIV, 2011, p.179-200.

ТҮЙІНДЕМЕ

РЕТИНОБЛАСТОМАНЫ ЕМДЕУДЕГІ ЦИТОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕКШЕ ӨЗГЕРІСТЕР

Д.Б. Абдрахимова, А.С. Аубакирова
Қазақ Ғылыми-Зерттеу Көз Аурулары Институты
Қазақстан, Алматы

Мақалада ретинобластоманың ісік жасушаларының химиотерапиядан кейінгі өзгерістерін морфометриялық, денситометриялық, цитохимиялық көрсеткіштерімен ретинобластоманың сезімталдылығы қорытындыланған.

Түйін сөздер: *цитологиялық диагностика, ретинобластома, морфометрия, денситометрия, цитохимия.*

SUMMARY

CYTOLOGICAL FEATURES OF RETINOBLASTOMA CHANGES DURING TREATMENT

D.B. Abdrakhimova, A.S. Aubakirova
Kazakh Research Institute of Eye Diseases
Kazakhstan, Almaty

This article summarizes evaluation results of tumor cells changes in different types of retinoblastoma using visual, morphometric, morphodensitometric, cytochemical indicators. The most sensitive retinoblastoma variants to applied chemotherapy were determined.

Key words: *cytological diagnosis, retinoblastoma, morphometry, densitometry, cytochemistry.*

УДК 618.12-006.6

ВОЗМОЖНОСТИ ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕЗОТЕЛИОМ

Ж.Б. Елеубаева, А.И. Шибанова, Б.Д. Алибеков
Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии,
Городское патологоанатомическое бюро,
ЦЦЛ ТОО «Оздоровительный центр Масимова»
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В статье приводятся результаты цитологической диагностики злокачественной мезотелиомы. Авторами впервые использован метод ЖЦ для дифференциальной диагностики и установлены преимущества цитологического метода по сравнению с гистологическим. Верифицированы варианты злокачественной мезотелиомы у 11 больных.

Ключевые слова: цитологическая диагностика, мезотелиома, жидкостная цитология

Злокачественная мезотелиома – это редко встречающаяся опухоль. В среднем среди мужчин заболеваемость составляет 15-20 случаев на 1 млн., а среди женщин - 3 случая на 1 млн. Большая часть мезотелиом возникает в грудной полости, эта опухоль называется мезотелиома плевры. В 10-20% случаев опухоль развивается в брюшной полости (мезотелиомы брюшины). Мезотелиомы перикарда (сердечной сумки) встречаются редко. Мезотелиомы по гистологической классификации ВОЗ в зависимости от преобладающего типа подразделяют на эпителиальные, фиброзные (веретеноклеточные) и смешанные (бифазные). Опухоли первого типа могут иметь преимущественно тубулярное или сосочковое строение либо их комбинацию. Сосочковый вариант эпителиальной мезотелиомы по строению сходен с аденокарциномой, что определить дифференциально-диагностические трудности с метастазами рака. Фиброзное строение чаще всего имеют мезотелиомы, растущие ограниченно, которые напоминают веретеноклеточную саркому. Смешанная (бифазная) опухоль одновременно имеет признаки эпителиальной и мезенхимальной мезотелиомы. Около 30% составляют эпителиальные, 20-25% - смешанные и мезенхимальные мезотелиомы. В дифференциальной диагностике мезотелиомы и метастатического поражения плевры полезны гистохимические реакции и электронная микроскопия. Эпителиоидный тип поражает покрытые мезотелием органы и поверхности и является наиболее частым (50-70 % случаев), имеет наилучший прогноз. Саркомоподобный тип (7-20 %) поражает глубокие ткани кости, хрящи, мышцы и/или жировую ткань и имеет самый неблагоприятный прогноз. Смешанный (бифазный) тип составляет приблизительно 20-35 % случаев. Симптомы заболевания: одышка (у 60-80 % пациентов), боли в грудной клетке (40-70 %), кашель (10 %), снижение массы тела (30 %), лихорадка (30 %), реже осиплость голоса, дисфагия, синдром Горнера, синдром верхней полой вены и т. д. По данным C. Boutin, у 92 % пациентов заболевание манифестирует развитием гидроторакса, выявляемого объективными и рентгенологическими методами.

Согласно данным Международной группы по изучению злокачественной мезотелиомы, учеными многих стран (Швеция, Австралия, США, Нидерланды, Турция, Япония, Франция, Италия, Норвегия и др.), диагностика злокачественной мезотелиомы и определение ее вариантов является весьма актуальной проблемой, как в мире так и в Казахстане.(1). Статистика данного заболевания свидетельствует, что в РК ЗМ встречается примерно 0.4 на 100 000 населения. Частота диагностики опухолевых плевритов составляет в среднем 70 случаев на 100 000 населения (2) English J.C., Leslie K.O., 2006). Плевральная пункция и цитологическое исследование плевральной жидкости входят в обязательный диагностический минимум, дают много информации, позволяющей верифицировать диагноз (3). Открытая биопсия лёгкого и плевры, безусловно, считается надёжным методом диагностики, но обладает существенными недостатками, связанными с возможными осложнениями, и не всегда технически выполнима (4).

Исследования плевральной жидкости при опухолевых и неопухолевых поражениях плевры проводятся во всех клинико-диагностических лабораториях, однако до настоящего времени дифференциальная цитологическая диагностика плеври-

тов остается одним из наиболее сложных разделов клинической цитопатологии. Трудности при проведении цитологического исследования возникают в процессе идентификации клеточного состава плевральной жидкости при пролиферативных и воспалительных процессах, а также при дифференциальной цитологической диагностике первичных опухолей плевры и метастатических поражений плевры и лёгких из других органов (5),(6).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности цитологического метода в диагностике вариантов ЗМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приготовление и окрашивание препаратов для световой микроскопии.

Нами проанализированы материалы по цитологической и гистологической диагностике из лечебных учреждении г. Алматы за период 2010–2015 г. г. у 17 больных (3 женщин и 14 мужчин) находившихся на стационарном лечении.

Диагноз: злокачественная мезотелиома. Гистология изучена на торакоскопическом биопсийном и аутопсийном материале у 6 больных.

Цитологический материал проанализирован у 11 больных по плевральной жидкости, наряду с рутинным методом была использована техника ЖЦ с окраской по Папаниколау.

Полученную плевральную жидкость оценивали макроскопически: геморрагические жидкости — 9, серозные — 5, студенистые — 3. Готовили препараты с использованием центрифуги Centrifuge CM-6M (ELMI,Латвия). Для приготовления монослойных препаратов применяли аппарат жидкостной цитологии Цитофаст (Южная Корея). Окрашивали препараты по методу Романовского Гимза и Папаниколау, клеточный состав оценивали при использовании микроскопов Axiostar plus (Zeiss, Германия) и Olympus 53(Япония). Гистологические препараты были приготовлены стандартными методами с окраской Гемотоксилин-эозин.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ данных свидетельствует, что в клиниках г. Алматы находились на стационарном лечении всего 17 больных с впервые выявленным диагнозом ЗМ. Среди них преобладали мужчины: их было 14, женщин было 3. Средний возраст мужчин был 43,5; женщин – 53 года. Таким образом, показатель заболеваемости ЗМ в г. Алматы на 100000 населения составил 0.4. При этом все выявленные пациенты (100%) в момент установления диагноза ЗМ имели III - IV стадию болезни. Экссудативный плеврит на стороне поражения отмечался у 2 больных; у 1 имелись распространенные поражения в плевре, перикарде, брюшине, диагноз ЗМ установлен на аутопсийном исследовании. Гистологически злокачественная мезотелиома подтверждена у всех больных, эпителиальный вариант – у 3, у 1 – саркоматоидный, у 2 – вариант не уточнен.

Предварительный диагноз: у 2 больных экссудативный плеврит неясной этиологии, у 1 – туберкулез брюшины, у 1 – ущемленная вентральная грыжа, у 1 – гематоракс со свернувшейся гематомой. Также был 1 умерший пациент с клиническим диагнозом: «внебольничная полисегментарная пневмония, рак легкого с метастазом в брюшную полость», диагноз «злокачественная мезотелиома» установлен после аутопсии. Таким образом, в 5 случаях диагноз был определен как первичная опухоль мезотелия (мезотелиома), верифицирована на биоптате 1 аутопсии.

Цитологический материал проанализирован у 11 больных, имеющих клинический диагноз «мезотелиома», у 3 из них – цитологически подтвержден эпителиальный вариант мезотелиомы; у 4 больных клинически было подозрение на метастаз карциномы, а цитологически установлен эпителиальный вариант мезотелиомы, 4 пациентов, у которых подозревали мезотелиому – верифицирован метастаз аденокарциномы.

Эпителиальный вариант ЗМ верифицирован на основании следующей цитограммы: в препаратах клетки располагались в однослойных, «рыхлых» скоплениях и разрозненно; хроматин ядер был плотным, зернистым или глыбчатым; с крупными полиморфными ядрышками; со светлыми мелкими вакуолями по периферии цитоплазмы (фенестрация); феномен «клетка в клетке»; в межклеточном пространстве имелись образования по типу «окон» и встречались оксифильные мелкозернистые массы гиалурона, гистологически были представлены преимущественно тубулярными и сосочковыми структурами.

Характеристики цитологических признаков саркоматоидной мезотелиомы: морулоподобные и сосочкоподобные структуры с преобладанием и однотипных округлых и кубических форм клеток, гистологическая картина была представлена фибробластоподобными опухолевыми клетками.

Смешаная мезотелиома характеризуется составом из опухолевых клеток фибробластоподобного вида и опухолевых клеток, напоминающих эпителиоидную мезотелиому.

Таким образом, цитологическая диагностика злокачественной мезотелиомы способствует правильной верификации и является более доступным, малоинвазивным, по сравнению с гистологическим методом. Жидкостная цитология с применением ИЦХ методов повысит эффективность и качество лечения с учетом вариантов ЗМ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian C, Boon M, Creaney J, Davidson B, Dejmek A, Dobra K, Fassina A, Field A, Firat P, Kamei T, Kobayashi T, Michael CW, Önder S, Segal A, Vielh P. Guidelines for cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. Acta cytology 2015
2. John C. English, Kevin O. Leslie. Pathology of the Pleura. Clinics in Chest Medicine, Volume 27, Issue 2, Pages 157-180
3. Опухолевые серозиты: плевриты, асциты, перикардиты под ред.Сельчука В.Ю., Бычкова М.Б., Кисилевского М.В. – М., - 2011, - 278 с.
4. Walters, J; Maskell, NA. Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma. Recent Results Cancer Res, Vol. 189, 2011, p. 45 - 55.
5. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Богатырёв В.Н. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов – Барнаул, 2012. – 258 с.
6. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Базулина Л.М. Диагностическая ценность цитологического метода при исследовании клеточного состава плевральной жидкости. Пульмонология. – 2007. – №3.– С. 66–71.

REFERENCES

1. Hjerpe A, Ascoli V, Bedrossian C, Boon M, Creaney J, Davidson B, Dejmek A, Dobra K, Fassina A, Field A, Firat P, Kamei T, Kobayashi T, Michael CW, Önder S, Segal A, Vielh P. Guidelines for cytopathologic diagnosis of epithelioid and mixed type malignant mesothelioma. Complementary statement from the International Mesothelioma Interest Group, also endorsed by the International Academy of Cytology and the Papanicolaou Society of Cytopathology. Acta cytology 2015
2. John C. English, Kevin O. Leslie. Pathology of the Pleura. Clinics in Chest Medicine, Volume 27, Issue 2, Pages 157-180
3. Opuholevyie serozityi: plevrityi, astsityi, perikarditi pod red.Selchuka V.Yu., Byichkova M.B., Kisilevskogo M.V. – M., - 2011, - 278 s.
4. Walters, J; Maskell, NA. Biopsy techniques for the diagnosis of mesothelioma. Recent Results Cancer Res, Vol. 189, 2011, p. 45 - 55.
5. Grigoruk O.G., Lazarev A.F., BogatyirYov V.N. Differentsialnaya tsitologicheskaya diagnostika plevritov – Barnaul, 2012. – 258 s.
6. Grigoruk O.G., Lazarev A.F., Bazulina L.M. Diagnosticheskaya tsennost tsitologicheskogo metoda pri issledovanii kletochnogo sostava plevralnoy zhidkosti. Pulmonologiya. – 2007. – № 3.– S. 66–71

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАТЕРЛІ МЕЗОТЕЛИОМАНЫ АНЫКТАУ УШИН ЦИТОЛОГИЯЛЫҚ ӘДІСТІҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Ж.Б. Елеубаева, А.И. Шибанова, Б.Ж. Алибеков
Қазақ онкология радиология ғылыми зерттеу институты Алматы қалалық патология анатомиялық бюро Мәсімов сауықтыру орталығының орталық цитологиялық зертханасы Қазақстан, Алматы

Мақала қатерлі мезотелиоманы цитологиялық әдіспен аныктау нәтижелерін ұсынады. Авторлар алгашкы рет суйыктық цитологиялық әдісін дифференциалды диагностикасы үшін пайдаланды және гистологиямен салыстырғандағы артықшылықтарын корсетті. құрылған әдісі. Цитологиялық әдіспен 11 науқастарда қатерлі мезотелиома нұсқаларын тексеріп далелдеді.

Түйін сөздер: *цитологиялық диагностика, мезотелиома, сұйықтық цитологиясы*

SUMMARY

FEATURES OF THE CYTOLOGIC METHOD IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MALIGNANT MESOTHELIOMA

Zh.B.Yelubayeva, A.I.Shibanov, B.D. Alibekov
Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology, City Pathoanatomical Bureau, Centralized Cytology Laboratory of "Massimov Health Center" LLP
Kazakhstan, Almaty

The article presents the results of cytological diagnosis of malignant mesothelioma. The authors first used LBC method for the differential diagnosis and the benefits established cytologic method in comparison with histology. Verify the versions of malignant mesothelioma in 11 patients.

Key words: *cytological diagnosis, retinoblastoma, morphometry, densitometry, cytochemistry.*

УДК 616.33-002.27

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Х.Т. Исламова
ТОО «Smart Health University City»
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Инфекция Helicobacter pylori имеет широкое распространение в мире, в том числе и в Казахстане, где по эпидемиологическим данным инфицированы более 80% взрослого населения. Воспаление слизистой оболочки желудка, вызванное этим микроорганизмом, составляет 90% среди всех форм гастритов. В статье представлены современные методы диагностики хронического Helicobacter pylori-ассоциированного гастрита, основанные на рекомендациях международных консенсусов по диагностике заболеваний, а также по материалам консенсуса Маастрихт IV (Флоренция, 2010).

Ключевые слова: хронический гастрит, Helicobacter pylori, инвазивные и неинвазивные методы диагностики.

В настоящее время имеются научные доказательства связи Helicobacter pylori (HP) инфекции с хроническим гастритом, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, злокачественными опухолями желудка - аденокарциномой и экстранодальной В-клеточной лимфомой [1, 2]. В развивающихся странах уровень инфицированности HP среди населения выше, в частности, в странах СНГ, в т.ч. в Казахстане, он достигает 80-90% [3,4]. Международное агентство по изучению рака классифицировало HP как канцероген I класса в отношении рака желудка кишечного типа [5]. Хронический HP-ассоциированный гастрит все чаще выявляется у людей молодого трудоспособного возраста, включая их в группу высокого риска развития рака желудка кишечного типа. Неуклонное прогрессирование атрофии слизистой оболочки желудка (СОЖ) у пациентов с хроническим HP-ассоциированным гастритом может привести к развитию дисплазии/неоплазии [6]. Разработка алгоритмов ранней и точной диагностики хронического HP-ассоциированного гастрита позволит улучшить качество лечения и диспансерного наблюдения за данной категорией пациентов. В соответствии со стандартами диагностики лечения ассоциированных с HP заболеваний [7], наиболее точный диагноз хронического HP-ассоциированного гастрита может быть установлен после морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. Такой подход позволяет оценить состояние слизистой оболочки желудка, дать характеристику воспалительного процесса и оценить прогноз развития рака желудка на основании выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка, что дает возможность клиницисту персонифицировать программу наблюдения больного хроническим HP-ассоциированным гастритом [5]. По требованиям Модифицированной Сиднейской системы для того чтобы правильно интерпретировать состояние слизистой оболочки желудка, необходимо минимум пять биоптатов: 2 из антрального отдела на расстоянии 2-3 см от привратника по большой и малой кривизне, 2 из тела желудка на расстоянии 8 см от кардии по большой кривизне и на 4 см проксимальнее угла по малой кривизне, 1 - из угла желудка [5]. Заключение должно содержать сведения об активности и выраженности воспаления, степени атрофии, метаплазии и о наличии HP [8]. Современный подход для установления уровня выраженности атрофических изменений слизистой оболочки желудка предполагает определение стадии хронического гастрита согласно современной классификации хронического гастрита OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment [9]. Модифицированный вариант OLGA system – Российский пересмотр классификации хронического гастрита был утвержден III Съездом Российского общества патологоанатомов (Самара, 2009), где для интегральной оценки атрофии слизистой оболочки использована визуально-аналоговая шкала, разработанная в виде таблицы стадий хронического гастрита (ХГ) [10]. Принципиально важным для практического использования предлагаемой оценки стадии хронического гастрита является прогнозирование риска развития рака желудка (РЖ), возможное на основании оценки лишь атрофических изменений слизистой оболочки, то есть еще до появления признаков эпителиальной дисплазии/неоплазии [10]. Известно, что с нарастанием стадии атрофии увеличивается риск рака желудка кишечного типа, так как на стадии III-IV риск рака желудка кишечного типа возрастает в 6 раз [10]. Следовательно, врач, наблюдающий больного HP-ассоциированным гастри-

том, должен проводить эрадикационную терапию с целью предупреждения появления атрофических изменений слизистой оболочки желудка. На этапе диагностики хронического HP-ассоциированного гастрита принципиальное значение имеет выявление этиологического фактора [11]. Все методы верификации этого микроба подразделяют на прямые и непрямые, инвазивные и неинвазивные (табл.1). Это быстрый и высокоточный метод определения инфицированности HP слизистой оболочки желудка по уреазной активности микроорганизма: способности уреазы разлагать мочевину до NH4+ и HCO3- с последующим образованием из HCO3- углекислого газа, который, попадая в кровоток, затем выделяется через легкие и может быть определен спектрометром в выдыхаемом воздухе. Специфичность метода

Таблица 1 - Основные методы диагностики Helicobacter pylori

Инвазивные методы (требуют проведения эндоскопического исследования с прицельной биопсией и дальнейшим изучением гастробиоптатов)	**Неинвазивные методы** (эндоскопическое исследование не требуется)
Прямые: гистологический метод, молекулярно-генетический метод – ПЦР в биоптате, бактериологический метод; Непрямые: быстрый уреазный тест (Хелпил-тест).	Иммунологические методы: исследование кала на наличие антигенов HP с применением моноклональных антител; серологический метод (выявление антител IgG к HP) Биохимический метод: уреазный дыхательный тест с 13С-мочевиной.

Основой гистологического метода является микроскопическое морфологическое и морфометрическое исследование парафиновых срезов, окрашенных различными способами: гематоксилин-эозином, по Гимзе, толуидиновым синим, по Вартину-Старри и др. При этом специфичность метода составляет 93-94%, чувствительность - 95% [12]. С использованием метода ПЦР возможно выделение высокопатогенных и низкопатогенных штаммов HP. Это важно для определения прогноза заболевания и эффективности эрадикации. Специфичность метода - 95%, чувствительность - 94% [11,12]. Культуральное исследование и стандартное определение чувствительности HP к антибиотикам перед терапией первой линии важно проводить в регионах или популяциях с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15-20%). Бактериологический метод с определением чувствительности к антибиотикам также необходимо применять при неэффективности терапии второй линии [13]. Специфичность метода составляет практически 100%, чувствительность – 76-90% [9]. Основой быстрого уреазного теста является определение HP по уреазной активности микроорганизма в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ). Микроб продуцирует уреазу, под влиянием которой происходит гидролиз мочевины с образованием иона аммония. При этом увеличивается pH среды, что можно зафиксировать с помощью изменения цвета индикатора. Биоптаты слизистой оболочки желудка помещают в раствор, содержащий мочевину и индикатор, изменение цвета которого косвенно свидетельствует о наличии HP [11]. Специфичность – 96%, чувствительность – 95% [12]. В клинической практике для выявления бактерии используется несколько неинвазивных диагностических методов. Уреазный дыхательный тест, основанный на определении 13С-мочевины, является лучшим тестом [13] – 93-100%, чувствительность – 95-97% [12].

В последние годы была разработана новая методика определения антигенов HP в кале, при применении которой вместо поликлональных антител используются моноклональные [13]. Этот метод является высокоточным методом как для первичной диагностики, так и для контроля лечения. Такой подход позволяет избежать трудностей проведения эндоскопического исследования, включающего психологический и физический дискомфорт для пациентов. Однако в группах пациентов с высоким риском развития рака желудка (возрастной порог или наличие симптомов «тревоги») предпочтительным является проведение эндоскопического исследования [13]. Серологический метод – третий среди неинвазивных диагностических тестов для диагностики инфекции HP. Учитывая хронический характер инфекции, следует определять только IgG. Предпочтительным методом является иммуноферментный анализ (ИФА) который является простым и доступным методом первичного скрининга инфекции [11]. Учитывая, что антитела к HP сохраняются в течение многих месяцев после эрадикации микроорганизма, использование серологического метода не рекомендуется для оценки эффективности проведения терапии [13]. Врачу, осуществляющему первичную диагностику хеликобактериоза с помощью инвазивных тестов, необходимо помнить, что может быть получен ложноотрицательный результат при низкой плотности обсеменения слизистой оболочки желудка микробами, что часто имеет место на фоне приема ингибиторов протонной помпы (ИПП), антибиотиков и препаратов висмута, а также при выраженном атрофическом гастрите. В таких случаях рекомендуется обязательная комбинация инвазивных методов с определением антител к HP в сыворотке крови [14]. Из неинвазивных методов наиболее перспективным

является тест-система «ГастроПанель», которая позволяет определять в сыворотке крови уровни гастрина-17 (G-17), пепсиногена-I (PGI), пепсиногена-II (PGII), а также специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) к HP (Табл. 2).

Тесты основаны на технологии иммуноферментного анализа [15]. Гастрин-17 вырабатывается G-клетками антрального отдела желудка, и при атрофии в этом отделе уровень гастрина снижается. В случае атрофического гастрита тела желудка при отсутствии атрофии в антруме содержание гастрина-17 возрастает (> 10 пмоль/л) в связи с включением механизма отрицательной обратной связи регуляции кислотопродукции через гастрин. При атрофии тела желудка снижается уровень сывороточного пепсиногена-I, который продуцируется главными клетками тела желудка. Пепсиноген-II вырабатывается во всех отделах желудка и в двенадцатиперстной кишке, и при атрофическом гастрите тела желудка снижается отношение пепсиноген-I/пеп¬синоген-II. Повышение уровня антител IgG к HP до 42 EIU (EIU — иммуноферментные единицы) и более свидетельствует о наличии хеликобактерной инфекции [15].

Таблица 2 - Интерпретация результатов, полученных с помощью "Гастропанели"

Параметр	Норма	Патология
Пепсиноген-I (PGI)	40 - 130 мг/л	< 25 мг/л – тяжелая атрофия слизистой оболочки тела желудка; 25-40 мг/л – атрофия слизистой оболочки тела желудка средней тяжести; > 130 мг/л – высокая кислотность, пищевод Барретта, высокий риск развития язвы двенадцатиперстной кишки
Пепсиноген-II (PGII)	15 - 55 мг/л	< 15 мг/л – возможно при резекции желудка, гастрэктомии, болезни Аддиссона, микседеме. > 55 мг/л – высокий риск развития язвы желудка, синдром Золлингера-Эллисона
Соотношение (PGI) / (PGII)	> 2,5	Соотношение PGI/PGII линейно уменьшается с увеличением выраженности атрофического гастрита в области тела желудка
Гастрин-17 (G-17)	базальный 3 - 20 пмоль/л	< 2,5 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка
Гастрин-17 (G-17) стимулированный	6 - 45 пмоль/л	< 5 пмоль/л – атрофический гастрит антрального отдела желудка
Антитела класса G (IgG) к Helicobacter pylori	< 34 EIU отрицательный	> 42 EIU – положительный (наличие хеликобактерной инфекции)

Для первичной диагностики HP могут быть использованы все указанные методы. Однако отрицательный результат исследования может считаться истинно отрицательным только при условии отсутствия лечения ингибиторами желудочной секреции (ингибиторы протонной помпы, Н2-блокаторы) менее чем за 2 недели и антибактериальными препаратами в течение 1 месяца перед проведением теста. Исключением является метод выявления антител к HP в крови, который может быть критерием наличия инфекции на фоне приема антисекреторных препаратов, поскольку титр антител в крови сохраняется длительно. По этой же причине его не следует использовать для оценки эффективности эрадикации. Контрольное исследование для оценки эрадикации любым методом, кроме иммунологических, должно проводиться не ранее, чем через 4 недели после окончания лечения антибиотиками, препаратами висмута и ингибиторами протонной помпы [11,12]. При выборе метода диагностики хронического HP-ассоциированного гастрита врач, в первую очередь, должен учитывать его диагностическую чувствительность и специфичность. Между тем каждый из применяемых методов имеет свои недостатки. Возможно получение ложноотрицательных результатов при серологическом исследовании сыворотки крови – вследствие перекрестного реагирования антител; при быстром уреазном тесте – из-за контаминации другими уреазопродуцирующими бактериями (протей, псевдомонады, стрептококки, грибы рода Candida) или при наличии уреазонегативных штаммов HP; при гистологическом исследовании – из-за схожести морфологии ряда микроорганизмов; при бактериологическом исследовании – из-за сложностей культивирования HP или снижение эффективности выделения HP в случаях низкой обсемененности [12].

Лабораторно-диагностические методы позволяют не только определить одну из причин гастродуоденальной патологии, но и контролировать эффективность лечения, оценивать эрадикацию возбудителя. Оценивая информативность, доступность и экономические затраты на проведение различных методов диагностики, необходимо отметить, что следует руководствоваться принципом выбора метода, который с большой вероятностью даст точный

результат за короткое время, или если есть возможность сочетания методов, информационно дополняющих друг друга.

Следовательно, успешность выявления HP зависит от правильного сочетания разных методов диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Go M. F., Cissell L, Graham D. Y. Scand. J. Gastroenterol. - 1998.-Vol. 33. - P. 132-137.
2. Аруин Л. И., Исаков В. А. Арх. пат. –1995. – Т. 57, –№ 3. – С. 75-76.
3. Чуков С.З., Морозов И.А., Пасечников И.Д. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические сопоставления при патологии желудка, ассоциированной с Helicobacter pylori. Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –2001. –№2.– С.21-24.
4. Жангабылов А.К., Есназарова Г.С., Мамирова Т.Н., Курмангалиева С.С., Сулейменова А.С. Проблемы эпидемиологии, диагностики и лечения Helicobacter pylori при заболеваниях органов пищеварения в Центральной Азии (Казахстан).- Лабораторная диагностика. –2006. –№5. – С. 4-6.
5. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Хронический гастрит, вызванный инфекцией Helicobacter pylori: диагностика, клиническое значение, прогноз // Пособие для врачей. –М., – 2009.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007;56:772-81.
7. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (Научное Общество Гастроэнтерологов России, Четвертое Московские соглашение, X съезд). Москва 5 марта 2010.
8. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Что мы знаем о хроническом гастрите. Фарматека. – 2011. - №10. – С. 10-17
9. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40(8). P. 650–658 4.
10. Аруин Л.И., Кононов А.В., Мозговой С.И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения Архив патологии. – 2009. – Том 71. – №4, – С. 11–18.
11. Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Хомерики С.Г., Белоусова Н.Л., Ли И.А. Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы. Хронический гастрит. Методические рекомендации. – М., – 2011. – 34 с.
12. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Helicobacter pylori-ассоциированные заболевания: патогенез, особенности диагностики и дифференцированное лечение.
13. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Кочетов С.А. Учебно-методическое пособие. – СПб., –2010. – 64 с.
14. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции Helicobacter pylori (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) Вестник практического врача. – 2012. – Спецвып. 1. – С. 6–30.
15. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori: Diagnosis and Treatment Curr Opin Gastroenterol 2009;25:549-56.
16. Леонтьева Н.И., Щербаков И.Т., Новикова Л.И., Грачева Н.М., Хренников Б.Н., Щербакова Э.Г., Потехин П.П. Оценка инвазивных и неинвазивных методов диагностики хеликобактерной инфекции. Современные технологии в медицине. –2011. – № 2, – С. 57-60..

REFERENCES

1. Go M. F., Cissell L, Graham D. Y.,Scand. J. Gastroenterol. 1998. Vol. 33. P. 132-137.
2. Aruin L. I., Isakov V. A., Arkh. stalemate. 1995. T. 57, N 3. Page 75-76. (in Russ.).
3. Chukov S.Z., Morozov I.A., I.D's Bee-keepers. Kliniko-morfologichesky and molecular and genetic comparisons at the pathology of a stomach associated with Helicobacter pylori. Ross. Magazine of gastroenterology, hepatology, coloproctology.2001.№2. Page 21-24. (in Russ.).
4. Zhangabylov A.K., Esnazarova G. S., Mamirov T.N., Kurmangaliyev S.S., Suleymenov A.S. Problems of epidemiology, diagnostics and treatment of Helicobacter pylori at diseases of the digestive system in Central Asia (Kazakhstan). Laboratory diagnostics. - 2006.-№5. Page 4-6. (in Russ.).
5. Ivashkin V. T., Sheptulin A.A., Lapin T.L. Hronichesky the gastritis caused by Helicobacter pylori infection: diagnostics, clinical value, the forecast, the Grant for doctors. M, 2009. (in Russ.).
6. Malfertheiner P, Megraud F, 'O. Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht III Consensus Report. Gut 2007; 56:772-81.
7. Standards of diagnostics and treatment the kislotozavisimykh and the diseases associated with Helicobacter pylori (Scientific organization of Gastroenterologists of Russia, the Fourth Moscow the agreement, the X congress). Moscow on March 5, 2010.

(in Russ.).
8. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev N. G., Kochetov of S. A. Chto we know about chronic gastritis. Farmatek. 2011. No. 10. Page 10-17(in Russ.).
9. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. Dig. Liver Dis. 2008. Vol. 40(8). P. 650–658 4.
10. Aruin L.I., A.V., Brain S. I Canons. International classification of chronic gastritis: that it is necessary to accept and that raises doubts. Archive of pathology. 2009. Volume 71 – No. 4 Page 11-18. (in Russ.).
11. Lazebnik L.B., Bordin D. S., Homeriki S.G., Belousova N. L., Li I.A. Central research institute of gastroenterology of Department of health care of Moscow. Chronic gastritis. Methodical recommendations. M, 2011. 34s. (in Russ.).
12. Uspensky Yu.P., Baryshnikova N. V. disease Helicobacter pylori-associated: pathogenesis, features of diagnostics and the differentiated treatment. (in Russ.).
13. Mayev I.V., Samsonov A.A., Andreyev N. G., Kochetov S. A. Educational and methodical grant. St. Petersburg, 2010. 64s. 11. Evolution of ideas of diagnostics and treatment of an infection of Helicobacter pylori (on consensus materials Maastricht IV, Florence 2010), the Messenger of the practical doctor. 2012. Special issue 1 Page 6-30. (in Russ.).
14. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori: Diagnosis and Treatment. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25:549-56.
15. Leontyeva N. I., Scherbakov I.T., Novikova L.I., Gracheva N. M., Hrennikov B. N., Scherbakova E.G., Potekhin P.P. An assessment of invasive and noninvasive methods of diagnosis of a helikobakterny infection, Modern technologies in medicine. 2011. No. 2 Page 57-60. (in Russ.).

ТҮЙІНДЕМЕ

HELICOBACTER PYLORI ИНФЕКЦИЯСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ӘДІСТЕРІ

Х.Т. Исламова
ТОО «Smart Health University City»
Қазақстан, Алматы

Осы заманғы зақымдау этиологиялық фактордың мен сипатын айқындау бағытталған диагностика созылмалы гастриттерді асқазанның шырышты қабығы. Жаңа гастриттердің жіктеусі - жүйе OLGA - РЖ дамыту тәуекелін бөлуге мүмкіндік береді. Морфологиялық кешенінде біздің структурно-функциональном асқазанның жай-күйі туралы ұсыныс пайдалану "гастропанели" зерттеуге кеңейтуге мүмкіндік береді. Қазіргі заманғы қағидаттарды қатаң дифференциалдаған этиологияны созылмалы гастрит алдын алуға мүмкіндік береді, және әрбір нақты нысандарын ғана емес, жаралы емдеуге қойылған сер етеді, бірақ патологиялық процестердің дамуы патогенез ауруы және РЖ регресске асқазанның шырышты қабығы және ықпал етеді. Осылайша, жаңа диагностикалау әдістерін іздеу және клиникалық практикаға енгізу тиімділігін бағалауды және оны емдеуден НР-инфекции жалғастыру қажет.

Түйін сөздер: *сзылмалы гастрит, Helicobacter pylori, инвазивті және инвазивті емес диагностикалау әдістері.*

SUMMARY

MODERN METHODS OF DIAGNOSIS OF AN INFECTION OF HELICOBACTER PYLORI

H.T. Islamova
«Smart Health University City»
Kazakstan, Almaty

Modern diagnosis of chronic gastritises is directed on definition of an etiologichesky factor and nature of defeat MMS. New classification of gastritises — OLGA system — allows to stratify risk of development of CS. Use of "gastropanela" in a complex with morphological research allows to expand our ideas of a structurally functional condition of a stomach. Modern approaches to treatment are strictly differentiated, influence an etiology and pathogenesis of each chronic gastritis concrete form, not only allow to prevent development of stomach ulcer and CS, but also promote regress of pathological processes toMMS. Thus, it is necessary to continue search and introduction in clinical practice of new methods of diagnosis of the NR-infection and an assessment of efficiency of its treatment.

Key words: *chronic gastritis, Helicobacter pylori, invasive and non-invasive diagnostic methods.*

УДК 616 - 002.3 – 036 - 089 (574. 24)

АСТАНА Қ. №1 ҚАЛАЛЫҚ АУРУХАНАСЫНЫҢ ХИРУРГИЯЛЫҚ САЛАЛАР БӨЛІМШЕЛЕРІНДЕГІ ІРІҢДІ-ҚАБЫНУ АУРУЛАРЫНЫҢ ЭТИОЛОГИЯЛЫҚ ҚҰРЫЛЫМЫ

Н.В. Калина, С.К. Бисимбаева, Г.Д. Асемова, А.М. Калин
Астана әкімдігінің ШЖҚ «№1 қалалық аурухана» МҚК
«Астана медицина университеті» АҚ
Қазақстан, Астана

АҢДАТПА

Хирургиялық салалар бөлімшесінде емделуде болған науқастардың жарасынан бөлінген қоздырғыштардың құрамы зерттелді. Патологиялық процестің дамуындағы негізгі рольді стафилококктардың алатындығы анықталды, бұл олардың антибиотиктерге, антисептиктерге, дезинфектанттарға тұрақтылығымен байланысты.

Түйін сөздер: этиологиялық құрылым, іріңді-қабыну аурулары, бактериялар.

Іріңді-қабыну аурулары (ІҚА) денсаулық сақтауда өзекті мәселе болып қалуда, бұл ауруханалардағы және ауруханадан тыс науқастардың денсаулығына зиян келтірумен, тіпті өлімнің себепшісі болуымен немесе процестің созылмалы түрге ауысуымен байланысты [3, 4]. Әсіресе ІҚА-дың жоғары деңгейі акушерлік, хирургиялық және урологиялық бөлімшелерде байқалады [1].

ІҚА этиологиясы қоздырғыштар құрамының үздіксіз өзгеруімен, ауруханаларда бактериялардың ауруханалық эковарларының пайда болуымен және кең таралуымен сипатталады, бұл тұрақты түрдегі микробиологиялық мониторингтің қажеттілігін қамтамасыз етеді.

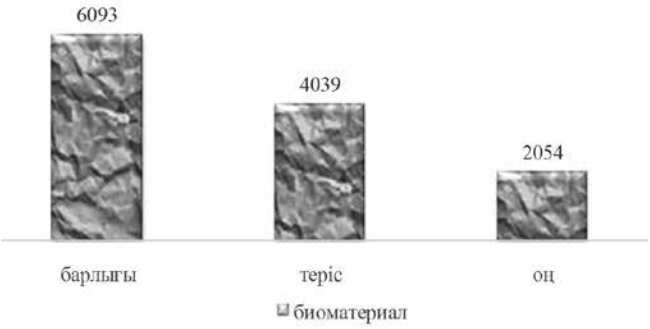
Біздің жұмыстың мақсаты – хирургиялық салалар бөлімшелеріндегі іріңді инфекциялары бар науқастардан бөлінген қоздырғыштар құрамын зерттеу болып табылады.

Материалдар мен зерттеу әдістері. Астана әкімдігінің ШЖҚ «№1 қалалық аурухана» МҚК хирургиялық салалар бөлімшелерінде 2013-2015жж. емделген науқастардан алынған жара бөлінділерін микробиологиялық зерттеу мәліметтеріне талдау жүргізілді.

Нәтижелер мен талқылаулар.

ШЖҚ «№1 қалалық аурухана» МҚК хирургиялық салалар бөлімшесінде 2013-2015 жж. науқастардың жара бөліндісінен алынған барлығы 6093 сынама зерттелді. Қоздырғыштардың табылуы 33,7% жағдайды құрады (сурет 1).

Хирургиялық салалар бөлімшелеріндегі ІҚА этиологиялық құрылымы 1-ші кестеде берілген. ІҚА қоздырғыштары грам оң кокктармен (64,9%), энтеробактериялармен (23,2%), ферменттемейтін грам теріс бактериялармен (ФГТБ) (8,8%) және Candida



Сурет 1 *- 2013-2015жж. науқастардың жара бөлінділерін зерттеу нәтижелері*

туыстығындағы ашытқы саңырауқұлақтарымен (3,1%) көрсетілген.

Хирургиялық салалар бөлімшелеріндегі науқастардың іріңді жараларының бактериологиялық зерттеу нәтижелерін талдау анықтағандай, стафилококктардың табылуы 34,4% құрайды, бұл әдебиеттер деректеріне сәйкес келеді [2, 5]. Стафилококктардың бөлінген 1184 штаммдарының 523 дақылы St. aureus болған. Әсіресе комбустиология мен іріңді хирургия бөлімшелерінде St. aureus анағұрлым жиі бөлінгендігін (сәйкесінше 156 және 180 штамм) айта кету керек.

Іріңді хирургия, политравма, реанимация және комбустиология бөлімшелерінде науқастардағы іріңді процестердің дамуында стафилококктармен қатар жетекші рольді энтерококктар алады, олардың ішінде E. faecalis басымдылық көрсеткен, тек комбустиология бөлімшесінде бөлінген барлық штаммдардың 18,8%-ын энтерококктардың ішінде E. durans алады.

Хирургиялық салалар бөлімшелеріндегі ІҚА этиологиялық құрылымын зерттеу кезінде кездесу

жиілігі бойынша екінші орынды Enterobacteriaceae тұқымдасының өкілдері алады, олардың ішінде Kl. pneumoniae басқаларға қарағанда жиі анықталған, дегенмен, іріңді хирургия мен гинекология бөлімшелерінде E. coli (сәйкесінше 14,4% және 13,3%), комбустиология мен нейрохирургияда - E. aerogenes басымдылық көрсеткен.

ФГТБ ішінде Ps. auruginosa (5,0%) және A. baumanii (3,8%) анықталған, олардың ішінде политравма бөлімшесінде жараның іріңдеуін жиірек туындатқан Ps. auruginosa (72 штамм), ал комбустиология және реанимация бөлімшелерінде A. baumanii (10,4% және 8,2%).

Сонымен, хирургиялық патологиясы бар науқастардағы патологиялық процестің дамуындағы негізгі рольді стаифлококктар алады, бұл олардың антибиотиктерге, антисептиктерге, дезинфектанттарға тұрақтылығымен байланысты [6].

Алайда, зерттеушілер мәлімдеуінше, ІҚА науқастарын емдеу процесінде флораның басқа флорамен ауысуы жүруі мүмкін [2, 3].

Қорытындылай келе, іріңді асқынулар қоздырғыштарының этиологиялық құрылымы уақыт өте келе өзгеруі мүмкін, бұл аурухана нысандарында микробиологиялық мониторинг жүргізудің қажеттілігін талап етеді. Ауруханаларда ІҚА алдын алу үшін бөлінген микроорганизмдердің қасиеттерін зерттеумен қатар эпидемиологиялық қолайсыздық индикаторлары болып саналатын шартты-патогенді микроорганизмдерді есепке ала отырып микроорганизмдер пейзажының толық ажыратылуын өткізу қажет.

ӘДЕБИЕТТЕР

1. Белобородова Н.В. Поиск методов и объективных критериев оптимизации антимикробной терапии гнойно-воспалительных заболеваний. Вестник РАМН. - 2003. - № 9. - С. 9-18.
2. L. C. D'Avignon et al. Prevention and management of infections associated with burns in the combat casualty. J. Trauma. – 2008. – Vol. 64. – Suppl. 3. – P. S277–86.
3. Сидоренко С.В. Микробиологические аспекты хирургических инфекций. Инфекции в хирургии. - 2003. - №1, Т. 1. - С. 152-153.
4. Соколова В.И., Орлов В.А., Шендерович В.А. Клинико-лабораторная оценка офрамакса в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. Терапевтический архив, –2001, №8. – С. 63-66.
5. Толстов А.В. Диагностика, классификация, профилактика и лечение генерализованной инфекции у тяжелообожженных. Аспирант. вестн. Поволжья. – 2008. – № 3-4. – С. 124–27.
6. Яковлев С.В. Клиническое значение резистентности микроорганизмов для выбора режима антибактериальной терапии в хирургии. Антибиотики и химиотерапия, –2001, – Т. 3, –№2, –С. 10-13.

REFERENCES

1. Beloborodova N.V. Poisk metodov i obektivnyh kriteriev optimizacii antimikrobnoj terapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij. Vestnik RAMN, 2003, № 9, S. 9-18 (in Russ).
2. L. C. D'Avignon et al. Prevention and management of infections associated with burns in the combat casualty. J. Trauma. 2008, Vol. 64, Suppl. 3. R. 277–86 (in Engl).
3. Sidorenko S.V. Mikrobiologicheskie aspekty hirurgicheskih infekcij. Infekcii v hirurgii, 2003, №1, T. 1. S. 152-153 (in Russ).
4. Sokolova V.I., Orlov V.A., Shenderovich V.A. Kliniko-laboratornaja ocenka oframaksa v lechenii infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij. Terapevticheskij arhiv, 2001, №8, S. 63-66 (in Russ).
5. Tolstov A.V. Diagnostika, klassifikacija, profilaktika i lechenie generalizovannoj infekcii u tjazheloobozhzhennyh. Aspirant. vestn. Povolzh'ja, 2008, № 3-4, S. 124–27 (in Russ).
6. Jakovlev S.V. Klinicheskoe znachenie rezistentnosti mikroorganizmov dlja vybora rezhima antibakterial'noj terapii v hirurgii. Antibiotiki i himioterapija, 2001, Tom 3, №2, S. 10-13 (in Russ).

РЕЗЮМЕ

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ОТДЕЛЕНИЯХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ №1 Г. АСТАНА

Н.В. Калина, С.К. Бисимбаева, Г.Д. Асемова, А.М. Калин
ГКП на ПХВ «Городская больница №1»
АО «Медицинский университет Астана»
Казахстан, Астана

Изучен состав возбудителей, выделенных из раневого отделяемого больных, находящихся на лечении в отделениях хирургического профиля. Установлено, что основную роль в развитии патологического процесса играют стафилококки, что связано с их устойчивостью к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам.

Ключевые слова: *структура этиологии, гнойно-воспалительные заболевания, бактерии.*

SUMMARY

ETIOLOGICAL STRUCTURE OF PURULENT-INFLAMMATORY DISEASES IN THE SURGICAL DEPARTMENTS OF THE CITY HOSPITAL №1 IN ASTANA

N.V. Kalina, S.K. Bissimbaeva, G.D. Assemova, A.M. Kalin
SME «City hospital №1 of Astana city akimat»
JSC «Astana Medical University»
Kazakhstan, Astana

The composition of the pathogens isolated from wound patients treated in surgical departments. It is established that the main role in the development of the pathological process are staphylococci, due to their resistance to antibiotics, antiseptics, disinfectants.

Key words: *the structure of the etiology of purulent-inflammatory diseases, bacteria.*

УДК 579. 61

ПРАВИЛА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ

Д.Ч. Уразбаева[1], Н.В. Калина[2], С.К. Бисимбаева[2], Г.А. Тусупбекова[1]
[1]Алматинский филиал «Центр судебной медицины» МЮ РК, Казахстан, Алматы
[2]1 городская больница Казахстан, Астана

АННОТАЦИЯ

В статье представлены правила проведения микробиологического исследования спинномозговой жидкости. Как и в большинстве случаев бактериологического анализа, оно начинается с бактериоскопии, а завершением является бактериологический метод с идентификацией возбудителя и определением антибиотикочувствительности. Материал статьи поможет врачам-бактериологам стандартизировать эти процессы.

Ключевые слова: спинномозговая жидкость, микробиологическое исследование, питательные среды, менингококк.

Микробиологическое исследование спинномозговой жидкости является одним из важнейших этапов установления этиологического диагноза менингита бактериального или грибкового происхождения, поэтому его нужно проводить особенно внимательно, персонал лаборатории должен быть очень ответственным [1].

Известно, что в норме ликвор является стерильной и бесцветной жидкостью. 1,0 мл может содержать 3 и менее лейкоцитов, эритроцитов в нем нет. При заболевании менингитом или энцефалитом химические и цитологические свойства этой жидкости изменяются.

Для микробиологического исследования в стерильную, закрывающуюся, центрифужную пробирку осуществляют забор 1-2 мл ликвора. Для того, чтобы избежать внутрибольничной инфекции, кожу перед пункцией необходимо хорошо очистить асептиками, соблюдая действующие в стационаре правила (взяв, к примеру, 2,5% йода и 0,5% спиртового раствора хлоргексидина). Взятую пробу необходимо немедленно доставить в лабораторию, так как клеточные элементы быстро распадаются. Особенного внимания требует соблюдение температурного режима, так как менингококи чувствительны к охлаждению.

Возбудителями инфекционных менингитов могут быть различные микроорганизмы, это зависит также и от возраста пациента. В таблице 1 приведены данные по возбудителям инфекционных менингитов.

В лаборатории исследуемый материал подверга-

Таблица 1 - Возбудители бактериальных или грибковых менингитов

Возраст больного	Возбудители
Новорожденные до 1 месяца:	β-гемолитические стрептококки группы B и D, Enterobacteriaceae, Listeria monocytogenes.
Младенцы 1-3 месяцев:	Streptococcus pneumoniaee, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae B типа
	β-гемолитические стрептококки группы B и D, Enterobacteriaceae, Listeria monocytogenes.
Младенцы > 3 мес. и дети < 7 лет:	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae B типа
Дети 7 – 17 лет и взрослые:	Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculiosis. У людей старшего возраста – Enterobacteriaceae. В случае иммунодефицитного состояния – Cryptococcus neoformans. После нейрохирургических операций и послеоперационного дренажа желудочков стафилококки.

ется центрифугированию со скоростью 5300 об/мин (3030 x g) в течение 10 мин. Из осадка готовятся мазки, которые окрашиваются метиленовым синим по Граму и по Циль – Нильсену.

В первом мазке оценивается морфология бактерий и лейкоцитов (мононуклеарные или полиморфонуклеарные). Для менингита бактериального происхождения характерными являются сегментированные полиморфонуклеарные нейтрофилы, для туберкулезного – моноциты (молодые формы нейтрофилов), для менингитов грибкового и вирусного происхождения – моноциты.

Окрашенные методом Грама мазки осматриваются под иммерсионной системой как минимум 10 мин или до того, как будет обнаружена бактерия. Оценивается морфология и тинкториальные свойства микроба.

Методом Циля-Нильсена мазки окрашиваются тогда, когда врач-клиницист подозревает туберкулезный менингит. Микроскопия проводится как минимум в течение 15 минут.

Дальнейшая идентификация проводится для всех выращенных микроорганизмов, которые являются клинически важными.

На агаре Endo или MacConkey вырастают бактерии, относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae,* которые интерпретируются с использованием сред и методов для определения патогенных кишечных палочек.

Колонии грамположительных кокков на кровяном агаре с небольшим β-гемолизом позволяет подозревать β-гемолитические стрептококки группы B. Для дальнейшей идентификации используется CAMP тест, агглютинация с групповыми сыворотками стрептококков.

Плоские колонии с впалым центром и небольшой α-гемолизом являются характерными для *S.pneumoniae.* Для подтверждения используется 6,0 мм диск с оптохином на кровяном агаре. После инкубации в течение 24 часов возникнет зона ингибирования роста пневмококков не менее 14мм.

H. *influenzae* будет расти только на шоколадном агаре и в качестве колоний-спутников недалеко от штриха *S.aureus* на кровяной среде.

Таблица 2 - Бактериологическое исследование ликвора

Данные микроскопии	5% кровяной агар с штрихом S.aureus	Шоколадный агар	Агар Endo или MacConkey	Сывороточный бульон триптоновый соевый бульон	Предварительная антибиотикограмма
Грамотрицательные палочки	+	+	+	+	+
Грамположительные палочки	+			+	+
Грамположительные кокки	+			+	+
Грамотрицательные кокки	+	+		+	+
Микроорганизмы не видны	+	+		+	

После проведения микроскопического проводится бактериологическое исследование. Перечень сред, на которые осуществляется высев, приведен в таблице 2. Среды выбираются, принимая во внимание результаты микроскопии. Если во время микроскопии бактерии не обнаружены, желательно исследуемое вещество рассеять по всему набору питательных сред. 5% кровяной и шоколадный агар инкубируется при температуре +35°C в эксикаторе. Все среды, за исключением сывороточного или триптонового соевого бульона, термостатируются 3 суток при ежедневном просмотре. Сывороточный или триптоновый соевый бульоны инкубируются при температуре +35°C в течение 5 суток, ежедневно осматриваются на наличие мути. Из осадка делается мазок, окрашивается методом Грама, и посев на 5% кровяной агар со штрихом S. *aureus* и шоколадный агар. Инкубируется при температуре +35°C в эксикаторе.

Грамотрицательные диплококки, растущие на кровяном и шоколадной агаре и дающие положительную реакцию оксидазы, позволяют подозревать менингококки. Для подтверждения результатов может использоваться реакция агглютинации на стекле с менингококковыми сыворотками (A, B, C), а также определение биохимических свойств выделенных микробов

Колонии *Listeria monocytogenes* на кровяной среде растут с небольшой зоной β-гемолиза. Это – грамположительные палочки, дающие положительную реакцию на каталазу и подвижные в полужидком агаре.

При выделении бактерий обязательно проводится определение их антибиотикочувствительности.

В рамках взаимодействия между клиническим врачом и врачом-бактериологом заключения о промежуточном и окончательном результате исследования

сообщаются в следующем виде:

• лечащему врачу пациента по телефону сообщается о результатах микроскопии;

• на следующий день по телефону передается информация о характере роста микроорганизмов на твердых средах и чувствительности к антибиотикам;

• после окончания исследования выдается заключение, в котором указывается вид выделенного микроорганизма и чувствительность к антибиотикам;

• отрицательный результат анализа выдается через 5 суток [2].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Утевский Н.Л. Микробиология с техникой микробиологических исследований - М., 2003 – 155 с.
2. ГОСТ Р 53079.3-2008. Национальный стандарт Российской Федерации. Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 3. Правила взаимодействия персонала клинических подразделений и клинико-диагностических лабораторий медицинских организаций при выполнении клинических лабораторных исследований

REFERENCES

1. Beloborodova N.V. Poisk metodov i obektivnyh kriteriev optimizacii antimikrobnoj terapii gnojno-vospalitel'nyh zabolevanij.
3. Utevsky N. L. Microbiology with technique of microbiological researches - M., 2003 – p. 155 (in Russ.).
4. GOST R 53079.3-2008. National standard of the Russian Federation. Technology clinical laboratory. The quality assurance of clinical laboratory tests. Part 3. The rules of engagement of staff in clinical units and clinical diagnostic laboratories of medical organizations in performing clinical laboratory tests (in Russ.).

ТҮЙІНДЕМЕ

МИ ЖҰЛЫН СҰЙЫҚТЫҒЫН ЗЕРТТЕУДЕГІ МИКРОБИОЛОГИЯЛЫҚ ЕРЕЖЕЛЕР

Д.Ч. Уразбаева[1], Н.В. Калина[2], С.К. Бисимбаева[2], Г.А. Тусупбекова[1]
«Сот медицинасы орталығы» ҚР ӘМ , оның [1]Almatinsky филиалы, Қазақстан, Алматы
[2]1 қалалық аурухана, Қазақстан, Астана

Бұл мақалада ми жұлын сұйықтығын зерттеудегі микробиологиялық ережелері берілген. Көптеген бактериологиялық зерттеулердегі сияқты, олар бактериоскопиядан басталып, қоздырғыштарды идентификациялаумен және антибиотикалық сезімталдықтарын анықтаумен сипатталатын бактериологиялық әдістермен аяқталады. Мақаладағы мәліметтер дәрігер-бактериологтарға бұл үрдістерді стандарттауға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: *ми жұлын сұйықтығы, микробиологиялық зертттеулер, қоректік орта, менингококк*

SUMMARY

THE RULES OF THE MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF CEREBROSPINAL FLUID

D.CH. Urazbaeva[1], NV Kalina[2], SK Bisimbaeva[2], GA Tusupbekova[1]
[1]Almatinsky branch of "Center of Forensic Medicine" MJ RK, Kazakhstan, Almaty
[2]1 City Hospital, Kazakhstan, Astana

The article presents rules for conducting microbiological studies of cerebrospinal fluid. As in most cases bacteriological analysis begins with examination procedures, and completion is bacteriological method for identification of causative agent and determination of antibiotic susceptibility. The article will help the doctors bacteriology to standardize these processes.

Key words: *cerebrospinal fluid, microbiological test, nutritional environment, the meningococcus.*

УДК 340.66

АНАЛИЗ ЭКСПЕРТНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АЛМАТИНСКОГО ФИЛИАЛА «ЦЕНТРА СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН ЗА 2015 Г

А.Ш. Айдаркулов
Алматинский филиал «Центра судебной медицины» МЮ РК, Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В последние годы произошли значительные изменения в судебно-медицинской службе МЮ РК. Постановлением Правительства РК судебная медицина передана под юрисдикцию Министерства юстиции РК. В этой статье проанализирован объем экспертной работы Алматинского филиала за 2015 г и его соответствие штатным нормативам.

Ключевые слова: отдел сложных экспертиз, судебно-биологическая экспертиза, химико-токсикологическая экспертиза, медико-криминалистическая экспертиза, судебно-гистологическая экспертиза.

Выдвинутый Президентом Республики Казахстан Н. Назарбаевым План нации по вхождению страны в число 30 самых развитых государств мира предусматривает 100 конкретных шагов по реализации пяти институциональных реформ. В этом списке определены меры по совершенствованию системы юриспруденции и здравоохранения [1].

Судебная медицина – наука, изучающая и разрабатывающая вопросы медицинского и биологического характера применительно к правовой практике. Судебно-медицинская служба Казахстана не только обеспечивает органы расследования и суды квалифицированной и объективной экспертизой, но и оказывает действенную помощь органам здравоохранения в улучшении качества лечебно-профилактической помощи населению.

Изменение экономической ситуации, наступление мирового кризиса, сложившаяся криминогенная обстановка требуют введения новых форм организации работы, и в этой связи на наш взгляд является своевременным переход судебной медицины под юрисдикцию Министерства юстиции РК (МЮ РК).

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 30.12.2014 г. «Центр судебной медицины» (ЦСМ) Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан переименован в «Центр судебной медицины Министерства юстиции РК». В этом же постановлении определено, что МЮ РК является уполномоченным органом данной отрасли [2].

Соответственно данному решению определена миссия Алматинского филиала (АФ) ЦСМ, а именно организация и проведение судебно-медицинской экспертизы в уголовных и гражданских делах посредством специальных научных знаний, а также осуществление научно-исследовательской деятельности в вопросах судебно-медицинской экспертизы.

Судебно-медицинская деятельность осуществляется согласно «Инструкции по организации и производству судебно-медицинской экспертизы», утвержденной приказом МЗ РК от 20.05.2010 г №368 [3]. Структура и положение ЦСМ и его филиалов утверждены приказом МЮ РК №510 [4].

Учет и отчетность также были унифицированы специальными инструкциями, указаниями, едиными формами и бланками. В настоящее время годовые отчеты РГКП «ЦСМ МЮ РК» и его филиалов регламентированы по Приказу Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 марта 2013 года № 128 «Об утверждении форм, предназначенных для сбора административных данных субъектов здравоохранения», согласно данной форме проведен анализ работы Алматинского филиала за 2015 г.

В Алматинском филиале в 2015 г выполнен следующий танатологический объем работы:

- Исследовано трупов – 4891
- Выезды на осмотр трупа на месте обнаружения – 298
- Общее количество невостребованных трупов -252
- Неопознанные трупы – 250
- Исследование частей трупа – 1
- Эксгумированные трупы –1

Сопоставляя с данными предыдущих 10 лет необходимо отметить снижение количества экспертизы трупов с 2007 г. в результате как насильственной, так и ненасильственной смерти, снижение показа-

телей ненасильственной смерти с 2008 г., некоторый рост показателей насильственной смерти с 2010 г, а в 2013- 2015гг. показатели насильственной категории смерти имели тенденцию к снижению (таблица 1).

Таблица 1 – Количество экспертизы трупов за последние 10 лет

Годы	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Нас/см.	3933	3783	3081	2631	2674	2791	2633	2671	2352	2204
Ненас/см.	2675	2817	2315	2125	2301	2124	2551	2411	2592	2492
Всего:	6921	6953	5695	4997	5233	5130	5184	5306	5139	4891

Экспертиза потерпевших, обвиняемых и других лиц – 13274, в том числе оценка вреда здоровью - 12796; половые преступления и спорные половые состояния – 478.

В амбулаторном отделе АФ в 2015г всего проведено 13274 экспертизы, из них: 12796 экспертиз по оценке вреда здоровью, 478 экспертиз по поводу половых преступлений и спорных половых состояний.

Анализ десятилетнего объема работы по освидетельствованию живых лиц показывает увеличение количества экспертиз из года в год (таблица 2).

Таблица 2 - Анализ объема работы по освидетельствованию живых лиц за 10 лет

Годы	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
К-во экспертиз	15641	15641	14527	14987	13316	12434	13531	15105	14297	13274

Основную массу экспертиз в 2015 г составила оценка причинения вреда здоровью, всего 12796, в т.ч. было проведено 664 экспертизы в случае нанесения тяжкого вреда здоровью, 1494 – в случае среднего вреда здоровью, 8533 – в случае легкого вреда здоровью, 1459 – в случае, когда повреждений не обнаружено. Без оценки вреда здоровью завершено 528 экспертиз, заключения не окончены – 118 экспертиз. 478 экспертизы проведены по поводу половых преступлений, из них у женщин – 465 и у мужчин - 13.

В 2015 г. к амбулаторному отделу судебной медицины был присоединен отдел судебно-наркологической экспертизы и с те пор выполнено 846 наркологических экспертиз.

Для проведения большей части экспертиз необходимы консультации с привлечением медицинских документов и дополнительным обследованием у врачей различных специальностей: хирургов, рентгенологов, нейрохирургов, акушеров-гинекологов, офтальмологов, урологов и т.д. Согласно «Инструкции организации и производства СМЭ» дополнительное обследование и консультацию лица, подвергаемого экспертизе, обеспечивает лицо, назначившее экспертизу. Однако многие врачи отказываются консультировать, не желая тратить свое время на участие в судебных заседаниях, что отрицательно сказывается на качестве проведения экспертиз.

В отделе сложных экспертиз проводились повторные и комиссионные судебно-медицинские экспертизы. В 2015 г. количество этих экспертиз составило 136. Из них: 46 - это производство повторных экспертиз и 90 - это комиссионные экспертизы (из них – 14 дополнительных), 45 – это комплексные экспертизы. Также, в таблицу сложных экспертиз включены дополнительные экспертизы в количестве 90, из них 87 - экспертизы по оценке вреда здоровью, 2 – по установлению механизма травмы, 1 – по половым преступлениям. Количество изученных случаев и возвращенных без исполнения экспертиз – 95 (рис. 1).

Рисунок 1 - Объем работы отдела сложных экспертиз.

В последние годы наблюдается увеличение количества возвращенных комиссионных запросов судебно-медицинских экспертиз без исполнения, например, за 2015 г. 89 возвращено. Основной причиной этого является неисполнение ходатайства комиссии экспертов судебно-следственными органами о предоставлении необходимых медицинских документов, заключений специалистов и т.д. в установленный законом десятидневный срок. Таким образом, один и тот же запрос может поступать в отдел сложных экспертиз и возвращаться без исполнения до нескольких раз.

Экспертиз по установлению причины и давности смерти стало меньше, по врачебным делам их количество остается большим.

В судебно-биологическом отделе в 2015 г исполнено 486 экспертиз, из них 329 экспертиз проведено по исследованию трупной крови (таблица 3).

В химико-токсикологическом отделе в 2015 г проведены 4762 экспертизы, из них: по трупам - 4716, по живым лицам – 46 (таб. 4).

Таблица 3 - Виды экспертиз и количество исследованных

	Виды экспертиз	Количество			
		экспертиз	предметов	объектов	объект-исследований
		А	Б	В	Г
1	Кровь	329	3443	5558	15998
2	Кровь+ выделения (сперма)	151	1299	3379	9623
3	Выделения (пот, моча, слюна, желчь, кал)	1	2	2	11
4	Волосы	5	189	398	696
5	Мышцы, кости (зубы, органы и ткани)				
6	Клетки				
7	Цитологические экспертизы				
ИТОГО		486	4933	9337	26328

Таблица 4 - Статистические данные о количестве химико-токсикологических экспертиз за 2015 г

Наименование токсического вещества	№ строки	Количество исследований	Число исследований с положи - тельным результатом	Число исследований с количественным определением	Число исследований предварительными пробами (тестами)
А	Б	1	2	3	4
Этиловый спирт	01	5550	2057	5550	
Летучие вещества	02	1026	85	-	-
Лекарственные средства, в том числе:	03	361	160	-	-
снотворные	04	28	21	-	-
психотропные	05	215	52	-	-
прочие	06	118	87	-	-
Наркотические вещества	07	2683	391	-	952
Прочие психотропные вещества	08	-	-	-	-
Окись углерода	09	96	66	96	-
Пестициды	10	-	-	-	-
Кислоты	11	37	34	37	-

Щелочи	12	-	-	-	-
Металлические Яды	13	-	-	-	-
Прочие токсические вещества	14	95	41	-	-
Вещества, не идентифицированные в процессе исследования	15	61	58	-	-
Разрушение биологического материала для гистологического исследования (планктон)	16	-	-	-	-
Итого:	17	9909	2892	5683	952

В медико-криминалистическом отделе в 2015 г выполнено 303 экспертизы и исследования, что несколько меньше, чем ранее. Следует отметить, что, несмотря на некоторое уменьшение количества экспертиз, количество исследуемых объектов уменьшилось незначительно (таб. 5).

Таблица 5 - Количество исследуемых объектов в медико-криминалистическом отделе за 2013-2015 гг.

Годы	2013	2014	2015
Количество экспертиз	342	340	303
Количество объектов	106787	10414	8345

Предметом судебно-медицинских экспертиз является установление и оценка фактов, при которых помимо знаний в области общей судебной медицины требуются специальные познания в области теории и практики криминалистической идентификации и умение применять различные специальные лабораторные методы исследования (физические, фотографические, технические, химические, математические и др.).

В медико-криминалистическом отделении судебно-медицинской лаборатории производятся следующие виды судебно-медицинских экспертиз:
1) трасологические;
2) баллистические;
3) отождествления личности;
4) микрологические (экспертизы микрообъектов и следов веществ);
5) реконструкции событий (ситуационные экспертизы).

Таблица 6 - Виды экспертиз и количество объектов исследований в медико-криминалистическом отделе за 2015 г

№ п/п	Виды экспертиз	Количество		
		экспертиз	объектов	исследований
А	Б	В	Г	Д
01	Повреждения острыми предметами:			
	-колюще-режущими	145	2270	9224
	-режущими	2	8	28
	-колющими	1	15	63
	-пилящими	-	-	-
	-рубящими	1	4	16
02	Повреждения тупыми предметами	18	161	618
03	Огнестрельные повреждения	26	1144	1419
04	Взрывная травма	-	-	-
05	Идентификация личности	32	2211	8109
06	Транспортная травма	52	2143	8993
07	Комбинированные	5	115	455
08	Прочее	21	274	1129
09	Всего	303	8345	30054

Из приведенных экспертиз 45 являются комплексными, 1 – комиссионной (таб. 6).

В судебно-гистологическом отделении в 2015 г исполнено – 3690 экспертиз (таблица 7).

Таблица 7 - Количество и цель проведения гистологических экспертиз

Количество экспертиз	Цель проведения экспертиз				Общее количество	
	Установление диагноза	Подтверждение диагноза	Определение прижизненности и давности процесса	Другие основания (планктон)	Изготовлено блоков	Исследовано стеклопрепаратов/срезов
3690	27	3582	97	81	29520	29520/ 88560

Таким образом, анализируя статистические данные проведенных экспертиз в АФ можно сделать следующие выводы: согласно приказу министра здравоохранения Республики Казахстан от 15 октября 2012 года № 714 «О внесении дополнений в приказ министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 апреля 2010 года № 238 «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения», определены штатные нормативы. Следовательно, по этим нормативам, согласно объему экспертной работы за 2015 год, дополнительно требуется 72,5 ставки экспертов. В частности только в Алматинском городском отделе танатологии в 2015 году исследовано 2849 трупов 12 судебно-медицинскими экспертами, а по нормативу для экспертизы такого объема необходимо 28 ставок экспертов. В амбулаторном отделе проведено 8357исследований живых лиц и медицинских документов потерпевших 5 судебно-медицинскими экспертами, а по нормативу для экспертизы такого объема необходимо 12 ставок экспертов. Аналогичная картина в районных отделениях Алматинского филиала. За год проведены 2242 исследования трупов, 4917 исследования живых лиц и медицинских документов потерпевших. Такой объем экспертизы по нормативу должна быть осуществлена 30 экспертами, а фактически в районных подразделениях работает 10 экспертов. Анализ нагрузки и количества ставок в других отделениях также показывают острую нехватку кадров. В частности, для отдела сложных экспертиз необходимы дополнительно 3 ставки, в химико–токсикологическом отделении необходимы 20,5 дополнительных ставок, в гистологический отдел 1 и в дежурное отделение – 5 дополнительных ставок эксперта.

Таким образом, анализ объема работы и штатных нормативов Алматинского филиала показывает, что филиал остро нуждается в дополнительных ставках судебно-медицинских экспертов. По нашим расчетам, согласно приказу № 714 МЗ РК, дополнительно требуется 72,5 ставки судебно-медицинских экспертов и соответствующее количество среднего и младшего медицинского персонала. Данный вопрос также можно решит путем оснащения лаборатории современным оборудованием, в частности молекулярно-генной дактилоскопией, хроматомасс–спектрометрами и т.п.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. План Нации - 100 конкретных шагов по реализации пяти институциональных реформ Главы государства Н. Назарбаева от 20 мая 2015 года.
2. Постановление Правительства Республики Казахстан от 30.12.2014г. №1403 «О некоторых вопросах судебной экспертизы».
3. Приказ МЗ РК «Инструкция по организации и производству судебно-медицинской экспертизы» от 20.05.2010 года №368.
4. Приказ Министра Юстиции Республики Казахстан от 21 сентября 2015 года № 510 «Об утверждении структуры республиканского государственного казенного предприятия «Центр судебной медицины Министерства юстиции Республики Казахстан», его филиалов и положения об их деятельности»

REFERENCES

1. Plan nation - 100 Concrete Steps on the Implementation of five institutional reforms of the President of the Republic of Kazakhstan N. Nazarbayev may 20, 2015 (in Russ.).
2. The decree of the Government of the Republic of Kazakhstan from 30.12.2014 No. 1403 "On some issues of judicial review" (in Russ.).

3. The Ministry of health of the Republic of Kazakhstan "manual on the organization and production of forensic medical examination" dated 20.05.2010, №368 (in Russ.).
4. The order of the Minister of Justice of the Republic of Kazakhstan from September 21, 2015 No. 510 "On approval of the structure of the Republican state enterprise "Centre of forensic medicine of the Ministry of justice of the Republic of Kazakhstan" and its subsidiaries and the provisions for their activity" (in Russ.).

ТҮЙІНДЕМЕ

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ӘДІЛЕТ МИНИСТРЛІГІ «СОТ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ» АЛМАТЫ ФИЛИАЛЫНЫҢ 2015 ЖЫЛҒЫ САРАПТЫҚ ҚЫЗМЕТІН ТАЛДАУ

А.Ш. Айдаркулов
«Сот медицинасы орталығы» ҚР ӘМ, Алматы филиалы
Қазақстан, Алматы

Соңғы жылдар ҚР ӘМ сот-медициналық қызметінде айтарлықтай өзгерістер болды. Атап айтқанда, ҚР Үкіметінің қаулысымен соттық медицина ҚР Әділет Министрлігінің құзіреттілігіне берілді. Мақалада Алматы филиалындағы 2015 жылда жүргізілген сараптық жұмыстар көлемінің штаттық нормативке сәйкестілігі талданды.

Түйін сөздер: *күрделі сараптар бөлімі, сот-биологиялық сарап, химиялық-токсикологиялық сарап, медициналық-криминалистикалық сарап, сот-гистологиялық сарап.*

SUMMARY

THE ANALYSIS OF THE EXPERT ACTIVITY OF THE ALMATY BRANCH OF "CENTER OF FORENSIC MEDICINE" OF THE MINISTRY OF JUSTICE OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN FOR 2015

A.Ş. Aidarkulov
Almaty branch of "Center of Forensic Medicine " MJ RK ,
Kazakhstan, Almaty

In recent years, there have been significant changes in the forensic service of the Ministry of justice of RK. In particular, the ROK Government Regulation forensic medicine placed under the jurisdiction of Ministry of justice of RK. This article analyzed the amount of expert work of Almaty branch for 2015 and their compliance with staffing standards.

Key words: *Department of complex examinations, forensic Biological examination, Chemico-Toxicological examination, Medical forensic examination, forensic Histological examination.*

340.66

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВОЛОС В ПРАКТИКЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКИХ ЭКСПЕРТИЗ

Е.Б. Измайлова
Алматинский филиал «Центра судебной медицины» МЮ РК
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Наиболее часто встречающиеся болезни волос были изучены с целью использования информации, как независимых дифференцирующих признаков в исследовании. Критерии для дифференциальной диагностики волос (корней) были разделены по определенным болезням и травмам.

Ключевые слова: экспертиза волос, заболевания волос, микотическое поражение волос.

Волосы являются одним из важнейших и сложных объектов исследования как вещественные доказательства в практике судебной медицины. Они могут помочь установлению лиц, фигурирующих в уголовном деле, а также выявить характер травмы. Для их исследования применяют, прежде всего, морфологические методы.

Зачастую следственные органы, осматривая место происшествия, изымают волосы при расследовании дорожно-транспортных происшествий, при производстве уголовных дел, связанных с убийствами, половыми преступлениями, нанесением телесных повреждений, а также изымают волосы по делам, связанным с кражей, забоем скота и с браконьерством [1].

Изъятие волос с места происшествия и с вещественных доказательств, производит следователь специальным пинцетом с пробковыми или резиновыми наконечниками, чтобы не повредить объект (волос) и не уничтожить, либо не нанести следы каких-либо наложений. После изъятия волос и волособразцов их упаковывают в отдельные конверты с соответствующей сопроводительной надписью [2,3].

При проведении судебно-медицинской экспертизы волос необходимо описать **форму** (прямые, дугообразные, волнистые, извитые и курчавые), **длину** (классификация по длине по П.И.Минакову): 1) длинные волосы головы, 2) длинные волосы лица (борода, усы, бакенбарды), 3) длинные волосы туловища (подмышечные, лобковые, волосы промежности, груди и живота 4) короткие толстые волосы тела (конечности, спина) 5) короткие толстые волосы лица (брови, веки, ноздри), 6) короткие тонкие и нежные волосы, покрывающие отдельные части тела), **цвет** объекта (цвет волоса устанавливают и описывают сначала в пучке, а затем каждого волоса отдельно) и **толщину** (измерение проводят специальным прибором – окуляр-микрометром).

После измерения толщины эксперт описывает сердцевину волоса (если таковая имеется, соотношение ее толщины к толщине коркового вещества), корковое вещество, пигмент (его цвет, характер скоплений, распределение по длине и толщине волоса), наличие пигментофоров, кутикулу (размер клеток, плотность прилегания к стволу, рисунок и.т.д), характер корневого и периферических концов, имеющиеся загрязнения, наложения и повреждения волос.

При вынесении постановления об экспертизе волос следователь может поставить различные вопросы в зависимости от обстоятельств дела. В первую очередь задают вопрос о том, является ли объект, представленный на исследование, волосом. В случае положительного ответа, решается вопрос о принадлежности исследуемого объекта животному (если есть возможность указывают вид животного) или человеку. Когда установлена принадлежность волоса человеку, решается вопрос о его региональном происхождении, подвергались ли волосы окрашиванию (растительными или химическими красителями), обесцвечиванию, термическому воздействию, давность стрижки, способ отделения (если вырван, то быстрым или медленным движением, отживший выпавший или жизнеспособный вырванный, был отделен предметом с острой или тупой режущей поверхностью и.т.д.) и о возможной принадлежности тому или иному индивиду. В этом вопросе огромное значение имеют не только толщина сердцевины, цвет кутикулы и коркового вещества, рисунок кутикулы, цвет и характер пигментных формирований, наличие пигментофоров, вид корневого и периферического конца, групповая принадлежность волос, но и так называемые особенности волоса, к которым как раз и относятся травмы и заболевания.

До настоящего времени в экспертной практике болезненно пораженные волосы во внимание не принимали, а обнаруженные изменения на их

стержне относили к особенностям волос.

Целью настоящей работы явилось изучение наиболее часто встречающихся болезней волос человека для применения полученных данных при экспертизе волос, а также разработка тактики судебно-медицинского эксперта при обнаружении соответствующей патологии.

Исследования проведены в основном в трех направлениях.

1. Заболевания волос, сопровождающиеся повреждением их стержня.

Изучены следующие заболевания волос: плоские волосы, перекрученные волосы (трихокинез), штыкообразные волосы, пузырьковые волосы, секущиеся волосы (трихоклазия), секущиеся кончики волос (трихоптилоз), узловатая ломкость волос (узловатая трихоклазия), узловатость волос (петлеобразные волосы, трихонодоз), веретенообразные волосы (веретенообразная аплазия, монилетрикс), бамбуковые волосы (trichorrexis invaginata), аллотрихия (Allotrichia), гетерохромия волос, а так же поражение волос грибом Microsporum canis [4].

Плоские волосы – такое название волосы получили благодаря своей плоской форме. В поперечном разрезе они имеют вид слегка закругленной четырехугольной плоской пластинки.

Перекрученные волосы (трихокинез) – при этой болезни дистрофические волосы спиралевидно перекручены. Как правило, в середине имеются 3-6 утолщений, лежащих друг на друге, и волос в этих местах перекручивается вокруг своей продольной оси на 1800.

Штыкообразные волосы – врожденная аномалия. В таком волосе в конце имеется утолщение, которое постепенно утончается к свободному концу, таким образом, периферический конец волоса напоминает штык.

Пузырьковые волосы – изломы, связанные с воздействием тепла, имеют место в «пузырьковых волосах» (появление цепочек пузырьков внутри волоса). Дефектов оболочки не наблюдается. Причиной является воздействие повышенной температуры, в результате чего происходит увеличение объема воды в корковом слое. Причиной может быть регулярная горячая сушка, когда температура воздуха достигает 120 – 180 градусов.

Секущиеся волосы (трихоклазия) – наиболее распространенный дефект стержня волос, связанный с неполной поперечной ломкостью. Его появление обусловлено воздействием на волосы физических и химических травмирующих агентов. В отличие от узловатой ломкости стержень надламывается частично, небольшое же количество волокон коркового вещества и клеток кутикулы остаются неповрежденными.

Секущиеся кончики волос (трихоптилоз) – для данного заболевания характерна продольная ломкость в дистальном отделе стержня волоса. Обычно расщепление происходит продольно на кончиках волос на две, реже на три и большее количество частей, представляя из себя «кисточки». Трихоптилоз может наблюдаться не только в стержне выросшего волоса, но и существует в корнях одновременно с атрофией луковиц.

Узловатая ломкость волос (узловатая трихоклазия) клинически характеризуется появлением на стержне волоса узелков. На разном расстоянии друг от друга по стержню, обычно на его последней трети, появляются плотные, мелкие, полупрозрачные, светлые (на темных волосах) или темные (на светлых волосах) узелки, расположенные ярусами и напоминающие гниды, при микроскопии видно, что узелки представляют собой расширение стержня волоса, с частичным продольным расщеплением коркового вещества, между каждыми двумя узелками волос совершенно не изменен; мозговое вещество отсутствует только в непосредственной близости от узелка. Оголенное корковое вещество остается незащищенным, повреждается и имеет вид «измочаленной» веревки.

Узловатость волос (петлеобразные волосы, трихонодоз) – эта болезнь также характеризуется образованием небольших узелков, но при микроскопии видно, что это петли, двойные, тройные, составляющие один узелок, большей частью образующиеся в нижней части стержня.

Веретенообразные волосы (веретенообразная аплазия, монилетрикс) – врожденный порок, при котором на всем протяжении от корня до верхушки волос состоит из чередующихся между собой утолщений и утончений. В слабопигментированных волосах утолщенные места кажутся более светлыми, утонченные – более темными. Это объясняется наличием воздуха в утолщениях и его отсутствием в тонких фрагментах. При темном и черном цвете волос наблюдается прямо противоположная картина. Утолщения кажутся более темными, так как воздуха недостаточно для их осветления, а утончения более светлыми из-за меньшего количества пигмента, чем в утолщениях. Это заболевание может наблюдаться в волосах бровей, ресниц, бороды, подмышечных впадин, лобка, нижних конечностей и.т.д.

Бамбуковые волосы (trichorrexis invaginata) – наследственная патология, при которой волосы напоминают бамбук за счет вдавливания одной части волоса в другую. Наблюдается вследствие наследственных дефектов аминокислот.

Аллотрихия (Allotrichia) – аномалия, представляющая собой симметричные очаги истонченных, седых и спиралевидно закрученных волос, при которой они похожи на овечью шерсть.

Гетерохромия волос – врожденное заболевание, характеризующееся неодинаковой окраской волос на различных участках кожи. Например, брови и ресницы одного глаза резко отличаются по цвету от бровей и ресниц другого глаза. Также бывают островки рыжих или светлых волос среди черных на волосистой части головы.

Перечисленные болезни волос часто встречаются, как у мужчин, так и у женщин. Изменения волос имеют стойкий характер. Это обеспечивает информативность данных о них, что необходимо для решения многих вопросов в судебно-медицинской экспертизе.

В доступной литературе отсутствуют сведения о частоте встречаемости того или иного заболевания волос и соотношения болезненно измененных и здоровых волос на голове, а также о конкретной части стержня волос, подвергающихся поражению. Не приводятся так же данные о морфологических изменениях стержня в начальных стадиях развития заболеваний, а также о возможности выявления антигенов системы АВО в пораженных участках волос. Кроме того, остались неясными причины деструктивных изменений (расщепления) стержня при трихоптилозе, узловатой ломкости и бифуркации волос.

Анализ показал, что для каждого из указанных заболеваний типичны определенные изменения структуры волос. Они являются стойкими и необратимыми, возникают преимущественно на дистальном участке стержня.

Степень изменений волос при трихоптилозе, узловатой ломкости и бифуркации зависит от стадии заболевания (начальная, промежуточная, стадия полного развития). В патологический процесс вовлекаются не все волосы, а только некоторые из них, что зависит от конкретного заболевания.

У одного человека может быть одно или сочетание нескольких заболеваний волос. В последнем случае на одном волосе наблюдаются повреждения, характерные для нескольких заболеваний. При всех заболеваниях отмечается уменьшение количества у-кератозы, общего азота и цистина. Можно предположить, что уменьшение у-кератозы приводит к нарушению межклеточных связей кутикулы и коркового слоя. Это проявляется в виде различных деструкций стержня волос. Особенно следует подчеркнуть, что уровень у-кератозы как бы предопределяет характер заболевания волос: при низком уровне у-кератозы всегда имеет место узловатая ломкость, а при более высоком – бифуркация.

Установлено, что указанные заболевания волос не препятствуют выявлению групповых антигенов.

2. Микотическое поражение волос. Наиболее распространена зоонозная микроспория (Microsporum canis). Она поражает кожу, ногти и волосы. Гриб располагается на стержне волос по типу эктоэндотрикс. Зона активного метаболизма на кончике гифа продуцирует фермент, разрушающий кератин, благодаря чему гриб проникает в толщу волоса. В зависимости от локализации поражения волосы делят на 4 группы: первая группа – это волосы с преимущественным поражением внутренней части стержня; вторая группа – это преимущественное поражение поверхности стержня; третья группа – комбинированное поражение поверхности и внутренней части и последняя четвертая группа, волосы с пораженное луковицей [5].

При микотическом поражении волос их микроструктура трудно различима и нечетко выражена. Элементы гриба могут напоминать нормальные морфологические компоненты волоса (пигментное скопление, сердцевину и т.д.). Темно-зеленая окраска и трубчатая форма гифов с четкими контурами позволяет дифференцировать их с морфологическими компонентами волоса. В волосах, пораженных грибом Microsporum canis, установление антигенов по системе АВО методом абсорбции-элюции не всегда возможно.

Значение этого факта существенно, поскольку судебно-медицинский эксперт при определении групповой принадлежности в участках волос, поврежденных грибом Microsporum canis, может не выявить антигены и сделать неправильный вывод.

Поэтому при обнаружении на присланных на экспертизу волосах изменений, характерных для микотического поражения, следует проводить совместно со специалистами-микологами культуральное исследование для установления рода и вида гриба.

Полагают, что микозное поражение волос может быть использовано в качестве одного из идентифицирующих признаков при судебно-медицинской экспертизе.

3. Дифференцирование болезненно измененных и травмированных волос. Для диагностического исследования болезненно измененных волос и дифференциации их от травмированных целесообразно использовать комплекс методов исследования: световую, фазово-контрастную, поляризационную, люминесцентную, растровую электронную и электронную микроскопию, методы гистологических окрасок, методики исследования поперечных срезов, разрывного удлинения и удельного сопротивления.

Предложенный комплекс методов позволяет от дифференцировать болезненно измененные волосы от травмированных. В судебно-медицинской лаборатории можно применить любой из перечисленных методов. Они достаточно успешно применяются при производстве судебно-медицинских экспертиз.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барсегянц Л.О. Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств (кровь, выделения, волосы). – М., – 2005.
2. Юсуфов Р.М. Судебно-медицинская экспертиза. – М., – 1985, – №2, – С.41-43
3. Барсегянц Л.О., Верещака М.Ф.Морфология волос человека и судебно-медицинская экспертиза – М., – 1982.
4. Лещенко В.М. Лабораторная диагностика грибковых заболеваний. – М., –1982, - С. 86-95.
5. Романенко Г.Ф. Вестник дерматолгии, – 1980, –№4, – С.20-25.

REFERENCES
1. Bregenz O. L. Forensic examination of physical evidence (blood, secretions, hair), Moscow, "Medicine", 2005 (in Russ.).
2. Yusufov R. M. – the Forensic medical examination. M., 1985 No. 2, pp. 41-43 (in Russ.).
3. Bregenz L. O., M. F. Vereshchaka. Morphology of hair of a person and is judicial-medical examination – M.: Medicine, 1982 (in Russ.).
4. Leshchenko V. M. Laboratory diagnosis of fungal diseases. M., 1982, p. 86-95 (in Russ.).
5. Romanenko G. F. Vestn. Dermatol., 1980, №4, pp. 20-25 (in Russ.).

ТҮЙІНДЕМЕ

ШАШТАРДЫҢ ПАТОЛОГИЯЛЫҚ ӨЗГЕРТУЛЕРДІНІҢ СОТ-ДӘРІГЕРЛІК МАҒЫНАСЫ

Е.Б. Измайлов
«Сот медицинасы орталығы» ҚР ӘМ Алматы филиалы
Қазақстан, Алматы

Шаштардың зерттеуде ажырататын белгілер ретінде, олардың ең жиі кездесетін аурулары хабар қолдануы мақсатымен зерттелген болатын. Белгілер үшін шаштардың /түбірлердің/ дифференциалды диагностикалары айқын аурулармен және зақымдармен бөлінген болатын.

Түйін сөздер: *шашты сараптау, шаш аурулары, шаштың микотикалық зақымдалуы.*

SUMMARY

MEDICOLEGAL VALUE OF PATHOLOGICAL HAIR ALTERATIONS

E.B. Izmailova
Almaty branch of "Center of Forensic Medicine" MJ RK
Kazakhstan, Almaty

The most frequent human hair disease were studied in order to use the data as independent differentiating signs in hair investigations. Criteria for differential diagnosis of hair shaft areas modified by the disease and by trauma were determined.

Key words: *examination of hair, hair diseases, mycotic lesion of hair.*

УДК 616.411-006.32

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ В ПРАКТИКЕ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРТА-ГИСТОЛОГА

А.А. Джардемов , Т.А. Халимназаров, С.А. Сатмурзаев, Н.М. Ережепов
Алматинский филиал «Центра судебной медицины» МЮ РК
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

В этой статье приведен случай из практики с результатами гистологического исследования судебно-медицинского вскрытия с уникальными иллюстрациями микрофотографий, сделанных в Алматинском филиале РГКП ЦСМ Министерства Юстиции Республики Казахстан по редко встречающейся болезни Гоше.

Ключевые слова: клетки Гоше, фермент глюкоцереброзидаза, селезенка, элитное лечение.

Болезнь Гоше является очень редким наследственным заболеванием. Она получила свое название в честь впервые исследовавшего ее в 1882 году французского студента-медика Филиппа Шарля Эрнста Гоше (P.C.E.Gaucher). Студент-медик, работая в кожно-венерологической больнице, в коже больных с увеличенной селезенкой заметил бляшки коричневого цвета и провел микроскопическое исследование биопсийного материала. В нем он обнаружил огромные макрофаги, которые он позже увидел и в тканях удаленных селезенок. Во второй половине 20 века патологи мира называли эту болезнь синдромом, а когда в середине 80-х годов прошлого столетия впервые нашли дефект фермента глюкоцереброзидазы в лейкоцитах на генетическом уровне, окончательно дали название «болезнь Гоше» этому наследственному заболеванию, передающейся по аутосомно-рецессивному типу.

Оно встречается очень редко от 1:40000 до 1:60000 у представителей некоторых этнических групп [1]. В Казахстане по статистическим данным Министерства здравоохранения и социального развития насчитывается около несколько десятков больных. А в популяции евреев Ашкенази частота болезни Гоше достигает 1:450 [2]. Демонстрируем микрофото тканей внутренних органов умершего 2,5 летнего ребенка, сделанное в Каскеленском районном отделении Алматинского филиала судебно-медицинской экспертизы.

Танатолог, вскрывший труп ребенка, заметил резко увеличенную селезенку и печень со скоплением в брюшной полости асцитической жидкости и направил кусочки внутренних органов на гистологическое исследование. Подобный материал до смерти ребенка клиницисты направили в Европу для проведения молекулярно-генетического исследования, но, к сожалению, не дождались результатов. При гистологическом исследовании печени и селезенки обнаружены патогномоничные гигантские макрофаги в тканях печени и селезенки - клетки Гоше.

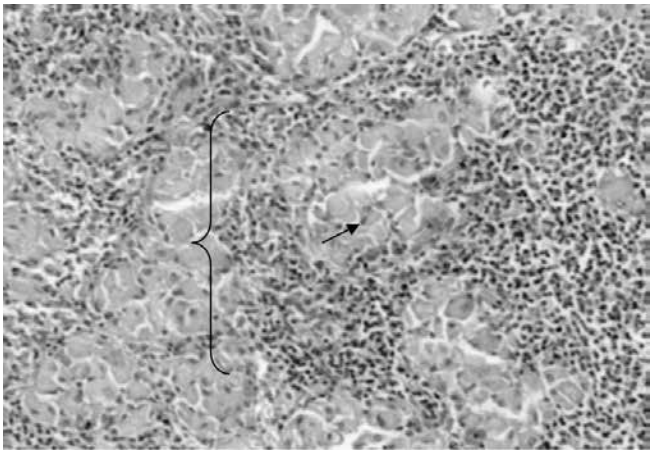


Рисунок 1 - Селезенка, увеличение х 200

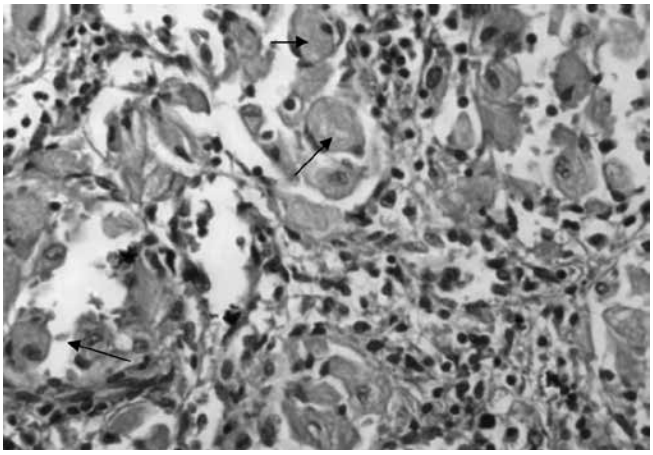


Рисунок 2 - Селезенка, увеличение х400

Гистологическая структура селезенки (рис. 1) резко нарушена за счет облаковидных очагов из крупных макрофагов и мелких синеклеточных лимфоцитов. Стрелками указаны клетки Гоше – огромные макрофаги с эксцентрично расположенными ядрами, цитоплазма глыбчатая.

В цитоплазме клеток Гоше количество эксцентричных ядер может колебаться от 1 до десятков с

диаметром от 20 до 80 нм. Они окрашиваются ШИК и черным суданом [3]. Клетки Ниммана-Пика гистологически имеют пенистую цитоплазму и окрашиваются кислым гематином [4].

В более высоком разрешаемом фокусе (рисунок 2) четко видны крупные макрофаги с эксцентричным ядром с глыбчатой цитоплазмой, между крупными очагами клеток Гоше видно скопление лимфоцитов с примесями плазматических клеток. Стрелкой указаны клетки Гоше.

Наиболее характерными проявлениями болезни Гоше служит увеличение размеров селезенки, печени, костей скелета и легких за счет размножения гистиоцитарных липидных макрофагов. Развивается анемия, тромбоцитопения, лейкопения, боли в костях и геморрагический синдром [5].

Выделяют три типа болезни Гоше:

-тип 1 – характеризуется отсутствием признаков поражения нервной системы;

-тип 2 (острый нейронопатический) – встречается у детей раннего возраста и отличается тяжелым поражением головного мозга, дети редко доживают до возраста 2 лет;

- тип 3 (хронический нейронопатический) – смешанная группа больных, у которых признаки поражения нервной системы могут проявляться как в раннем, так и в подростковом возрасте.

Диагноз «болезнь Гоше» можно установить с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы, однако сложность и высокая стоимость этого исследования ограничивают его использование научными целями и редкими случаями трудной диагностики болезни Гоше.

При подозрении на болезнь Гоше пунктат селезенки и костного мозга делается однократно, т.к. повторные попытки пункции чреваты развитием геморрагического синдрома [4]. Морфологическое исследование костного мозга позволяет выявить характерные диагностические признаки – клетки Гоше в большом увеличении цитоплазмы в виде папиросной бумаги (рис. 3), в более высоком фокусе четко определяются огромные клетки Гоше, цитоплазма выглядит как помятая папиросная бумага, ядра расположены эксцентрично. Одновременно исключены другие опухолевые заболевания крови. На рисунке 4 четко видны размеры клеток Гоше и лимфоцитов.

Рентгенография костей скелета проводится для оценки тяжести поражения костно-суставной системы с картиной диффузного остеопороза, колбы «Эрленмейера», очагами остеолизиса, остеосклероза.

Лечение заключается в назначении заместительной энзимотерапии имиглюцеразой (церазимом) – ферментом, полученным с помощью генной инженерной технологии. Препарат вводится внутривенно капельно 1 раз в 2 недели пожизненно.

ВЫВОДЫ:

- микроскопическая диагностика биопсийного материала у больных считается целесообразной, т.к. молекулярная диагностика очень трудоемка и дорога для исследования орфанных (редких) заболеваний;

- гистологическая верификация помогает дифференцировать болезнь Гоше и опухолевые заболевания кроветворной системы, другие болезни с нарушением липидного обмена, например, болезнь Ниммана-Пика.

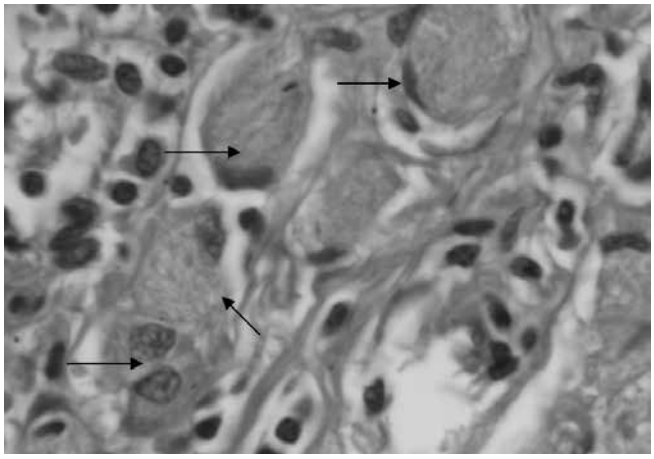


Рисунок 3 - Селезенка, увеличение х1000

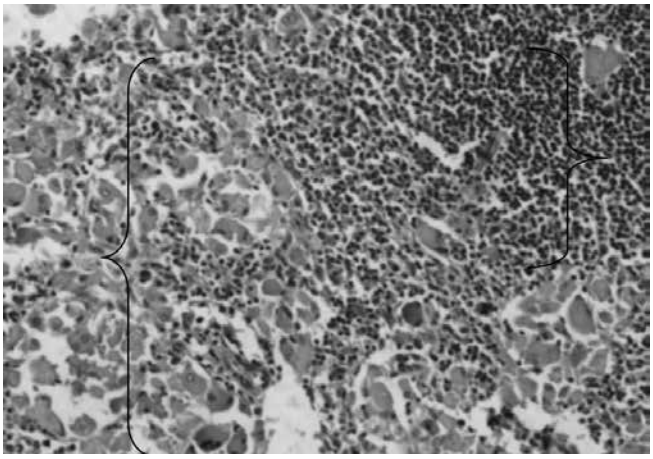


Рисунок 4 - Селезенка, увеличение х 200

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукина Е.А. Болезнь Гоше. – М., – 2011. – 64 с.
2. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней.– М., – 1988.
3. Карр Я., Хэнкок Б. Лимфоретикулярные болезни. – М., – 1980.
4. Сатмурзаев С.А. Здоровье и болезнь. – 2010, – №9(94), – 157 с.
5. Комихадзе М.Э. Селезенка. – М., – 1971.

REFERENCES
1. Lukina E. A. Gaucher's Disease. M., 2011. 64 p. (in Russ.).
2. Vinogradov A. V. Differential diagnosis of internal diseases. M., 1988 (in Russ.).
3. Carr J., Hancock B. Limforetikulârnye disease. M., 1980 (in Russ.).
4. Satarzai S. A. Health and disease. 2010, №9 (94), 157 p. (in Russ.).
5. Comikaze M. E. Spleen., M., 1971 (in Russ.).

ТҮЙІНДЕМЕ

СОТ-МЕДИЦИНАСЫНДАҒЫ ЭСПЕРТ-ГИСТОЛОГТЫҢ ТӘЖІРИБЕДЕСІНДЕГІ ГОШЕ АУРУЫ

А.А. Джардемов , Т.А. Халимназаров, С.А. Сатмурзаев, Н.М. Ережепов
«Сот медицинасы орталығы» ҚР ӘМ Алматы филиалы
Қазақстан, Алматы

Бұл мақалада көк бауырдан табылған Гоше макрофаг жасушалырының көрініс суреттері патологтар мен емдеші дәрігерлеге өте пайдасы зор алдын ала диагноз қоюға көмектеседі.

Түйін сөздер: *Гоше клеткалары, глюкоцереброзидаза ферменті, көкбауыр, элиттік емдеу.*

SUMMARY

GAUCHER DISEASE IN THE PRACTICE OF FORENSIC MEDICAL EXPERT HISTOLOGIST

A.A. Dzhardemov , T.A. Halimnazarov , S.A.Satmurzaev , N.M. Erezhepov
Almaty branch of "Center of Forensic Medicine" MJ RK
Kazakhstan, Almaty

In this article the case study with the results of histological examination forensic autopsy with unique illustrations of micrographs made in Almaty branch of state enterprise FMC from the Ministry of Justice of the Republic of Kazakhstan for rare Gaucher disease.

Key words: *examination of hair, hair diseases, mycotic lesion of hair.*

УДК 340.66

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОДРАЗДЕЛЕНИЙ АЛМАТИНСКОГО ФИЛИАЛА ЦЕНТРА СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЫ

Р.М. Хасанов, А.А. Джардемов, Д.Ч. Уразбаева, Г.А. Тусупбекова
Алматинский филиал «Центра судебной медицины» МЮ РК
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Проведен анализ законодательства Республики Казахстан в вопросах подготовки экспертных кадров для лабораторных служб Центра судебной медицины. Установлены положительные и отрицательные стороны в вопросах законодательного регулирования данной сферы. На примере Алматинского филиала РГКП «Центра судебной медицины МЮ РК» показаны проблемы кадрового обеспечения лабораторных подразделений. Предложены основные пути решения выявленных проблем.

Ключевые слова: подготовка судебно-медицинских экспертов, лаборатории Центра судебной медицины.

Одной из гарантий качественного функционирования лабораторных подразделений судебно-медицинской службы Казахстана является наличие квалифицированных специалистов. Проблема кадрового обеспечения Центра судебной медицины (ЦСМ) была отмечена еще в 2005 году; потребность в увеличении штатной численности уже в то время составляла не менее 880 единиц, не решена данная проблема и в настоящий момент [1, 2]. Наиболее остро данная проблема стоит в Алматинском филиале Центра судебной медицины (АФ ЦСМ), где по данным годовых отчетов за 2010-2015 гг нагрузка на одного эксперта лабораторных подразделений превышает допустимую в 1,5-3,5 раза [3].

Все вышеизложенное и определяет актуальность данной работы, целью которой является оценка состояния системы подготовки экспертных кадров для лабораторных подразделений ЦСМ, определение других проблем кадрового обеспечения, а также возможных путей их решения. Для реализации поставленной цели проведен анализ законодательства в сфере квалификационных требований к экспертам лабораторий ЦСМ, их подготовки по соответствующему профилю и системы оплаты труда, а также проанализирована фактическая ситуация в данной сфере на примере лабораторных подразделений Алматинского филиала ЦСМ.

В 2010 г. система образования Казахстана присоединилась к Болонскому процессу, что привело к изменению сложившейся системы высшего образования. Процесс реформирования системы образования продолжается и в настоящее время [4].

Система подготовки экспертных кадров будет рассмотрена с позиции приказа и.о. министра здравоохранения РК от 26 ноября 2009 г № 791 «Об утверждении квалификационных характеристик должностей работников здравоохранения». Согласно данному приказу основные требования к квалификации судебно-медицинского эксперта лабораторной службы следующие:

- высшее образование,
- повышение квалификации по специальности «Судебно-медицинская экспертиза».

При этом, стоит отметить, что данным приказом разделены понятия врача и специалиста – судебно-медицинского эксперта, для последнего допускается наличие немедицинского высшего образования по профилю – биологического, химического и т.д. Программы высшего образования реализуются в высших учебных заведениях с присвоением по окончании степени «бакалавр» или квалификации «специалист» [5]. При этом обязательным условием допуска к работе для лиц, имеющих медицинское образование является освоение профессиональной образовательной программы интернатуры. Подготовка в ней по специальности «судебно-медицинская экспертиза» в настоящее время не проводится, хотя в период с 2006 года по 2010 года она была на основании заявок местных органов государственного управления здравоохранения или соответствующих организаций здравоохранения при условии заключения трехсторонних договоров. Также для лиц с высшим медицинским образованием предусмотрено прохождение образовательных программ послевузовского обучения, а именно резидентуры, которая предполагает получение углубленного медицинского образования по клиническим специальностям. Освоение программы резидентуры является обязательным условием допуска к врачебной практике граждан по большинству клинических специальностей [6, 7].

В республике подготовка резидентов судебно-медицинских экспертов осуществляется на базе Медицинского университета «Астана» (МУА) и Государственного медицинского университета г. Семей (ГМУ г. Семей). О количестве подготовленных резидентов можно судить по таблице 1 за 5 лет места были выделены для 22 резидентов [8,9,10,11,12].

Таблица 1 - Государственный заказ по подготовке резидентов в 2011 - 2015гг

Наименование университета	годы				
	2011	2012	2013	2014	2015
МУА	2	1	-	3	3
ГМУ г. Семей.	-	-	-	9	4

В вышеуказанных медицинских университетах работают два доктора медицинских наук, диссертации которых были защищены по шифру «судебная медицина». Неизвестны точные данные о количестве кандидатов медицинских наук занятых научно-педагогической деятельностью, но известно, что в системе ЦСМ их 16.

Следующим пунктом требований к врачам в соответствии с законодательством является повышение квалификации по специальности «Судебно-медицинская экспертиза» [13]. С учетом отсутствия возможности прохождения интернатуры по судебно-медицинской экспертизе более обоснованным было бы наличие пункта о переподготовке по профилю для лиц, окончивших интернатуру по какой-либо другой клинической специальности до 2013г, что и допускается действующими нормативными актами [14,15].

Для специалистов – судебно-медицинских экспертов, имеющих немедицинские высшее образование требования более просты – это наличие высшего образования и прохождение цикла переподготовки по специальности.

Таким образом, наблюдается различный уровень требований для лиц с медицинским и немедицинским образованием, с более комфортными требованиями у специалистов-немедиков. Кроме того, эти отличия в последующем будут отражаться в уровне заработной платы у лиц фактически осуществляющих одинаковые обязанности и функции, притом лица, имеющие медицинское образование, будут иметь преимуществоблагодаря возможности прохождения квалификационного экзамена для получения категории [16,17].

Для фактической оценки состояния в сфере подготовки экспертных кадров изучены личные дела 38 работающих судебно-медицинских экспертов лабораторий Алматинского филиала ЦСМ за последние 5 лет. Анализ кадровой структуры крупнейшего филиала ЦСМ достаточно показательно иллюстрирует ситуацию в этой сфере. За последние 5 лет лишь один из них был принят на работу после окончания профильной интернатуры, нет ни одного окончившего профильную резидентуру по судебной медицине. 5 экспертов были приняты в штат филиала после прохождения циклов переподготовки, четверо из них – врачи-совместители. 1 судебно-медицинский эксперт химико-токсикологического отдела имеет степень магистра, 3 сотрудника имеют ученые степени кандидата медицинских наук, полученные до 2010 года. За последние пять лет в филиале не было подготовлено ни одного эксперта, имеющего ученую степень.

В период с 2011 по 2015 год 38 судебно-медицинскими экспертами пройдено 87 циклов переподготовки, повышения квалификации. Среднее количество пройденных циклов одним экспертом – 2,29; при средней продолжительности одного цикла – 238,6 часов.

Наибольшее число обучившихся отмечено в Казахском медицинском университете непрерывного образования (КазМУНО) – 56 (64,4%). По другим вузам данные отражены в рисунке 1.

Рисунок 1 - Пройденные циклы повышения квалификации сотрудниками лабораторий Алматинского филиала ЦСМ МЮ РК (2011-2015г.г.)

Таким образом, можно отметить значительное преобладание в структуре последипломного образования прохождения обучения в медицинских университетах г. Алматы, а также крайне малый процент обучившихся за рубежом.

Комплексный анализ системы подготовки экспертных кадров для лабораторных служб ЦСМ показал наличие как положительных, так и отрицательных сторон.

К положительным сторонам, как мы считаем, стоит отнести проводимое реформирование системы образования и науки, в рамках присоединения к Болонскому процессу, а значит и ко всей европейской системе образования. Другим безусловным плюсом стоит считать сохранение научно-педагогических кадров для подготовки судебно-медицинских кадров, а также наличие самой системы подготовки судебно-медицинских экспертов.

Негативными сторонами в системе подготовки кадров, по нашему мнению, является излишняя затянутость срока обучения. При полном прохождении программ бакалавриата, интернатуры и резидентуры он составляет 9 лет. Также отсутствие возможности прохождения переподготовки для лиц, получивших высшее медицинское образование после 2013г по другим специальностям. Данные два фактора в условиях текущего кадрового дефицита в ближайшей перспективе могут привести к еще большим трудностям при укомплектовании штатов лабораторных подразделений ЦСМ. Сохранение имеющихся научно-педагогических кадров отнесено к плюсам существующей системы подготовки экспертов, но в тоже самое время нельзя не отметить их недостаточность в целом по стране. Другой немаловажной проблемой стоит отметить отсутствие единой централизованной структуры, которой бы проводилась системная работа в сфере подготовки экспертных кадров. Также, по нашему мнению, в вопросе кадрового обеспечения негативным фактором стоит назвать подход к оплате труда экспертов, выполняющих одинаковые функции и обязанности в зависимости от пройденного медицинского, либо немедицинского образования.

Для решения выявленных проблем в изучаемом вопросе считаем необходимым:

- рассмотреть вопрос о пересмотре ряда норм законодательства в сфере подготовки судебно-медицинских кадров и оплаты их труда, в том числе с использованием опыта стран СНГ: Российской Федерации, Белоруссии;
- начать подготовку достаточного числа высококвалифицированных экспертных кадров для лабораторных служб ЦСМ, в том числе в странах ближнего и дальнего зарубежья. В вопросе подготовки кадров в Республике Казахстан следует рассмотреть вопрос об усилении сотрудничества с КазМУНО, расположенным в г. Алматы для охвата южных регионов Казахстана;
- создать научно-исследовательский институт на базе Алматинского филиала для решения вопросов подготовки экспертных и научных кадров, осуществления организационно-методической работы в сфере судебно-медицинской службы Казахстана. При этом в обязательном порядке рассмотреть вопрос об укреплении материально-технической базы, приведении ее в соответствие с требованиями учебных программ и государственных стандартов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Постановление правительства Республики Казахстан от 8 февраля 2005 года № 119 «О Концепции развития судебно-экспертной системы Республики Казахстан».
2. Постановление Правительства Республики Казахстан от 1 апреля 2014 года № 292 «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Государственной программы дальнейшей модернизации правоохранительной системы Республики Казахстан на 2014-2020 годы».
3. Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 7 апреля 2010 года № 238. «Об утверждении типовых штатов и штатных нормативов организаций здравоохранения».
4. Указ Президента Республики Казахстан от 7 декабря 2010 года № 1118 «Об утверждении Государственной программы развития образования Республики Казахстан на 2011 - 2020 годы».
5. Закон Республики Казахстан от 27 июля 2007 года № 319-III «Об образовании».
6. Приказ министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 января 2008 года № 27 «Об утверждении перечней клинических специальностей подготовки в интернатуре и резидентуре».
7. Приказ министра здравоохранения Республики Казахстан от 8 ноября 2006 года № 523 «Об утверждении Положения об интернатуре».
8. Приказ и.о. министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 августа 2011 года № 530 «О размещении государственного образовательного заказа на подготовку специалистов с послевузовским образованием в области здравоохранения, финансируемых из республиканского бюджета, на 2011/2012 учебный год».
9. Приказ и.о. министра здравоохранения Республики Казахстан от 10 сентября 2012 года № 621 «О размещении государственного образовательного заказа на подготовку специалистов с послевузовским образованием в области здравоохранения, финансируемых из республиканского бюджета, на 2012/2013 учебный год».
10. Приказ министра здравоохранения Республики Казахстан от 23 сентября 2013 года № 550 «О размещении государственного образовательного заказа на подготовку специалистов с послевузовским образованием в области здравоохранения, финансируемых из республиканского бюджета, на 2013-2014 учебный год».
11. Приказ министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 ноября 2014 года № 266 «О размещении государственного образовательного заказа на подготовку кадров по медицинским и фармацевтическим специальностям с послевузовским образованием на 2014-2015 учебный год».
12. Приказ министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 2 октября 2015 года № 776 «О размещении государственного образовательного заказа на подготовку кадров по медицинским и фармацевтическим специальностям с послевузовским образованием на 2015-2016 учебный год».

13. Приказ и.о. министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 ноября 2009 года № 791 «Об утверждении Квалификационных характеристик должностей работников здравоохранения».
14. Приказ и.о. министра здравоохранения Республики Казахстан от 11 ноября 2009 года № 691 «Об утверждении Правил повышения квалификации и переподготовки медицинских и фармацевтических кадров и квалификационных требований к организациям, реализующим программы дополнительного медицинского и фармацевтического образования».
15. Приказ министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 28 августа 2015 года № 693 «Об утверждении Правил проведения сертификации специалистов в области здравоохранения».
16. Приказ министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 29 июня 2015 года № 531 «Об утверждении Правил выдачи и отзыва свидетельства о присвоении квалификационной категории для специалистов в области здравоохранения, за исключением специалистов в сфере санитарно-эпидемиологического благополучия населения».
17. Приказ министра юстиции Республики Казахстан от 24 декабря 2015 года № 641 «Об утверждении Реестра должностей гражданских служащих Министерства юстиции Республики Казахстан».

REFERENCES

1. The decree of the Government of the Republic of Kazakhstan of 8 February 2005 no 119 "On the Concept of development of the forensic system of the Republic of Kazakhstan".
2. The decree of the Government of the Republic of Kazakhstan from April 1, 2014 № 292 "On approval of the Plan of measures on realization of State program on further modernization of law enforcement system of Kazakhstan for 2014-2020".
3. The order of the Minister of health of the Republic of Kazakhstan dated April 7, 2010 № 238. "On approval of model States and staffing standards of health organizations".
4. The decree of the President of the Republic of Kazakhstan dated December 7, 2010 № 1118 "On approval of the State program of education development of the Republic of Kazakhstan for 2011 - 2020 years".
5. The law of the Republic of Kazakhstan dated 27 July 2007 No. 319-III "On education".
6. The order of the Minister of health of the Republic of Kazakhstan dated 30 January 2008, N 27 "On approval of lists with clinical specialties of training in internship & residency".
7. The order of the Minister of health of the Republic of Kazakhstan dated November 8, 2006 № 523 "On approval of the regulation about internship".
8. Order acting Minister of health of the Republic of Kazakhstan from August 12, 2011 № 530 "On placement of state educational order for training specialists with postgraduate education in the field of health care financed from the Republican budget, in 2011/2012 academic year".
9. Order acting Minister of health of the Republic of Kazakhstan from September 10, 2012 № 621 "On placement of state educational order for training specialists with postgraduate education in the field of health care financed from the Republican budget for 2012/2013 academic year."
10. The order of the Minister of health of the Republic of Kazakhstan from September 23, 2013 № 550 "On placement of state educational order for training specialists with postgraduate education in the field of health care financed from the Republican budget for the 2013-2014 academic year."
11. The order of the Minister of health and social development of the Republic of Kazakhstan from November 25, 2014 No. 266 "On placement of state educational order for training of medical and pharmaceutical specialties with postgraduate education for 2014-2015 academic year".
12. The order of the Minister of health and social development of the Republic of Kazakhstan from October 2, 2015, No. 776 "On placement of state educational order for training of medical and pharmaceutical specialties with postgraduate education for the 2015-2016 academic year."
13. Order acting Minister of health of the Republic of Kazakhstan of 26 November 2009 No. 791 "On approval of Qualifying characteristics of posts of workers of public health services".
14. Order acting Minister of health of the Republic of Kazakhstan dated 11 November 2009 No. 691 "On approval of Rules of improvement of qualification and retraining of medical and pharmaceutical personnel and qualification requirements for organizations implementing programs of additional medical and pharmaceutical education".
15. The order of the Minister of health and social development of the Republic of Kazakhstan from August 28, 2015, № 693 "About approval of rules of carrying out certification of specialists in the field of health".
16. The order of the Minister of health and social development of the Republic of Kazakhstan from June 29, 2015 No. 531. "On approval of Rules of issuance and withdrawal of a certificate on assignment of qualifying categories to experts in the field of health, with the exception of specialists in the sphere of sanitary and epidemiological welfare of the population".
17. The order of the Minister of justice of the Republic of Kazakhstan dated December 24, 2015 No. 641 "On approval of the register of positions of civil servants of the Ministry of justice of the Republic of Kazakhstan".

ТҮЙІНДЕМЕ

СОТ МЕДИЦИНАЛЫҚ ОРТАЛЫҒЫ АЛМАТЫ ФИЛИАЛЫНЫҢ ЗЕРТХАНАЛЫҚ БӨЛІМШЕЛЕРІН МАМАНДАРМЕН ҚАМТАМСЫЗ ЕТУДІҢ ӨЗЕКТІ МӘСЕЛЕЛЕРІ

Р.М. Хасанов , А.А. Джардемов , Д.Ш.. Уразбаева , Г.А.Тусупбекова
«Сот медицинасы орталығы» ҚР ӘМ Алматы филиалы
Алматы, Қазақстан

Қазақстан Республикасының заңнамаларындағы Сот медициналық орталықтарындағы зертханалар үшін сарапшы мамандарды дайындау мәселелеріне талдау жүргізілді. Осы саланың заңнамамен реттелуі мәселесінің оңтайлы және теріс жақтары бекітілді. Зертханалық бөлімшелерді мамандармен қамтамасыз етудің өзекті мәселелері ҚР ӘМ Сот медицинасы орталығы РМҚК Алматы филиалының мысалында берілген. Айқындалған мәселелерді шешудің негізгі жолдары ұсынылды.

Түйін сөздер: *сот-медициналық сарапшылары, сот медициналық орталығының лабораториялары подготовка судебно-медицинских экспертов, лаборатории Центра судебной медицины.*

SUMMARY

PROBLEMATIC ISSUES OF STAFFING OF THE LABORATORY DIVISIONS OF THE ALMATY BRANCH OF THE CENTRE OF FORENSIC MEDICINE

R.M. Khasanov, A.A. Dzhardemov, D.CH. Urazbayeva, G.A. Tusupbekova
Almaty branch of "Center of Forensic Medicine " MJ RK
Almaty, Kazakhstan

Analysis of the legislation of the Republic of Kazakhstan in the issues of training of expert personnel for laboratory services Center for forensic medicine. The positive and negative sides in the issues of legislative regulation of this sphere. On the example of Almaty branch of state enterprise "Centre of forensic medicine of the Ministry of justice of RK" shows the problems of personnel provision of laboratory units. Proposed main solutions to the identified problems.

Key words: *training for forensic experts, laboratory Centre of forensic medicine.*

УДК 340.66

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПРЕИМУЩЕСТВА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА "SERATEC HEM DIRECT" С ЦЕЛЬЮ УСТАНОВЛЕНИЯ ГЕМОГЛОБИНА ЧЕЛОВЕКА

Н.П. Данилова
Алматинский филиал РГКП ЦСМ МЮ РК
Казахстан, Алматы

АННОТАЦИЯ

Применения тестов «Seratec Hem Direct» в экспертной практике биологического отделения АФ ЦСМ подтверждает его высокую эффективность в силу строгой специфичности и высокой чувствительности, значительно повышаются экспертные возможности при поисках крови.

Ключевые слова: тест «Seratec Hem Direct», гемоглобин, тонкослойная хроматография.

В уголовных преступлениях, особенно против жизни и здоровья граждан (убийства, половые преступления и др.), возникает необходимость проведения судебно-медицинских экспертиз по исследованию вещественных доказательств, на которых имеются следы различного происхождения. В связи с этим, значительную часть работы экспертов - биологов составляют экспертизы, связанные с изучением крови.

Наиболее распространенным методом установления наличия крови является метод тонкослойной хроматографии, который примерно в 1/5 общего объема исследований имеет отрицательный результат. Основные трудности возникают при установлении наличия крови и её видовой принадлежности при работе со старыми следами, загрязненными объектами, следами, подвергшимся уничтожению, микрообъектами и т.д. Установление видовой принадлежности проводится реакцией кольцепреципитации с затратой большего количества времени и с минимальной эффективностью [1]. Поэтому, весьма актуальным является использование тест - кассеты SERATEC Hem Direct. Научные данные подтверждают особую пригодность иммунотестов для подтверждения очень старых пятен крови (от 2-х до 31-летней давности пятен крови на одежде), сухих пятен крови и мышечной ткани, в течение одного месяца хранившихся в разных условиях и т.д.[2].

Поэтому, в практическую работу отделения Алматинского филиала Центра Судебной медицины (АФ ЦСМ) внедрен новый доказательный метод установления наличия крови и её видовой принадлежности с применением тест - кассеты SERATEC Hem Direct. Первоначально он был разработан для подтверждения наличия крови в стуле при ранней диагностике кишечного рака. В данном варианте тест применяется для подтверждения наличия следов гемоглобина человека при проведении судебно-биологических экспертиз, а также как экспресс-метод на месте происшествия. В основе его лежит иммунохимическая реакция. Активными компонентами теста являются 2 моноклональных мышиных, античеловеческих гемоглобиновых антитела. Механизм работы теста основан на образовании комплекса антитело-антиген-антитело на мембранах тестовых полосок. Образующиеся микроструктуры из меченных антител и антигенов движутся по адсорбенту к иммобилизированным моноклональным антителам. В результате их взаимодействия образуется окрашенный комплекс в виде красной линии в определенной части окна тест - пластинки, причем время оценки результата - не более 10 минут [3].

При работе со свежими пробами с помощью палочки, прикрепленной к голубой крышке, берут небольшое количество пробного материала и помещают в пластиковую пробирку, основательно взбалтывают, добиваясь экстрагирования/частичного растворения пробного материала в растворе. Плохо растворимые кровяные пятна следует экстрагировать в лабораторных условиях. Для этого буферный раствор помещают в другую емкость, добавляют пробный материал и подвергают вибрированию на протяжении двух часов при комнатной температуре. Возможна использование других буферных систем с нейтральным pH, но не применяют воду и избегают попадания моющих средств.

Перед проведением теста кассету вынимают из защитной упаковки непосредственно перед проведением теста, три капли пробы добавляют в округлое углубление. Если экстракция проведена в пластиковой пробирке, удаляют конический затвор в нижней части пробирки, надламывают пластмассовую печать легким поворачивающим движением. Держа пробирку в вертикальном положении, до-

бавляют пробу в углубление, слегка надавливая на стенки пробирки. С этого момента начинается отсчет времени, оставшаяся жидкость сохраняется для дальнейших исследований. Учет результатов производится 5 минут, за это время в окне результата появляются одна и две красные полосы. Отрицательные тесты подтверждаются после 10 минут ожидания.

Учет результатов производится при обязательном наличии одной полосы в области контроля (С): если присутствует только эта полоса - отрицательный результат, если появилась еще и полоса в области результата теста (Т) - положительный результат [3,4].

Экспертами судебно-биологического отделения тест - кассеты SERATEC Hem Direct применялись прежде всего при установлении наличия крови человека на орудиях преступления (ножах, топорах и т.д.), обгоревших останках одежды потерпевших, со следами, подвергшимся уничтожению и воздействию различных факторов (гниения, температуры, моющих средств и т.д.), а также при исследовании следов крови незначительных размеров (микроследов) и т. д.

Хотелось бы привести несколько примеров из личной практики:

1. В одном из скверов населенного пункта обнаружен труп мужчины с множественными колото-резанными ранениями. После смерти прошло несколько дней на труп воздействовали неблагоприятные климатические условия, произошло значительное гниение трупа. Поэтому на экспертизу следователем были доставлены истлевшие камуфляжные брюки убитого. Методом тонкослойной хроматографии на силуфоловой пластинке был получен отрицательный результат. Однако, проведенное исследование с помощью тест - кассеты SERATEC Hem Direct выявило гемоглобин - кровь человека и в дальнейшем был выявлен групповой антиген, совпадающий с группой крови потерпевшего. Экспертиза была успешно проведена в максимально сжатые сроки;

2. Ножом были нанесены множественные ранения потерпевшему, позднее у подозреваемого был обнаружен и изъят складной нож, при осмотре которого следов, подозрительных на кровь не было обнаружено. В пробном материале (смыве с клинка и лезвия ножа) с помощью тест - кассеты SERATEC Hem Direct обнаружена кровь человека и выявлен антиген, совпадающий с группой крови убитого.

Таким образом, собственный многолетний опыт работы позволил отметить ряд преимуществ метода:

1. Возможность одномоментного установления наличия и вида крови, при значительной экономии времени, денежных средств и материала для дальнейшего исследования;

2. Простота в исполнении и наглядность в оценке результатов;

3. Высокая активность (тест способен определить гемоглобин (Hb в концентрации от 40ng/ml до 500μg/ml) и четкая специфичность (не проявляет перекрестной реакционной способности с гемоглобином: собаки, кролика, кошки, быка, домашней свиньи, дикого кабана, коня, курицы и др.)

4. Возможность архивирования - приложение в качестве иллюстративного материала фотографий полученных результатов. Это важно, так как с течением времени, при отрицательном первоначальном результате, наравне с полосой контроля появляется полоса, свидетельствующая о положительном результате (опыт хранения в архиве тестов с отрицательным результатом);

5. Использование теста «Hem Direct» при отрицательном результате исследования на наличие крови с применением метода тонкослойной хроматографии, когда такой результат может быть обусловлен влиянием на пятна различных физических и химических факторов.

Для получения достоверных результатов необходимо соблюдение следующих правил:

1. Четкое соблюдение инструкции по применению теста «Hem Direct»;

2. Соблюдение температурного режима (снижение температуры снижает чувствительность. Установлено, что при температуре 80С чувствительность теста составляет около 200 нг/мл) [4]. Таким образом, тест-кассета и исследуемая проба должны быть приведены к комнатной температуре;

3. Слишком высокая концентрация гемоглобина приводит к так называемому "эффекту высокой дозы" (High Dose Hook Effect) и, следовательно, к неверным результатам теста. Чтобы исключить подобный эффект, следует развести пробу до исчезновения вызываемой гемоглобином окраски. По этой же причине необходимо разводить пробы свежих пятен крови, имеющих высокую концентрацию гемоглобина.

4. Экстрагировать пятна в зависимости от их характера (старые или свежие) и использовать для экстрагирования прилагающийся буферный раствор с нейтральным pH. Так как снижение и увеличение показателей pH приводит к ложноположительным результатам или к снижению чувствительности и (или) не функционированию теста [5].

Таким образом, опыт применения тестов «Hem Direct» в экспертной практике биологического отделения АФ ЦСМ подтверждает его высокую эффективность в силу строгой специфичности и высокой чувствительности, значительно повышаются экспертные возможности при поисках крови, установлению её видовой принадлежности, особенно при исследовании старых и замытых следов, а также при работе с микрообъектами биологического происхождения со значительной экономией количества исследуемого материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Панина Т.Г., Игнатова Т.В. «Избранные вопросы судебно-медицинской экспертизы», г. Хабаровск 2010г. № 11 стр. 133-135;
2. Литература Amanda Misencik and Dale L. Laux: Validation Study of the Seratec HemDirect Hemoglobin Assay for the Forensic Identification of Human Blood. Midwestern Association of Forensic Science, Newsletter Spring 2007, p. 25 et seq.;
3. Информация HemDirectAimtech.ru/catalog/53;
4. Инструкция по применению теста SERATEC «HemDirect»;
5. Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н Михайловой Н.Н. «Установление наличия крови человека и простатоспецифического антигена в следах на вещественных доказательствах иммунохроматографическим методом», Москва, 2012г.

REFERENCES

1. Panina T. G., Ignatova T. V. "Selected problems of forensic medical examination", Khabarovsk, 2010. No. 11, p. 133-135;
2. Literature 1Amanda Misencik and Dale L. Laux: Validation Study of the Seratec HemDirect Hemoglobin Assay for the Forensic Identification of Human Blood. Midwestern Association of Forensic Science, Newsletter Spring 2007, p. 25 et seq.;
3. Information HemDirectAimtech.ru/catalog/53;
4. Instructions for use of the test SERATEC "HemDirect";
5. The dissertation on competition of a scientific degree K. M. N., Mikhailova N. N. "Establishing the presence of human blood and detection of prostate-specific antigen in the marks on the exhibits immunochromatographic method", Moscow, 2012.

ТҮЙІНДЕМЕ

АДАМДАРДЫҢ ГЕМОГЛОБИНДЕРІН АНЫҚТАУ МАҚСАТЫНДА "SERATEC HEM DIRECT" ТЕСТЕРІН ҚОЛДАНУДЫҢ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ МЕН ТИІМДІЛІГІ

Н.П. Данилова
СМО РМҚК Алматы филиалы, ҚР ӘДІЛЕТМИНІ
Қазақстан, Алматы

«Seratec Hem Direct» тестерін СМО АФ биологиялық бөлімінде сараптық тәжірибеде қолдануда, оның қатаң арнайлығына қарамастан өте тиімділігі және жоғары сезімталдығы қанды іздестірудегі сараптық мүмкіндіктерді арттыратындығы бекітілді.

Түйін сөздер: *«Seratec Hem Direct» тесті, гемоглобин, жұқа қабатты хроматография.*

SUMMARY

EFFECTIVENESS, ADVANTAGES AND FEATURES OF APPLICATION OF THE TEST "HEM SERATEC DIRECT" FOR ESTABLISHING OF HUMAN HEMOGLOBIN

N.P. Danilova
Almaty Branch State Enterprise CSM MJ RK
Kazakhstan, Almaty

Application tests "Hem Direct" in expert practice biological Department AF UCM confirms its high efficiency due to strict specificity and high sensitivity, greatly increased expertise in search of blood.

Keywords: *test of "Seratec Hem Direct", hemoglobin, thin-layer chromatography.*

Қазақстан Репродуктивті Медицины Ассоциациясы

Казахстанская Ассоциация Репродуктивной Медицины

VIII МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС КАРМ

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ. ВРТ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

4-5 НОЯБРЯ
АЛМАТЫ 2016
БК ALMATY TOWERS

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНГРЕССА:

- Бесплодие. Современные принципы диагностики и лечения
- Организационные аспекты развития вспомогательных репродуктивных технологий. Государственная поддержка
- Беременность и роды. Состояние детей после ВРТ. Безопасное материнство
- Андрология. Диагностика и лечение мужского бесплодия, роль ВРТ
- Преимплантационная генетическая диагностика
- Криоконсервация и хранение репродуктивного материала. Донорство гамет и эмбрионов. Суррогатное материнство
- Репродуктивная эндокринология. Подготовка к программам ВРТ
- Эндовидеохирургия в репродуктологии

Организатор: КАРМ

Конгресс-оператор: MedMedia Казахстан Издательство

Информационные партнеры: Репродуктивная медицина; Лабораторная медицина; Медицинские аспекты здоровья женщины

+7 727 250 00 11, +7 776 250 05 58 | reklama@medexpert.kz | www.karm.kz | www.medmedia.kz

Labtronic®

+7 (727) 341 00 50 | www.labtronic.kz

Автоматический гематологический анализатор SweLab Alfa_AutoSampler

Автоматический биохимический анализатор DRG:HYBRID XL

Автоматический 4-х канальный КОАГУЛОМЕТР AC-4

Автоматический биохимический анализатор RESPONS 920

3 ГОДА ГАРАНТИИ