



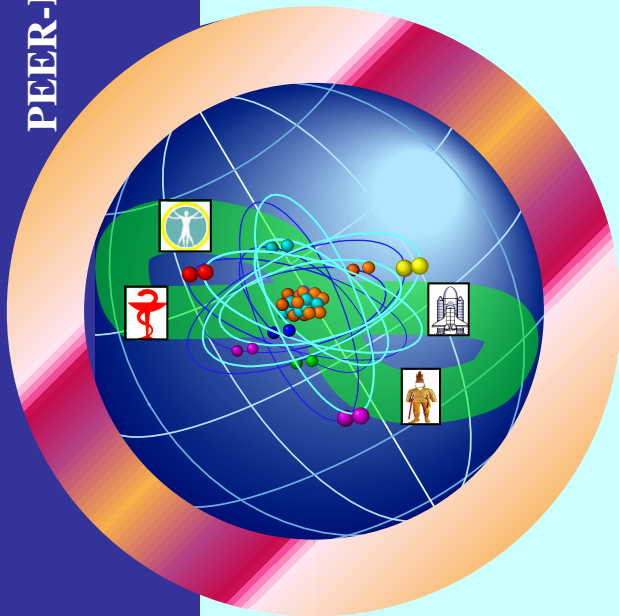
ISSN 2410 - 4280

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Science & Healthcare

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

ҒЫЛЫМ МЕН
Денсаулық Сақтау
Наука и
Здравоохранение



5, 2016

Министерство здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан

Учредитель:
Государственный медицинский
университет города Семей
Основан в 1999 году.

Журнал зарегистрирован в
Министерстве по инвестициям и
развитию Республики Казахстан
Комитете связи, информатизации и
информации № 15475-Ж.

Входит в перечень научных
изданий, рекомендуемых Комите-
том по контролю в сфере
образования и науки МОиН
Республики Казахстан для
публикации основных результатов
научной деятельности (Приказ
№1033 от 05.07.2013г.)

Включен в Ulrich's Periodicals
Directory, Global Health, CAB
Abstracts, InfoBase Index,
Directory of Research Journals
Indexing, Российский индекс
научного цитирования (РИНЦ),
E-library.ru, Cyberleninka.ru, ISI
(International society of Indexing),
NSD (Norwegian register for
scientific journals)

Подписной индекс 74611

в каталоге «Казпочта»

Цена свободная

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Адрес редакции:

071400, г. Семей

ул. Абая Кунанбаева, 103

контактный телефон:

(7222) 56-42-09 (вн. № 1054)

факс: (7222) 56-97-55

Выпускающий редактор:

Э.Ф. Сапаргалиева

Переводчики:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Перепечатка текстов без разрешения
журнала запрещена. При цитировании
материалов ссылка на журнал
обязательна.

Отпечатано в типографии

Государственного медицинского
университета города Семей

Подписано в печать: 31.10.2016г.

Формат 60x90/8.

Печать цифровая. Усл.п.л 20,8.

Тираж 500 экз., зак.128

ISSN 2410 - 4280

НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

5, 2016

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Главный редактор:

доктор медицинских наук, профессор

Т.К. Рахыпбеков

Зам. главного редактора:

кандидат медицинских наук,

А.А. Дюсупов

Международный редактор:

доктор медицины, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Россия)

Редакционный совет:

Р. Андерссон (Швеция), Ж.А. Арзыкулов (Казахстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Индия),

К. Даунинг (Гонконг), Ж.Ш. Жумадилов (Казахстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Япония),

А. Калининченко (Россия), М.К. Кульжанов (Казахстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (США), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (США), А. Марк (Великобритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Южная Африка), С. Саймон (США),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Япония),

М.К. Телеуов (Казахстан), М. Хоши (Япония),

А. Цыб (Россия), Н.Ж. Чайжунусова (Казахстан)

Т.Ш. Шарманов (Казахстан), С. Ямашита (Япония)

Редакционная коллегия:

К.К. Джаксылыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

The ministry of healthcare
and social development
of the Republic of Kazakhstan

Publisher:
Semey State Medical University
Established in 1999

Journal is registered in Ministry for investment and development of the Republic of Kazakhstan communication, informatization and information committee on 20 July 2015. Certificate of registration of a periodical printed publication № 15475-Ж.

The journal is included in the list of scientific publications recommended by Committee for control of Education and Science of Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan for publishing basic results of scientific activity (**Order from 05.07.2013 №1033**)

The journal is indexed in **Ulrich's Periodicals Directory, Global Health, CAB Abstracts, InfoBase Index, Directory of Research Journals Indexing, Russian Science Citation Index, Scientific electronic library E-library.ru, Cyberleninka.ru, ISI (International society of Indexing), NSD (Norwegian register for scientific journals)**

Subscription index in catalogue of "Kazpost" 74611

Open price.

Website <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Address of editor office and publisher:

071400, Semey, Abay st. 103,
Tel. (7222) 56-42-09 (in1054)
Fax: (7222) 56-97-55

Publishing editor:

E.F. Sapargaliyeva

Translators:

S.A. Zhaukenova,
N.A. Shumskiy

Reprint of text without journal permission is forbidden.

In case of citation of materials a link on the journal is required.

Printed by printing office of Semey State medical university

Signed in press on 31 Oktober, 2016

Format 60x90/8, 20,8. Digital printing.

Circulation 500 copies, ord. 126

ISSN 2410 - 4280

SCIENCE & HEALTHCARE

PEER-REVIEWED MEDICAL JOURNAL

5, 2016

«Science & Healthcare» is a peer-reviewed multidisciplinary journal, which publishes original articles, literature reviews, clinical case, short communications and conference reports covering all areas of clinical medicine and public health. The primary audience of the journal includes biomedical scientific community, practicing physicians, doctoral- and master - students in the fields of medicine and public health.

Chief editor:

Doctor of medical science, professor

T.K. Rakhypbekov

Deputy Editor in Chief:

Candidate of medical science

A.A. Dyussupov

International editor:

MD, MPhil, Dr.med., professor

A.M. Grijibovski (Norway / Russia)

Editorial board:

R. Andersson (Sweden), Z.A. Arzykulov (Kazakhstan),
S. Vitcraft (USA), P. Gupta (India), K. Downing (Hong Kong),
Z.S. Zhumadilov (Kazakhstan), A. Zel (Hungary),
T. Ikeda (Japan), A. Kalinichenko (Russia),
M.K. Kulzhanov (Kazakhstan), I. Lampl (Israel),
C. Land (USA), V. Lesovoi (Ukraine), R. Letfullin (USA),
A. Mark (Great Britain), Y. Meszarosh (Hungary),
M. Mittelman (Israel), K. Peltser (South Africa),
S. Saimon (USA), Y. Slezak (Slovakia),
N. Takamura (Japan), M.K. Teleuov (Kazakhstan),
M. Hoshi (Japan), A. Tsyb (Russia),
N.Zh. Chayzhunussova (Kazakhstan),
T.Sh. Sharmanov (Kazakhstan), S. Yamashita (Japan)

Editorial staff:

K.K. Dzhaksalykova (Semey), M.Zh. Espenbetova (Semey),
G.A. Zhuaspaeva (Semey), R.L. Ivanova (Semey),
L.K. Karazhanova (Semey), M.R. Madieva ((Semey),
Z.A. Manambaeva (Semey), T.K. Raisov (Almaty),
N.R. Rakhmetov (Almaty), T.N. Khaibullin (Semey),
N.K. Shaimardanov (Semey),

Қазақстан Республикасы
денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Құрылтайшы:

Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университеті
1999 негізі салынды

Журнал Қазақстан Республикасының
инвестициялар және даму министр-
лігі байланыс, ақпараттандыру және
ақпарат комитеті 2015 ж. 20 шілде
тіркелген. Мерзімді баспасөз
басылымын есепке қою туралы
күелігі № 15475-Ж

Журнал ғылыми қызметтің негізгі
нәтижелерін жариялау үшін
Қазақстан Республикасының БҒМ
білім және ғылым саласындағы
бақылау бойынша Комитетімен
ұсынылған ғылыми басылымдар
Тізімдемесіне кіреді (Бұйрық
№1033 05.07.2013ж.)

Ulrich's Periodicals Directory,
Global Health, CAB Abstracts,
InfoBase Index, Directory of
Research Journals Indexing,
Ғылыми дәйектеу Ресейлік
индекс (РИНЦ), E-library.ru. -
Ғылыми электронды кітапханаға,
Cyberleninka.ru, ISI (International
society of Indexing), NSD
(Norwegian register for scientific
journals) енгізілді.

Каталогтағы жазылу индексі
«Казпочта» 74611

Бағасы еркін

Сайт <http://journal.ssmu.kz>

e-mail: selnura@mail.ru

Баспаның және баспагердің мекен-
жайы:

071400, Семей қаласы,

Абай көш., 103.

тел. (87222) 56-42-09 (ішкі 1054);

факс: (7222) 56-97-55

Баспа редакторы:

Э.Ф. Сапарғалиева

Аудармашылар:

С.А. Жаукенова,

Н.А. Шумский

Журналдың рұқсатынсыз мәтіндерді
қайта басуға тиым салынады.

Материалдарды дәйектеу кезінде
журналға сілтеме жасау міндетті.

Семей қаласының Мемлекеттік
медицина университетінің
баспаханасында басылған

Баспаға қол қойылды 31.10.2016.

Формат 60x90/8. Баспа сандық.

Шартты-баспа парағы 20,8

Таралуы 500 дана. Зак.127

ISSN 2410 - 4280

ҒЫЛЫМ ЖӘНЕ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ

РЕЦЕНЗИЯЛАНАТЫН МЕДИЦИНАЛЫҚ
ҒЫЛЫМИ-ПРАКТИКАЛЫҚ ЖУРНАЛ

5, 2016

«Ғылым және денсаулық сақтау» журналы -
рецензияланатын пәнаралық ғылыми-практикалық
журнал, клиникалық медицина мен қоғамдық
денсаулықпен байланысты бірегей зерттеулер
нәтижелерін, әдеби шолуларды, кең шеңберлі сұрақтар
бойынша конференциялар туралы қысқа мәлімдемелер
мен есептерді жариялайды. Биомедициналық ғылыми
қоғамдастық, тәжірибелік дәрігерлер, медицина мен
қоғамдық денсаулық саласындағы докторанттар мен
магистранттар журналдың негізгі оқырман аудиториясы
болып табылады.

Бас редактор:

медицина ғылымдарының докторы, профессор

Т.К. Рахыпбеков

Бас редактордың орынбасары:

медицина ғылымдарының кандидаты

А.А. Дюсупов

Халықаралық редакторы:

MD, MPhil, Dr.med, профессор

А.М. Гржибовский (Норвегия / Ресей)

Редакциялық кеңес:

Р. Андерссон (Швеция), Ж. А. Арзыкулов (Қазақстан),

С. Виткрафт (США), П. Гупта (Үндістан),

К. Даунинг (Гонконг), Ж. Ш. Жумадилов (Қазақстан),

А. Зел (Венгрия), Т. Икеда (Жапония),

А. Калининченко (Ресей), М.К. Кульжанов (Қазақстан),

И. Лампл (Израиль), Ч. Ланд (АҚШ), В. Лесовой (Украина),

Р. Летфуллин (АҚШ), А. Марк (Ұлыбритания),

Ю. Месарош (Венгрия), М. Миттельман (Израиль),

К. Пельтцер (Солтүстік Африка), С. Саймон (АҚШ),

Я. Слезак (Словакия), Н. Такамура (Жапония),

М.К. Телеуов (Қазақстан), М. Хоши (Жапония),

А. Цыб (Ресей), Н.Ж. Чайжунусова (Қазақстан),

Т.Ш. Шарманов (Қазақстан), С. Ямашита (Жапония)

Редакциялық алқа:

К.К. Джаксалыкова (Семей), М.Ж. Еспенбетова (Семей),

Г.А. Жуаспаева (Семей), Р.Л. Иванова (Семей),

Л.К. Каражанова (Семей), М.Р. Мадиева (Семей),

З.А. Манамбаева (Семей), Т.К. Раисов (Алматы),

Н.Р. Рахметов (Алматы), Т.Н. Хайбуллин (Семей),

Н.К. Шаймарданов (Семей)

Содержание	Table Of Contents
Методология научных исследований Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии	Research methodology Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analysis of quantitative data in two non-independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests
Оригинальные исследования Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома	Original articles Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Kairov U.Ye., Rakhimova S.Ye., Akhmetova A.Zh., Yerezhepov D.A., Molkenov A.B., Abilova Zh.M., Zhumadilov Zh.Sh. Determination of genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes in kazakh population to study interaction of genetic variants and metabolome
Ахметова А.Ж., Абилова Ж.М., Бекбосынова М.С., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Акильжанова А.Р. Разработка HaloPlex панели и подготовка ДНК-библиотек для таргетного секвенирования сердечных аритмий	43-52 Akhmetova A., Abilova Zh., Bekbosynova M., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Akilzhanova A. Development of HaloPlex panel and preparation of DNA libraries for targeted sequencing of cardiac arrhythmias
Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Жалбинова М.Р., Абилова Ж.М., Жуков Ю.В., Омаров М.Х., Акильжанова А.Р. РНК секвенирование при плоскоклеточном раке пищевода: от забора биоматериала до секвенирования на HiSeq2000	53-63 Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhepov D.A., Molkenov A.B., Zhalbinova M.R., Abilmazhinova A.T., Zhukov Y.V., Omarov M.Kh., Akilzhanova A.R. RNA sequencing of squamous esophageal cancer: from the collection of the biomaterial until sequencing on HiSeq2000
Ковальчук В.В., Аманова Э.О., Гусев А.О., Галкин А.С., Хайбуллин Т.Н. Психотерапевтическая реабилитация и нормализация психоэмоционального и функционального состояния пациентов с болевыми синдромами при органических поражениях головного мозга	64-79 Kovalchuk V.V., Amanova E.O., Gusev A.O., Galkin A.S., Khaibullin T.N. Psychotherapeutic rehabilitation and normalization of psychoemotional and functional condition of patients with pain syndromes in brain organic lesions
Касым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р. Влияние эритроцитарных изоантигенов на развитие цирроза печени	80-89 Kassym L., Zhumadilova Z.K., Barkibayeva N.R. Impact of erythrocytes' antigens on development of liver cirrhosis
Булешов М.А., Тажибаева К.Н., Булешова А.М., Гржибовский А.М., Жанабаев Н.С. Причины отказа пациентов с подозрением на злокачественные новообразования от дальнейшего медицинского обследования, по мнению участковых врачей Южно-Казахстанской области	90-100 Buleshov M.A., Tazhibayeva K.N., Buleshova A.M., Grijbovski A.M., Zhanabayev N.S. Causes of refusing medical examination by patients with suspected cancer as perceived by primary care physicians in South Kazakhstan region
Мадиева М.Р., Абылгазиева А.Ж., Рымбаева Т.Х. Сочетание врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани у детей города Семей	101-110 Madiyeva M.R., Abylgazinova A.Zh., Rymbayeva T.H. Combinations of congenital heart diseases and a connective tissue dysplasia among children of Semey
Байбусинова А.Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. Отношение родителей города Семей к вакцинопрофилактике: одномоментное поперечное исследование	111-120 Baibussinova A.Zh., Mussakhanova A.K., Shalgumbayeva G.M. Parents' attitudes to vaccination in Semey city: a cross-sectional study
Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности	121-130 Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of russian nationality
Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Стратификация риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST	131-141 Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. Stratifying the risk of adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction with ST-segment elevation
Турлыбекова К.Д., Рахыпбеков Т.К., Котляр А.А., Хисметова З.А., Глушкова Н.Е. Анализ распространенности малоподвижного образа жизни среди подростков Восточно-Казахстанской области	142-149 Turlybekova K.D., Rakhypbekov T.K., Kotlyar A.A., Khismetova Z.A., Glushkova N.E. Analysis of the prevalence of low physical activity among adolescents of the East Kazakhstan region
Обзор литературы Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. Иммуногистохимические исследования в диагностике колоректального рака и роль маркера пролиферации Ki-67	Reviews Zhabagin K.T., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Manambaeva Z.A., Zhummykbaeva N.K., Keremkhanuly N., Tuleutaev M.E., Salykbaeva K.S., Seliverstova A.A., Elemesova Zh.N. Immunohistochemistry in diagnostics of colorectal cancer and the role of proliferation marker Ki-67

Получена: 10 сентября 2016 / Принята: 11 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 614.2 + 303.4

СРАВНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ ТРЕХ И БОЛЕЕ ПАРНЫХ ВЫБОРОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ STATISTICA И SPSS: ПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ И НЕПАРАМЕТРИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Андрей М. Гржибовский¹⁻⁴, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,

Сергей В. Иванов⁵, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Мария А. Горбатова², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

¹ Национальный Институт Общественного Здоровья, г. Осло, Норвегия;

² Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

³ Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁴ Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия;

⁵ Северо-Западный Государственный Медицинский Университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

В настоящей работе представлены общие сведения об использовании дисперсионного анализа повторных измерений и непараметрического критерия Фридмана для сравнения количественных признаков трех и более связанных выборок. Описан алгоритм анализа данных с использованием программного обеспечения Statistica 10 и SPSS 20 и представлена интерпретация результатов расчетов. Настоящая статья призвана дать общие сведения об использовании дисперсионного анализа повторных измерений, критерия Фридмана и проведении апостериорных сравнений групп, и не заменяет прочтения специализированной литературы по статистике и клинической эпидемиологии.

Ключевые слова: *Statistica, SPSS, дисперсионный анализ повторных измерений, критерий Фридмана, апостериорные сравнения, парные выборки.*

Abstract

ANALYSIS OF QUANTITATIVE DATA IN TWO NON-INDEPENDENT GROUPS USING STATISTICA AND SPSS SOFTWARE: PARAMETRIC AND NON-PARAMETRIC TESTS

Andrej M. Grjibovski¹⁻⁴, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,

Sergej V. Ivanov⁵, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Maria A. Gorbatova², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

¹ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

³ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁴ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

⁵ North-Western State Medical University n.a. I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.

In this paper of a series of articles where we describe basic principles of statistical data analysis using Statistica and SPSS software for beginners. Step-by-step algorithms for RM-ANOVA and Friedman test are presented. The main aim of this paper is to provide basic knowledge on RM-ANOVA and Friedman test with practical examples using popular software. The article complements, but does not substitute specialized literature on biostatistics and clinical epidemiology.

Keywords: Statistica, SPSS, RM-ANOVA, Friedman test, paired samples.

Түйіндеме

STATISTICA ЖӘНЕ SPSS БАҒДАРЛАМАЛЫҚ ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДІ ҚОЛДАНУМЕН ҮШ ЖӘНЕ ОДАН ДА КӨП ЖҰПТАСҚАН ІРІКТЕМЕЛЕРДІҢ САНДЫҚ МӘЛІМЕТТЕРІН САЛЫСТЫРУ: ПАРАМЕТРЛІК ЖӘНЕ ПАРАМЕТРЛІК ЕМЕС КРИТЕРИЛЕР

Андрей М. Гржибовский¹⁻⁴, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>,

Сергей В. Иванов⁵, <http://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Мария А. Горбатова², <http://orcid.org/0000-0002-6363-9595>

¹ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

² Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

³ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

⁴ Солтүстік - Шығыс Федералдық Университеті, Якутск қ., Ресей;

⁵ И.И. Мечников атынд. Солтүстік – Батыс мемлекеттік медициналық университеті, Санкт-Петербург қ., Ресей.

Осы жұмыста үш және одан да көп байланысқан іріктемелердің сандық белгілерін салыстыру үшін Фридманның параметрлік емес критерилерін және қайта өлшеуді дисперсионды талдауды қолдану туралы жалпы мәліметтер берілген. Statistica 10 және SPSS 20 бағдарламалық қамтамасыз етуді пайдаланумен критерилер мәліметтері есебінің алгоритмі суреттелген және есептер нәтижелерінің интерпретациясы берілген. Осы мақала қайта өлшеуді дисперсионды талдауды, Фридманның критерилерін қолдану және топтардың апостериорлық салыстырмалары өткізу туралы жалпы мәліметтер беруге талап етілген және статистика және клиникалық эпидемиология бойынша мамандандырылған әдебиетті оқудың орнын толтырмайды.

Негізгі сөздер: Statistica, SPSS, қайта өлшеуді дисперсионды талдау, Фридман критерилері, апостериорлық салыстырмалар, жұптасқан іріктеме.

Библиографическая ссылка:

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. 2016. №5. С. 5-29.

Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Analysis of quantitative data in two non-independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 5-29.

Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Statistica және SPSS бағдарламалық қамтамасыз етуді қолданумен үш және одан да көп жұптасқан іріктемелердің сандық мәліметтерін салыстыру: параметрлік және параметрлік емес критерилер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №5. Б. 5-29.

Настоящая статья продолжает серию публикаций, посвященных статистическому анализу данных биомедицинских исследований [11, 12, 13, 14].

Статистическая обработка данных является завершающим этапом практически каждого эпидемиологического исследования, так как именно после выполнения статистического анализа принимается или отвергается исследовательская гипотеза. В связи с этим авторы настоящей статьи настоятельно рекомендуют читателю перед тем, как приступить к изучению методов статистической обработки данных, ознакомиться с литературой по эпидемиологии [29, 20, 21], а также с практическими аспектами организации и анализа результатов различных типов научных исследований в здравоохранении (одномоментных, когортных, экологических, экспериментальных исследований и «случай-контроль»), которые представлены в статьях, опубликованных в 2015 году в журнале «Наука и Здоровье» [8, 9, 10, 15, 16].

Высокое качество статистического анализа является обязательным условием востребованности результатов исследований международным научным сообществом [24, 1], и задачами настоящей серии является формирование у начинающего исследователя базисных представлений о статистической обработке данных, приобретение практического опыта работы с современными статистическими пакетами программ и предупреждение типичных ошибок, возникающих в процессе анализа результатов исследования.

Данная статья посвящена вопросу сравнения количественных данных трех и более парных групп с использованием программного обеспечения Statistica 10 и SPSS 20.

В процессе выполнения исследований в здравоохранении часто возникает необходимость сравнивать связанные выборки [29, 20], например, в случае необходимости выполнения нескольких измерений через определенные промежутки времени (например, сравнение количества бластных клеток в костном мозге до начала лечения, через 1 и 2 месяца после курса

химиотерапии), или в случае оценки определенного параметра несколькими различными способами у одного и того же участника исследования (например, сравнение нескольких способов измерения количества жировой ткани в организме).

В одной из предыдущих статей серии был рассмотрен однофакторный дисперсионный анализ, предназначенный для статистического сравнения трех и более независимых выборок количественных данных [14]. Зависимые (парные) выборки требуют несколько иного подхода, так как в случае парных измерений существует связь между повторно измеренными значениями параметра для каждого из объектов исследования: значения исследуемого параметра у одного объекта исследования будут ближе друг к другу, чем результаты измерений у нескольких объектов, и, таким образом, дисперсия значений при повторных измерениях будет меньше, чем в случае сравнения независимых групп. Например, вариабельность уровня гемоглобина у одного участника исследования (значения в повторных наблюдениях с интервалом в несколько дней: 95, 98, 105 г/л) будет значительно меньше, чем у двух других случайно отобранных участников, значение гемоглобина крови у которых составляло 85, 93, 110 г/л и 103, 110, 124 г/л соответственно.

Принципиальным отличием дисперсионного анализа повторных измерений (англ. «RM-ANOVA») от однофакторного дисперсионного анализа (англ. «One-way ANOVA») является учет вышеописанной особенности внутригрупповой вариабельности признака. Дисперсионный анализ повторных измерений выделяет два источника вариабельности признака – уровни измерений и сам объект, в то время как однофакторный дисперсионный анализ учитывает только вариабельность между объектами исследования [28].

Именно благодаря вышеописанным особенностям чувствительность данного вида анализа к разнице средних значений повышается, и требуется меньшее число участников исследования для отклонения нулевой статистической гипотезы по сравнению с однофакторным дисперсионным анализом (при одном и том же значении

различия между средними значениями переменной в сравниваемых группах).

Следует отметить, что, как и при однофакторном дисперсионном анализе, нулевая статистическая гипотеза заключается в отсутствии различия средних значений признака в сравниваемых группах, а альтернативная статистическая гипотеза говорит о том, что различия существуют [6].

Как и у любого другого метода статистической обработки данных, у дисперсионного анализа повторных измерений существуют определенные условия применения [6, 28]:

1. Распределение переменных должно соответствовать нормальному распределению (или статистически значимо не отличаться от нормального распределения). Следует заметить, что возможно включение в анализ переменных, распределение количественного признака в которых отличается от нормального, если имеются достаточные фактические данные о том, что изучаемый признак имеет нормальное распределение в генеральной совокупности, из которой были взяты сравниваемые выборки [7].

2. Наблюдения внутри сравниваемых групп должны быть независимыми друг от друга.

3. Соблюдение условия сферичности (приблизительное равенство дисперсий разности между всеми возможными уровнями пар значений). Следует заметить, что современные статистические программы позволяют использовать способы проведения дисперсионного анализа повторных измерений даже в случае несоблюдения условия сферичности.

Проверка соблюдения первого условия производится путем построения для всех

сравниваемых выборок гистограмм распределения, квантильных диаграмм и расчет критериев Шапиро-Улика и Колмогорова-Смирнова, о чем подробно сказано в первой статье серии [11] и в литературе по статистике [2, 5, 7, 23].

Независимость наблюдений друг от друга внутри сравниваемых групп должна быть обеспечена дизайном исследования, и соблюдение этого условия должно быть учтено еще на этапе планирования исследования (например, если большая часть участников исследования никоим образом не пересекались друг с другом, но среди участников исследования несколько пациентов одновременно находилась на лечении в одной палате, то такие наблюдения нельзя считать независимыми друг от друга).

О проверке условия сферичности с помощью критерия Mauchly будет сказано ниже, в процессе описания алгоритма расчетов с использованием статистического программного обеспечения.

Для того, чтобы читатель приобрел представление о непосредственном выполнении дисперсионного анализа повторных измерений, приведем пример гипотетического исследования, целью которого была коррекция уровня систолического артериального давления (САД) у 5-ти пациентов с пограничным уровнем АД с помощью немедикаментозных мероприятий. Визит 1 соответствовал началу наблюдения, визит 2 имел место через 1 месяц после начала лечебных мероприятий, визит 3 – через 3 месяца. Результаты измерения уровня САД на всех визитах представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика уровня САД у пациентов с пограничным уровнем АД.

№	Уровень САД, мм. рт. ст.			Среднее арифметическое	Вариация
	Визит 1	Визит 2	Визит 3		
1	142	135	126	134,3	128,7
2	138	132	125	131,7	84,7
3	135	128	131	131,3	24,7
4	145	133	127	135,0	168,0
5	140	127	132	133,0	86,0
Среднее арифметическое	140,0	131,0	128,2	-	-

В представленной таблице по строкам представлено среднее арифметическое значение САД для всех трех визитов, а по столбцам рассчитано среднее значение САД у всех участников на определенном визите. Например, среднее значение САД для пациента №3 равно $(135 + 128 + 131) / 3 = 131,3$ мм рт. ст., а среднее САД для визита 1 равно $(142 + 138 + 135 + 145 + 140) / 5 = 140,0$ мм рт. ст.

Соответственно, среднее значение по всем пациентам и всем визитам (15 измерений) равно 133,1 мм рт. ст.

В крайнем правом столбце таблицы приведена вариация САД (сумма квадратов отклонений от среднего) для каждого участника исследования, которая рассчитывается как сумма квадратов разности между значением САД на каждом визите и средним значением САД. Например, для пациента №5 вариация равна $(140 - 133)^2 + (127 - 133)^2 + (132 - 133)^2 = 86$.

Общая вариация по всем 15-ти наблюдениями рассчитывается с использованием общего среднего значения (133,1 мм рт. ст.) и равна 523.

Далее рассчитаем внутрииндивидуальную вариацию (сумму вариаций по каждому участнику исследования):

$$S_{\text{ВИ}} = 128,7 + 84,7 + 24,7 + 168,0 + 86,0 = 492,1$$

Вариация признака, обусловленная лечебным воздействием, рассчитывается путем умножения числа пациентов на сумму квадратов разности между средним значением по всем наблюдениям и средним значением по визиту (сумму квадратов умножаем на количество пациентов в группе):

$$S_{\text{Леч}} = 5 \times [(140,0 - 133,1)^2 + (131,0 - 133,1)^2 + (128,2 - 133,1)^2] = 380$$

Число степеней свободы для $S_{\text{Леч}}$ рассчитывается по формуле $v_{\text{Леч}} = m - 1$, где m – количество сравниваемых групп. Соответственно, $v_{\text{Леч}} = 3 - 1 = 2$.

Далее рассчитаем остаточную вариацию:

$$S_{\text{ост}} = S_{\text{ВИ}} - S_{\text{Леч}} = 492 - 380 = 112$$

Число степеней свободы для $S_{\text{ост}}$ рассчитывается по формуле:

$v_{\text{ост}} = (n - 1) \times (m - 1)$, где m – количество сравниваемых групп, n – количество наблюдений в группе. Соответственно, $v_{\text{ост}} = (5 - 1) \times (3 - 1) = 8$.

Далее вычисляем оценку дисперсии на основании вариации, обусловленной лечебным воздействием:

$$S^2_{\text{Леч}} = S_{\text{Леч}} / v_{\text{Леч}} = 380 / 2 = 190$$

Затем вычисляем оценку дисперсии на основании остаточной вариации:

$$S^2_{\text{ост}} = S_{\text{ост}} / v_{\text{ост}} = 112 / 8 = 14$$

Получив значения $S^2_{\text{Леч}}$ и $S^2_{\text{ост}}$, уже можно вычислить значение F :

$$F = S^2_{\text{Леч}} / S^2_{\text{ост}} = 190 / 14 = 13,57$$

Далее нам потребуются еще два числа степеней свободы: межгрупповое число степеней свободы $v_{\text{межгр}} = m - 1$, где m – количество сравниваемых групп (в нашем случае $v_{\text{межгр}} = 2$), и внутригрупповое число степеней свободы $v_{\text{внутригр}} = m \times (n - 1)$, где m – количество сравниваемых групп, n – численность группы (в нашем случае $v_{\text{внутригр}} = 8$)

Критическое значение F для числа степеней свободы $v_{\text{межгр}} = 2$ и $v_{\text{внутригр}} = 8$ находим с помощью специальных статистических таблиц [5, 27, 21]: для $p < 0,05$ оно равно 4,46, для $p < 0,01$ оно равно 8,65.

Оба критических значения F меньше рассчитанного нами, поэтому мы можем сделать вывод о том, что средние значения САД в группах статистически значимо различаются ($p < 0,01$). С практической точки зрения это означает, что средний уровень САД по крайней мере в один из визитов отличается от зарегистрированного на других визитах.

Следует заметить, что полученный результат не дает информации о том, на каких именно визитах уровень САД был различным.

Чтобы ответить на этот вопрос, потребуются так называемые апостериорные сравнения, самым простым из которых является использование парного критерия Стьюдента [13]. При этом обязательно следует учесть, что в случае множественных сравнений значительно увеличивается вероятность увидеть различия там, где их на самом деле нет (увеличивается вероятность ошибки I типа). Чтобы компенсировать «проблему множественных сравнений», необходимо использовать скорректированный уровень статистической значимости, который рассчитывается по формуле $p' = 1 - 0,95^{1/n}$, где n – количество производимых сравнений (поправка Бонферрони). Например, при

наличии 3-х сравниваемых групп, проводятся 3 сравнения (1-я группа сравнивается со 2-й, 2-я – с 3-й, и 1-я с 3-й), и $p' = 1 - 0,95^{1/3} = 0,017$. В случае 4-х групп проводятся уже 6 сравнений (1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4), и, соответственно, $p' = 0,0085$ [5, 13].

Современные программные статистические средства позволяют рассчитывать и более чувствительные критерии для апостериорных сравнений – критерий Бонферрони и критерий Sidak [6].

Непараметрическим аналогом дисперсионного анализа повторных измерений является критерий Фридмана. Использование данного критерия не требует нормального распределения сравниваемых вариационных рядов и, как и в случае всех непараметрических методов, основано на ранжировании значений изучаемого признака.

Для наглядного представления о расчете критерия Фридмана рассмотрим следующий пример – гипотетическое исследование, направленное на сравнение субъективного аналгезирующего эффекта трех различных обезболивающих средств у 5-ти пациентов с остеохондрозом пояснично-крестцового отдела позвоночника. Пациенты оценивали эффективность препарата при развитии очередного приступа болевого синдрома по 10-балльной шкале, в которой 1 балл соответствовал наименьшему, а 10 баллов – наибольшему обезболивающему эффекту (препараты использовались пациентами в случайной последовательности с промежутком в несколько дней).

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Субъективная оценка эффективности аналгетиков.

№	Аналгетик 1	Аналгетик 2	Аналгетик 3
Субъективная оценка эффективности по 10-балльной шкале, баллы			
1	7	4	5
2	8	5	6
3	7	5	4
4	6	4	6
5	4	3	3
Ранги балльных оценок			
1	3	1	2
2	3	1	2
3	3	2	1
4	2,5	1	2,5
5	3	1,5	1,5
Сумма рангов	14,5	6,5	9

Принципиально расчет критерия Фридмана производится следующим образом:

1. Результаты оценки изучаемого параметра у каждого больного ранжируются, и каждому значению параметра присваивается ранг (например, в нашем случае для пациента №1 4-м баллам присваивается ранг 1, 5-ти баллам присваивается ранг 2, а 7-ми баллам – ранг 3). В случае, если значения совпадают (пациенты №4 и №5), то совпадающим значениям присваивается средний ранг,

который рассчитывается исходя из количества совпадающих значений.

2. Для каждой группы (в нашем случае – для каждого аналгетика) вычисляется сумма рангов.

3. Оценивается разброс сумм рангов для каждой группы: если разброс сумм велик – различия между группами считаются статистически значимыми.

Критерий Фридмана непосредственно рассчитывается по формуле:

$$\chi_r^2 = \frac{12}{n \times k \times (k + 1)} \sum \left(R_m - \frac{n \times (k + 1)}{2} \right)^2$$

где R_m – суммы рангов для сравниваемых групп,

k – количество сравниваемых групп,

n – количество наблюдений в группе.

Рассчитаем значение критерия Фридмана для нашего исследования:

$$\chi_r^2 = 0,2 \times [(14,5 - 10)^2 + (6,5 - 10)^2 + (9 - 10)^2] = 6,7$$

При большой численности сравниваемых групп величина критерия Фридмана приблизительно соответствует распределению χ^2 с числом степеней свободы, $v = k - 1$ (в нашем случае $v = 2$). Но если $k = 3$ и $n \leq 9$ и $k = 4$ и $n \leq 4$ данное приближение к распределению χ^2 является слишком грубым, и в таком случае следует воспользоваться специальными таблицами критических значений критерия Фридмана, приведенными в [5].

В нашем случае $k = 3$, $n = 5$, поэтому воспользуемся соответствующей таблицей, в которой критическое значение критерия Фридмана для $p < 0,05$ составляет 6,4. Расчетное значение χ_r^2 (6,7) больше критического, следовательно, нулевая статистическая гипотеза отвергается и мы можем сделать вывод о том, что сравниваемые анальгетики обладают разной эффективностью (при субъективной оценке пациентами).

Для того, чтобы выяснить, какие именно из трех анальгетиков отличаются друг от друга, потребуются выполнить апостериорные сравнения, например с помощью парного критерия Вилкоксона [13] со скорректированным уровнем статистической значимости ($p' = 1 - 0,95^{1/n}$, где n – количество производимых сравнений), либо с помощью критерия Ньюмена-Кейлса, с алгоритмом расчета которого можно ознакомиться в [5].

Для приобретения читателем практических навыков проведения статистического сравнения двух связанных выборок количественных переменных с использованием специального программного обеспечения, далее будет представлен

практический пример, основанный на фрагменте данных, которые были собраны в процессе крупного исследования, направленного на изучение метаболического синдрома и его детерминант в условиях неблагоприятной социально-экологической ситуации в Южном Казахстане [17, 18, 22, 26]. В ходе данного поперечного исследования получены значения массы тела и уровня холестерина крови 65 пациентов (непрерывные количественные признаки). Допустим, данные 65 пациентов были консультированы на предмет коррекции избыточной массы тела, им было рекомендовано соответствующее лечение, после чего они были еще раз обследованы дважды – через 3 и 6 месяцев (была проведена динамическая оценка массы тела и уровня холестерина).

Соответственно, мы проведем сравнение значений массы тела и уровня холестерина крови у пациентов в три момента наблюдения (зависимые группы) с использованием программного обеспечения Statistica 10 [25, 3] и SPSS 20 [4]. Данные пакеты статистических программ являются инструментами анализа данных, удобных в использовании начинающими исследователями, не требуют специального образования и приобрели заслуженную популярность среди исследователей стран СНГ, работающих в области медицины. Демо-версии программ Statistica и SPSS можно загрузить с официальных сайтов разработчиков (www.stastsoft.com и www.ibm.com соответственно).

Следует отметить, что представленные алгоритмы обработки данных являются только рабочим инструментом анализа, тогда как корректная интерпретация полученных результатов исследования требует наличия базисных знаний в области биомедицинской статистики, которые могут быть получены только путем изучения специализированной литературы [5, 2, 19, 23, 30, 32].

Сравнение 3-х парных выборок с использованием программы Statistica 10.

Для начала работы необходимо открыть файл 5_Mass_Chol_STAT.sta, который потребуется загрузить с сайта журнала «Наука и Здоровоохранение». В данном файле представлены следующие вариационные ряды:

1. Масса тела, измеренная в три последовательных момента наблюдения (переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3»): непрерывные количественные переменные.

2. Уровень холестерина измеренный в три последовательных момента наблюдения (переменные «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3»): также непрерывные количественные переменные.

Задача статистического анализа данных – выяснить, различаются между собой масса тела пациентов и уровень холестерина в крови, полученные при измерении в 3 момента наблюдения: на момент начала лечения и через 3 и 6 месяцев после начала лечения.

На начальном этапе обработки данных требуется определить тип распределения, чтобы понять, можно ли использовать параметрический метод, или потребуется сравнивать группы с помощью непараметрического критерия Фридмана. В представленных в файле данных переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3» имеют близкое к нормальному распределение, в то время как распределение переменных «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3» сильно отличается от нормального (проверку распределения путем визуальной оценки гистограмм распределения,

квантильных диаграмм, а также расчета критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, читатель может выполнить самостоятельно, используя алгоритм, подробно описанный в первой статье серии [11]).

Таким образом, для анализа переменных «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3» целесообразно использовать дисперсионный анализ повторных измерений, а для переменных «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3» – критерий Фридмана.

Итак, проведем дисперсионный анализ повторных измерений для переменных «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3». Заметим, что программа проводит дисперсионный анализ повторных измерений с помощью статистического метода, называемого «общая линейная модель» (англ. «General Linear Model»). Данный метод не является единственным способом сравнения 3-х и более нормально распределенных выборок: с этой целью может быть использован еще и многомерный дисперсионный анализ (англ. «MANOVA»), для которого необязательно соблюдение условия сферичности. С данным методом можно ознакомиться с помощью специализированной литературы по статистике, например [30].

Для выполнения дисперсионного анализа повторных измерений выберем меню «Statistics» (в верхней части рабочего пространства программы), раздел «ANOVA» и в появившемся окне в левом поле отметим позицию «Repeated measures ANOVA», а в правом – «Quick specs dialog», подтвердив выбор нажатием кнопки «OK» (рисунок 1).

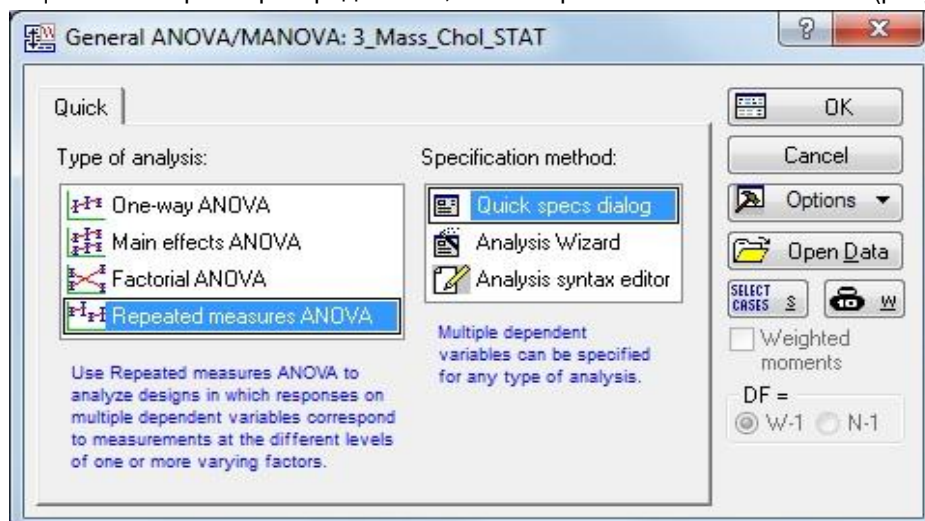


Рис. 1. Окно «General ANOVA/MANOVA» программы Statistica 10.

В появившемся окне (рисунок 2) нажмем на кнопку «Variables» для выбора анализируемых переменных для анализа.

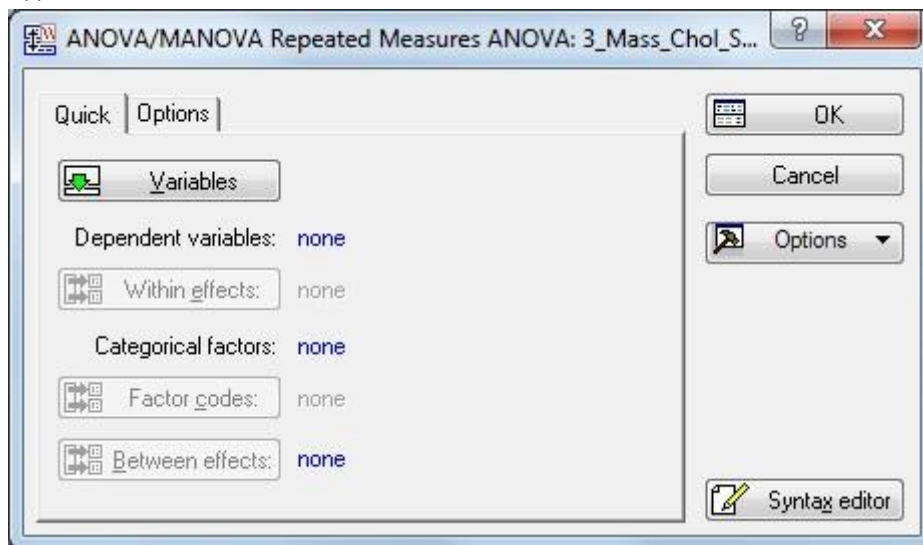


Рис. 2. Окно «ANOVA/MANOVA Repeated Measures ANOVA» (вкладка «Quick») программы Statistica 10.

В открывшемся окне «Select dependent variables and optional categorical predictors (factors)», удерживая нажатой на клавиатуре кнопку «Ctrl», отметим левой кнопкой мыши переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3», подтвердив выбор кнопкой «OK» (рисунок 3).

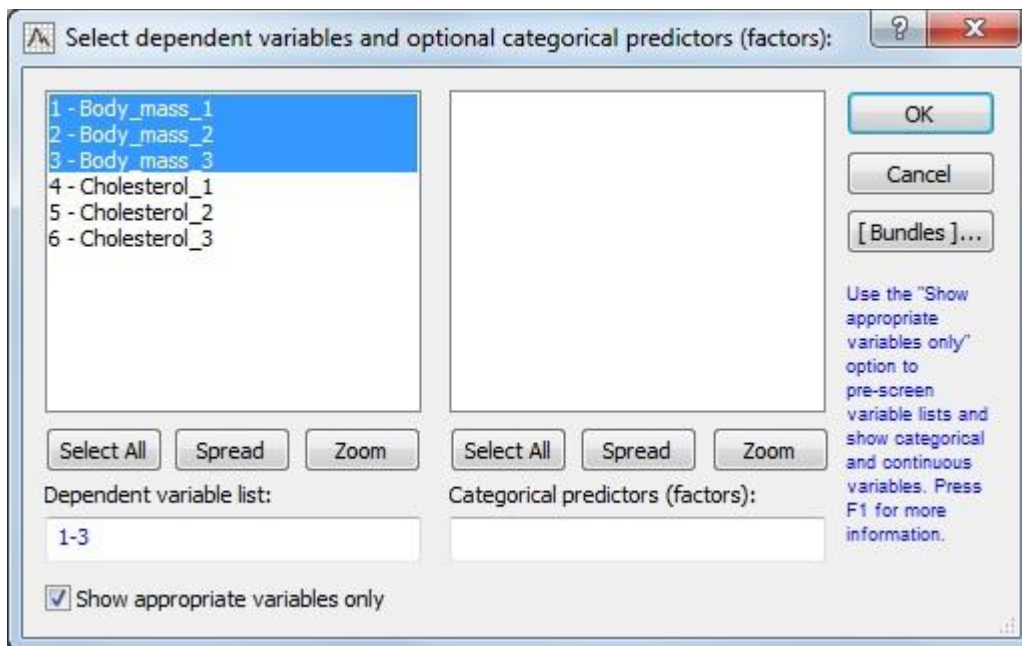


Рис. 3. Окно «Select dependent variables and optional categorical predictors (factors)» программы Statistica 10.

Программа вернется к окну «ANOVA/MANOVA Repeated Measures ANOVA» (рисунок 2), в котором нажмем на кнопку «Within effects» и в открывшемся окне «Specify within-subjects factor» укажем 3 уровня фактора (соответствует числу сравниваемых групп), а в поле «Factor Name» впишем, например, слово «MASS», после чего подтвердим наши действия кнопкой «OK» (рисунок 4).
 Далее в окне «ANOVA/MANOVA Repeated Measures ANOVA» (рисунок 2) нажмем на вкладку «Options» и отметим позицию «Type III (orthogonal)» в поле «Sum of squares», после чего нажмем «OK» (рисунок 5) для перехода к следующим окнам анализа.

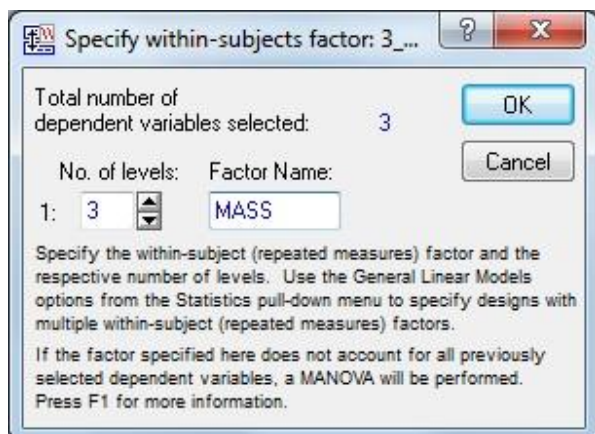


Рис. 4. Окно «Specify within-subjects factor» программы Statistica 10.

В открывшемся окне «ANOVA Results 1» сразу же нажмем на кнопку «More results» (в нижней части) для получения доступа ко всем вкладкам настройки анализа (рисунок 6).

Для получения первичных результатов анализа нажмем на кнопку «All effects/Graphs» (рисунок 7).

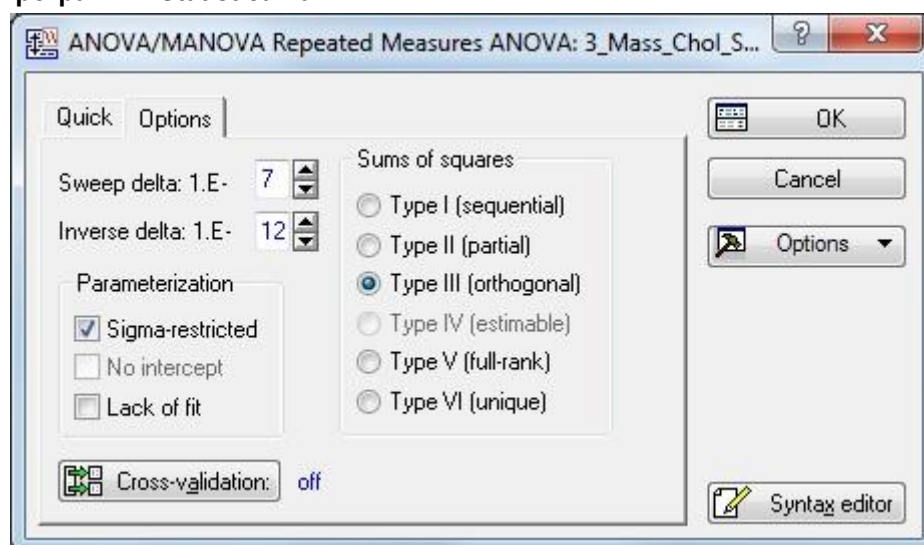


Рис. 5. Окно «ANOVA/MANOVA Repeated Measures ANOVA» (вкладка «Options») программы Statistica 10.

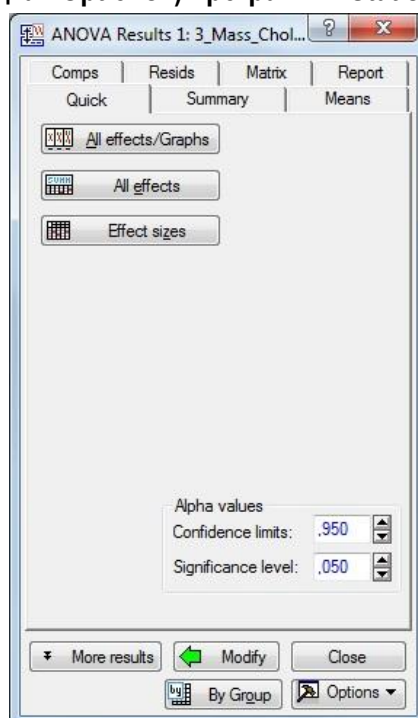


Рис. 6. Окно «ANOVA Results 1» (минимальный вид) программы Statistica 10.

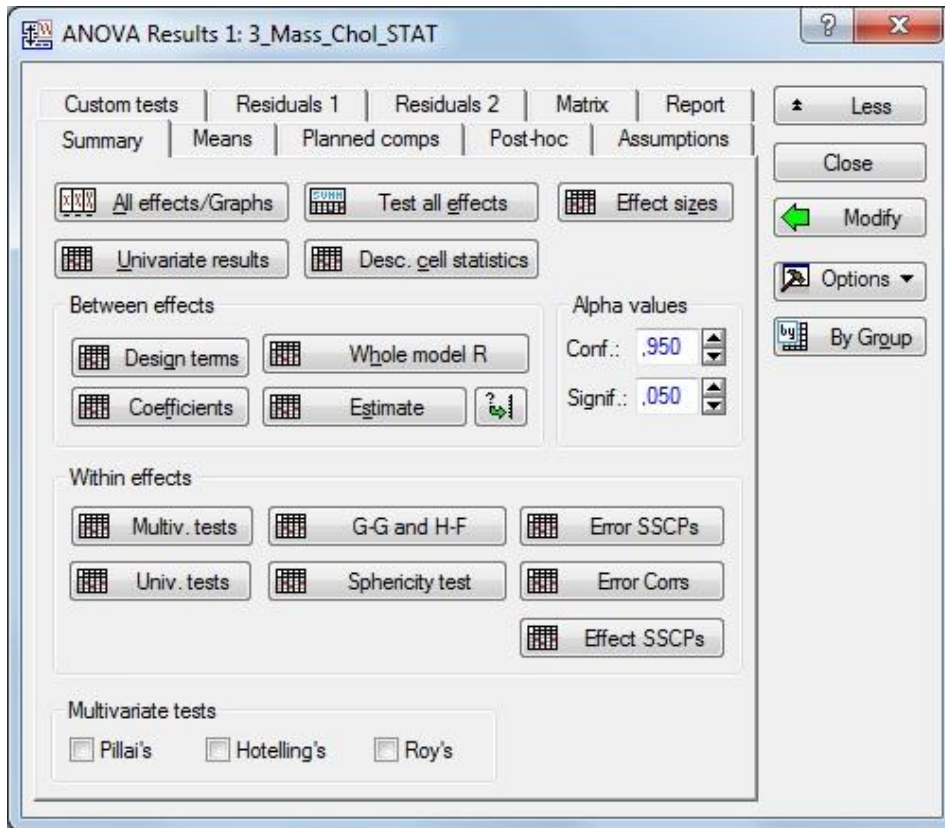


Рис. 7. Окно «ANOVA Results 1» (вкладка «Summary») программы Statistica 10.

Программа представит предварительные результаты дисперсионного анализа повторных измерений, из которых нас интересует в первую очередь значение F (45,49) и уровень статистической значимости (< 0,001), который свидетельствует в пользу

статистической значимости различий (рисунок 8). Нажатие на кнопку «OK» позволит вывести график средних значений переменных «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3», выше которого представлено значение «F» и «p» (рисунок 9).

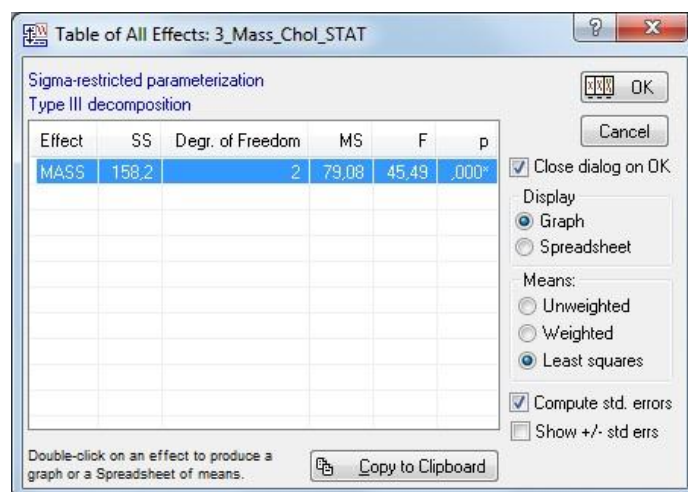


Рис. 8. Окно «Table of All Effects» программы Statistica 10.

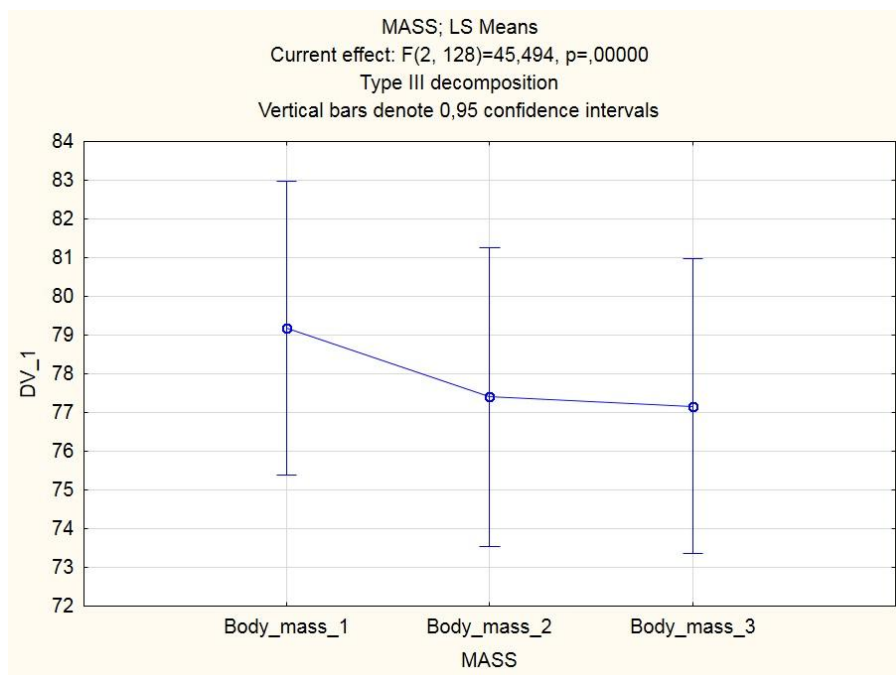


Рис. 9. График средних значений переменных «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3» (программа Statistica 10).

Но представленных результатов недостаточно, так как мы еще не проверили, соблюдено ли условие сферичности – одно из главных условий выполнения дисперсионного анализа повторных измерений. Для этого нажмем на вкладку «ANOVA Results 1» в

нижней части рабочего пространства программы, после чего во вновь открывшемся окне «ANOVA Results 1» нажмем на кнопку «Sphericity test». Результаты проверки соблюдения условия сферичности («Mauchly Sphericity Test») представлены на рисунке 10.

Mauchly Sphericity Test (3_Mass_Chol_STAT)					
Sigma-restricted parameterization					
Type III decomposition					
Effect	W	Chi-Sqr.	df	p	
MASS	0,565442	35,91934	2	0,000000	

Рис. 10. Результаты проверки соблюдения условия сферичности.

Так как уровень статистической значимости критерия меньше 0,05 (значение в графе «p» составляет «0,000000»), нулевая гипотеза отвергается и делается заключение о том, что условие сферичности не соблюдено, и, следовательно, представленные на рисунке 8 результаты не могут быть использованы.

Но данный факт не означает, что мы в данном случае не можем выполнить дисперсионный анализ повторных измерений, так как в программе заложена возможность выполнения нескольких способов коррекции для ситуаций отклонения от сферичности (способы Greenhouse-Geisser и Huynh-Feldt).

Для продолжения анализа вернемся ко вкладке «ANOVA Results 1» в нижней части рабочего пространства программы и нажмем на кнопку «G-G and H-F», после чего программа выведет результат, представленный на рисунке 11. Остановимся на нем подробнее.

Для оценки сферичности программа представляет значение Epsilon, которое может принимать значение от $1 / (n - 1)$ до 1, где n – количество уровней (в нашем случае имеются 3 сравниваемые группы, и, соответственно, 3 уровня). Соответственно, в нашем случае Epsilon может принимать значения от 0,5 до 1.

На рисунке 11 мы видим, что согласно способу Greenhouse-Geisser значение Epsilon равно 0,697, а согласно способу Huynh-Feldt – 0,708 (графы «G-G Epsilon» и «H-F Epsilon» соответственно). Оба значения Epsilon располагаются ближе к 0,5, нежели к 1, что говорит о значительном отклонении от сферичности.

Уровни статистической значимости для способов Greenhouse-Geisser и Huynh-Feldt представлены в графах «G-G Adj. p» и «H-F Adj. p», и оба значительно меньше 0,001, что позволяет отклонить нулевую гипотезу о равенстве средних значений переменных

«Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3». Но в результате анализа может сложиться ситуация, когда значение p оказывается близко к критическому уровню, и тогда возникает вопрос, какой из способов коррекции выбрать. Считается, что при значении Epsilon < 0,75 следует применять коррекцию по Greenhouse-Geisser, а если Epsilon > 0,75 – коррекцию по Huynh-Feldt.

Так как в нашем случае значение Epsilon < 0,75, используем значение p в графе «G-G Adj. p» (хотя для обоих способов оно оказалось одинаковым).

Adjusted Univariate Tests for Repeated Measure: DV_1 (3_Mass_Chol_STAT)															
Sigma-restricted parameterization															
Type III decomposition															
Effect	Degr. of Freedom	F	p	G-G Epsilon	G-G Adj. df1	G-G Adj. df2	G-G Adj. p	H-F Epsilon	H-F Adj. df1	H-F Adj. df2	H-F Adj. p	Lowr. Bnd Epsilon	Lowr. Bnd Adj. df1	Lowr. Bnd Adj. df2	Lowr. Bnd Adj. p
MASS	2	45.49387	0.000000	0.697079	1.394157	89.22606	0.000000	0.707763	1.415526	90.59369	0.000000	0.500000	1.000000	64.00000	0.000000
Error	128														

Рис. 11. Результаты расчета Epsilon и поправок Greenhouse-Geisser и Huynh-Feldt.

Таким образом, по результатам проведенного дисперсионного анализа повторных измерений с поправкой Greenhouse-Geisser, масса тела пациентов на момент начала лечения, через 1 месяц и через 3 месяца после начала лечения отличалась ($F = 45,49$, $p < 0,0001$).

Далее необходимо ответить на вопрос, в какие именно моменты наблюдения масса тела пациентов различалась.

Для этого вернемся к окну «ANOVA Results 1» и переключимся на вкладку «Post-hoc» (рисунок 12), которая позволяет провести апостериорные сравнения. Программа представляет несколько критериев для апостериорных сравнений, из которых воспользуемся критерием Бонферрони: нажмем кнопку «Bonferroni» (рисунок 12).

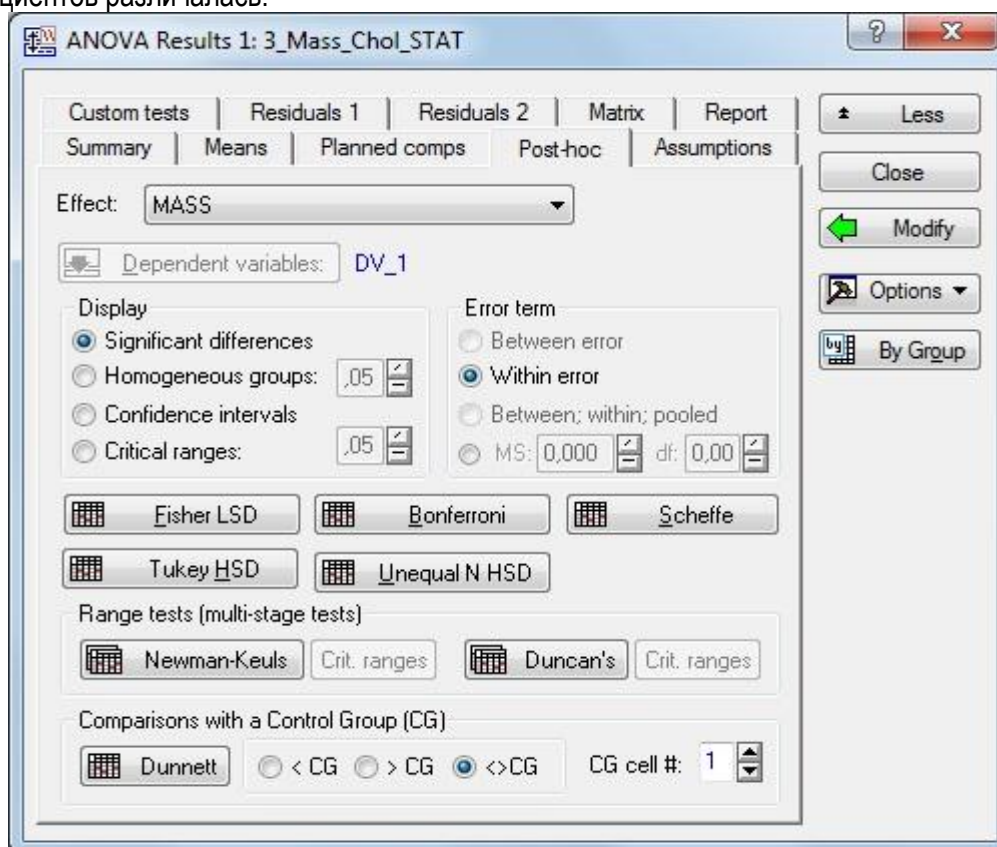


Рис. 12. Окно «ANOVA Results 1» (вкладка «Post-Нос») программы Statistica 10.

Bonferroni test; variable DV_1 (3_Mass_Chol_STAT)				
Probabilities for Post Hoc Tests				
Error: Within MS = 1,7383, df = 128,00				
Cell No.	MASS	{1}	{2}	{3}
		79,185	77,400	77,169
1	Body_mass_1		0,000000	0,000000
2	Body_mass_2	0,000000		0,960732
3	Body_mass_3	0,000000	0,960732	

Рис. 13. Результаты расчета критерия Бонферрони.

Результаты расчета критерия Бонферрони представлены на рисунке 13.

В таблице на рисунке 13 представлена 9-польная таблица, в которой и по строкам, и по столбцам представлены переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3». Мы видим, что различия между переменными «Body_mass_1» и «Body_mass_2», как и между переменными «Body_mass_1» и «Body_mass_3» статистически значимы ($p < 0,0001$), в то время как различия между переменными «Body_mass_2» и «Body_mass_3»

статистически не значимы ($p = 0,961$), что согласуется с графиком средних значений, представленной на рисунке 9.

Далее рассмотрим алгоритм использования непараметрического критерия Фридмана для переменных «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3», имеющих распределение, отличное от нормального.

Для этого выберем в меню «Statistics» раздел «Nonparametrics» и в открывшемся окне выберем позицию «Comparing multiple dep. samples (variables)», подтвердив выбор нажатием на кнопку «OK» (рисунок 14).

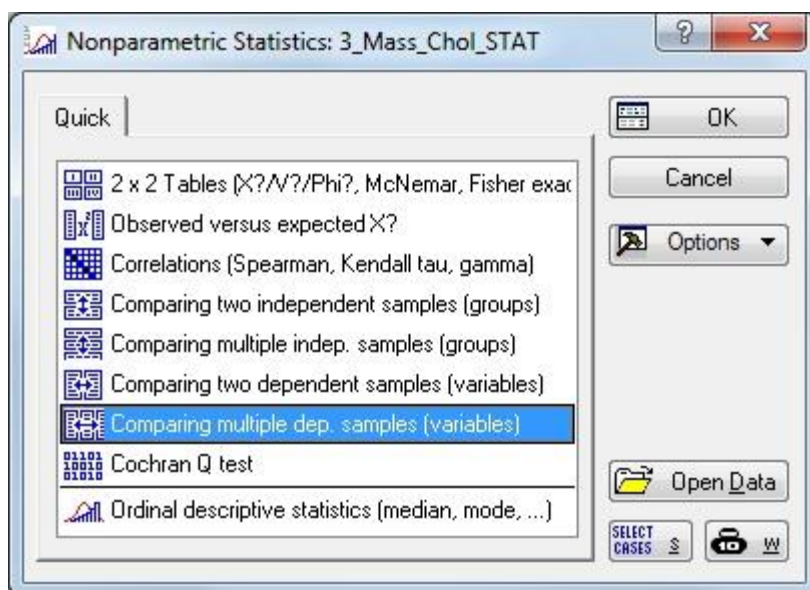


Рис. 14. Окно «Nonparametric Statistics» программы Statistica 10.

В появившемся окне нажмем на кнопку «Variables» (рисунок 15), и в появившемся окне, удерживая на клавиатуре кнопку «Ctrl», выберем переменные «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3» (рисунок 16).

После подтверждения выбора переменных кнопкой «OK», программа вернется к окну «Friedman ANOVA by Ranks» (рисунок 15), в котором нажмем на кнопку «Summary» для запуска анализа.

Результаты расчета представлены на рисунке 17. В верхней части окна вывода указано значение критерия Фридмана (10,41) и уровень статистической значимости ($p = 0,0055$). Таким образом, мы можем сделать вывод о том, что уровень холестерина в крови пациентов на момент начала лечения, через 1 месяц и через 3 месяца после начала лечения отличался ($\chi^2 = 10,41$, $df = 2$, $p = 0,006$).

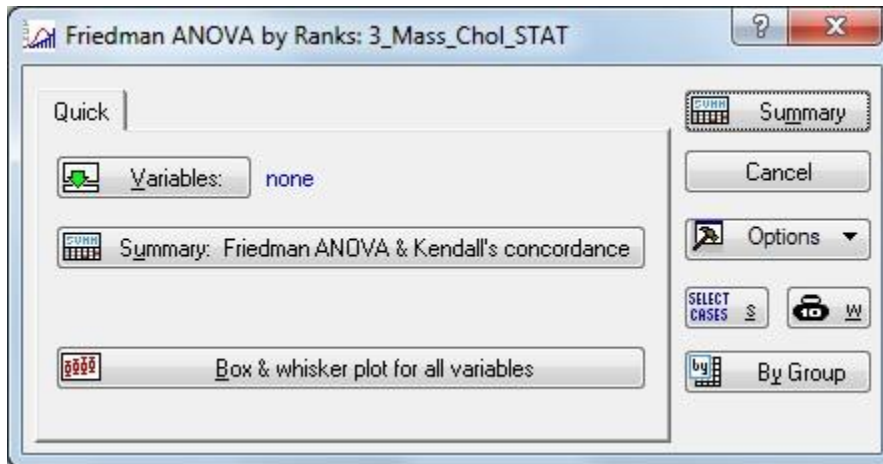


Рис. 15. Окно «Friedman ANOVA by Ranks» программы Statistica 10.

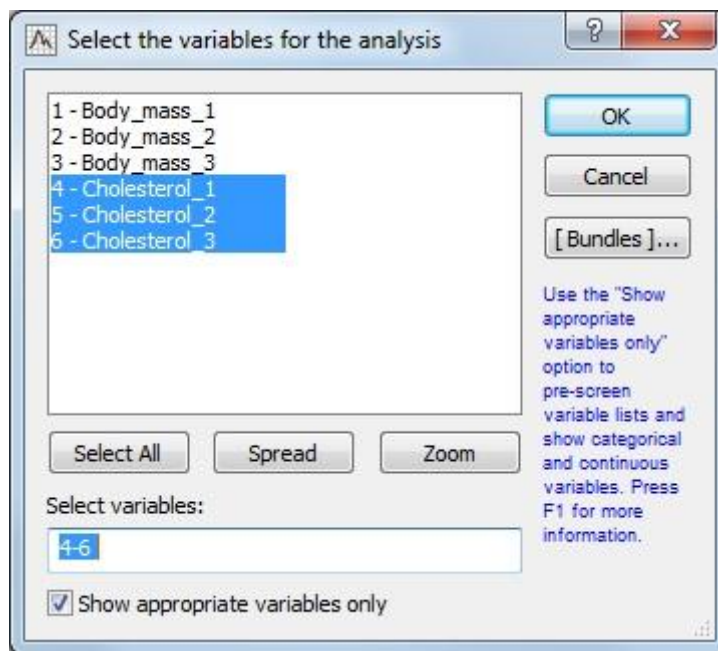


Рис. 16. Окно «Select the variables for the analysis» программы Statistica 10.

Friedman ANOVA and Kendall Coeff. of Concordance (3_Mass_Chol_STAT)					
ANOVA Chi Sqr. (N = 65, df = 2) = 10,40930 p = ,00549					
Coeff. of Concordance = ,08007 Aver. rank r = ,06570					
Variable	Average Rank	Sum of Ranks	Mean	Std.Dev.	
Cholesterol_1	2,100000	136,5000	4,829231	0,834364	
Cholesterol_2	1,707692	111,0000	4,775385	0,832922	
Cholesterol_3	2,192308	142,5000	4,841538	0,848877	

Рис. 17. Результаты расчета критерия Фридмана.

Для проведения апостериорных сравнений можно использовать парный критерий Вилкоксона, подробный алгоритм расчета которого представлен в [13].

Сравнение 3-х парных выборок с использованием программы SPSS 20.

Для начала работы необходимо открыть файл 5_Mass_Chol.sav, который следует загрузить с сайта журнала «Наука и Здравоохранение». В файле представлены те

же вариационные ряды, что и в файле данных программы Statistica: масса тела пациентов (переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3») и уровень холестерина (переменные «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3»), измеренные в три последовательных момента наблюдения.

На начальном этапе обработки данных потребуется определить тип распределения анализируемых переменных. Пошаговый

алгоритм проверки распределения на «нормальность» с использованием программы SPSS 20 подробно описан в [11, 7], и поэтому мы не будем на нем останавливаться в настоящей статье.

Для проведения дисперсионного анализа повторных измерений войдем в меню «Analyze», раздел «General Linear Model», подраздел «Repeated Measures» (рисунок 18).

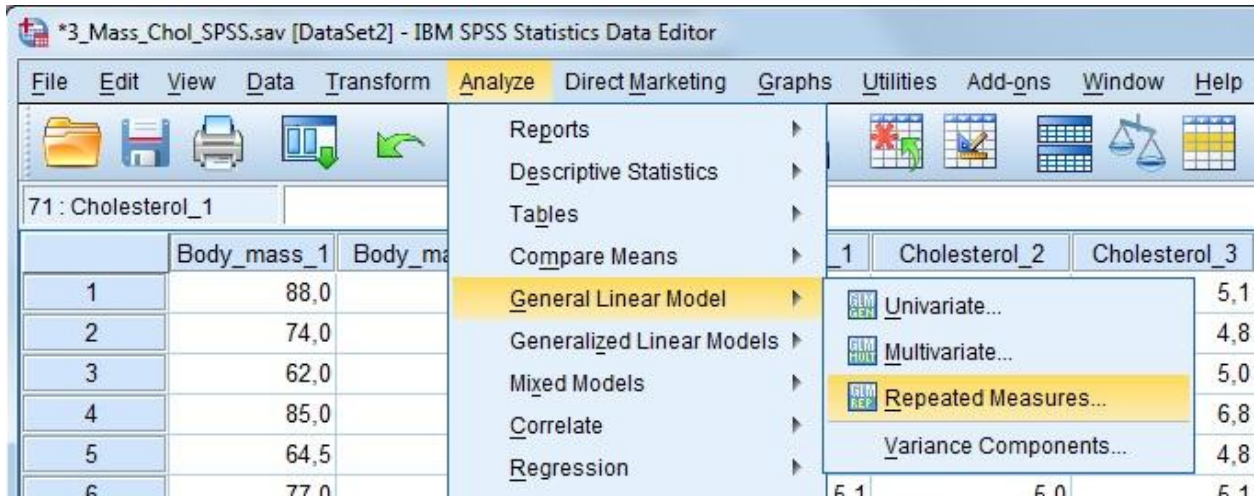


Рис. 18. Выбор подраздела «Repeated Measures» раздела «General Linear Model» меню «Analyze» программы SPSS 20.

В открывшемся окне «Repeated Measures Define Factor(s)» в верхнее поле в печатаем название фактора «MASS», установим 3 уровня

фактора и нажмем кнопку «Add», после чего программа позволит нажать на кнопку «Define» для продолжения анализа (рисунок 19).

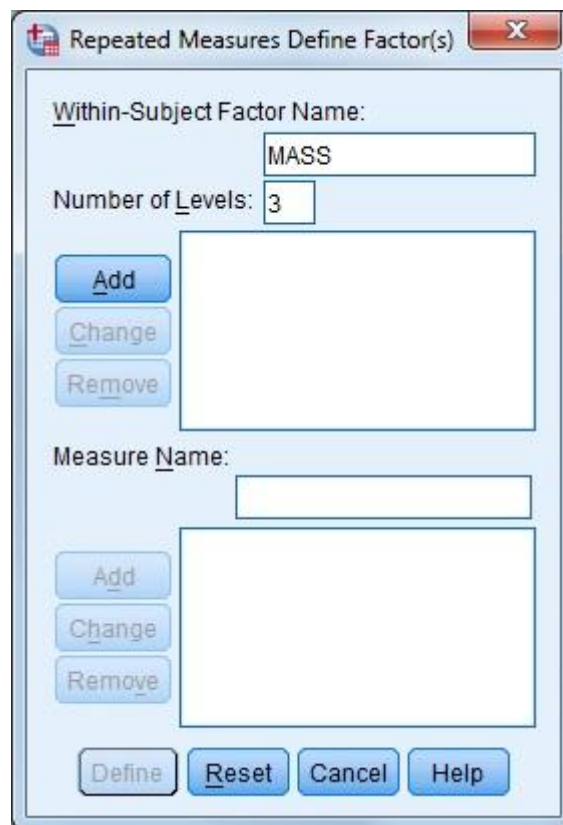


Рис. 19. Окно «Repeated Measures Define Factor(s)» программы SPSS 20.

В открывшемся окне «Repeated Measures» с помощью стрелки перенесем переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и

«Body_mass_3» в левое поле, после чего нажмем на кнопку «Contrasts» (рисунок 20).

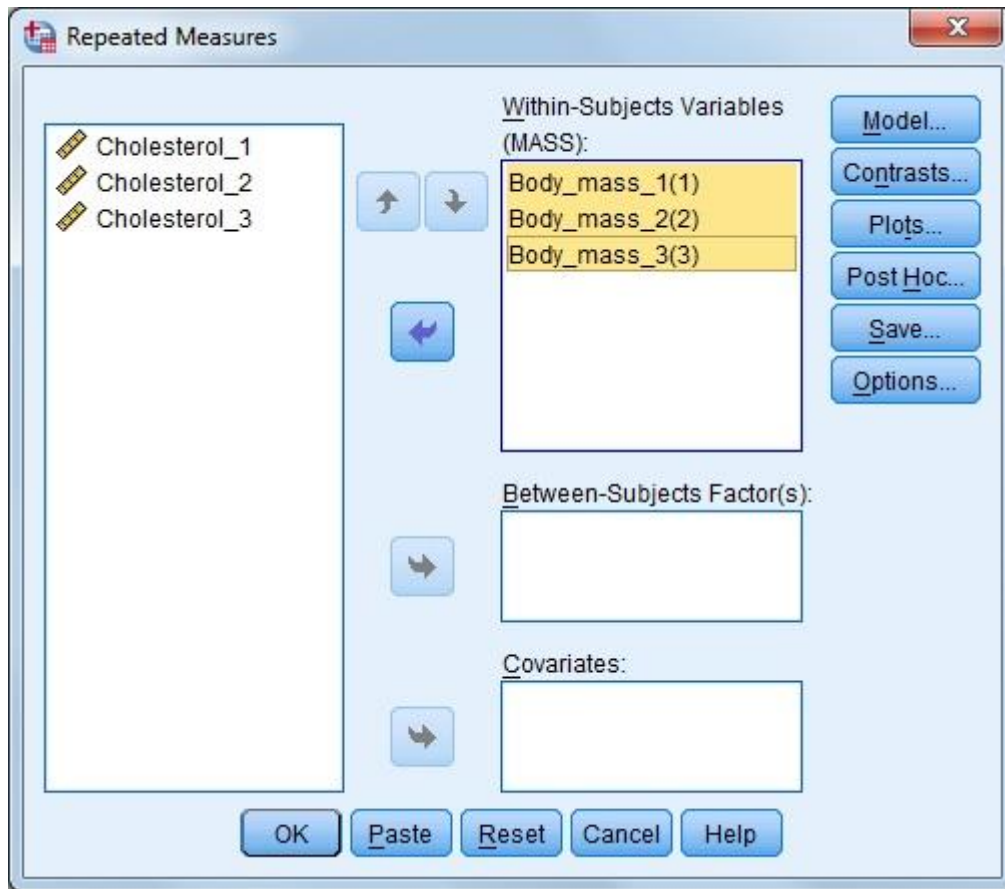


Рис. 20. Окно «Repeated Measures» программы SPSS 20.

В открывшемся окне «Repeated Measures: Contrasts» оставим значение «Polynomial» для оценки тренда (рисунок 21) и нажмем «Continue». Программа также позволяет использовать несколько типов плановых сравнений (предпочтительный тип исследователь выбирает сам, еще на этапе планирования исследования):

- «Deviation» – каждая из групп сравнивается со средним значением всех наблюдений.
- «Simple» – каждая из групп сравнивается либо с первой, либо с последней группой (выбирается кнопкой «Change») в зависимости от выбора исследователя.
- «Repeated» – каждая последующая группа сравнивается с предыдущей, что очень удобно при сравнении ряда последовательных наблюдений.

– «Helmert» – сравнение каждой группы со средним значением всех оставшихся групп.

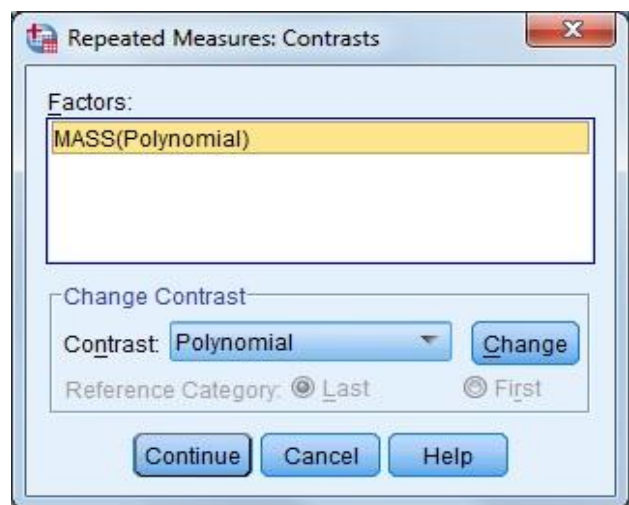


Рис. 21. Окно «Repeated Measures: Contrasts» программы SPSS 20.

Далее в окне «Repeated Measures» нажмем на кнопку «Plots» (вывод графика средних значений) и в открывшемся окне с помощью

стрелки перенесем фактор «MASS» в поле «Horizontal Axis», после чего последовательно нажмем кнопки «Add» и «Continue» (рисунок 22).

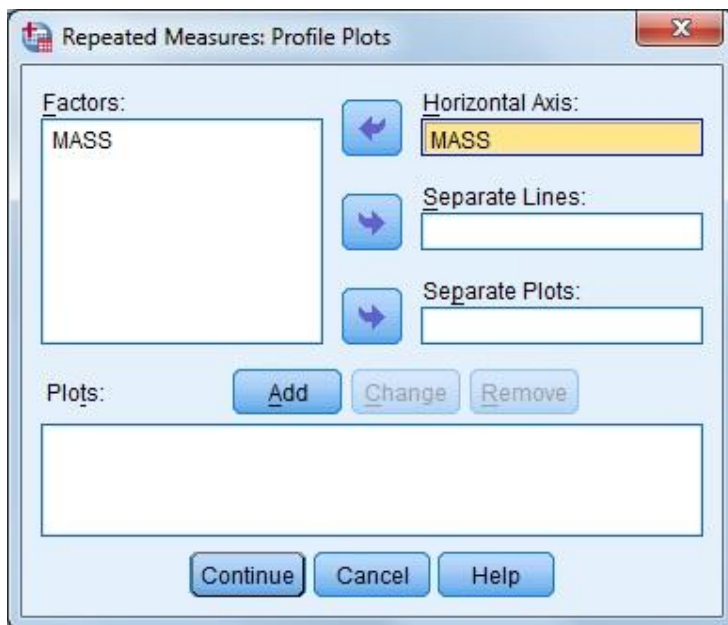


Рис. 22. Окно «Repeated Measures: Plots» программы SPSS 20.

Программа снова вернется к окну «Repeated Measures» (рисунок 20), в котором нажмем кнопку «Options» и в открывшемся окне с помощью стрелки перенесем фактор «MASS» в правое поле, отметим позицию «Compare main effects» и выберем критерий Бонферрони («Bonferroni») для проведения апостериорных сравнений, после чего нажмем кнопку «Continue» (рисунок 23), и в окне «Repeated Measures» (рисунок 20) нажмем «OK» для запуска анализа.

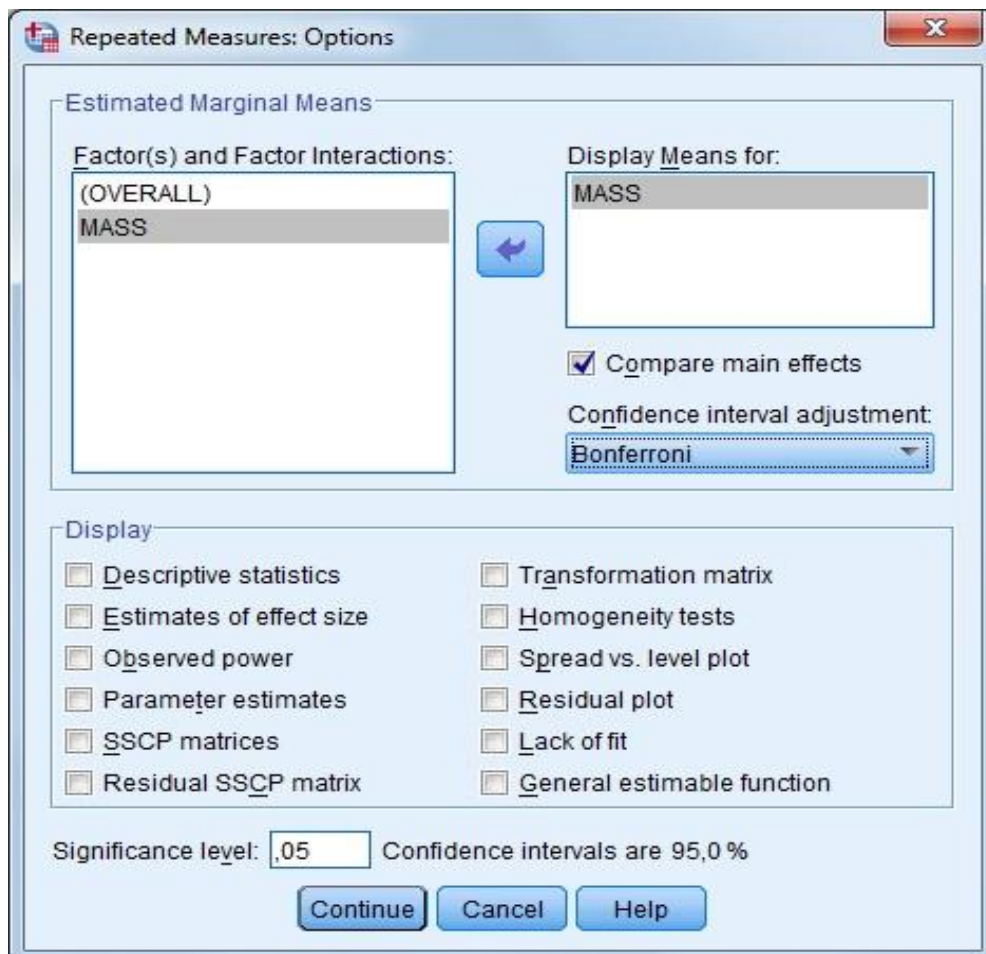


Рис. 23. Окно «Repeated Measures: Options» программы SPSS 20.

Программа представит результаты в виде нескольких таблиц, основные из которых будут представлены ниже.

В таблице 3 программа представляет результаты расчета критерия Mauchly и уровня статистической значимости данного

критерия (графа «Sig.»), а также значения Epsilon, рассчитанные по способу Greenhouse-Geisser и Huynh-Feldt и нижнюю границу Epsilon («Lower-bound»). Результаты расчетов соответствуют представленным на рисунке 11 и не требуют дополнительных пояснений.

Таблица 3.

Результаты проверки соблюдения условия сферичности.

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^b		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
MASS	,402	57,482	2	,000	,626	,632	,500

В таблице 4 программа представляет результаты дисперсионного анализа повторных измерений для случаев соблюдения и несоблюдения условия сферичности. В строке «Sphericity Assumed» указываются результаты расчетов для случая соблюдения условия сферичности, а для случая, когда данное условие не соблюдено, результаты следует читать по строкам

«Greenhouse-Geisser» (если Epsilon < 0,75) и «Huynh-Feldt» (если Epsilon > 0,75). Основным результатом представлен в столбце «Sig.» – уровень статистической значимости, который в нашем случае меньше 0,001, что позволяет отвергнуть нулевую статистическую гипотезу о равенстве средних значений переменных Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3».

Таблица 4.

Результаты дисперсионного анализа повторных измерений для случаев соблюдения и несоблюдения условия сферичности

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
MASS	Sphericity Assumed	144,215	2	72,108	41,122	,000
	Greenhouse-Geisser	144,215	1,251	115,260	41,122	,000
	Huynh-Feldt	144,215	1,264	114,073	41,122	,000
	Lower-bound	144,215	1,000	144,215	41,122	,000
Error(MASS)	Sphericity Assumed	224,451	128	1,754		
	Greenhouse-Geisser	224,451	80,078	2,803		
	Huynh-Feldt	224,451	80,911	2,774		
	Lower-bound	224,451	64,000	3,507		

В таблице 5 представлены результаты оценки линейного и квадратичного трендов – оба являются статистически значимыми (значения в столбце «Sig.» меньше 0,05). Визуально наличие данных трендов можно

оценить по графику средних значений, представленных на рисунке 24 (в правой части рисунка специально выведены линии линейного и квадратичного тренда).

Таблица 5.

Результаты оценки трендов.

Source	MASS	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
MASS	Linear	112,623	1	112,623	42,808	,000
	Quadratic	31,592	1	31,592	36,058	,000
Error(MASS)	Linear	168,377	64	2,631		
	Quadratic	56,074	64	,876		

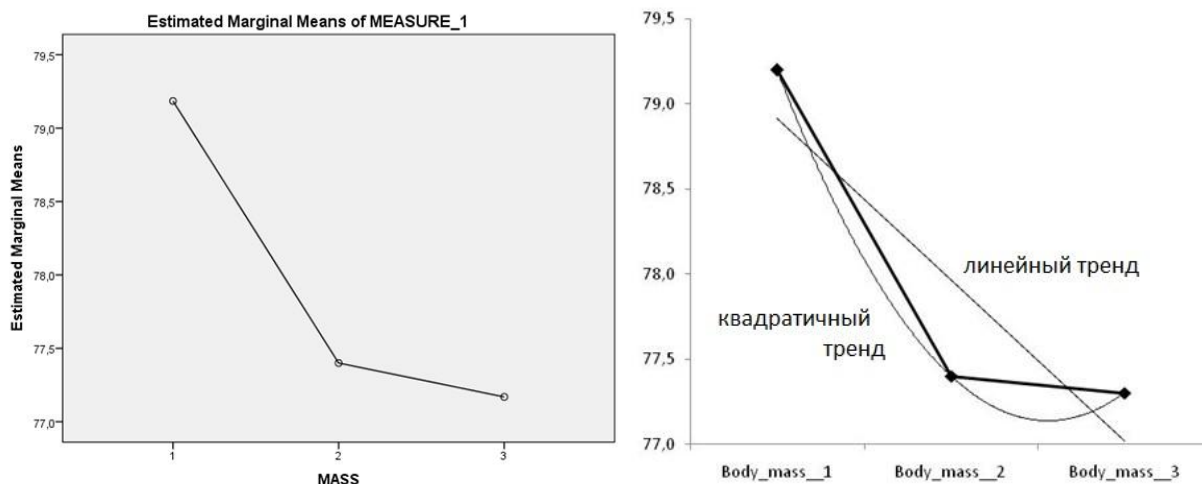


Рис. 24. График средних значений переменных «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3» (программа SPSS 20).

В таблице 6 программа представляет результаты апостериорных сравнений, проведенных с помощью критерия Бонферрони: в первых двух столбцах таблицы последовательно попарно сравниваются переменные «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3» (соответствуют значениям «1», «2» и «3»), и самую ценную информацию содержит столбец «Sig.», в котором

указывается уровень статистической значимости. Таким образом, статистически значимые различия выявлены между переменными «Body_mass_1» и «Body_mass_2», переменными «Body_mass_1» и «Body_mass_3», в то время как между переменными «Body_mass_2» и «Body_mass_3» статистически значимые различия выявлены не были ($p = 1,000$).

Таблица 6.

Результаты апостериорных сравнений переменных «Body_mass_1», «Body_mass_2» и «Body_mass_3» с помощью критерия Бонферрони

(I) MASS	(J) MASS	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. ^b	95% Confidence Interval for Difference ^b	
					Lower Bound	Upper Bound
1	2	1,785*	,261	,000	1,143	2,426
	3	1,862*	,285	,000	1,162	2,561
2	1	-1,785*	,261	,000	-2,426	-1,143
	3	,077	,114	1,000	-,202	,356
3	1	-1,862*	,285	,000	-2,561	-1,162
	2	-,077	,114	1,000	-,356	,202

Далее рассмотрим алгоритм расчета критерия Фридмана для сравнения переменных «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3», имеющих распределение, отличное от нормального.

Для этого войдем в меню «Analyze», раздел «Nonparametric Tests», подраздел «Legacy Dialogs», позиция «K Related Samples» (рисунок 25).

В открывшемся окне «Test for Several Related Samples» с помощью стрелки перенесем переменные «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3» в правое поле и отметим позицию «Friedman» (рисунок 26). Также можно нажать на кнопку «Statistics» и отметить вывод данных описательной статистики (позиции «Descriptive» и «Quartiles»).

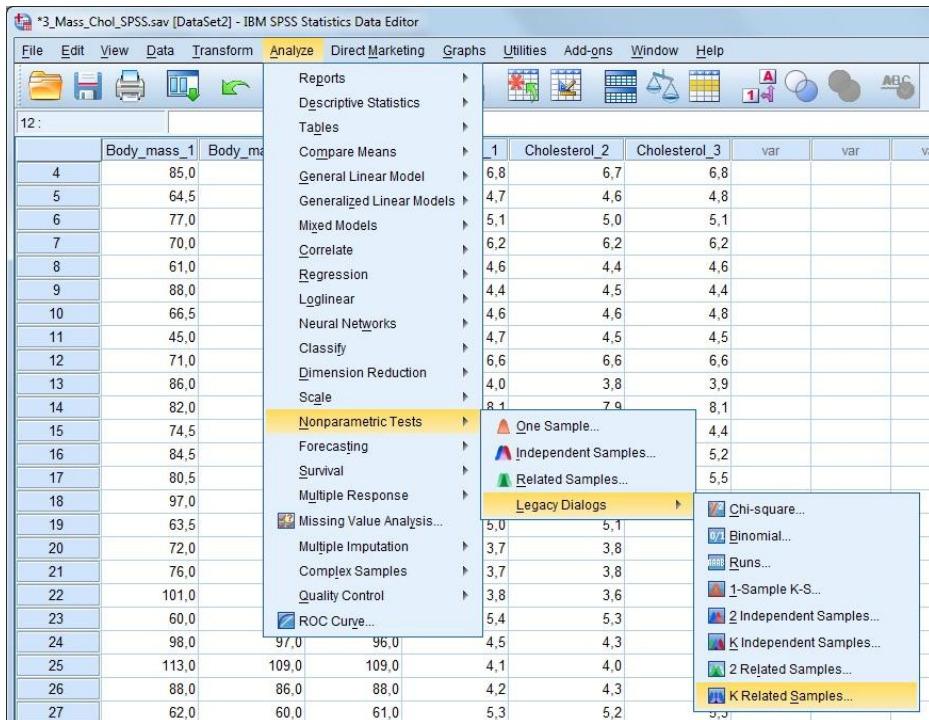


Рис. 25. Выбор позиции «K Related Samples» подраздела «Legacy Dialogs» раздела «Nonparametric Tests» меню «Analyze».

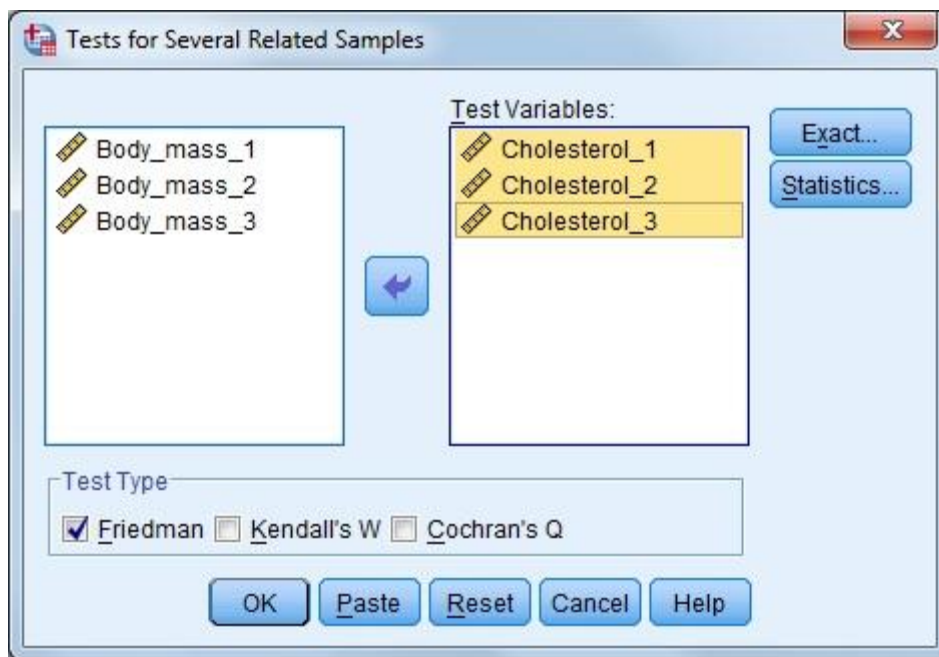


Рис. 26. Окно «Test for Several Related Samples» программы SPSS 20.

Результаты расчета критерия Фридмана представлены в таблице 7.

Таблица 7.

Результаты расчета критерия Фридмана для переменных «Cholesterol_1», «Cholesterol_2» и «Cholesterol_3».

N	65
Chi-Square	10,453
df	2
Asymp. Sig.	,005

Значение критерия Фридмана представлено в строке «Chi-Square» (10,453), уровень статистической значимости – в строке «Asymp. Sig» (0,005). Так как уровень статистической значимости ниже критического (0,05), мы можем отклонить нулевую статистическую гипотезу о равенстве средних значений и сделать вывод о том, что уровни холестерина у пациентов на момент начала наблюдения, через 1 месяц и через 3 месяца после начала лечения отличаются.

Для того, чтобы определить, в какие именно моменты различается уровень холестерина, можно воспользоваться парным критерием Вилкоксона со скорректированным уровнем статистической значимости, алгоритм расчета которого подробно описан в [13].

Литература:

1. Аканов А.А., Турдалиева Б.С., Изекенова А.К., Рамазанова М.А., Абдраимова Э.Т., Гржибовский А.М. Оценка использования статистических методов в научных статьях медицинских журналов Казахстана // Экология человека. 2013. №5. С. 61-64.
2. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс. М. : Практическая медицина, 2007. 287 с.
3. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. СПб. : Питер, 2003. 688 с.
4. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. СПб. : ООО «ДиаСофтЮП», 2005. 608 с.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М. : Практика, 1998. 459 с.
6. Гржибовский А.М. Одномерный анализ повторных измерений // Экология человека. 2008. №4. С. 51-60.
7. Гржибовский А.М. Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. №1. С. 52-58.
8. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.
9. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 3. С. 5-16.
10. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 2. С. 5-18.
11. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS: и проверка распределения // Наука и Здравоохранение. 2016. № 1. С. 7-23.
12. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. 2016. № 2. С. 5-28.
13. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Сравнение количественных данных двух парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. 2016. № 3. С. 5-25.
14. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и Здравоохранение. 2016. № 4. С. 5-37.
15. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 5. С. 5-18.
16. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Экспериментальные исследования в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 5-17.
17. Жунисова М.Б., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Гржибовский А.М. Типы пищевого поведения и абдоминальное ожирение // Журн. Медицина. 2015. №4. С. 92-95.
18. Жунисова М.Б., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Нускабаева Г.О., Садыкова К.Ж., Маденбай К.М., Гржибовский А.М. Психоэмоциональный стресс как предиктор

типа пищевого поведения в Казахстане // Экология человека. 2015. №5. С. 36-45.

19. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. СПб. : Фолиант, 2003. 428 с.

20. Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология : учебник. СПб : ООО «Издательство Фолиант», 2008. 752 с.

21. Лакин Г.Ф. Биометрия. М. : Высшая школа, 1990. 351 с.

22. Маденбай К.М., Шалхарова Ж.С., Шалхарова Ж.Н., Жунисова М.Б., Садыкова К.Ж., Нускабаева Г.О., Гржибовский А.М. Оценка связи между площадью подкожной жировой ткани и показателями электронейромиографии // Экология человека. 2015. №7. С. 58-64.

23. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. М. : ГЭОТАР-Мед, 2003. 140 с.

24. Рахымбеков Т.К., Гржибовский А.М. К вопросу о необходимости повышения качества казахстанских научных публикаций для успешной интеграции в международное научное сообщество // Наука и Здравоохранение. 2015. №1. С. 5-11.

25. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. : МедиаСфера, 2002. 312 с.

26. Садыкова К.Ж., Шалхарова Ж.С., Нускабаева Г.О., Садыкова А.Д., Жунисова М.Б., Маденбай К.М., Гржибовский А.М. Распространенность анемии, ее социально-демографические детерминанты и возможная связь с метаболическим синдромом в г. Туркестан, Южный Казахстан // Экология человека. 2015. №8. С. 58-64.

27. Статистический анализ эмпирических исследований [электронный ресурс]. URL: www.statexpert.org/articles/таблицы_критических_значений_статистических_критериев (дата обращения 19.10.2015).

28. Субботина А.В., Гржибовский А.М. Одномерный дисперсионный анализ повторных наблюдений с использованием пакета статистических программ STATA // Экология человека. 2014. №11. С. 61-64.

29. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С.

Флетчер, Э. Вагнер. М. : Медиа Сфера, 1998. 352 с.

30. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб :ВМедА, 2002. 266 с.

31. Beaglehole R., Bonita R. Basic epidemiology. World Health Organization, Geneva, 1993.

32. Cleopas T.J. et al. Statistics Applied to Clinical Trials. 4th ed. Springer, 2009.

References:

1. Akanov A.A., Turdalieva B.S., Izenkova A.K., Ramazanova M.A., Abdraimova, Grjibovski A.M. Otsenka ispolzovania statisticheskikh metodov v nauchnih statyakh Kazakhstana [Assesment of use of statistical methods in scientific articles of the Kazakhstan's medical journals]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2013. No.5. pp. 61-64. [in Russian]

2. Banerzhi A. *Meditinskaya statistika ponyatnym yazykom: vvodnyy kurs* [Medical statistics in plain language: an introductory course]. М. : Prakticheskaya meditsina , 2007. p. 287. [in Russian]

3. Borovikov V. *Statistica. Iskusstvo analiza dannikh na kompyutere: dlya professionalov* [Statistica. The art of data analysis using computer: for professionals]. SPb. : Piter, 2003. p. 688.

4. Buhl A., Zofel P. *SPSS: isskustvo obrabotki informatsii. Analiz statisticheskikh daanikh i vosstanovlenie skritikh zakonomernostey* [SPSS: the art of information analysis. Statistical data analysis and hidden regularities identification]. SPb. : ООО «DiaSoftUP», 2005. p. 608. [in Russian]

5. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika* [The biomedical statistics]. М. : Praktika, 1998. p. 459. [in Russian]

6. Grjibovski A.M. Odnomerniy analiz povtornikh izmereniy [One-way analysis of repeated measures]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.4. pp. 51-60. [in Russian]

7. Grjibovski A.M. Tipy dannikh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Types of data, distribution estimation and descriptive statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.1. pp. 52-58. [in Russian].

8. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Issledovaniya tipa sluchay-kontrol v zdravoohranenii [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17 [in Russian].
9. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Kogortnie issledovaniya v zdravoohranenii [Cohort studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16. [in Russian].
10. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnie (odnomomentnie) issledovaniya v zdravoohranenii [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, No2, pp. 5-18. [in Russian]
11. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Opisatel'naya statistika s ispol'zovaniyem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using Statistica and SPSS software]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 1, pp. 7-23 [in Russian].
12. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Sravneniye kolichestvennykh dannyykh dvukh nezavisimyykh vyborok s ispol'zovaniyem programmnoy obespecheniya Statistica i SPSS : parametricheskiye i neparametricheskiye kriterii [Comparing the quantitative data of two independent groups using the software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric tests]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 2, pp.5-28 [in Russian].
13. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Sravneniye kolichestvennykh dannyykh dvukh parnykh vyborok s ispol'zovaniyem programmnoy obespecheniya Statistica i SPSS : parametricheskiye i neparametricheskiye kriterii [Comparing the quantitative data of two dependent variations using the software Statistica and SPSS: parametric and nonparametric tests]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 3, pp. 5-25. [in Russian].
14. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Sravneniye kolichestvennykh dannyykh trekh i boleye nezavisimyykh vyborok s ispol'zovaniyem programmnoy obespecheniya Statistica i SPSS : parametricheskiye i neparametricheskiye kriterii [Comparing of the quantitative data of three or more independent samples using Statistica and SPSS software: parametric and nonparametric methods]. *Наука и Здравоохранение*. 2016. No. 4. pp. 5-37. [in Russian].
15. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Ekologicheskkiye (korrelyatsionnyye) issledovaniya v zdravoohranenii [Ecological (correlational) studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 5, pp. 5-18. [in Russian].
16. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Eksperimentalnie issledovaniya v zdravoohranenii [Experimental studies in health sciences]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 5-17. [in Russian].
17. Zhunissova M.B., Shalkarova Zh.S., Shalkarova Zh. N., Nuskabayeva G.O., Sadykova K. Zh., Madenbay K.M., Grijbovski A.M. Tipy pischevogo povedeniya i abdominalnoe ozhirenie [Eating behavior types and abdominal obesity]. *Medicine*, 2015, No.4. pp. 92-95. [in Russian].
18. Zhunissova M.B., Shalkarova Zh.S., Shalkarova Zh. N., Nuskabayeva G.O., Sadykova K. Zh., Madenbay K.M., Grijbovski A.M. Psykhoemotsionalniy stress kak predictor tipa pischevogo povedeniya v Kazakhstane [Psychoemotional stress and eating behavior in Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, No.5, pp. 36-45. [in Russian]
19. Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied medical statistics]. SPb. : Foliant , 2003. p 428. [in Russian]
20. Zueva L.P., Yafaev R.H. *Epidemiologiya: uchebnyk* [Epidemiology: the textbook]. SPb : OOO «Izdatelstvo Foliant», 2008. p. 752. [in Russian].
21. Lakin G.F. *Biometria* [Biometrics]. M. : Viscshaya shkola. 1990. P. 351. [in Russian].
22. Madenbay K.M., Shalkarova Zh.S., Shalkarova Zh. N., Zhunissova M.B., Sadykova K. Zh., Nuskabayeva G.O., Grijbovski A.M. Otsenka svyazi mezhdru ploshadyu podkojnoj jirovoy tkani i pokazatelyami elektroneymyografiy [Assesment of the relationship between subcutaneous fat tissue an results of electromyoneurography]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, No.7, pp. 58-64. [in Russian].
23. Petri A., Sebin K. *Naglyadnaya statistika v meditsine* [Demonstrative statistics in medicine]. M. : GEAOTAR-Med, 2003. p. 140. [in Russian].
24. Rakhypbekov T.K., Grijbovski A.M. K voprosu o nedhodimosti povisheniya kachestva kazakhstanskiykh nauchiyh publicatsiy dlya

uspeshnoy integratsii v mezhdunarodnoe nauchnoe soobshchestvo [The need for improvement of the quality of Kazakhstani publications for successful integration in the international research community]. *Nauka i Zdravoohranenie* [Science & Healthcare]. 2015, No.1, pp. 5-11 [in Russian].

25. Rebrova O. Yu. *Statisticheskii analiz meditsinskih daanikh. Primenenie paketa prikladnikh program STATISTICA* [Statistical analysis of medical data. Using of STATISTICA software]. M. : MediaSphera, 2002. p. 312 [in Russian].

26. Sadykova K.Zh., Shalkharova Zh.S., Shalkharova Zh.N. Nuskabaeva G.O., Sadykova A.D., Zhunissova M.B., Madenbay K.M., Grijbovski A.M. Rasprostranennost' anemii, yeye sotsial'no - demograficheskiye determinanty i vozmozhnaya svyaz' s metabolicheskim sindromom v g. Turkestan, Yuzhniy Kazakhstan [Prevalence of anemia, its socio-demographic determinants and potential association with metabolic syndrome in residents of Turkestan, Southern Kazakhstan]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015, No.8, pp. 58-64. [in Russian]

27. Statistical analysis of empirical research [website] Available at:

www.statexpert.org/articles/таблицы_критически_x_значений_статистических_критериев (Accessed 10 October 2015).

28. Subbotina A.V., Grijbovski A.M. Odnomerniy dispersionniy analiz povtornikh nabludeniy s ispolzovaniem paketa statisticheskikh program STATA [Analysis of variance for repeated measurements using STATA software]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2014, No.11, pp. 60-64. [in Russian].

29. Fletcher R. et al. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noi meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of the evidence-based medicine] / R. Fletcher, C. Fletcher, E. Vagner. M. : Media Sphere, 1998. 352 p. [in Russian].

30. Yunkerov V.I., Grigoryev S.G. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka daanikh meditsinskih issledovaniy* [Mathematical and statistical analysis of medical research data]. SPb : VMedA, 2002. p. 266. [in Russian].

31. Beaglehole R., Bonita R. *Basic epidemiology*. World Health Organization, Geneva, 1993.

32. Cleopas T.J. et al. *Statistics Applied to Clinical Trials*. 4th ed. Springer, 2009.

Контактная информация:

Гржибовский Андрей Мечиславович – доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения, Старший советник Национального Института Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия; Руководитель отдела международных программ и инновационного развития ЦНИЛ СГМУ, г. Архангельск, Россия; Профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения Медицинского Института Северо-Восточного Федерального Университета, г. Якутск, Россия; Профессор Международного Казахско-Турецкого Университета им. Х.А. Ясяви, г. Туркестан, Казахстан.

Почтовый адрес: INFA, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo, Norway.

Email: Andrej.Grijbovski@gmail.com

Телефон: +4745268913 (Норвегия), +79214717053 (Россия), +77471262965 (Казахстан).

Получена: 4 сентября 2016 / Принята: 11 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616-092+577.21

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ГИПЕРТОНИЕЙ, ОЖИРЕНИЕМ И ДИАБЕТОМ У ЛИЦ КАЗАХСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ДЛЯ ПОСЛЕДУЮЩЕГО ИЗУЧЕНИЯ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ И МЕТАБОЛОМА

Айнур Р. Акильжанова¹, Улан А. Кожамкулов¹, Улыкбек Е. Каиров², Сауле Е. Рахимова¹, Айнур Ж. Ахметова¹, Даурен А. Ережепов¹, Асхат Б. Молкенов², Жаннур М. Абилова¹, Жаксыбай Ш. Жумадилов¹

¹ Лаборатория геномной и персонализированной медицины Центра Наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан;

² Лаборатория биоинформатики и вычислительной системной биологии Центра Наук о жизни, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

Резюме

В данной работе проведена характеристика генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом и проведено сравнение геномных данных 60 образцов с международной базой данных T-HOD (The Text-mined Hypertension, Obesity and Diabetes candidate gene database (T-HOD)).

Проанализированы генетические варианты, выделенные из полных геномов и экзонов и показавшие ассоциацию с развитием гипертонии, ожирением и диабетом по обоим алгоритмическим предикторам патогенности мутаций PolyPhen2 и SIFT. Обнаружено семь генетических вариантов GHRL (rs4684677), MTHFR (rs1801133), OPRM1 (rs1799971), ERBB2 (rs1058808), BDNF (rs6265), PNPLA3 (rs738409), MTRR (rs1801394) генов.

В дальнейшем планируется интеграция данных метаболома и кодирующих и некодирующих генетических вариантов, выявленных из геномного анализа, изменяющих уровень метаболитов в клеточной системе.

Ключевые слова: полные экзоны, геномы, метаболомные исследования, гипертония, ожирение, диабет

Abstract

DETERMINATION OF GENETIC VARIANTS ASSOCIATED WITH HYPERTENSION, OBESITY AND DIABETES IN KAZAKH POPULATION TO STUDY INTERACTION OF GENETIC VARIANTS AND METABOLOME

Ainur Akilzhanova¹, Ulan Kozhamkulov¹, Ulykbek Kairov², Saule Rakhimova¹, Ainur Akhmetova¹, Dauren Yerezhepov¹, Askhat Molkenov², Zhannur Abilova¹, Zhaxybay Zhumadilov¹

¹Laboratory of Genomic and Personalized Medicine, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan;

²Laboratory of Bioinformatics and Computational Systems Biology, Center for Life Sciences, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

In this work genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes were characterized, and genomic data of 60 samples were compared using T-HOD (The Text-mined Hypertension, Obesity and Diabetes candidate gene database (T-HOD) international database.

Genetic variants extracted from whole genomes and exomes, and associated with hypertension, obesity and diabetes based on PolyPhen2 and SIFT algorithmic predictors of mutation pathogenicity were analyzed. Seven genetic variants were detected in GHRL (rs4684677), MTHFR (rs1801133), OPRM1 (rs1799971), ERBB2 (rs1058808), BDNF (rs6265), PNPLA3 (rs738409), MTRR (rs1801394) genes.

In the future metabolomic data and data on coding and non-coding genetic variants determined from genomic analysis, that change the level of metabolites in cell system will be integrated.

Key words: whole exomes, genomes, metabolomic studies, hypertension, obesity, diabetes

Түйін

ГЕНЕТИКАЛЫҚ ВАРИАНТТАР МЕН МЕТАБОЛОМНЫҢ ӨЗАРА БАЙЛАНЫСЫН АНЫҚТАУ ҮШІН ҚАЗАҚ ПОПУЛЯЦИЯСЫНДА ГИПЕРТОНИЯ, СЕМІЗДІК ЖӘНЕ ДИАБЕТПЕН АССОЦИАЦИЯЛАНҒАН ГЕНЕТИКАЛЫҚ ВАРИАНТТАРДЫ ЗЕРТТЕУ

**Айнур Р. Акильжанова¹, Улан А. Кожамкулов¹, Улыкбек Е. Каиров²,
Сауле Е. Рахимова¹, Айнур Ж. Ахметова¹, Даурен А. Ережепов¹,
Асхат Б. Молкенов², Жаннур М. Абилова¹, Жаксыбай Ш. Жумадилов¹**

¹ Геномды және дербес медицина зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан;

² Биоинформатика және есептеуіш жүйелік биология зертханасы, Өмір туралы ғылымдар орталығы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

Аталған жұмыста гипертония, семіздік және диабетпен ассоциацияланған генетикалық нұсқалар сипатталды, және 60 үлгінің геномдық мәліметтері T-HOD (The Text-mined Hypertension, Obesity and Diabetes candidate gene database (T-HOD) халықаралық мәліметтер базасымен салыстырылды.

Толық геномдар мен экзомдардан бөлініп алынған, PolyPhen2 және SIFT мутациялар патогенділігінің алгоритмдік предикторлары бойынша гипертония, семіздік және диабетпен ассоциацияны көрсеткен генетикалық нұсқалар анализденді. Жеті генетикалық нұсқалар GHRL (rs4684677), MTHFR (rs1801133), OPRM1 (rs1799971), ERBB2 (rs1058808), BDNF (rs6265), PNPLA3 (rs738409), MTRR (rs1801394) гендерінде анықталды.

Келешекте метаболом және жасушалық жүйеде метаболиттер деңгейін өзгертетін, геномдық анализден анықталған кодталған және кодталмаған генетикалық нұсқалар мәліметтерін интеграциялау жоспарлануда.

Түйін сөздер: толық экзомдар, геномдар, метаболомды зерттеулер, гипертония, семіздік, диабет.

Библиографическая ссылка:

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережелов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. Исследование генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом у лиц казахской популяции для последующего изучения взаимосвязей генетических вариантов и метаболома // Наука и Здоровоохранение. 2016. №4. С. 30-42.

Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Kairov U.Ye., Rakhimova S.Ye., Akhmetova A.Zh., Yerezhepov D.A., Molkenov A.B., Abilova Zh.M., Zhumadilov Zh.Sh. Determination of genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes in kazakh population to study interaction of genetic variants and metabolome. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 4, pp. 30-42.

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережелов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. Генетикалық варианттар мен метаболомның өзара байланысын анықтау үшін қазақ популяциясында гипертония, семіздік және диабетпен ассоциацияланған генетикалық варианттарды зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №4. Б. 30-42.

Введение

Эпидемический рост ожирения, инсулинорезистентности и диабета 2 типа поставили общество под драматический рост риска развития атеросклеротических заболеваний и последующего роста смертности во всем мире [28,7,9,13,5]. Эти промежуточные состояния и биомаркеры находятся под строгим влиянием стиля жизни, диеты, генетических факторов. Роль этих факторов значительно отличается среди различных популяций, так например генетические варианты и их роль в развитии заболевания в одной популяции могут быть неприменимы для другой популяции.

Многие исследования показали, что развитию сердечных, метаболических заболеваний способствуют генетические факторы риска, факторы окружающей среды и образа жизни [6]. Широкомасштабные геномные ассоциативные исследования (GWAS) выявили более сотни полиморфизмов (SNP), которые ассоциированы с сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями и ожирением [18,10,16].

Таким образом, очевидно, что генетические факторы играют очень важную роль определении риска заболеваний; однако, величина эффекта для каждого из генетических вариантов слаба, предположительно, что несколько генетических вариантов оказывают сильный эффект, а большинство различных генетических вариантов имеют незначительный эффект. Кроме того, многие эпидемиологические исследования выявили

этнические различия в распространенности и преобладании метаболического синдрома (например, выходцы из Южной Азии > Латиноамериканцы > белокожие > темнокожие). Выходцы из Южной Азии, мигрировавшие в Великобританию, имеют повышенный риск развития метаболических нарушений [6], что демонстрирует важность взаимосвязи «ген - окружающая среда». Многочисленные исследования показали, что, несмотря на важность вопроса, очень трудно изучить взаимодействие «ген - окружающая среда» [12,19,20,23], даже массивные GWAS исследования вряд ли смогут ответить на все вопросы [19,23].

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в Казахстане является одной из самых высоких в мире [26], и ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярные заболевания являются самыми высокими в евразийском регионе, в том числе Европы, России и Центральной Азии [26]. В большом масштабном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Синьцзяне, Китай [27], распространенность артериальной гипертензии была в 2 раза выше у казахов, чем в других этнических группах, но распространенность гипергликемии среди них была низкой (4,7%). Кроме того, центральное ожирение было более распространено у казахов (48%), чем у других этнических групп.

Метаболомика является быстро развивающейся областью, которая обеспечивает новыми биологическими идеями. Определяемая как научное изучение химических процессов, вовлекающих малые

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

молекулярные метаболиты, метаболомика направлена систематически изучать уникальные химические особенности клеточных процессов, представляющих коллекции профилей метаболитов в данной точке [8].

Метаболом представляет собой совокупность всех метаболитов, являющихся конечным продуктом обмена веществ в клетке, ткани, органе или организме [11]. В то время как данные об экспрессии мРНК генов и данные протеомного анализа не раскрывают полностью всего того, что может происходить в клетке, метаболомические профили могут дать мгновенный снимок физиологических процессов в клетке. Одна из задач системной биологии и функциональной геномики - интегрирование данных геномики, протеомики, транскриптомики и метаболомической информации для получения более целостного представления о живых организмах.

Сегодня метаболомный анализ идентифицирует широкий спектр метаболитов в клетках, тканях или жидкостях организма, в попытках по созданию библиотек метаболомных биомаркеров для различных состояний заболеваний. Существуют международные базы данных метаболомов.

Учитывая сложную историю формирования казахской популяции, казахи могут иметь множество различных генетических и экологических факторов риска. Для решения этих вопросов, мы предлагаем изучить геномный вклад в формирование метаболома на основе секвенирования лиц казахской национальности и дальнейшего изучения их метаболома.

Этот подход является не только экономически эффективным, т.к. мы основываемся на результатах секвенирования полного генома и полного экзона казахов, но и расширяет наше понимание функциональной роли влияния этих вариантов на эндотипы (метаболом), которые отражают биологические или физиологические процессы организма.

Целью исследования является секвенирование полных экзотов и геномов индивидуумов казахской национальности, о которых собрана полная информация о генеалогии (жуз, род и т.д.), а также их

клинические фенотипы (ожирение, статус заболевания, например диабет и клинические биомаркеры). В последующем, для этих субъектов, будет проведена интеграция данных метаболома и кодирующих и некодирующих генетических вариантов, выявленных из геномного анализа, изменяющих уровень метаболитов в клеточной системе.

Материалы и методы

Основная идея исследования заключается в комбинировании геномного и метаболомного подходов для исследования ассоциаций генетических вариантов и метаболитов, являющихся предикторами ожирения, диабета и атеросклероза – промежуточных состояний и заболеваний, которые являются общими для казахов и других популяций мира. В данной работе были отобраны 60 участников исследования казахской национальности, для которых было проведено определение последовательности полного экзота с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) HiSeq2000, Illumina в период 2013-2015 годы. В дальнейшем, мы будем проводить метаболомные исследования и анализ метаболомных данных участников исследования.

Протокол исследования, информированное согласие и все виды рекрутинга были рассмотрены на Локальном этическом комитете «Центра наук о жизни» (выписка из протокола №16 от 11.03.2015г. заседания Этической комиссии ЧУ «Центра наук о жизни», АОО «Назарбаев Университет»). До забора биологических образцов каждому участнику исследования сообщалось о целях и задачах исследования, все участники прочитали и подписали форму информированного согласия и ответили на вопросник, подготовленный для данного проекта.

Рекрутинг участников исследования проводился путем приглашения в исследование на основе добровольного информированного согласия на участие. До забора биологических образцов каждому участнику исследования сообщалось о целях и задачах исследования, все участники прочитали и подписали форму информированного согласия и ответили на

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

вопросник, подготовленный для данного исследования.

Критерии включения в исследование – возраст от 18 до 80 лет, казахская национальность, отсутствие хронических заболеваний к моменту исследования. Сбор данных у участников исследования проводили путем анкетирования, опроса, заполнения информационных карт.

Создана электронная база данных, содержащая следующие сведения об участниках исследования:

У каждого участника был проведен забор крови и выделение ДНК из цельной крови (для исследования генома, экзома) и плазма крови (для исследования метаболома).

Для выделения ДНК в работе были использованы наборы для выделения ДНК из крови фирмы Promega, выделение проводилось согласно инструкции фирмы-производителя.

Определение количества и качества образцов ДНК проводилось с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 и проведения гель-электрофореза в 1,5% агарозном геле.

Подготовка и кластеризация библиотек ДНК.

Далее необходимое количество ДНК отбиралось для приготовления библиотек ДНК для секвенирования полного экзома и полного генома.

Библиотеки готовились согласно стандартизованным протоколам Illumina. Для подготовки библиотеки для полногеномного секвенирования использовался TruSeq DNA Sample Preparation протокол, для подготовки библиотек для экзомного секвенирования использовался Sure Select^{XT2} Target Enrichment Systems for Illumina Multiplexed Sequencing протокол.

Технология секвенирования нового поколения предполагает параллельное считывание информации с сотен миллионов кластеров. Это осуществляется за счет дробления ДНК образца на небольшие фрагменты длиной 200-500 нуклеотидов и последующей амплификации полученных фрагментов в ходе подготовительного этапа приготовления библиотеки. Библиотека, или набор фрагментов ДНК, может быть приготовлена как стандартным способом

(фрагментная библиотека), так и способом mate-pair (сопряженная пара). В последнем случае фрагмент вместе с 21 адаптерной последовательностью фиксированного размера лигируется, а чтения в ходе секвенирования будут производиться в обе стороны от известной последовательности. Амплификация полученных фрагментов необходима для усиления сигнала, подаваемого на считывающий механизм после каждого цикла секвенирования. Амплификация фрагментов ДНК на ячейке используется в приборах Illumina. Результатом данного этапа будет являться 100-200 миллионов пространственно разделенных кластеров коротких фрагментов, на концах которых будут находиться праймерные последовательности, необходимые для секвенирования.

ДНК секвенирование.

Секвенирование на платформе Illumina HiSeq2000 с циклической обратимой терминацией заключается в обратимой терминации секвенирования после каждого цикла. Каждый цикл секвенирования начинается с присоединения к праймерной последовательности одного нуклеотида, комплементарного матрице. Нуклеотид помечен флуорофором (одним из четырех цветов) и имеет на 3' блокирующую группу. Не связавшиеся нуклеотиды, присутствующие в растворе, смываются с подложки, за этим следует детекция сигнала от связавшихся нуклеотидов.

Сборка и картирование геномных последовательностей

Секвенатор нового поколения Illumina HiSeq2000 в результате процесса секвенирования путем синтеза, в конечном виде генерирует *.bcl файлы после каждого цикла. Данные *.bcl файлы одновременно конвертировались и демультиплексировались. Картирование и выравнивание сиквенсовых ридов на референсный геном человека версии hg19 проводился с помощью bwa [14] и samtools [15]. Сортировка и индексирование ридов, удаление промежуточных файлов, объединение *.bam файлов, а также идентификация повторов в них осуществлялась с использованием программного пакета PicardTools. Для

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

исполнения и запуска программных скриптов были установлены и применялись Java Runtime Environment и R Bioconductor. Фильтрация и детекция геномных вариантов проводилась с помощью GATK [17]. Оценка патогенности полиморфизмов проводилась с помощью алгоритмических предикторов PolyPhen2 и SIFT. Общая схема биоинформатического анализа примененного в нашем исследовании изображена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Схема биоинформатического анализа полных геномов и экзонов.

Результаты

Характеристика участников исследования

Для исследования были отобраны 60 участников исследования казахской национальности, для которых было проведено определение последовательности полного экзома с использованием технологии секвенирования нового поколения (NGS) HiSeq2000, Illumina. Исключены лица не казахской национальности, и лица моложе 18 лет.

В таблице 1 представлена характеристика участников исследования.

Участники исследования были разделены на 4 группы:

- 1) Взрослые старше 45 лет и имеющие признаки избыточного веса - 6 человек, возраст ≥ 45 , средний ИМТ (индекс массы тела): 31.9 кг/м²;
- 2) Взрослые старше 45 лет и без избыточного веса - 11 образцов, возраст ≥ 45 , средний ИМТ: 26.2 кг/м²;
- 3) Взрослые младше 45 лет и страдающие ожирением (Young and obese) - 4 образца, возраст < 45 , средний ИМТ: 31.0 кг/м²;
- 4) Взрослые младше 45 лет и не страдающие ожирением (Young and non-obese) - 39 образцов, возраст < 45 , средний ИМТ: 23.3 кг/м².

Таблица 1.

Характеристика участников исследования по группам.

Группа исследования	Старше > 45 лет		Младше < 45 лет	
	Избыточный вес	Без избыточного веса	Избыточный вес	Без избыточного веса
Количество, человек	6	11	4	39
Средний возраст, лет	50,3±4,7	52,1±7,1	36,3±8,7	31,5±8,1
Вес, кг	89,3±6,8	74,3±5,9	98,3±6,9	66,6±7,1
Рост, см	165,5±	167,5±	177,8±	168,7±0,6
ИМТ, кг/м ²	32,5±0,8	26,2±0,6	31,0±0,7	23,3±
Объем талии, см	104,0±2,1	111,0±1,7	106,5±1,9	79,4±1,8
Объем бедер, см	90,6±0,9	98,0±0,7	115,8±0,7	96,4±0,6
ОТ/ОБ	0,94	0,89	0,92	0,82
САД, мм рт.ст.	138,0±12,1	118,8±9,2	124,8±6,9	117,1±6,2
ДАД, мм рт.ст.	82,3±8,0	76,7±6,8	77,9±7,0	77,0±6,7

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

Характеристика генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом

Для исследования генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом, мы сравнили геномные данные 60 образцов с базой данных T-HOD (The Text-mined Hypertension, Obesity and Diabetes candidate gene database (T-HOD) <http://bws.iis.sinica.edu.tw/THOD>).

В настоящее время все больше исследователей сталкиваются с трудностями следовать за изменением статуса генов-кандидатов заболевания в связи с экспоненциальным ростом картирования генов исследований.

База данных генов-кандидатов гипертонии, ожирения и диабета (T-HOD) разработана, чтобы помочь проследить существующие исследования на трех видах заболеваний: гипертонии, ожирения и диабета, (последний делится на тип 1 и тип 2), с регулярным и полуавтоматическом извлечением информации о генах, связанных с этими заболеваниями, из недавно опубликованной литературы в данной области.

В настоящее время база T-HOD содержит 837, 835 и 821 генов-кандидатов, в при

гипертонии, ожирении и диабете, соответственно. T-HOD использует современные технологии работы с текстовыми документами, включая систему идентификации заболевания - гены, которые могут быть использованы, чтобы подтвердить связь генов с тремя заболеваниями и обеспечить больше доказательств для дальнейшего исследования. Содержание T-HOD регулярно обновляется разработчиками базы данных.

При сравнении с базой T-HOD первоначально выявлено 247 генетических вариантов, связанных с тремя заболеваниями – гипертонией, ожирением и диабетом среди геномных данных у 60 участников исследования. После фильтра значений с отсутствующими показателями осталось 177 генетических вариантов (таблица 2). За отсутствующий показатель по каждому отдельному полиморфизму принималось значение «./», что говорит о недостаточной информации для точной оценки данной позиции в геноме/экзоме или недостаточности сиквенсового покрытия. Поиск 247 генетических вариантов среди полных геномов и экзоменов проводился с помощью разработанного Python скрипта «getSNP.py».

Таблица 2.

Количество генетических вариантов, выявленных у 60 образцов при сравнении с базой данных T-HOD.

Параметры	Количество записей до удаления	Количество записей после удаления
Пустые значения «./» с частотой более 55 были удалены	247	177
Параметры аллелей/ генотипов SNP «./»	До порогового значения	После порогового значения
Wild-type GT	8405	4883
Heterozygous GT	2542	2481
Mutant GT	1876	1833
	1097	1069
<i>Примечание:</i> «./» – пустое значение, Wild-type GT – дикий тип, Heterozygous GT – гетерозиготный генотип, Mutant GT – мутантный генотип.		

Детальная функциональная аннотация выявленных полиморфизмов проводилась с помощью алгоритмических предикторов, показывающие вероятность влияния замены аминокислоты на функцию белка - PolyPhen2

(PP2) и SIFT. Они обратно противоположны друг другу по числовому значению.

В таблице 3 представлено количество обнаруженных генетических вариантов по группам исследования. Среди лиц с

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

избыточным весом наблюдается большее количество мутантных вариантов, как и среди взрослых лиц младше 45 лет. Необходимы детальные исследования отдельных полиморфизмов.

Были выделены и проанализированы генетические варианты, показавшие ассоциацию с развитием гипертонии, ожирения и диабетом по обоим алгоритмическим предикторам PP2 и SIFT, таких вариантов оказалось 7 в генах rs4684677 GHRL, rs1801133 MTHFR, rs1799971 OPRM1, rs1058808 ERBB2, rs6265 BDNF, rs738409 PNPLA3, rs1801394 MTRR. В таблице 4 представлена детальная характеристика.

rs1799971(G) аллель в экзоне 1 гена опиоидного μ рецептора OPRM1 вызывает замену аминокислоты в положении 40 аспаргин (Asn) на аспартат (Asp). В литературе полиморфизм известен также как A118G, N40D, или Asn40Asp [3]. Носители хотя бы одного аллеля **rs1799971(G)** имеют большую предрасположенность к алкогольной зависимости, чем носители rs1799971 (A) аллелей, и, таким образом, предполагается,

что более подвержены риску развития алкоголизма [25]. Однако, результаты исследований противоречивы, поддерживая и отвергая данную гипотезу.

Полиморфизм rs1058808 ERBB2 Pro1140Ala ассоциирован с ожирением, полиморфизмам HER-2 как фактор риска развития эндометриального рака у корейских женщин [24]. Полиморфизм rs6265 (Val66Met) является полиморфизмом brain-derived neurotrophic factor BDNF гена. Наиболее распространенный G аллель кодирует Val, в то время как аллель A кодирует Met. Аллель может быть защитным против депрессии, когда подвергается повторному поражению. В двух исследованиях британских женщин, носители rs6265 (A) аллелей были с более низким индексом массы тела ИМТ, чем носители rs6265 (G) аллелей [22].

rs738409 является полиморфизмом в гене PNPLA3 и связан с жировым гепатозом. Показана ассоциация данного полиморфизма с патологическим ожирением - связь PNPLA3 I148M (rs738409) и показателями повреждения печени у лиц европейского происхождения [21].

Таблица 3.

Количество полиморфизмов SNP, найденных среди участников исследования по группам.

	Избыточный вес	Без избыточного веса	Старше > 45 лет	Младше < 45 лет
Wild (Дикий тип)	128	23	41	110
Heterozygous (Гетеризиготный)	109	27	33	103
Mutant (Мутантный)	62	13	16	59

rs1801394, также известный как A66G или Ile22Met, является полиморфизмом в гене MTRR метионинсинтетазы. Этот ген кодирует один из двух ферментов, участвующих в производстве метионина. Белок, кодируемый rs1801394 аллеля имеет низкое сродство к MTR и непоследовательно связан с уровнем гомоцистеина, является фактором риска для развития дефектов нервной трубки и развития синдрома в условиях повышенного гомоцистеина.

Полиморфизм rs1801133 MTHFR и rs1801394 MTRR, одни из шести полиморфизмов метаболических путей риска развития ожирения у подростков европейского происхождения [4]. Ранее нами было показано, что полиморфизм rs1801133 MTHFR, генотип TT C677T является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и рака молочной железы в казахской популяции [1,2].

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

Анализ выборки образцов с различными вариантами выявленных генотипов показал (Рисунок 2), что в четырех полиморфизмах мутантный вариант наблюдался в достаточно

высоком проценте образцов - rs1799971 OPRM1 – 21.2%, rs738409 PNPLA3 – 26.9%, rs1801394 MTRR – 21.2%, rs1058808 ERBB2 – 50%.

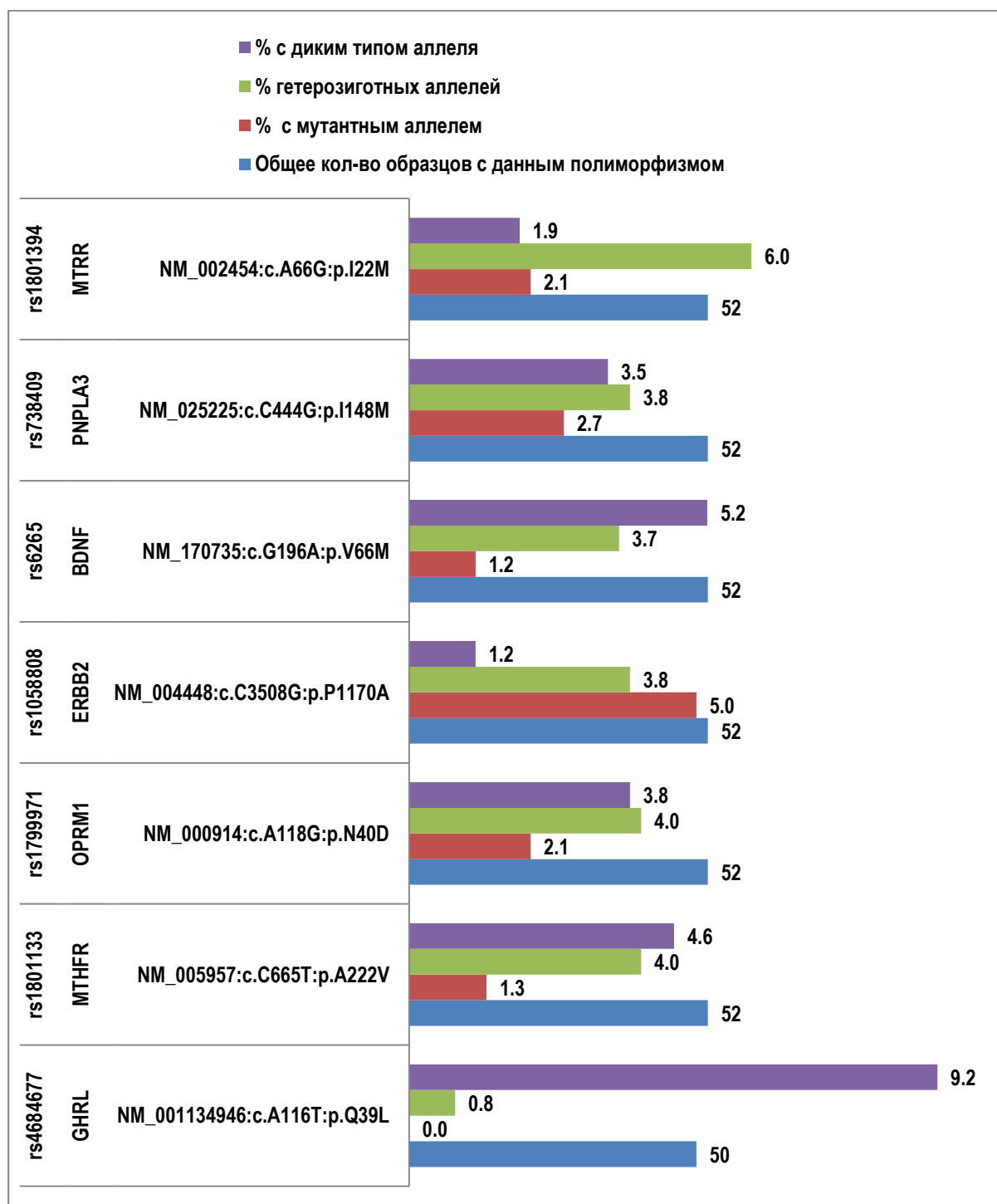


Рисунок – 2. Процентное распределение аллелей между выявленными полиморфизмами.

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

В случае полиморфизма rs1058808 ERBB2 дикий немутантный вариант встречался в 11.5%, что указывает на необходимость исследования данного полиморфизма на большей выборке образцов для более глубокого понимания роли данного полиморфизма у индивидуумов казахской национальности.

Изучение и поиск методики по исследованию метаболома у участников исследования.

Был проведен анализ литературы по выбору оптимального метода изучения полного метаболома у участников. В настоящее время основные аналитические инструменты включают ядерную магнитную спектроскопию (ЯМС) и методы, сочетающие различные платформы, такие как газовая хроматография (ГХ) и жидкостная хроматография (ЖХ), объединенных с масс-спектрометрией (МС). Эти подходы имеют свои сильные и слабые стороны, и лучшее решение может быть определено исследовательскими целями. В целом, ГХ в сочетании с МС является хорошо подходящим методом для метаболомного анализа в связи с высокой разделительной мощностью, воспроизводимостью и чувствительностью масс-селективным детектором.

Выводы

Проведена характеристика генетических вариантов, ассоциированных с гипертонией, ожирением и диабетом и проведено сравнение геномных данных 60 образцов с международной базой данных T-HOD (The Text-mined Hypertension, Obesity and Diabetes candidate gene database (T-HOD)).

Были выделены и проанализированы генетические варианты, показавшие ассоциацию с развитием гипертонии, ожирения и диабетом по обоим алгоритмическим предикторам патогенности мутаций PolyPhen2 и SIFT.

Анализ выборки образцов с различными вариантами выявленных генотипов показал, что в четырех полиморфизмах мутантный вариант наблюдался в достаточно высоком проценте образцов - rs1799971 OPRM1 –

21.2%, rs738409 PNPLA3 – 26.9%, rs1801394 MTRR – 21.2%, rs1058808 ERBB2 – 50%.

Первым этапом по изучению ассоциации генетических вариантов и метаболитов, являющихся предикторами ожирения, диабета и атеросклероза у лиц казахской популяции является секвенирование полных экзомов 60 человек казахской национальности. Для этих субъектов, в дальнейшем, мы будем использовать данные анализа метаболома для определения, как кодирующих, так и не кодирующих вариантов, выявленных из нашего геномного анализа, изменяющих уровень метаболитов в клеточной системе. Поскольку метаболиты являются промежуточными биохимическими продуктами, они обеспечивают связь между причинными факторами (геном) и результатом, тем самым расширяя геномику в область функциональной геномики для более глубокого понимания потенциальной патофизиологии и трансляционной медицины.

Интеграционный подход комбинирования геномики и метаболомики позволит значительно улучшить сложные процессы патогенеза данных заболеваний. Данное исследование поможет расширить знания о метаболических нарушениях, повышающих риск кардиометаболических заболеваний у казахов, выявленные метаболиты могут служить в качестве мишени для терапевтического вмешательства. Для практического здравоохранения могут быть предложены новые биомаркеры для диагностики метаболических нарушений, биомаркеры риска развития патологии метаболизма, и последующего развития заболеваний.

У авторов статьи нет конфликта интересов.

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

Таблица 4

Характеристика генетических вариантов, показавших ассоциацию с развитием гипертонии, ожирения и диабетом по обоим алгоритмическим предикторам PP2 и SIFT

Chr	Start	End	Ref	Alt	ID	Func. Ref Gene	Gene. Ref Gene	Exonic Func .refGene	AAChange. refGene	SIFT score	PolyPhen2 score
chr3	10328453	10328453	T	A	rs4684677	exonic	GHRL	Nonsynonymous SNV	NM_001134 946: c.A116T: p.G39L	0,08	0,994
chr1	11856378	11856378	G	A	rs1801133	exonic	MTHFR	Nonsynonymous SNV	NM_005957: c.C665T: p.A222V	0,05	0,987
chr6	1,54E+08	1,54E+08	A	G	rs1799971	exonic	OPRM1	Nonsynonymous SNV	NM_000 914: c.A118G: p.N40D	0,01	0,775
chr17	37884037	37884037	C	G	rs1058808	exonic	ERBB2	Nonsynonymous SNV	NM_004 448: c.C3508G: p.P1170A	0,03	0,607
chr11	27679916	27679916	C	T	rs6265	exonic	BDNF	Nonsynonymous SNV	NM_170 735: c.G196A: p.V66M	0	0,999
chr22	44324727	44324727	C	G	rs738409	exonic	PNPLA3	Nonsynonymous SNV	NM_025 225: c.C444G: p.I148M	0,03	0,944
chr5	7870973	7870973	A	G	rs1801394	exonic	MTRR	Nonsynonymous SNV	NM_002 454: c.A66G: p.I22M	0,02	0,99

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

Литература:

- 1 Akilzhanova A., Takamura N., Kusano Y., Karazhanova L., Yamashita S., Saito H., Aoyagi K. Association between C677T/MTHFR genotype and homocysteine concentration in a Kazakh population // *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008. V.17(2). P.325-9.
- 2 Akilzhanova A., Nurkina Z., Momynaliev K., Ramanculov E., Zhumadilov Z., Rakhypbekov T., Hayashida N., Nakashima M., Takamura N. Genetic profile and determinants of homocysteine levels in Kazakhstan patients with breast cancer // *Anticancer Res.* 2013 Sep. V.33(9). P.4049-59.
- 3 Berthold H.K., Giannakidou E., Krone W., Tréguët D.A., Gouni-Berthold I. Influence of ghrelin gene polymorphisms on hypertension and atherosclerotic disease. // *Hypertens Res.* 2010 Feb. V.33(2). P.155-160.
- 4 Bokor S., Meirhaeghe A., Ruiz J.R., Zaccaria M., Widhalm K., Gonzalez-Gross M., Amouyel P., Moreno L.A., Molnár D., Dallongeville J. Helena Study Group. Common polymorphisms in six genes of the methyl group metabolism pathway and obesity in European adolescents. // *Int J Pediatr Obes.* 2011 Jun. - V.6(2-2). - P.e336-344.
- 5 Burke G.L., Bertoni A.G., Shea S., Tracy R., Watson K.E., Blumenthal R.S., Chung H., Carnethon M.R. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Archives of internal medicine.* - 2008. V.168(9). P.928-935.
- 6 Byrne C.D., Wild S.H. The metabolic syndrome. Byrne C.D., Wild S.H., editors. West Sussex, England: John Wiley and Sons; 2005.
- 7 Chrostowska M., Szyndler A., Paczwa P., Narkiewicz K. Impact of abdominal obesity on the frequency of hypertension and cardiovascular disease in Poland - results from the IDEA study (international day for the evaluation of abdominal obesity) // *Blood pressure.* 2011 V.20(3). P.145-152.
- 8 Daviss (April 2005). «Growing pains for metabolomics» *The Scientist* 19 (8). P.25–28
- 9 Fox K.A., Despres J.P., Richard A.J., Brette S., Deanfield J.E., Committee I.S., National C-o. Does abdominal obesity have a similar impact on cardiovascular disease and diabetes? A study of 91,246 ambulant patients in 27 European countries // *European heart journal.* 2009. V.30(24). P.3055-3063.
- 10 Hindorff L.A., Sethupathy P., Junkins H.A., Ramos E.M., Mehta J.P., Collins F.S., Manolio T.A. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009. V.106(23). P.9362-9367.
- 11 Jordan K.W., Nordenstam J., Lauwers G.Y., Rothenberger D.A., Alavi K., Garwood M., Cheng L.L. «Metabolomic characterization of human rectal adenocarcinoma with intact tissue magnetic resonance spectroscopy». // *Diseases of the Colon & Rectum.* 2009. 52(3).-P.520–5.
- 12 Khoury MJ, Adams MJ, Jr., Flanders WD. An epidemiologic approach to ecogenetics. // *Am J Hum Genet.* 1988. V.42(1). P.89-95.
- 13 Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H.O. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss // *Journal of the American College of Cardiology.* 2009. V.53(21). P.1925-1932.
- 14 Li H., Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform // *Bioinformatics.* 2009. Vol. 25, № 14. P. 1754-1760.
- 15 Li H., Handsaker B., Wysoker A., Fennell T., Ruan J., Homer N., Marth G., Abecasis G., Durbin R. The Sequence Alignment/Map format and SAMtools // *Bioinformatics.* 2009. Vol. 25, № 16. P. 2078-2079.
- 16 Manolio T.A., Collins F.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorff L.A., Hunter D.J., Mc Carthy M.I., Ramos E.M., Cardon L.R., Chakravarti A., Cho J.H., Guttmacher A.E., Kong A., Kruglyak L., Mardis E., Rotimi C.N., Slatkin M., Valle D., Whittemore A.S., Boehnke M., Clark A.G., Eichler E.E., Gibson G., Haines J.L., Mackay T.F., Mc Carroll S.A., Visscher P.M.. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature.* 2009. V.461(7265). P.747-753.
- 17 Mc Kenna A., Hanna M., Banks E., Sivachenko A., Cibulskis K., Kernysky A., Garimella K., Altshuler D., Gabriel S., Daly M., DePristo M.A. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data // *Genome Res.* 2010. Vol. 20, № 9. P. 1297-1303.

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

18 Monda K.L., North K.E., Hunt S.C., Rao D.C., Province M.A., Kraja A.T. The genetics of obesity and the metabolic syndrome // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2010. V.10(2). P. 86-108.

19 Ober C., Vercelli D. Gene-environment interactions in human disease: nuisance or opportunity? // *Trends Genet*. 2011. V.27(3). P.107-115.

20 Ottman R. An epidemiologic approach to gene-environment interaction // *Genet Epidemiol*. 1990. V.7(3). P.177-85.

21 Romeo S., Sentinelli F., Dash S., Yeo G.S., Savage D.B., Leonetti F., Capoccia D., Incani M., Maglio C., Iacovino M., O'Rahilly S., Baroni M.G. Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148M (rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent. // *Int J Obes (Lond)*. 2010 Jan. V.34(1). P.190-194.

22 Shugart Y.Y., Chen L., Day I.N., Lewis S.J., Timpson N.J., Yuan W., Abdollahi M.R., Ring S.M., Ebrahim S., Golding J., Lawlor D.A., Davey-Smith G. Two British women studies replicated the association between the Val66Met polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and BMI // *Eur J Hum Genet*. 2009 Aug. V.17(8). P.1050-1055.

23 Terwilliger J., Lee J.H. Natural experiments in human gene mapping: The

intersection of anthropological genetics and genetic epidemiology. In: Crawford M, editor. *Anthropological Genetics: Theory, Methods, and Applications*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. P. 38-76.

24 Tong S.Y., Ha S.Y., Ki K.D., Lee J.M., Lee S.K., Lee K.B., Kim M.K., Cho C.H., Kwon S.Y. The effects of obesity and HER-2 polymorphisms as risk factors for endometrial cancer in Korean women // *BJOG*. 2009 Jul., V.116(8). P.1046-1052.

25 van den Wildenberg E., Wiers R.W., Dessers J., Janssen R.G., Lambrichts E.H., Smeets H.J., van Breukelen G.J.. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) influences cue-induced craving for alcohol in male heavy drinkers // *Alcohol Clin Exp Res*. 2007 Jan. V.31(1). P.1-10.]

26 WHO. Highlights on health in Kazakhstan. 1999.

27 Yan W., Yang X., Zheng Y., Ge D., Zhang Y., Shan Z., Simu H., Sukerobai M., Wang R. The metabolic syndrome in Uygur and Kazak populations // *Diabetes Care*. 2005. V.28(10). P. 2554-5.

28 Zalesin K.C., Franklin B.A., Miller W.M., Peterson E.D., Mc Cullough P.A. Impact of obesity on cardiovascular disease // *The Medical clinics of North America*. 2011. V.95(5). P.919-937.

Контактная информация:

Акилжанова Айнур Рахметуловна - д.м.н., PhD, ассоциированный профессор, руководитель Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: проспект Кабанбай батыра, 53, кабинет 9519В, 010000, г. Астана

E-mail: akilzhanova@nu.edu.kz

Телефон: +7 7172 70 65 01

Получена: 4 сентября 2016 / Принята: 11 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.12

РАЗРАБОТКА HALOPLEX ПАНЕЛИ И ПОДГОТОВКА ДНК-БИБЛИОТЕК ДЛЯ ТАРГЕТНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНЫХ АРИТМИЙ

**Айнур Ж. Ахметова¹, Жаннур М. Абилова¹,
Махаббат С. Бекбосынова², Katrin Panzitt³,
Slave Trajanoski³, Christian Guelly³, Айнур Р. Акильжанова¹**

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, г. Астана, Казахстан;

² Национальный научный кардиохирургический центр, г. Астана, Казахстан;

³ Центр медицинских исследований, Медицинский университет г. Грац, г. Грац, Австрия.

Резюме

В данной статье подробно описана методика создания пользовательской HaloPlex кардиогенетической панели (Agilent Technologies) и метод подготовки ДНК-библиотек для таргетного секвенирования 96 генов ассоциированных с сердечными аритмиями. Онлайн программа SureDesign Online Design software (Agilent Technologies) была использована для создания HaloPlex кардиогенетической панели. Финальный дизайн панели был создан для платформы Illumina с помощью Human Genome version 19, GRCh 37. Программой было разработано 19958 ампликонов, 99,46% всех таргетных регионов были покрыты удачно. С использованием данной кардиогенетической панели были подготовлены ДНК-библиотеки для 48 образцов.

Ключевые слова: HaloPlex кардиогенетическая панель, таргетное секвенирование, сердечные аритмии.

Abstract

DEVELOPMENT OF HALOPLEX PANEL AND PREPARATION OF DNA LIBRARIES FOR TARGETED SEQUENCING OF CARDIAC ARRHYTHMIAS

**Ainur Akhmetova¹, Zhannur Abilova¹, Makhabbat Bekbosynova²,
Katrin Panzitt³, Slave Trajanoski³, Christian Guelly³, Ainur Akilzhanova¹**

¹ National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan;

² National Research Cardiac Surgery Center, Astana, Kazakhstan;

³ Center for Medical Research, Medical University of Graz, Graz, Austria

Method of preparation of custom HaloPlex cardiogenetic panel (Agilent Technologies) and method of preparation of DNA libraries for targeted sequencing of 96 genes associated with cardiac arrhythmias were described in details in this article. SureDesign Online Design software (Agilent Technologies) was used to create the HaloPlex panel. Final design was developed for Illumina platform using Human Genome version 19, GRCh 37. 19958 amplicons were generated by the program, 99,46% of all target regions were covered successfully. DNA libraries were prepared for 48 samples using the custom HaloPlex cardiogenetic panel.

Keywords: HaloPlex cardiogenetic panel, targeted sequencing, cardiac arrhythmias.

Работа выполнена в рамках проекта «Интеграционный геномный и метаболомный анализ кардиометаболических нарушений в казахской популяции» по бюджетной программе МОН РК 3907/ГФ4 «Грантовое финансирование научных исследований» на 2015-2017 гг.

Түйін

HALOPLEX ПАНЕЛІН ӘЗІРЛЕУ ЖӘНЕ ЖҮРЕК АРИТМИЯЛАРЫН ТАРГЕТТІ СЕКВЕНИРЛЕУГЕ ДНҚ-КІТАПХАНАЛАРЫН ДАЙЫНДАУ

**Айнур Ж. Ахметова¹, Жаннур М. Абилова¹,
Махаббат С. Бекбосынова², Katrin Panzitt³, Slave Trajanoski³,
Christian Guelly³, Айнур Р. Акильжанова¹**

¹ National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан;

² Ұлттық ғылыми кардиохирургия орталығы, Астана, Қазақстан;

³ Медициналық зерттеулер орталығы, Грац қаласының Медициналық университеті, Грац, Австрия

Мақалада жүрек аритмияларымен ассоциацияланған 96 генді таргетті секвенирлеуге арналған HaloPlex пайдаланушы кардиогенетикалық панелін (Agilent Technologies) әзірлеу әдістемесі және ДНҚ-кітапханаларын дайындау әдісі толықтай сипатталған. HaloPlex кардиогенетикалық панелін дайындауда SureDesign Online Design software (Agilent Technologies) онлайн бағдарламасы қолданылды. Панель дизайні Human Genome version 19, GRCh 37 көмегімен Illumina платформасына арнап дайындалды. Бағдарламамен 19958 ампликон әзірленді, барлық таргетті аймақтардың 99,46% сәтті үлестірілді. Аталған кардиогенетикалық панель көмегімен 48 үлгіге ДНҚ-кітапханалары дайындалды.

Түйін сөздер: HaloPlex кардиогенетикалық панелі, таргетті секвенирлеу, жүрек аритмиялары.

Библиографическая ссылка:

Ахметова А.Ж., Абилова Ж.М., Бекбосынова М.С., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Акильжанова А.Р. Разработка HaloPlex панели и подготовка ДНК-библиотек для таргетного секвенирования сердечных аритмий // Наука и Здравоохранение. 2016. №5. С. 43-52.

Akhmetova A., Abilova Zh., Bekbosynova M., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Akilzhanova A. Development of HaloPlex panel and preparation of DNA libraries for targeted sequencing of cardiac arrhythmias. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 43-52.

Ахметова А.Ж., Абилова Ж.М., Бекбосынова М.С., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Акильжанова А.Р. HaloPlex панелін әзірлеу және жүрек аритмияларын таргетті секвенирлеуге ДНҚ-кітапханаларын дайындау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №5. Б. 43-52.

Введение

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является одной из наиболее острых нерешенных проблем современной кардиологии. В промышленно развитых странах частота случаев ВСС принимает угрожающие размеры. Она ежегодно уносит из жизни множество активных, трудоспособных людей, причем около 20% умерших от ВСС не имеют явного кардиологического заболевания [4, 5, 7, 10]. ВСС наступает в течение от нескольких минут до 24 часов с момента первого появления симптомов и происходит в результате остановки сердечной деятельности

на фоне внезапной асистолии или фибрилляции желудочков у людей, находящихся до этого в физиологически и психологически стабильном состоянии. Отсутствие выраженных симптомов болезни перед смертью не является показателем того, что данные лица были здоровы.

Причины внезапной сердечной смерти различаются в зависимости от возраста пациента. ВСС у детей представлена: I) синдромом внезапной смерти детей младенцев (СВСМ); II) ВСС у детей с известными сердечными заболеваниями (жизнеугрожающие нарушения ритма сердца,

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

кардиомиопатии, врожденные пороки сердца, первичная легочная гипертензия, аритмогенная дисплазия правого желудочка и др); III) ВСС у считающихся здоровыми детей, когда жизнеугрожающее состояние является первым симптомом болезни. [4] Аритмиям принадлежит ведущая роль в патофизиологии ВСС.

Механизмами, лежащими в основе развития внезапной сердечной смерти, в подавляющем большинстве случаев являются желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ) - 95%, а оставшиеся 5% приходятся на долю брадиаритмий и асистолии [2, 3, 6, 8, 13]. Желудочковые аритмии часто встречаются в молодом возрасте при структурно неизменном сердце [9, 11, 14, 15], и у пожилых людей, и их частота возрастает при наличии структурного заболевания сердца, встречаясь у 70–80% людей старше 60 лет [1].

Несмотря на наличие большого количества современных инструментальных методов оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, их не использование для оценки риска внезапной смерти не всегда является информативным и, в сочетании со значительной стоимостью, ограничивает возможности массового применения. В связи с этим, актуальным является поиск биологических маркеров предрасположенности к внезапной смерти и, прежде всего генетических, позволяющих выявлять повышенный риск смертельного исхода задолго до его наступления и соответственно предпринять необходимые лечебно-профилактические мероприятия для его предупреждения. Одним из наиболее эффективных подходов к выявлению генетической компоненты мультифакторальных заболеваний является изучение ассоциаций с полиморфизмами генов-кандидатов [12].

Размер полного генома человека составляет 3 200 000 000 пар оснований (3,2 млрд. пар оснований / Гб), ~ 1 % генома кодирует экзом (белок - кодирующие гены), что составляет около 30000 генов. 1-15 генов, как правило, достаточно для рутинного диагностического тестирования для покрытия

> 65% случаев всех случаев аритмий. Секвенирование нового поколения (NGS) произвело революцию в области генетики, позволяя лабораториям определить вариации последовательности геномов быстро и экономически эффективно. Для того, чтобы использовать мощности секвенирования следующего поколения для определения генетических аномалий, связанных с конкретными болезненными состояниями, очень важно выбрать целевые конкретные области генома.

Agilent HaloPlex панели – конструкции, которые сосредоточены на целевых наборах генов для конкретных приложений. В настоящее время Agilent предлагает две HaloPlex кардиогенетической панели – HaloPlex кардиомиопатия (HaloPlex Cardiomyopathy) HaloPlex аритмия (HaloPlex Arrhythmia). Панели HaloPlex кардиомиопатия и HaloPlex аритмия являются панелями генов для целевого обогащения целевых последовательностей для последующего секвенирования на платформах NGS, разработанные специально для наследственных форм кардиомиопатии и аритмии [16]. После тщательного анализа публикаций по кардиомиопатиям, а также информации, полученной от GeneReviews в NIH интернет-ресурсе, 34 гена, связанных с гипертрофической кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией, и аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка были включены в данную панель. Панель Аритмия включает 21 ген, коррелирующих с синдромами удлиненного интервала QT, короткого интервала QT, синдрома Бругада и катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии. Есть существенное совпадение некоторых генов, связанных с различными типами кардиомиопатий, аритмий. Панели дают возможность просеквенировать все гены одновременно для клинических образцов в одном экономически эффективном запуске платформы NGS. Но, эти панели исследования не учитывают все гены, которые могут привести к нарушениям ритма сердца.

Нашей целью было разработать новую кардиогенетическую панель секвенирования

на основе изучения генов-кандидатов с помощью технологии HaloPlex (Agilent Technologies) для диагностики и исследований сердечных аритмий, включающую 96 генов.

Методы

1. Дизайн HaloPlex кардиогенетической панели

Онлайн программа SureDesign Online design software (Agilent Technologies) была

использована для создания пользовательской HaloPlex кардиопанели для Таргетного секвенирования 96 генов ассоциированных с сердечными аритмиями с использованием метода Таргетного обогащения. Список аритмогенных синдромов и генов ассоциированных с развитием сердечных аритмий показан в Таблице 1.

Таблица 1.

Сердечные гены и аритмогенные синдромы.

Аритмогенные синдромы	Гены
Синдром удлиненного QT	KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2, ANK2, KCNJ2, CACNA1c, Cav3, SCN4b, AKAP9, KCNJ5, SNTA1
Синдром укороченного QT	KCNQ1, KCNH2, KCNJ2
Синдром Бругада (Brugada – BrS)	SCN5A, CACNB2, GPD1L, SCN1b, KCNE3, SCN3b, CACNA1c, MOG1, KCNE5, KCND3, HCN4
	KCNA5, KCNE2, KCNQ1, NPPA, NUP155, LMNA, SCN5A, KCNJ8, ABCC9, GJA5, KCNJ2
Идиопатическая желудочковая тахикардия	RyR2, CASQ2, KCNJ2
Катехолазависимая полиморфная желудочковая тахикардия – Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia (CPVT)	PKP2, DSG2, DSC2, DSP, JUP, TMEM43, TGFB3, RyR2
Аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия (Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy – ARVC)	LMNA, LDB3, TNNT2, PLN, MYH7, MYBPC3, SCN5A, DES, SGCD, CSRP3, TCAP, ACTC, TNNC1, TNNI3, TTR, ILK, EMD, CRYAB, BAG3, CHRM2, SGCB, DSP, TPM1, NEBL, DSG2, TTN, EYA4, ABCC9, TMPO, PSEN1, PSEN2, ACTN2, TAZ, VCL, ANKRD1, FKTN, LAMP2, NEXN, TBX20, DTNA, MYPN, LAMA4, FHL2, LAMA2, DMD, RBM20, SERCA2A, MYH6

До создания дизайна панели новый аккаунт был зарегистрирован на веб-странице Agilent SureDesign

<https://earray.chem.agilent.com/suredesign/>.

Advanced wizard option был использован для разработки дизайна из multiple probe groups. В нашем случае нужно было включить в нашу HaloPlex кардиопанель три probe group. Две probe group уже были в составе двух предварительно разработанных панелей Agilent Technologies - HaloPlex Кардиомиопатия (HaloPlex Cardiomyopathy) и HaloPlex Аритмия (HaloPlex Arrhythmia). Данные панели включали в себя 34 и 21 ген отвечающих за наследуемые формы кардиомиопатии и аритмии, соответственно. Третья probe group, которая должна содержать в себе 41 генов ассоциированных с

различными аритмогенными синдромами на основе литературного обзора должна была сконструирована нами. Следующие шаги были выполнены для того, чтобы объединить все три probe group и разработать одну кардиопанель, которая состоит из 96 генов:

ШАГ 1. Создание первого дизайна с одной probe group, который включает в себя 41 генов. Дизайн (под названием 'CP_241012_opt') с одной probe group, который имеет 41 генов ассоциированных с сердечными аритмиями был произведен путем выбора соответствующей платформы секвенирования (Illumina) и длины рида (150 п.о). Все таргеты были вписаны в онлайн программу с использованием символов генов. Далее, выбрали всю базу данных аннотаций. Зонды или ампликоны были разработаны для

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

экзомов. Таким образом, когда регионы (экзомы) были определены онлайн программой, программа автоматически создала зонды или ампликоны, которые максимально покрывают данные регионы. Количество регионов (экзомов), покрытие и геномные позиции были просмотрены в Target Summary. Все наши таргетные регионы также были проверены при помощи UCSC Genome Browser. Новый probe group был назван как 'Probe group 1'. Таким образом, наш первый дизайн 'CP_241012_opt' с одной probe group 'Probe group 1', который состоит из 41 генов был создан.

Далее, скачали дизайн 'CP_241012_opt' из веб-страницы SureDesign. Скаченная папка состояла из общего отчета по дизайну в PDF и текстовых файлах, файла с таргетами. Также имелись 4 так называемых BED файла, где была показана информация по регионам или экзонам (какие регионы были определены программой), ампликонам (какие ампликоны были созданы для покрытия регионов), покрытым регионам (какие регионы были покрыты, не все регионы всегда покрываются так как существует ограничение по числу ампликонов, создаваемых Agilent Sure Design) и по всем отчетам. Таким образом, информация содержащая в 'CP_241012_opt' дизайне была оценена отдельно от программы с использованием UCSC Genome Browser для того, чтобы удостовериться, что зонды разработанные в дизайне подходят для наших экспериментов.

ШАГ 2. Создание второго дизайна, который состоит из 55 генов путем объединения двух probe group из двух существующих панелей Agilent Technologies. Второй дизайн (под названием 'ZMF96cardio_1') с одной probe group, который имел 55 генов был подготовлен путем объединения двух probe group с использованием двух существующих панелей компании Agilent Technologies. В первую очередь, с помощью Advanced wizard option зонды были выбраны из probe group панели HaloPlex Кардиомиопатия (HaloPlex Cardiomyopathy), которая включает в себя 34 гена, затем выбраны из дизайна HaloPlex Аритмия (HaloPlex Arrhythmia), который

состоит из 21 гена. Новый разработанный probe group был назван 'Probe group 2'. В дальнейшем, дизайн 'ZMF96cardio_1' был скачен из веб-страницы онлайн программы. Оценка всей необходимой информации в Отчете дизайна была проведена тщательно таким же образом, как описано в Шаге 1. В итоге, наш второй дизайн 'ZMF96cardio_1' с одной (смешанной) probe group 'Probe group 2', который состоит из 55 генов был конструирован.

ШАГ 3. Создание окончательного (финального) дизайна, который состоит из 96 генов. После того как две probe group 'Probe group 1' и 'Probe group 2', которые имеют 41 кардио генов и 55 кардио генов были разработаны, новый скомбинированный дизайн, который содержит в себе 96 кардио генов был подготовлен с помощью Advanced Wizard option для разработки дизайна из нескольких probe group. Таким образом, три probe group были смешаны из разных дизайнов для создания объединенного дизайна под названием 'ZMF96cardio', который имеет 96 кардио генов ассоциированных с сердечными аритмиями.

2. Подготовка библиотек генов-кандидатов с использованием HaloPlex кардиопанели

Библиотеки генов-кандидатов были подготовлены с помощью набора HaloPlex Custom Panel Tier 1 kit, Agilent Technologies (ILMFST, рn G9901C) согласно протоколу производителя «HaloPlex Target Enrichment System for Illumina Sequencing» (версия D.3., декабрь 2012) для 48 ДНК образцов: 23 пациента с атриовентрикулярной блокадой (14 женщин и 9 мужчин) и 25 пациентов с синдромом слабости синусового узла (14 женщин и 11 мужчин).

Протокол исследования, информированное согласие и все виды рекрутинга были рассмотрены на Локальном этическом комитете «Центра наук о жизни» (выписка из протокола №16 от 11.03.2015г. заседания Этической комиссии ЧУ «Центра наук о жизни», АОО «Назарбаев Университет»). Форма информированного согласия была прочитана и подписана каждым пациентом.

HaloPlex протокол оптимизирован для усвоения 225 ng геномной ДНК. В качестве контроля использовали обогащенную контрольную ДНК (Enrichment Control DNA, ECD), поставляемую вместе с набором. Количественный и качественный анализ всех 48 ДНК образцов был проведен с помощью флуориметра Qubit 2.0 и 2% агарозного геля, соответственно.

Протокол состоит из 10 этапов. Процедура обогащения образцов ДНК была проведена в зоне пре-амплификации, в то время как дальнейшие эксперименты с амплифицированными, обогащенными образцами ДНК были выполнены в пост-амплификационной рабочей зоне.

ЭТАП 1. Фрагментация геномной ДНК рестрикционными ферментами. На первом этапе, в 45 µl очищенной от нуклеаз воде растворили 225 ng каждого образца геномной ДНК (финальная концентрация ДНК – 5 ng/µl). После чего, образцы геномной ДНК были разрезаны на фрагменты (различной длины) с помощью 16 различных ферментов в 8 различных рестрикционных пробирках (реакциях) при 37°C в течении 30 минут. Обогащенная контрольная ДНК (Enrichment Control DNA, ECD) была использована в качестве контроля, результаты фрагментации были валидированы на биоанализаторе (Bioanalyzer 2100) (Рисунок 1).

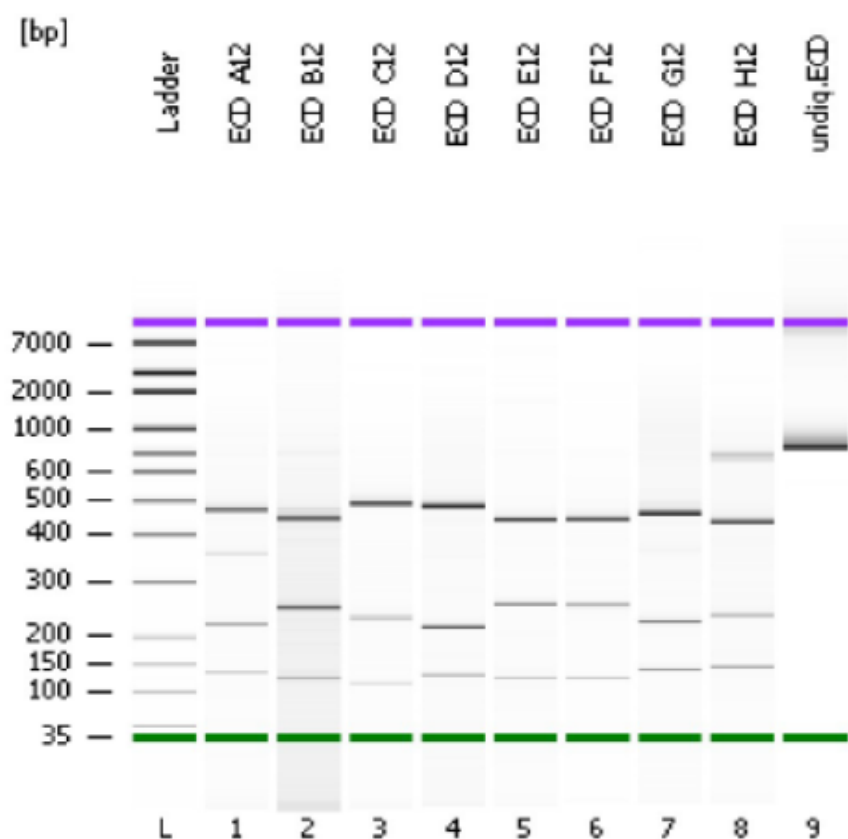


Рисунок 1. Валидация результатов фрагментации на 2100 Bioanalyzer.
L: ДНК маркер (DNA ladder), дорожка 1-8: фрагментированная обогащенная ДНК, пробирка 1-8, дорожка 9: не фрагментированная обогащенная контрольная ДНК

Результаты электрофореза на 2100 Bioanalyzer показали, что все образцы фрагментированной обогащенной ДНК (дорожка 1-8) имели 3 бэнда - 125 bp, 225 bp и 450 bp согласно протоколу. Обогащенная ДНК имеет геномную ДНК смешанную с ПЦР

продуктом, который состоит из всех рестрикционных сайтов для всех 16 ферментов, использованных в фрагментации. Поэтому не фрагментированная обогащенная контрольная ДНК (дорожка 9) показала бэнд ПЦР продукта 800 bp как и ожидалось.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

ЭТАП 2. Гибридизация фрагментированных ДНК с HaloPlex зондами для таргетного обогащения и индексирование образцов. Гибридизация коллекции фрагментов геномной ДНК с HaloPlex зондами (которые были разработаны для выборочной гибридизации с фрагментами таргетных регионов генома и для непосредственной циркуляризации таргетных ДНК фрагментов) была проведена в гибридизационном мастер миксе при 54°C в течении 3 часов. Гибридизационная смесь включала в себя 50 µl гибридизационного раствора и 20 µl HaloPlex зонда. На данном этапе библиотека зондов была гибридизирована к обеим концам таргетных фрагментов для создания кольцевых ДНК молекул. Также 48 разных индекс сиквенсов были добавлены к 48 образцам ДНК (к таргетным регионам) во время процесса гибридизации для дальнейшей идентификации образцов во время биоинформатического анализа. В итоге, мы получили биотинилированные циркуляризованные фрагменты таргетной ДНК, которые включали в себя баркод (индекс сиквенсы) и сиквенс специфические адаптеры.

ЭТАП 3. Захват таргетных ДНК. На этом этапе, циркуляризованные гибриды таргетная ДНК-HaloPlex зонды, содержащие биотин были захвачены на магнитных

стрептавидиновых шариках (HaloPlex Magnetic Beads). Сначала, HaloPlex магнитные шарики (HaloPlex Magnetic Beads) были ресуспендированы в 40 µl Capture solution и добавлены в 160 µl гибридизационную реакцию. Затем, связанные с шариками образцы промыли в 100 µl Wash Solution и инкубировали в термоциклере при 46°C в течении 10 минут для устранения ДНК фрагментов, которые не были гибридизированы к HaloPlex зонду. Также, было подготовлено 50 mM NaOH раствора из стоковой концентрации 10 N NaOH для использования на этапе 6.

ЭТАП 4. Лигирование захваченных, циркуляризованных фрагментов. На этой фазе, в реакцию захвата была добавлена ДНК-лигаза для соединения циркуляризованных гибридов таргетная ДНК-HaloPlex зонды. Пробирки с образцами были инкубированы в термоциклере при 55°C в течении 10 минут для лигации.

ЭТАП 5. Подготовка ПЦР мастер микса. На данном этапе приготовили ПЦР мастер микс для амплификации захваченных таргетных ДНК (Таблица 2).

В ПЦР реакцию была добавлена 2M уксусная кислота для нейтрализации NaOH раствора, который будет использован при элюции на следующем этапе.

Таблица 2.

Подготовка ПЦР мастер микса.

Реагент	Объем для 1 реакции, µl	Объем для 12 реакций (включая излишек), µl
5XHerculase II Reaction Buffer	10	130
dNTPs (100mM, 25 mM каждого dNTP)	0.4	5.2
*Primer Forward (25 µM)	1	13
*Primer Reverse (25 µM)	1	13
2 M уксусная кислота	0.5	6.5
Herculase II Fusion DNA Polymerase	1	13
Nuclease-free water	16.1	209.3
Всего	30	390

ЭТАП 6. Промывка захваченных ДНК NaOH раствором. На этом этапе, захваченные ДНК библиотеки промыли в 100 µl SSC Buffer для исключения не лигированных циркуляризованных гибридов HaloPlex зонд – таргетная ДНК. Затем, захваченные ДНК

библиотеки были элюированы 25 µl свежеприготовленным 50 mM NaOH раствором. Использование NaOH раствора с высоким качеством на данном этапе является очень важным для оптимальной промывки и восстановления ДНК.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

ЭТАП 7. ПЦР-амплификация захваченных таргетных библиотек. На этом этапе, 20 µl захваченных ДНК после промывки 50 mM NaOH раствором добавили в 30 µl ПЦР мастер микс, приготовленный на этапе 5. ПЦР-амплификация захваченных таргетных ДНК библиотек была проведена при температуре отжига 60°C, количество циклов – 20.

ЭТАП 8. Очистка амплифицированных таргетных библиотек. На данном этапе, амплифицированные таргетные ДНК библиотеки были очищены с использованием AMPure XP шариков. Сначала, амплифицированные таргетные ДНК на шариках промыли 70% свежеприготовленным этанолом 4 раза для удаления маленьких

ДНК-фрагменты, такие как адаптеры, затем амплифицированные таргетные библиотеки элюировали 10 mM Tris-HCl раствором.

ЭТАП 9. Валидация обогащения и определение количества обогащенных таргетных ДНК. Оценка качества и количества полученных ДНК библиотек была проведена на Bioanalyzer 2100. Длина ампликонов была в диапазоне 175-625 bp, где большинство продуктов имели размер 225-525 bp, как и ожидалось (**Рисунок 2**). Диапазон размеров ампликонов 175-625 bp был включен для количественной оценки обогащенных таргетных ДНК. Средняя концентрация подготовленных ДНК библиотек составила 90 ng/ µl.

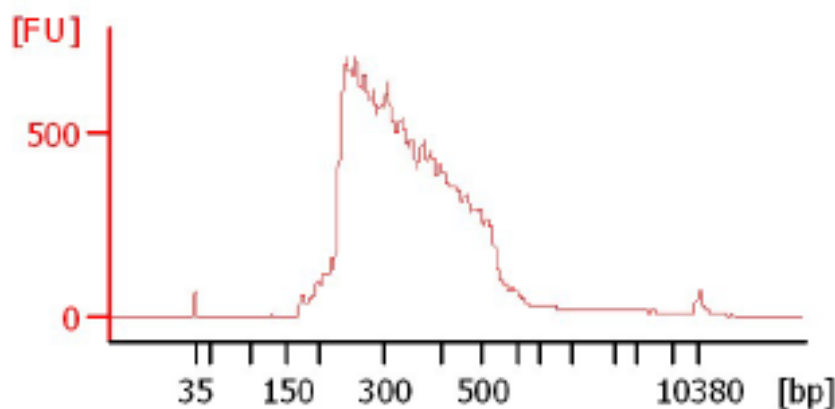


Рисунок 2. ДНК библиотека с хорошим качеством (образец №1) на 2100 Bioanalyzer.

ЭТАП 10. Объединение образцов с различными индексами для мультиплексного секвенирования. На этом этапе, образцы с разными индексами и с эквивалентным количеством (концентрации ДНК библиотек, полученные с использованием Биоанализатора) были объединены вместе для проведения мультиплексного секвенирования на HiSeq 2000.

Результаты

Была создана HaloPlex кардиогенетическая панель для таргетного секвенирования 96 генов ассоциированных с аритмиями при помощи онлайн программы SureDesign Online Design software (Agilent Technologies). После подготовки дизайна HaloPlex кардиопанели, панель была скачена и все наши таргеты были просмотрены с использованием UCSC Genome Browser, где необходимо. Финальный дизайн был создан с помощью Генома

человека, версия 19 (Human Genome version 19, GRCh 37, February 2009) для платформы Illumina, длина ридов 150 bp. Общее число таргетов – 96 генов, ассоциированных с различными сердечными аритмиями. Размер таргетного региона составляет 463.767 kbp. Программой было создано 19958 ампликонов для того, чтобы покрыть все таргетные регионы. Таким образом, 99,46% всех таргетных регионов были покрыты удачно. Несмотря на то, что 0,54% всех таргетов не были покрыты и пропущены, процент покрытых таргетов довольно хороший (**Рисунок 3**).

Часть отчета дизайна нашей кардиопанели по покрытию таргетов показана на **Рисунке 4**.

Когда 'ZMF96cardio' дизайн был завершен и был оценен как правильный, панель была заказана с SureDesign аккаунта онлайн.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

Design Information

Design Name: ZMF96cardio
 Design ID: 22408-1387190209
 Species: H. sapiens (H. sapiens, hg19, GRCh37, February 2009)
 Platform: Illumina
 Read Length: 150 bp

Probegroup Summary

Number of Probegroups: 2
 Probegroup 1 : CP_241012_opt
 Probegroup 2 : ZMF96cardio_1

Target Summary

Target Region Size : 463.767 kbp

Amplicon Summary

Total Amplicons: 19958
 Total Target Bases Analyzable: 406.062 kbp
 Total Sequenceable Design Size: 1.039 Mbp
 Target Coverage: 99.46 %
 Recommended Minimum Sequencing per Sample: 207.994 Mbp
 Pricing: Illumina Tier 1 (Probe Region Size = 0 - 499 kbp; up to 20K probes)

Рисунок 3. Общая информация по дизайну

Design Details				
Target ID	Regions	Coverage	High Coverage (>= 90%)	Low Coverage (< 90%)
ABCC9	41	100 %	41	0
ACTC1	6	96.97 %	5	1
ACTN2	23	99.82 %	23	0
AKAP9	52	99.72 %	52	0
ANK2	58	99.93 %	58	0
ANKRD1	9	100 %	9	0
ATP2A2	22	100 %	22	0
BAG3	5	100 %	5	0
CACNA1C	53	99.95 %	53	0
CACNA2D1	42	100 %	42	0
CACNB2	20	99.78 %	20	0
CALR3	9	100 %	9	0
CASQ2	11	100 %	11	0

Рисунок 4. Отчет дизайна по покрытию таргетов на один ген.

Для подготовки библиотек генов-кандидатов, сначала ДНК образцы были поделены на фрагменты 16 различными рестрикционными ферментами и денатурированы. Затем, библиотека зондов была гибридизирована к обеим концам таргетных фрагментов для создания кольцевых ДНК молекул. 48 разных индекс сиквенсов были добавлены к 48 образцам. В дальнейшем, HaloPlex зонды были биотинилированы и таргетные фрагменты были захвачены магнитными стрептавидиновыми шариками. Кольцевые молекулы ДНК были соединены вместе в реакции лигации. Затем,

таргетные фрагменты были амплифицированы, в итоге создавая обогащенные и индексированные продукты амплификации, которые готовы для секвенирования.

Выводы. Была создана новая HaloPlex кардиогенетическая панель для таргетного секвенирования 96 генов ассоциированных с аритмиями. Подготовлено 48 ДНК-библиотек с использованием данной панели, все образцы были секвенированы на Illumina HiSeq 2000. В настоящее время проводится биоинформатический анализ полученных данных секвенирования.

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

У авторов статьи нет конфликта интересов.

Литература:

1. Aronow W.S. Treatment of ventricular arrhythmias in older adults. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:688–95.
2. Bauce B., Rampazzo A., Basso C., Bagattin A., Daliento L., Tiso N., Turrini P., Thiene G., Danieli G.A., Nava A. Screening for ryanodine receptor type 2 mutations in families with effort-induced polymorphic ventricular arrhythmias and sudden death: early diagnosis of asymptomatic carriers. *J Am Coll Cardiol* 2002, 40:341–349.
3. Chen Q., Kirsch G.E., Zhang D., Brugada R., Brugada J., Brugada P., Potenza D., Moya A., Borggrefe M., Breithardt G., Ortiz-Lopez R., Wang Z., Antzelevitch C., O'Brien R.E., Schulze-Bahr E., Keating M.T., Towbin J.A., Wang Q. Genetic basis and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998, 392:293–296.
4. Corrado B., Basso C., Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc. Res.* 50 (2001) 399–408.
5. Keating M.T., Sanguinetti M.C. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* 2001, 104:569–580
6. Laitinen P.J., Brown K.M., Piippo K., Swan H., Devaney J.M., Brahmabhatt B., Donarum E.A., Marino M., Tiso N., Viitasalo M., Toivonen L., Stephan D.A., Kontula K. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001, 103:485–490.
7. Martin C.A., Huang C.L., Matthews G.D. Recent developments in the management of patients at risk for sudden cardiac death. *Postgrad Med.* 2011 Mar;123(2):84-94. doi: 10.3810/pgm.2011.03.2266.
8. Priori S.G., Napolitano C., Tiso N., Memmi M., Vignati G., Bloise R., Sorrentino V., Danieli G.A. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (hRyR2) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001, 103:196–200.
9. Priori S.G., Napolitano C., Memmi M., Colombi B., Drago F., Gasparini M., DeSimone L., Coltorti F., Bloise R., Keegan R., Cruz Filho F.E., Vignati G., Benatar A., DeLogu A. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002, 106:69–74.
10. Puranik R., Chow C.K., Duflou J.A., Kilborn M.J., McGuire M.A. Sudden death in the young. *Heart Rhythm* 2 (2005) 1277–1282.
11. Reid D.S., Tynan M., Braidwood L., Fitzgerald G.R. Bidirectional tachycardia in a child. A study using His bundle electrography. *Br Heart J* 1975, 37:339–344.
12. Roden D.M., American Heart Association. Cardiovascular genetics and genomics. Chichester: Wiley-Blackwell; 2009.
13. Splawski I., Shen J., Timothy K.W., Lehmann M.H., Priori S., Robinson J.L., Moss A.J., Schwartz P.J., Towbin J.A., Vincent G.M., Keating M.T. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation* 2000, 102:1178–1185.
14. Swan H., Piippo K., Viitasalo M., Heikkila P., Paavonen T., Kainulainen K., Kere J., Keto P., Kontula K., Toivonen L. Arrhythmic disorder mapped to chromosome 1q42–q43 causes malignant polymorphic ventricular tachycardia in structurally normal hearts. *J Am Coll Cardiol* 1999, 34:2035–2042.
15. Tiso N., Stephan D.A., Nava A., Bagattin A., Devaney J.M., Stanchi F., Larderet G., Brahmabhatt B., Brown K., Bauce B., Muriago M., Basso C., Thiene G., Danieli G.A., Rampazzo A. Identification of mutations in the cardiac ryanodine receptor gene in families affected with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 2 (ARVD2). *Hum Mol Genet* 2001, 10:189–194.
16. <http://www.chem.agilent.com/library/datasheets/Public/HaloplexCardiomyopathyandArrhythmiaPanelsDataSheet59912525EN.pdf>

Контактная информация:

Ахметова Айнура Жармухамбетовна - MSc, научный сотрудник Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: 010000, г. Астана, Проспект Кабанбай батыра, 53, кабинет 3423.

E-mail: ainur.akhmetova2@nu.edu.kz

Телефон: +7 7172 70 93 18

Работа выполнена в рамках проекта «Разработка и клиническая апробация HALOPLEX кардиогенетической панели для выявления генетической предрасположенности и диагностики сердечных аритмий» по бюджетной программе МОН РК 0072/ПЦФ-14 «Создание и развитие основ геномной медицины в Казахстане» на 2015-2017 гг.

Получена: 4 сентября 2016 / Принята: 11 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 577.21+616.32

РНК СЕКВЕНИРОВАНИЕ ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА: ОТ ЗАБОРА БИОМАТЕРИАЛА ДО СЕКВЕНИРОВАНИЯ НА HISEQ2000

**Сауле Е. Рахимова¹, Улыкбек Е. Каиров², Даурен А. Ережепов¹,
Асхат Б. Молкенов², Мадина Р. Жалбинова¹, Алия Т. Абильмажинова¹,
Юрий В. Жуков³, Марат Х. Омаров³, Айнур Р. Акильжанова¹**

¹ Лаборатория геномной и персонализированной медицины, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан;

² Лаборатория биоинформатики и вычислительной системной биологии, National Laboratory Astana, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан;

³ Онкологический центр города Астана, Астана, Казахстан

Резюме

В Казахстане отмечается высокая заболеваемость плоскоклеточным раком пищевода, частота заболеваемости составляет 10,1:100 000. В структуре смертности рак пищевода среди мужчин – занимает 5-ое, среди женщин – 9-ое место в республике Казахстан. Молекулярные механизмы, способствующие инициации и прогрессированию онкопатологии еще недостаточно изучены. Тем не менее, отсутствие чувствительных и специфичных биомаркеров для диагностики онкозаболеваний подчеркивает необходимость дополнительных исследований по изучению развития канцерогенеза. В этом аспекте перспективным является исследование транскриптомного профиля опухолевых клеток.

В работе представлено описание этапов пробоподготовки и РНК секвенирования на основе технологии секвенирования нового поколения. Каждый этап от момента забора биоматериала, выделения тотальной РНК, подготовка библиотеки оказывают влияние на получение качественных данных при последующем секвенировании.

Ключевые слова: РНК секвенирование, транскриптом, плоскоклеточный рак пищевода.

Summary

RNA SEQUENCING OF SQUAMOUS ESOPHAGEAL CANCER: FROM THE COLLECTION OF THE BIOMATERIAL UNTIL SEQUENCING ON HISEQ2000

**Saule E. Rakhimova¹, Ulykbek E. Kairov², Dauren A. Yerezhopov¹,
Askhat B. Molkenov², Madina R. Zhalbinova¹, Aliya T. Abilmazhinova¹,
Yuri V. Zhukov³, Marat Kh. Omarov³, Ainur R. Akilzhanova¹**

¹ Laboratory of genomic and personalized medicine, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan;

² Laboratory of bioinformatics and computational systems biology, National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan;

³ Oncology center of Astana city, Astana, Kazakhstan.

The squamous esophageal cancer is a disease which is highly frequent in Kazakhstan, the frequency of the disease is 10,1:100 000. In the mortality structure esophageal cancer takes place among men the 5th place, among women the 9th place in the Republic of Kazakhstan. The molecular

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

mechanisms which contribute to the initiation and progression of the cancer pathology are not investigated enough. Nevertheless, the lack of the sensitive and specific biomarkers for the diagnosis of the cancer diseases, underlines about the necessity of the additional research works to study about the development of carcinogenesis. Investigation of the transcriptome profile of tumor cells is perspective in this aspect of the study.

The paper describes the stages of the sample preparation and sequencing of RNA, based on a new generation sequencing technology. Each step from the moment of the sampling of biological material, isolation of total RNA, preparation of libraries have an impact on obtaining of the high-quality data in subsequent sequencing.

Key words: RNA sequencing, transcriptome, squamous esophageal cancer.

Түйін

ӨҢЕШТІҢ ЖАЛПАҚКЛЕТКАЛЫҚ ІСІГІ КЕЗІНДЕГІ РНҚ СЕКВЕНИРЛЕУ: БИОМАТЕРИАЛДЫ ЖИНАУДАН HISEQ2000 ЖҮЙЕСІНДЕ СЕКВЕНИРЛЕУГЕ ДЕЙІН

**Сауле Е. Рахимова¹, Улыкбек Е. Каиров², Даурен А. Ережепов¹,
Асхат Б. Молкенов², Мадина Р. Жалбинова¹, Алия Т. Абильмажинова¹,
Юрий В. Жуков³, Марат Х. Омаров³, Айнур Р. Акильжанова¹**

¹ Геномдық және дербес медицина зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан;

² Биоинформатика және есептеуші жүйелік биология зертханасы, National Laboratory Astana, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан;

³ Астана қаласының Онкология орталығы, Астана, Қазақстан

Қазақстанда өңештің жалпақклеткалық ісігіне шалдығудың жоғары деңгейі тіркелуде, ауруға шалдығу жиілігі 100000 адамға шаққанда шамамен 10,1 көрсеткішті құрайды. Осы ауру Қазақстан Республикасында ерлер арасындағы өлім бойынша 5-ші, ал әйелдер арасында 9-шы орын алады. Онкопатологияның инициациясы мен прогрессиясын қоздыратын молекулалық механизмдер әлі толықтай зерттелмеген. Осыған қоса, онкоауруларды диагностикалаудың сезімтал әрі спецификалық биомаркерлердің тапшылығы қанцерогенез дамуына бағытталған қосымша зерттеулерді қажет етеді. Осы аспектіде ісік клеткаларының транскриптомдық профилдерін зерттеу үмітті тәсіл болып отыр.

Жұмыста үлгілерді дайындау мен жаңа буынды секвенирлеу технологиясы негізіндегі РНҚ секвенирлеу қадамдары сипатталған. Биоматериалды жинаудан бастап, тотальдық РНҚ-ны бөліп алу мен кітапханаларды дайындау сапасы келешектегі секвенирлеу кезінде алынған мәліметтер сапасына әсер етеді.

Негізгі сөздер: РНҚ секвенирлеу, транскриптом, өңештің жалпақклеткалық ісігі.

Библиографическая ссылка:

Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Жалбинова М.Р., Абильмажинова А.Т., Жуков Ю.В., Омаров М.Х., Акильжанова А.Р. РНҚ секвенирование при плоскоклеточном раке пищевода: от забора биоматериала до секвенирования на HiSeq2000 // Наука и Здравоохранение. 2016. №5. С. 53-63.

Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhepov D.A., Molkenov A.B., Zhalbinova M.R., Abilmazhinova A.T., Zhukov Y.V., Omarov M.Kh., Akilzhanova A.R. RNA sequencing of squamous esophageal cancer: from the collection of the biomaterial until sequencing on HiSeq2000. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 53-63.

Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Жалбинова М.Р., Абильмажинова А.Т., Жуков Ю.В., Омаров М.Х., Акильжанова А.Р. Өңештің жалпақклеткалық ісігі кезіндегі РНҚ секвенирлеу: биоматериалды жинаудан HiSeq2000 жүйесінде секвенирлеуге дейін // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №5. Б. 53-63.

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

Введение

Ежегодно диагностируется около 14 миллионов новых случаев рака пищевода в мире, по распространенности среди злокачественных новообразований он занимает 9-ое место. В структуре смертности на шестом месте. Рак пищевода составляют две основные разновидности: аденокарцинома (АК) и плоскоклеточный рак пищевода (ПКРП), каждый из них имеет определенные этиологические и патологические характеристики. Преобладающим типом является плоскоклеточный рак пищевода и составляет около 95% всех случаев [10]. Преимущественно распространен плоскоклеточный рак пищевода в развивающихся странах, в то время как заболеваемость аденокарциномой пищевода характерна для развитых стран, и связана как правило, с пищеводом Барретта [10,11]. Несмотря на высокую распространенность ПКРП, он менее изучен по сравнению с аденокарциномой пищевода. Отмечается тенденция к формированию групп высокого риска в определенных географических районах, что может свидетельствовать о генетической составляющей в данных популяциях. Это относится к странам, образующим так называемый «азиатский раковый пояс», включающий южное побережье Каспийского моря на западе до Северного Китая на востоке и страны: Иран, Афганистан, Монголию, страны Средней Азии и часть Сибирскую часть России.

В Казахстане отмечается высокая заболеваемость плоскоклеточным раком пищевода, частота заболеваемости составляет 10,1:100 000. В структуре смертности рак пищевода среди мужчин – занимает 5-ое, среди женщин – 9-ое место в РК.

Рак пищевода является мультифакториальным заболеванием. Факторы внешней среды и генетические факторы играют важную роль в патогенезе рака пищевода. В Европе и Северной Америке курение, потребление алкоголя, и повышение индекса массы тела (ИМТ) являются основными факторами риска. В отличие от них, в некоторых районах Китая,

Центральной Азии, и юга Африки заболевание связано с дефицитом питательных веществ, высоким потреблением нитрозаминбогатых или маринованных продуктов и низким социально-экономическим статусом.

К предрасполагающим факторам плоскоклеточного рака пищевода относят кератодермию [11], ахалазии [5] синдром Пламмера-Винсона [6] и т.д. Заболеваемость и прогноз рака пищевода хуже для мужчин, по сравнению с женщинами, возможно, это связано с различной экспозицией экзогенных факторов, таких как курение, прием алкоголя [9]. Плоскоклеточный рак пищевода характеризуется постепенным развитием от дисплазии, далее карциномы приводя в конечном итоге к инвазивным формам рака, с последовательностью развития процесса дисплазия-рак ассоциированы генетические изменения [1].

Характеристика генетических повреждений неразрывно связана с развитием ПКРП и пониманием молекулярных механизмов, лежащих в основе канцерогенеза и, следовательно, могут служить источником для раннего выявления опухоли, прогнозирования течения заболевания и разработки новых таргетных препаратов. Несмотря на успехи в диагностических подходах, методах лечения, большинство опухолей диагностируется на поздних стадиях, и пятилетняя выживаемость остается менее 30% [3].

Наиболее часто используемые в клинике сывороточные маркеры ПКРП включают Цитокератин 19-фрагмента [8], плоскоклеточный антиген клеточной карциномы [7], и карциноэмбриональный антиген [13], которые показывают недостаточную чувствительность 43,9%, 26,8% и 17% соответственно [12]. Плохая чувствительность и противоречивость этих маркеров обсуждался ранее, таким образом, подчеркивая необходимость поиска новых маркеров высокочувствительных и высокоспецифичных для использования в целях ранней диагностики ПКРП [14]. Дополнительные маркеры, которые, как известно, избыточно экспрессируются на ранних стадиях ПКРП включают Alcam, BPA-2, MMP13, MMP7 и MMP9 [4]. Козэкспрессия

MMP7, MMP9, MMP13, также была ассоциирована с неблагоприятным исходом в ПКРП [4]. Молекулярные механизмы, способствующие инициации и прогрессированию ПКРП еще недостаточно изучены. Тем не менее, отсутствие наличия чувствительных и специфичных биомаркеров для диагностики ПКРП подчеркивает необходимость дополнительных исследований по изучению туморогенеза плоскоклеточного рака пищевода.

Транскриптом – это совокупность всех транскриптов, синтезируемых клеткой или группой клеток, включающая мРНК, рРНК, тРНК и другие транскрибируемые некодирующие РНК. Термин «полный транскриптом» применяется к транскрипту организма в целом, либо конкретного типа клеток ткани. Так как транскриптом включает в себя все транскрипты мРНК в клетке, он отражает гены, которые активно экспрессируются в данное время.

Существует 2 основных подхода для изучения транскриптома: на основе ДНК микрочиповых технологий и технологии секвенирования следующего поколения, известный как RNA-Seq. Первый подход (DNA microarray) основан на гибридизации олигонуклеотидных зондов, с известной последовательностью на поверхности микрочипа с кДНК или мРНК (кРНК) исследуемого образца. Гибридизация олигонуклеотидного зонда при помощи флуоресценции или хемилюминисценции, данные выражаются в количественных показателях, что позволяет оценить относительное количество кДНК или мРНК с заданной последовательностью в исследуемом образце. Второй подход – секвенирование РНК, позволяет определить первичную структуру мРНК и некодирующей РНК. На современном этапе секвенируется кДНК. В отличие от микрочипового подхода, РНК секвенирование дает абсолютную информацию о наличии всех транскриптов в

исследуемом образце. В последнее время данный подход становится основным методом определения транскрипционного профиля клетки. Наибольших успехов достигла в этом направлении платформа, предлагаемая фирмой Illumina (Solexa) по сравнению с 454Life Science и SOLiD. Нами в данной работе использовался второй подход.

Целью данного исследования является изучение методологических подходов к проведению секвенирования полного транскриптома образцов плоскоклеточного рака пищевода.

Материалы и методы

Забор биологического материала

Рекрутинг участников исследования проводился на базе ГККП «Онкологический центр» акимата г.Астана. Были рекрутированы пациенты с диагнозом плоскоклеточного рака пищевода, которым было назначено хирургическое лечение - операция тотальной/субтотальной резекции пищевода по Льюису. От каждого пациента, после ознакомления и подписания информированного согласия проведен сбор образцов ткани пищевода немедленно после резекции в РНК стабилизирующий раствор. Пациентам присваивался индивидуальный номер (ИД) с целью сохранения конфиденциальности.

Выделение и очистка РНК из тканей.

Выделение и очистка тотальной РНК из образцов опухолевой и нормальной тканей пищевода проводилась наборами RNAeasy mini kit (Qiagen), RNase free DNaseI set (Qiagen) согласно прилагаемым инструкции фирмы-производителя.

Подготовка библиотек для секвенирования полного транскриптома.

Подготовка библиотек для секвенирования полного транскриптома проводилась по протоколу TruSeq RNA Sample Preparation, Low Throughput (LT) Protocol, Illumina. Схематично протокол представлен на рисунке 1.

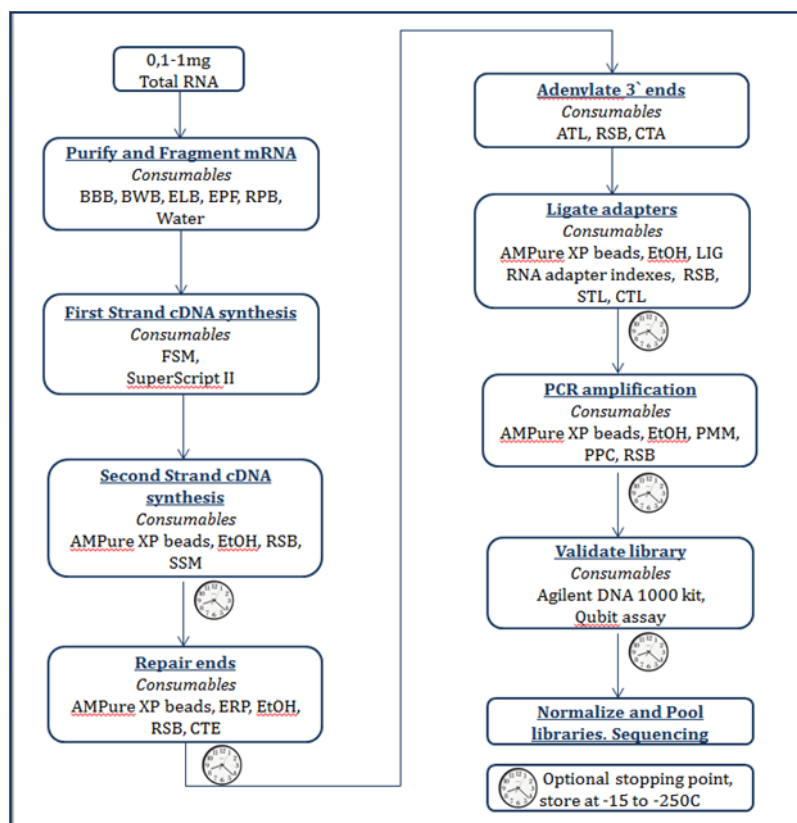


Рисунок 1 – Схема подготовки библиотеки TruSeq RNA.

Таким образом, основные этапы подготовки библиотеки включали:

- Purify and Fragment mRNA, во время данного этапа происходит двухкратное очищение mRNA, содержащего полиА концы на основе специальных магнитных шариков. При проведении второго элюирования происходит фрагментирование РНК для следующего этапа;

- Synthesize First Strand cDNA, это процесс обратной транскрипции фрагментированной РНК с участием обратной транскриптазы и рандомных праймеров-гексамеров, в результате которого происходит синтез первой цепи cDNA;

- Synthesize Second Strand cDNA, на этом этапе происходит удаление РНК матрицы и генерирование второй цепи второй цепи cDNA, с образованием в конечном итоге dsDNA;

- Perform End Repair, благодаря использованию End Repair Mix происходит затупление концов фрагментов dsDNA. Обладающий 3'-5' экзонуклеазной активностью эта смесь срезает 3'-концы, одновременно благодаря полимеразной активности идет достаивание 5'-концов;

- Adenylate 3' Ends A single, благодаря использованию A-Tailing Mix происходит достаивание тупых 3'-концов библиотеки единичными нуклеотидами аденина (A), для подготовки к дальнейшему этапу лигирования с адапторами, так как адапторы на 3'-концах имеют комплементарный нуклеотид - тимин (Т);

- Ligate Adapters, целью данного процесса является лигирование мультииндекс-адапторов к концам фрагментов библиотеки ds cDNA, подготавливающий ее для этапа гибридизации на проточной ячейке;

- Enrich DNA Fragments, данный этап направлен на селективное обогащение DNA фрагментов, имеющих на своих концах адапторы на основе использования ПРЦ с коктейлем праймеров, отжигающихся на адапторах, подготавливающий ее для этапа гибридизации на проточной ячейке.

Валидация библиотек

Далее подготовленные библиотеки валидировали на флуориметре Qubit, биоанализаторе Agilent 2100 с целью нормализации по концентрации и подготовка для пулирования и гибридизации на

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

проточную ячейку. Qubit® dsDNA HS Assay Kit, Qubit 2.0 Fluorometer High Sensitivity DNA Analysis Kits, Bioanalyzer 2100, Agilent

Биоинформатический анализ.

Платформа секвенирования Illumina HiSeq2000 в результате процесса секвенирования путем синтеза, в конечном виде генерирует *.bcl файлы после каждого цикла. Данные *.bcl файлы одновременно конвертировались и демультимплексировались. Картирование и выравнивание сиквенсовых ридов на референсный геном человека сборки Ensembl GRC.h37.75 проводился с помощью STAR. Биоинформатический анализ выровненных сиквенсовых ридов и детекция уровня экспрессии генов и визуализация проводились с помощью DeSeq, R Bioconductor и пакета ggplot. Для анализа

транскриптомных профилей и уменьшения размерности данных применялся Метод Главных Компонент.

Результаты

В исследование включены биологические образцы тканей пищевода, собранные от 44 рекрутированных пациентов с диагнозом плоскоклеточного рака пищевода, проходивших хирургическое лечение на базе торакального отделения «Онкологический центр» акимата г.Астана с 2013 по 2015гг. На каждого пациента заполнялась анкета с полным диагнозом, результатами лабораторно-инструментальных исследований, гистологической характеристикой образцов. Краткая характеристика образцов приведена в таблице.

Таблица 1.

Характеристика образцов биоматериала, полученных от участников исследования.

	Кол-во		Возрастные группы			Средний возраст				
	N=44		>65	65-70	<70					
Мужчин	27		15	8	4	61,7				
Женщин	17		4	5	8	66,7				
TNM классификация (количество случаев) N=44										
T ₁		T ₂			T ₃			T ₄		
N ₁ M ₀	N _x M ₀	N ₀ M ₀	N ₁ M ₀	N ₂ M ₀	N ₀ M ₀	N ₁ M ₀	N ₃ M ₀	N _x M ₀	N _x M ₁	N _x M ₀
1	3	5	2	1	7	2	4	16	1	2
Локализация опухоли, (количество случаев) N=44										
Шейный отдел пищевода		Средняя треть грудного отдела пищевода		Средняя и нижняя треть грудного отдела пищевода		Нижняя треть грудного отдела пищевода				
1		22		4		17				

В исследуемой выборке средний возраст выявления опухоли у мужчин составил 61,7 года, у женщин 66,7 лет, причем преобладали мужчины. Таким образом, чаще выявлялась T3 стадия заболевания, был случай диагностирования уже запущенной формы рака пищевода T4. По локализации преобладала средняя треть грудного отдела пищевода, в одном случае была диагностирована опухоль шейного отдела пищевода.

По гистологическому типу преобладали образцы с умеренно дифференцированным, неороговевающим типом плоскоклеточного

рака пищевода, чаще встречались образцы без некротических изъязвлений.

Для выделения ДНК из 10 образцов тканей проведено выделение и очистка от примесей ДНК тотальной РНК. Концентрации полученных РНК варьировали от 308 до 2176нг/мкл. полученные образцы тотальной РНК в количестве 1 мкг были взяты для подготовки библиотек.

Согласно протокола производителя TruSeq RNA Sample Preparation, Low Throughput (LT) Protocol, Illumina были подготовлены 10 библиотек РНК. Основные этапы протокола включали очистку и фрагментирование РНК,

синтез первой цепи cDNA, синтез второй цепи cDNA, стадию «perform and repair», аденилирование 3' концов, лигирование адаптеров и PCR амплификацию.

Схема проведения эксперимента представлена выше. Завершающим этапом было проведение ПЦР для увеличения количества библиотеки. Критичным на данном этапе является количество циклов.

Желательно придерживаться рекомендуемых в протоколе, так как увеличение циклов ведет к обеднению разнообразия библиотеки.

Валидация библиотеки на анализаторе (LabChip GX II Touch 24, Perkin Elmer) проводилась согласно протокола фирмы производителя на чипе High Sensitivity Assay. Результаты приведены на рисунке 2.

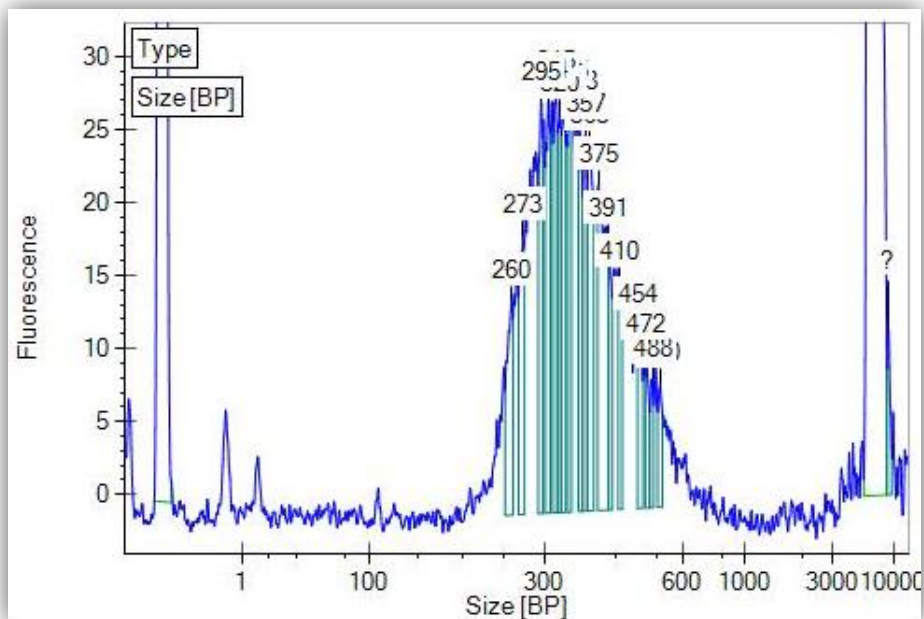


Рисунок 2 - Распределение фрагментов библиотеки, подготовленной на основе РНК. (LabChip GX II Touch 24, Perkin Elmer)

Полученные библиотеки, как показано на рисунке 2 характеризовались фрагментами длиной от 250 до 470 пар оснований, целевые фрагменты были в диапазоне 300-330 пар нуклеотидов. Далее проводилась оценка концентрации библиотек на основе флуориметра Qubit 2.0

с использованием набора Qubit® dsDNA HS Assay Kit.

Расчет концентрации полученных библиотек на основе РНК был произведен по формуле (рисунок 3), согласно инструкции фирмы изготовителя. Диапазон концентраций был в пределах -40-61 наномоль.

$$\frac{\text{концентрация в нг/мкл}}{660\text{гг/моль} \cdot \text{средняя длина фрагментов библиотеки}} \cdot 10^6 = \text{концентрация в наномолях}$$

Рисунок 3 – Формула расчета концентраций библиотек для нормализации и пулирования.

Например, при показании флуориметра 15 нг/мкл и средней длине библиотеки 330 получаем значение 68,87 наномоль. Далее все библиотеки разводились до одной концентрации, согласно протоколов Illumina

мы разводили все библиотеки до 10 наномоль, т.е. была проведена нормализация по концентрации. Для этапа гибридизации на ячейке библиотеки объединялись в пулы по 4-5 библиотек. Далее по 2 нмоль пулированной

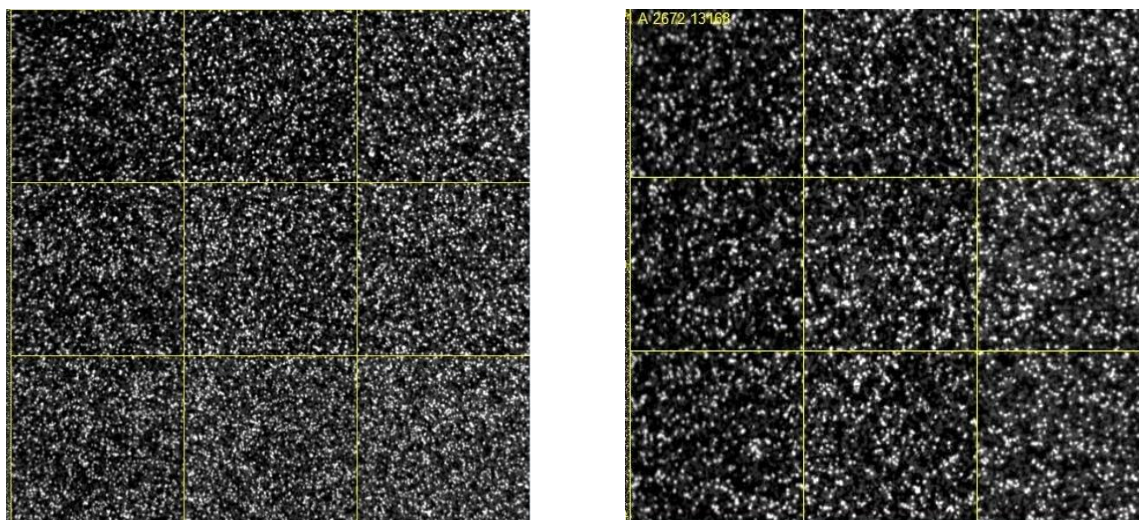
Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

библиотеки отбиралось для этапа гибридизации на проточной ячейке. Гибридизация осуществлялась по протоколу PE_Amp_Lin_Block_TubeStripHyb_v.8, входящему в стандартные протоколы прибора cBot/Illumina на ячейку, рассчитанную на 200 циклов секвенирования (HiSeq PE flow cell v3). На каждую дорожку вносился положительный контроль (библиотека вируса PhiX).

ДНК секвенирование. Секвенирование на платформе Illumina HiSeq2000 с циклической обратимой терминацией заключается в

обратимой терминации секвенирования после каждого цикла. Каждый цикл секвенирования начинается с присоединения к праймерной последовательности одного нуклеотида, комплементарного матрице.

Чтение происходит с обеих поверхностей ячейки верхней и нижней, пример картинка, формируемой прибором при проведении секвенирования представлен на рисунке 4. Каждый кластер представлен отдельной точкой на ячейке, в целом образуя картину «звездного неба».



а) б)
Рисунок 4 – Чтение кластеров на верхней (а) и нижней (б) поверхностях ячейки на секвенаторе HiSeq2000, Illumina

Секвенатор нового поколения Illumina HiSeq2000 в результате процесса секвенирования путем синтеза, в конечном виде генерирует *.bcl файлы после каждого цикла.

Высокое качество подготовленных библиотек затем было подтверждено результатами секвенирования и такими параметрами как плотность кластеров, среднее покрытие, общее количество ридов (таблица 2)

Таблица 2.

Результаты сводного отчета по РНК секвенированию первого и второго чтения ячейки.

Lane	read 1		read 2	
	cluster density	Q30	cluster density	Q30
#1	1092±73	89,8	1092±73	85,5
#2	1014±134	84,4	1014±134	82,6
#3	1104±58	87,6	1104±58	79,4
#4	1096±49	79,7	1096±49	55,2
#5	728±239	82,2	728±239	91,8
#6	1097±19	77,5	1097±19	76,6
#7	760±181	84,3	760±181	92,1
#8	619±138	90,7	619±138	93,2

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

Данные *.bcl файлы одновременно конвертировались и демультимплексируются. Определение уровня экспрессии генов проводили с использованием HTSeq, а анализ дифференциальной экспрессии генов с помощью DESeq. Функциональный анализ дифференциально экспрессированных генов проводили с помощью Database for annotation, visualization and integrated discovery и ReViGo. Поиск сигнальных путей и биологических функций проводили на основе баз данных KEGG Pathway, Reactome Pathway. В результате картирования сиквенсовых ридов и

фильтрации данных, из более 40 тысяч генов, а также анализа дифференциально экспрессированных генов были выявлены гены с увеличенной и пониженной экспрессией в исследованных образцах рака пищевода. Проведенный анализ дифференциально экспрессированных генов специфичных для казахских пациентов в нормальной и опухолевой тканях выявил 188 высокоэкспрессированных и 287 низкоэкспрессированных генов. Наиболее значимые из них представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Результаты анализа высокоэкспрессированных и низкоэкспрессированных генов по базам данных сигнальных путей.

База	Идентификатор	Кол-во	%	PValue	Гены
высокоэкспрессированные гены					
kegg_pathway	hsa03320: PPAR signaling pathway	4	2.7	0.01	LPL, OLR1, FABP4, MMP1
kegg_pathway	hsa04060: Cytokine-cytokine receptor interaction	6	4.05	0.05	AMH, INHBA, CCL3, IL8, CXCL3, CD70
reactome pathway	REACT_602: Metabolism of lipids and lipoproteins	4	2.7	0.03	LPL, SLCO1A2, APOE, FABP4
Низкоэкспрессированные гены					
kegg_pathway	hsa00980: Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	6	2.6	1.31E-4	GSTA1, UGT1A7, CYP3A5, ADH1B, ADH7, ALDH3A1
kegg_pathway	hsa00982: Drug metabolism	6	2.6	1.54E-4	GSTA1, UGT1A7, CYP3A5, ADH1B, ADH7, ALDH3A1
kegg_pathway	hsa00830: Retinol metabolism	4	1.73	0.01	UGT1A7, CYP3A5, ADH1B, ADH7
kegg_pathway	hsa00512: O-Glycan biosynthesis	3	1.3	0.02	GALNT5, B3GNT6, ST6GALNAC1
kegg_pathway	hsa00983: Drug metabolism	3	1.3	0.05	UGT1A7, CYP3A5, CES1

Гены с низкой и подавленной экспрессией связаны с сигналами клеточной дифференциации, процессами мышечной активности и секреции. Т.е. в исследованных нами опухолевых образцах с раком пищевода подавлена генная активность клеточной дифференциации, что является отличительной чертой опухолевых клеток и связано с потерей характерных для нормальных клеток способностей образовывать специфические тканевые

структуры или продуцировать специфические вещества. При анализе списка низкоэкспрессированных генов были обнаружены функционально значимые сигнальные пути, связанные с метаболизмом лекарств.

Обсуждение результатов

Целью настоящей работы являлось изучение и апробация методологического подхода к проведению РНК секвенирования образцов плоскоклеточного рака пищевода. В

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

ходе выполнения данной работы нами проведены этапы выделения РНК из тканей пищевода, подготовка библиотек для РНК секвенирования и секвенирование по технологии Next Generation Sequencing (NGS) на платформе Illumina HiSeq 2000. Высокое качество подготовленных библиотек было подтверждено в процессе анализа объективными параметрами. В работах многих исследователей наблюдается использование технологии NGS для различных аспектов исследования рака пищевода. Так в одной из работ с использованием NGS технологии выявлено, что мутации гена NOTCH1 ассоциированы со снижением выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком пищевода и резистентностью к химиотерапии, в то время как мутации гена PIK3CA были связаны с хорошим ответом на химиопрепараты и лучшими показателями выживаемости пациентов [2]. В работе также использовалась платформа Illumina HiSeq 2000, однако в отличие от нашего исследования было проведено секвенирование полного генома и полного экзона образцов опухолевой ткани, полученных как и в нашем исследовании от пациентов с различными стадиями плоскоклеточного рака пищевода [2]. В работе других ученых мутации выявленные в генах P53, CDKN2A, FAT1, генах регуляции клеточного цикла на основе NGS технологии являются перспективными для разработки персонализированной терапии и ранней диагностики рака пищевода. [15]. В нашем исследовании также выявлена вовлеченность генов регуляции клеточного цикла.

Таким образом, технология РНК секвенирования на платформе Illumina HiSeq 2000 является перспективной во многих фундаментальных и прикладных исследованиях в качестве современного инструмента поиска предиктивных, прогностических и лечебно-диагностических таргетных генов.

Выводы

Основной целью данной работы была разработка методологического подхода РНК секвенирования на основе технологии нового поколения Illumina. Мы надеемся что данная

технология поможет лучше понять патогенез развития плоскоклеточного рака пищевода, в результате чего можно будет определить генетические маркеры для разработки персонализированной диагностики и терапии.

Для поиска новых генов-мишеней, перспективных для ранней диагностики плоскоклеточного рака пищевода планируется провести сравнительный анализ генетических маркеров, выявленных при биоинформатическом анализе с различными стадиями заболевания по TNM классификации.

Коллектив авторов подтверждает отсутствие конфликта интересов при выполнении данного исследования.

Вклад авторов в исследование:

Рахимова С.Е.– подготовка библиотек, валидация библиотек, проведение РНК секвенирования;

Каиров У.Е., Молкенов А.Б.– биоинформатический анализ;

Ережепов Д.А. – подготовка библиотек, валидация библиотек;

Жалбинова М.Р. – выделение РНК, оценка качества нуклеиновых кислот, участие в подготовке библиотек;

Абильмажинова А.Т. – выделение РНК, оценка качества нуклеиновых кислот, участие в подготовке библиотек;

Жуков Ю.В., Омаров М.Х. – хирург-онкологи, забор биоматериала, сбор клинических данных;

Акильжанова А.Р. – руководитель исследования.

Проект, в рамках которого выполнялось представленное исследование, был обсужден и принят на заседании Этической Комиссии ЧУ «Центр наук о жизни» АОО «Назарбаев Университет». Выписка из протокола №13 от 12.03.2014г.

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

Литература:

1. Asha GVD, Veerendrakumar KV. Relationship between Risk Factors and Dietary Intake of Oesophageal Cancer Patients. *J Hum Ecol.* 2005, 17: 37-45.
2. Caixia Cheng, Heyang Cui, Ling Zhang, Zhiwu Jia, Bin Song, Fang Wang, Yaoping Li, Jing Liu, Pengzhou Kong, Ruyi Shi, Yanghui Bi, Bin Yang, Juan Wang, Zhenxiang Zhao, Yanyan Zhang, Xiaoling Hu, Jie Yang, Chanting He, Zhiping Zhao, Jinfen Wang, Yanfeng Xi, Enwei Xu, Guodong Li, Shiping Guo, Yunqing Chen, Xiaofeng Yang, Xing Chen, Jianfang Liang, Jiansheng Guo, Xiaolong Cheng, Chuangui Wang, Qimin Zhan and Yongping Cui. Genomic analyses reveal FAM84B and the NOTCH pathway are associated with the progression of esophageal squamous cell carcinoma. *GigaScience.* 2016, 5:1-13.
3. Freedman N.D., Abnet C.C., Leitzmann M.F., Mouw T., Subar A.F., Hollenbeck A.R., Schatzkin A.A. Prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol.* 2007, 165:1424-33.
4. Kawaguchi H., Ohno S., Miyazaki M., Hashimoto K., Egashira A., Saeki H., Watanabe M., Sugimachi K. CYFRA 21-1 determination in patients with esophageal squamous cell carcinoma: clinical utility for detection of recurrences. *Cancer.* 2000, 89:1413-7.
5. Mandard A.M., Hainaut P., Hollstein M. Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus, *Mutat Res.* 2000, 462:335-42.
6. Manoel-Caetano Fda S., Borim A.A., Caetano A., Cury P.M., Silva A.E. Cytogenetic alterations in chagasic achalasia compared to esophageal carcinoma, *Cancer Genet Cytogenet.* 2004, 149:17-22.
7. Mc. Cann. J. Esophageal cancers: changing character, increasing incidence. *J Natl Cancer Inst.*, 1999, 91:497-8.
8. Metzger R., Schneider P.M., Warnecke-Eberz U., Brabender J., Holscher A.H. Molecular biology of esophageal cancer. *Onkologie,* 2004, 2:200-206.
9. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006, 1:36.
10. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer,* 1999; 80: 827-41.
11. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002, *CA Cancer J Clin.* 2005, 55:74-108.
12. Shimada H., Takeda A., Arima M., Okazumi S., Matsubara H., Nabeya Y., Funami Y., Hayashi H., Gunji Y., Suzuki T., Kobayashi S., Ochiai T. Serum p53 antibody is a useful tumor marker in superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2000, 89:1677-83.
13. Wakatsuki M., Suzuki Y., Nakamoto S., Ohno T., Ishikawa H., Kiyohara H., Kiyozuka M., Shirai K., Nakayama Y., Nakano T. Clinical usefulness of CYFRA 21-1 for esophageal squamous cell carcinoma in radiation therapy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007, 22:715-9.
14. Yamabuki T., Daigo Y., Kato T., Hayama S., Tsunoda T., Miyamoto M., Ito T., Fujita M., Hosokawa M., Kondo S., Nakamura Y. Genome-wide gene expression profile analysis of esophageal squamous cell carcinomas. *Int J Oncol.* 2006, 28:1375-84.
15. Yasushi Sasaki, Miyuki Tamura, Ryota Koyama, Takafumi Nakagaki, Yasushi Adachi, Takashi Tokino. Genomic characterization of esophageal squamous cell carcinoma: insights from next-generation sequencing. *World J Gastroenterol.* 2016, 22(7):2284-2293.

Контактная информация:

Рахимова Сауле Есламовна - к.б.н., ведущий научный сотрудник Лаборатории геномной и персонализированной медицины, ЧУ «National Laboratory Astana», Назарбаев университет.

Почтовый адрес: 010000, г. Астана, проспект Кабанбай батыра, 53, кабинет 1173.

E-mail: saule.rakhimova@nu.edu.kz

Телефон: +7 7172 70 93 04

Работа выполнена в рамках проекта «Геномный и транскриптомный профиль рака пищевода» по бюджетной программе МОН РК 0666/ПЦФ «Развитие трансляционной и персонализированной медицины для создания основ биомедицинской индустрии в Республике Казахстан на 2014-2016 гг».

Получена: 4 сентября 2016 / Принята: 13 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.36–004-097.1-008.851

ПСИХОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И НОРМАЛИЗАЦИЯ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ ПРИ ОРГАНИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Виталий В. Ковальчук^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Эльмира О. Аманова³, <http://orcid.org/0000-0003-3418-7996>

Александр О. Гусев¹, <http://orcid.org/0000-0001-8985-4878>

Антон С. Галкин¹, <http://orcid.org/0000-0001-8685-7432>

Талгат Н. Хайбуллин⁴, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

¹ Центр Медицинской Реабилитации СПб ГУЗ «Городская больница №38 имени Н.А. Семашко», Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский Государственный Университет, Медицинский факультет, Санкт-Петербург, Россия;

³ Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Шымкент, Казахстан;

⁴ Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан

Резюме

Введение. Психоэмоциональные нарушения препятствуют адекватному восстановлению неврологических функций пациентов с болевыми синдромами на фоне поражения центральной нервной системы, активизации их социальной и бытовой роли, а также в существенной степени снижают качество жизни больных.

Цель исследования: повышение эффективности реабилитации пациентов, страдающих болевыми синдромами на фоне органического поражения ЦНС.

Материал и методы. Исследование имеет проспективный сравнительный открытый характер. Проанализированы результаты психотерапевтической реабилитации 500 пациентов, перенесших инсульт и ЧМТ и страдающих болевыми синдромами. Распределение пациентов согласно нозологическим формам: 408 пациентов перенесли инсульт (81,6%), 92 – ЧМТ (18,4%). Распределение пациентов по видам болевых синдромов: боли в плече – 398 пациентов (79,6%), головные боли – 80 (16,0%), синдром Дежерина-Русси (таламический синдром) – 22 (4,4%). Пациенты были разделены на 10 групп по 50 человек в каждой, отличающихся применяемыми методиками психотерапии: убеждение, или рациональная психотерапия; внушение в трех вариантах (внушение наяву, в состоянии естественного и гипнотического сна); самовнушение в двух вариантах (метод Куэ и аутогенная тренировка); каузальная, или аналитическая психотерапия; поведенческая психотерапия; арт-терапия и катарсис. Группы были стандартизированы по различным показателям, таким как возраст, пол, степень нарушения неврологических функций и бытовой адаптации, выраженность болевого синдрома, психоэмоциональное состояние, нозологическая форма поражения головного мозга, вид болевого синдрома, а также проводимая сопутствующая медикаментозная терапия и используемые виды и методы физической, физиотерапевтической и нейропсихологической реабилитации (принцип matched-controlled). Психоэмоциональное состояние больных оценивались с помощью шкалы самооценки состояния депрессии Уэйкфилда и опросника Бека; степень нарушения и восстановления функций пациентов – шкал Бартел, Линдмарка и

Скандинавской шкалы; выраженность болевого синдрома – визуальной аналоговой шкалы Хаскиссона и многомерного вербально-цветового теста боли.

Результаты. Наиболее эффективными и оправданными в применении психотерапевтическими методиками при терапии и реабилитации рассматриваемой категории пациентов являются убеждение, или рациональная психотерапия, внушение наяву, самовнушение по методу Куэ, арт-терапия и катарсис.

Выводы. Использование психотерапии может и должно быть интегрировано в комплексную терапию и реабилитацию пациентов с органическими поражениями головного мозга и сопутствующими болевыми синдромами, что, несомненно, способствует повышению эффективности данного лечения относительно нормализации психоэмоционального состояния пациентов, степени повышения их неврологических функций, а также купированию или уменьшению выраженности болевых синдромов.

Ключевые слова: инсульт, черепно-мозговая травма, реабилитация, психотерапия, депрессия, боль.

Summary

PSYCHOTHERAPEUTIC REHABILITATION AND NORMALIZATION OF PSYCHOEMOTIONAL AND FUNCTIONAL CONDITION OF PATIENTS WITH PAIN SYNDROMES IN BRAIN ORGANIC LESIONS

Vitalii V. Kovalchuk^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Elmira O. Amanova³, <http://orcid.org/0000-0003-3418-7996>

Alexandr O. Gusev¹, <http://orcid.org/0000-0001-8985-4878>

Anton S. Galkin¹, <http://orcid.org/0000-0001-8685-7432>

Talgat N. Khaibullin⁴, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

¹ Center for medical rehabilitation SPB PHI “N.A. Semashko city hospital №38”, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg state university, Medical faculty, Saint Petersburg, Russia;

³ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁴ Semey State Medical University, Semey, Republic of Kazakhstan

Background. Psychoemotional violations impede adequate recovery of neurological function in patients with pain syndromes on a background of central nervous system, enhance their social and domestic roles, as well as substantially reduce the quality of life in patients.

Aim: to increase the efficiency of the rehabilitation of patients with pain syndromes on a background of organic defeat CNS.

Methods. The study has a prospective, comparative open character. The results of psychological rehabilitation were analyzed in 500 patients with stroke, head injury and suffering pain syndromes. Distribution of patients according to nosological forms: 408 patients suffered a stroke (81.6%), 92- TBI (18.4%). The distribution of patients by type of pain syndromes: shoulder pain - 398 patients (79.6%) headaches-80 (16.0%), Dejerine-Roussy Syndrome (thalamic syndrome) - 22 (4.4%). Patients were divided into 10 groups of 50 people in each, differing applied psychotherapy techniques: persuasion or rational psychotherapy; suggestion in three versions (suggestion of reality, in a natural and hypnotic sleep); self-hypnosis in two versions (Coue method, autogenously training); causal or analytical psychotherapy; behavioral therapy; art therapy and catharsis.

Groups have been standardized by various indicators, such as age, sex, degree of neurological impairment and home adaptation, severity of pain, psycho-emotional state, nosological form of brain

damage, the type of pain, as well as pursued by concomitant drug therapy and used types and methods of physical, physical therapy and neuropsychological rehabilitation (matched-controlled principle). Psycho-emotional state of the patients were assessed by the state of depression and self-esteem scale Wakefield and Beck questionnaire; the degree of impairment and rehabilitation of patients functions – Barthel scales, Lindmark and Scandinavian scale; severity of pain - Huskisson visual analogue scale and multidimensional verbal-color test pain.

Results. The most effective and justified in the application of psychotherapeutic techniques in the treatment and rehabilitation of this category of patients are conviction or rational psychotherapy, suggestion in reality, a self-suggestion Coue method, art therapy and catharsis.

Conclusion. The use of psychotherapy can and should be integrated into a comprehensive treatment and rehabilitation of patients with organic brain lesions and the associated pain syndromes, which undoubtedly contributes to the effectiveness of this treatment relative normalization psycho-emotional state of patients, the degree of increase of their neurological function, as well as cupping or reduce the severity of pain syndromes.

Keywords: stroke, traumatic brain injury, rehabilitation, psychotherapy, depression, pain.

Түйіндеме

БАС МИЫНЫҢ ОРГАНИКАЛЫҚ ЗАҚЫМДАНУ КЕЗІНДЕГІ АУЫРСЫНУ СИНДРОМЫМЕН НАУҚАСТЫҢ ПСИХОЭМОЦИЯЛЫҚ ЖӘНЕ ФУНКЦИОНАЛДЫҚ ЖАҒДАЙЫН ПСИХОТЕРАПИЯЛЫҚ ОҢАЛТУ ЖӘНЕ ҚАЛЫПҚА КЕЛТІРУ

Виталий В. Ковальчук ^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-1004-2162>

Эльмира О. Аманова ³, <http://orcid.org/0000-0003-3418-7996>

Александр О. Гусев ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8985-4878>

Антон С. Галкин ¹, <http://orcid.org/0000-0001-8685-7432>

Талгат Н. Хайбуллин ⁴, <http://orcid.org/0000-0003-1886-0538>

¹ Медициналық оңалту орталығы СПб ГУЗ «Н.А. Семашко атындағы №38 Қалалық аурухана», Санкт-Петербург қ., Россия;

² Санкт-Петербург Мемлекеттік Университеті, Медициналық факультет, Санкт-Петербург қ., Россия;

³ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Туркестан, Қазақстан;

⁴ Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Психоэмоциялық бұзылыстар орталық жүйке жүйесінің науқастардың неврологиялық қызметтерінің адекватты қалыпқа келуіне кедергі келтіреді, олардың әлеуметтік-тұрмыстық рөлдерін арттырады, сондай-ақ науқастардың өмір сапасын айтарлықтай төмендетеді.

Зерттеу мақсаты: ОЖЖ органикалық зақымдану аясында ауыру синдромдарымен зардап шегетін науқастарды оңалту тиімділігін арттыру.

Материал және әдістер. Зерттеудің перспективалық, салыстырмалы, ашық сипаты бар. Инсульт және БМЖ зақымданған және ауыру синдромынан зардап шегетін 500 науқастардың психологиялық оңалту нәтижелері талданды. Нозологиялық формалары бойынша науқастарды бөлу: 408 науқас инсульт (81,6%), 92- БМЖ (18,4%) зардап шеккен. Ауру синдромдары түрлері бойынша науқастарды бөлу: иық ауыруы - 398 науқас (79,6%) бас ауыруы - 80 (16,0%), Дежерина - Русси синдромы (таламикалық синдром) - 22 (4,4%). Науқастар қолданбалы психотерапия

әдістерімен ерекшеленетін 10 топқа бөлінді, әр топқа 50 адамнан: сену немесе ұтымды психотерапия; үш нұсқада сендіру (табиғи және гипноздық ұйқы жағдайында өңінде сендіру); бойынша ұсыныс; екі нұсқада өзін-өзі сендіру (Куэ әдісі, аутогендік дайындық); каузальдық немесе аналитикалық психотерапия; мінездік терапия; арт-терапия және катарсис. Топтар жасы, жынысы, неврологиялық функциялары және тұрмыстық бейімделу, ауырсыну синдромы көрсеткіші, психоэмоционалдық жағдайы, бас миы зақымдануының нозологиялық формасы, сондай-ақ жүргізілген медикаментоздық терапиямен бірге жүретін, және физикалық, физиотерапиялық, нейропсихологиялық оңалтудың пайдаланылатын түрлері мен әдістері (matched-controlled принципі) сияқты әр түрлі көрсеткіштер бойынша стандартталған болатын. Науқастардың психоэмоционалдық жағдайы Уэйкфилд депрессия жағдайын өзін-өзі бағалау шкаласы және Бек сауалнамасы көмегімен бағаланды; науқастар функцияларын бұзу және оңалту дәрежесі – Бартел шкаласы, Линдмарка және Скандинавской шкалалары; ауырсыну синдромы көрінуі - Хаскиссон визуалдық аналогтық шкаласы және көп қырлы вербалдық-түстік ауырсыну тесті.

Нәтижелері. Қаралған санаттағы науқастарды емдеу және оңалту кезінде психотерапиялық әдістерді қолданудың ең тиімді және орындылары сенім немесе ұтымды психотерапия, өңінде сендіру, Куэ әдісімен өзін-өзі сендіру, арт-терапия және катарсис болып табылады.

Қорытынды. Психотерапия пайдалану бас миының органикалық зақымдануларымын және ілеспе ауыру синдромдары бар науқастарды оңалту және кешенді емдеумен біріккен бола алады және болуға тиіс, науқастардың психикалық және эмоционалдық жағдайына қатысты сөзсіз осы емдеудің тиімділігін, олардың неврологиялық функцияларын арттыру дәрежесін арттыруға, сондай-ақ ауырсыну синдромдары көрінісін азайту немесе тоқтатуға жағдай жасайды.

Негізгі сөздер сөздер: инсульт, бас – милық жарақаттар, оңалту, психотерапия, депрессия, ауырсыну.

Библиографическая ссылка:

Ковальчук В.В., Аманова Э.О., Гусев А.О., Галкин А.С., Хайбуллин Т.Н. Психотерапевтическая реабилитация и нормализация психоэмоционального и функционального состояния пациентов с болевыми синдромами при органических поражениях головного мозга // Наука и Здоровоохранение. 2016. № 5. С. 64-79.

Kovalchuk V.V., Amanova E.O., Gusev A.O., Galkin A.S., Khaibullin T.N. Psychotherapeutic rehabilitation and normalization of psychoemotional and functional condition of patients with pain syndromes in brain organic lesions. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* 2016, 5, pp. 64-79.

Ковальчук В.В., Аманова Э.О., Гусев А.О., Галкин А.С., Хайбуллин Т.Н. Бас миының органикалық зақымдану кезіндегі ауырсыну синдромымен науқастың психоэмоциялық және функционалдық жағдайын психотерапиялық оңалту және қалыпқа келтіру // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 64-79.

Введение

Существенную роль в комплексном ведении пациентов с болевыми синдромами при поражении центральной нервной системы (ЦНС) играют своевременная диагностика и адекватная терапия психоэмоциональных нарушений, которые являются частыми спутниками заболеваний, сопровождающихся болью. Данные нарушения препятствуют адекватному восстановлению неврологических функций пациентов, активизации их социальной и бытовой роли, а также в

существенной степени снижают качество жизни больных [9].

В то же время болевые синдромы и психоэмоциональные нарушения имеют достаточно тесную взаимосвязь.

Так, по данным М.М. Ohayon, А.Ф. Schatzberg (2003) в общей популяции хронические болевые синдромы наблюдаются у 17% людей, в группе населения, страдающих депрессивными расстройствами – у 28%, среди людей, имеющих депрессию, – у 43%. В то же время распространенность депрессии у

пациентов с хронической болью составляет 30-60% [16].

Основными психоэмоциональными нарушениями больных, перенесших такие органические поражения ЦНС, как инсульт и черепно-мозговую травму (ЧМТ) и страдающих болевыми синдромами, являются депрессивные состояния и повышенная эмоциональность [7,11,20].

Возникающая на фоне органических поражений ЦНС депрессия связана с несколькими причинами: преимущественной локализацией очага поражения в области переднего полюса левой гемисферы [20], речевыми нарушениями, плохим функциональным состоянием, социальной изоляцией, предшествующими депрессивными состояниями, психологическими особенностями личности, индивидуальной предрасположенностью и, безусловно, болевыми синдромами [17].

К болевым синдромам, беспокоящим пациентов после инсульта и ЧМТ, можно отнести боли в плече, головные боли, синдром Дежерина-Русси (таламический синдром).

Принципы коррекции психоэмоциональных нарушений обсуждаемой категории больных [8]:

- вовлечение пациента в постановку целей лечения, успешное достижение которых является мощным фактором поддержки эмоционального комфорта и веры в успешный исход заболевания;
- проведение большего времени с пациентами;
- объяснение пациенту причин, прогноза, последствий заболевания;
- разъяснение больному, что в отличие от быстро наступающих симптомов органического поражения ЦНС, восстановление протекает в течение длительного времени;
- объяснение пациенту, что состояние его психики и ума, его активность, уверенность в своих силах и в выздоровлении оказывают большое влияние на его восстановление;
- предоставление пациенту значительного выбора досуговых занятий;
- стимулирование родственников пациентов к обеспечению разнообразного проведения времени пациентов (прогулки, походы в кинотеатры, кафе, рестораны);

- стимулирование пациентов составления графика и расписания жизнедеятельности;
- обеспечение пациентов индивидуальными средствами коммуникации (телевизоры, телефоны, компьютеры);
- адекватная терапия болевых синдромов;
- назначение антидепрессантов, анксиолитиков и малых нейролептиков, начиная с небольших доз, постепенно увеличивая их;
- использование психотерапии.

При проведении психотерапевтической реабилитации неврологических пациентов используют следующие методики психотерапии.

Убеждение, или рациональная психотерапия, – лечение информацией, которая вступает в связь с имеющимися у пациента представлениями и подвергается логической обработке и критической оценке, вследствие чего возникают новые представления и взгляды на внутренний и внешний миры, новая трактовка психотравмирующих ситуаций, новые установки на будущее [10].

Методика лечения убеждением основана на следующих базовых принципах:

- доверительные беседы с пациентом,
- разъяснение пациенту причин заболевания, прогноза, обратимости имеющихся нарушений,
- призыв к пациенту изменить отношение к волнующим внутренним и внешним событиям, не фиксировать внимание на имеющихся у него патологических проявлениях болезни.

Внушение, или суггестия, представляет собой подачу информации, воспринимаемую без критической оценки и влияющую на психоэмоциональное состояние человека.

Суггестия осуществляется в трех основных вариантах: внушение наяву, в состоянии естественного и гипнотического сна

Внушение наяву проводится эмоционально насыщенным повелительным тоном в виде резких коротких, несколько раз повторяемых фраз.

Внушение в состоянии естественного и гипнотического сна основано на явлении раппорта, т.е. контакта с внешним миром, осуществляемого благодаря так называемому

«сторожевому пункту», и производится тихим голосом и внушающим тоном.

Гипнотизация осуществляется различными методами, среди которых наиболее распространены следующие [10]:

- вербальный метод
- метод монотонных звуков
- метод фиксации взора
- метод фасцинации (очарования)
- метод сближения рук
- метод следовых образов

Самовнушение – это усиление влияния ощущений и представлений на психические и эмоциональные процессы, что достигается психоэмоциональной активностью пациента, проводящего самовнушение.

Наиболее распространенными методами самовнушения являются метод Куэ и аутогенная тренировка.

Самовнушение по методу Куэ основано на комбинации убеждения, или рациональной психотерапии, и самовнушения.

При проведении *аутогенной тренировки* первоначально путем аутогипноза достигается ощущение тяжести в теле и мышечной релаксации, а затем проводится самовнушение, направленное на различные функции организма пациента.

Каузальная психотерапия основана на принципе обмена информацией между доктором и пациентом, что ведет к осознанию последним психотравмирующих переживаний и адекватному на них реагированию.

Поведенческая психотерапия основана на выработке элементарных условнорефлекторных связей, при этом условный рефлекс является предвосхищением определенной ситуации и подготовкой к ней, а возможная ориентировочная реакция – предвосхищением неопределенной ситуации [10]. Данный вид психотерапевтического воздействия представляет собой психологическое обучение пациента, использующее связь между поступком и событием. Поведенческая психотерапия – это помощь пациенту в коррекции и расширении диапазона способов его эмоционально-когнитивно-поведенческого реагирования, различных убеждений, а также вариантов поведения, при этом психокоррекция осуществляется с учетом

желаний пациента применительно к известным ему и терапевту задачам и ситуациям.

Техника проведения поведенческой психотерапии основана на принципе десенсибилизации. Принцип десенсибилизации заключается в погашении условной связи, которая обычно возникает, когда условнорефлекторный раздражитель многократно не подкрепляется безусловнорефлекторным. Например, пациента, который стесняется своей изменившейся после инсульта походки и поэтому боится ходить на виду окружающих, просят пройти на глазах одного, затем – двух, затем – многих людей.

Арт-терапия – лечение различными видами искусства (изобразительное, музыкальное, литературное) с целью влияния на пациента путем отреагирования психотравмирующих переживаний, снижения эмоциональной напряженности и освоения новых форм опыта. В процессе арт-терапии пациент вступает в соприкосновение со своим бессознательным и разговаривает с ним на символическом языке образов.

Катарсис основан на смене усиления и ослабления гипоталамо-кортикальных взаимодействий с последующим восстановлением нормальной возбудимости гипоталамуса и нормализацией взаимоотношений между корой и гипоталамусом [2], при этом пациенту предоставляется возможность отреагировать на вызываемые в памяти психотравмирующие события. В основе катарсиса лежат беседа с пациентом, когда в спокойной обстановке человеку предоставляется возможность подробно, «в красках» рассказать о тяжелых для него событиях.

Несмотря на достаточно обширный накопленный опыт применения психотерапии, среди исследователей и клиницистов отсутствует единодушное мнение относительно эффективности тех или иных методик при ведении пациентов, страдающих болевыми синдромами на фоне органического поражения ЦНС, что и послужило стимулом для выполнения настоящего исследования, цель которого состоит в повышении эффективности реабилитации данной

категории пациентов, а задачей является изучение влияния различных методик психотерапии на нормализацию психоэмоционального и функционального состояния пациентов, страдающих болевыми синдромами на фоне перенесенного органического поражения головного мозга.

Материал и методы

Проанализированы результаты психотерапевтической реабилитации 500 пациентов, перенесших инсульт и ЧМТ и страдающих болевыми синдромами. Среди них было 294 женщины (58,8%) и 206 мужчин (41,2%). Средний возраст пациентов составил 65,8 года (от 39 до 80 лет).

Распределение пациентов согласно нозологическим формам: 408 пациентов перенесли инсульт (81,6%), 92 – ЧМТ (18,4%).

Распределение пациентов по видам болевых синдромов: боли в плече – 398 пациентов (79,6%), головные боли – 80 (16,0%), синдром Дежерина-Русси (таламический синдром) – 22 (4,4%).

Все пациенты были разделены на 10 групп по 50 человек в каждой, отличающихся применяемыми методиками психотерапии. В процессе проведения исследования была проанализирована эффективность таких методик психотерапии, как убеждение, или рациональная психотерапия; внушение в трех вариантах (внушение наяву, в состоянии естественного и гипнотического сна); самовнушение в двух вариантах (метод Куэ и аутогенная тренировка); каузальная, или аналитическая психотерапия; поведенческая психотерапия; арт-терапия и катарсис.

Группы исследования были стандартизированы по различным показателям, таким как возраст, пол, степень нарушения неврологических функций и бытовой адаптации, выраженность болевого синдрома, психоэмоциональное состояние, нозологическая форма поражения головного мозга, вид болевого синдрома, а также проводимая сопутствующая медикаментозная терапия и используемые виды и методы физической, физиотерапевтической и нейропсихологической реабилитации (принцип matched-controlled).

Для анализа эффективности каждой методики психотерапии создавалась

контрольная группа, состоявшая из пациентов других групп исследования, которые подбирались по принципу случайной выборки (по методу конвертов) в равномерном числе из каждой терапевтической группы исследования других методик психотерапии (по 6 человек из 5-ти остальных групп и по 5 человек из 4-х остальных групп); число пациентов в контрольной группе соответствовало числу пациентов в каждой группе лечения.

Например, для проведения анализа сравнительной эффективности убеждения (рациональная психотерапия) создавалась контрольная группа пациентов, в которую случайным образом и в равномерном числе отбирались пациенты из остальных 9-ти групп, проходивших иные методики психотерапии (по 6 пациентов из групп внушения наяву, внушения в состоянии естественного сна, внушения в состоянии гипнотического сна, самовнушения по методу Куэ, аутогенной тренировки и по 5 человек из групп каузальной психотерапии, поведенческой психотерапии, арт-терапии и катарсиса). Таким образом, контрольная группа составляет 50 пациентов (6 человек x 5 групп + 5 человек x 4 группы = 30 + 20 = 50 пациентов), что соответствует численному составу основной группы исследования.

Исследование имеет проспективный сравнительный открытый характер и проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе. Настоящее исследование отвечает требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации и одобрено этическим комитетом СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», протокол №1 от 19.02.-2014 г.

Психотерапевтическая реабилитация проводилась на 10-12-м месяцах заболевания.

Оценка психоэмоционального и функционального состояния пациентов по нижеперечисленным шкалам и опросникам проводилась в начале исследования и через месяц после окончания курса психотерапевтической реабилитации.

Психоэмоциональное состояние больных оценивались с помощью шкалы самооценки состояния депрессии Уэйкфилда [12] и опросника Бека [13].

Для оценки нарушения и степени восстановления функций пациентов, а также эффективности реабилитации были использованы различные шкалы. С помощью шкалы Бартел [15] оценивались двигательные функции и бытовая адаптация; шкалы Линдмарка [14] – функции движения и чувствительности; Скандинавской шкалы [18] – двигательные и речевые функции, а также ориентация во времени, пространстве и собственной личности. Степень восстановления перечисленных функций определялась следующим образом: отсутствие восстановления – среднее арифметическое количество баллов, набранное по всем трем перечисленным шкалам, составляло менее 25% баллов от их максимального количества; минимальное – 25–49%; удовлетворительное – 50–74%; достаточное – 75–90% и полное – более 90%.

Поскольку оценка выраженности болевого синдрома носит достаточно субъективный характер, для объективизации результатов исследования были использованы две шкалы оценки боли: визуальная аналоговая шкала (ВАШ) Хаскиссона [15] и многомерный вербально-цветовой тест боли (МВЦТБ) [1], в рамках применения которого в качестве диагностического средства используются как вербальные, так и невербальные символы, прежде всего, цвет. Кроме того, использование данного теста позволяет проводить дифференциальную диагностику психогенного болевого синдрома, который нередко встречается среди рассматриваемой категории пациентов и может несколько исказить объективные результаты исследования относительно оценки выраженности болевого синдрома. Степень выраженности болевых ощущений согласно выбору пациентом предпочтительных цветов подразделялась на 7 рангов: отсутствие боли; очень слабая мимолетная боль; слабая боль; боль средней степени выраженности; сильная боль; очень сильная боль; невыносимая боль («сильнее быть не может»)

Анализ выраженности болевого синдрома с помощью ВАШ производился следующим образом: отсутствие боли – 0,0-10,0 мм, минимальная боль – 10,1-30,0 мм, умеренная боль – 30,1-50,0 мм, сильная боль – 50,1-70,0

мм, очень сильная боль – 70,1-90,0 мм, максимальная боль – 90,1-100 мм.

Оценка психоэмоционального и функционального состояния пациентов по нижеперечисленным шкалам и опросникам проводилась в начале исследования и через месяц после окончания курса психотерапевтической реабилитации.

Критерии включения пациентов в настоящее исследование:

- диагноз – инфаркт головного мозга, подтвержденный при проведении компьютерной или магнитно-резонансной томографии или ЧМТ;

- наличие болевого синдрома (боли в плече, головные боли, таламический синдром);

- степень нарушения неврологических функций (количество баллов по шкалам Бартел, Линдмарка и Скандинавской – не более 24% от максимального количества баллов);

- наличие выявленной с помощью опросника Бека и шкалы Уэйкфилда депрессии любой степени выраженности.

На основе полученных данных была создана компьютерная база данных с возможностью статистического анализа. Все клинические показатели, зарегистрированные при обследовании пациентов, были адаптированы для математической обработки и изучались с использованием методов многомерного статистического анализа.

Для проверки близости к нормальному распределению наблюдавшихся значений факторов и параметров (т.е. сопоставления теоретически и экспериментально полученных распределений) были использованы критерий Пирсона χ^2 и критерий Колмогорова-Смирнова [5]. В исследовании были использованы пакеты следующих прикладных программ: SPSS-14 (для статистического анализа), MS Office 2010 (для организации и формирования матрицы данных, подготовки диаграмм). Оценка достоверности различий средних величин для независимых переменных осуществлялась по t-критерию Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. При частоте изучаемого события менее 5 наблюдений в одной из ячеек таблицы использование критерия χ^2 признавалось не

корректным и требовало использования точного критерия Фишера [3].

Результаты исследования

Согласно результатам исследования, убеждение, или рациональная терапия, в статистически значимой степени влияет на улучшение как психоэмоционального, так и функционального состояния пациентов с органическим поражением головного мозга и болевыми синдромами.

Так, среди пациентов, в рамках психотерапевтического лечения которых применялась рациональная психотерапия, депрессия на фоне терапии отсутствовала у 78,0%, в группе больных, кто не проходил данный вид психотерапии – у 26,0 % ($\chi^2=27,1$; d.f.=1; $p<0,001$) (рис. 1).

В группе пациентов, проходивших курс рациональной психотерапии, достаточное и полное восстановление высших мозговых, двигательных, чувствительных и бытовых функций отмечалось в 62,0% случаев. Среди пациентов, к которым не применялось убеждение – в 28,0 ($\chi^2=7,0$; d.f.=1; $p=0,008$) (табл. 1).

Из всех видов внушения наиболее эффективным является внушение наяву.

В группе пациентов, в лечении которых применялось внушение наяву, депрессия после проведенного курса терапии отсутствовала у 70,0%, в группе больных, кто не проходил данный вид психотерапии, – у 28,0% ($\chi^2=17,6$; d.f.=1; $p<0,001$) (см. рис. 1).

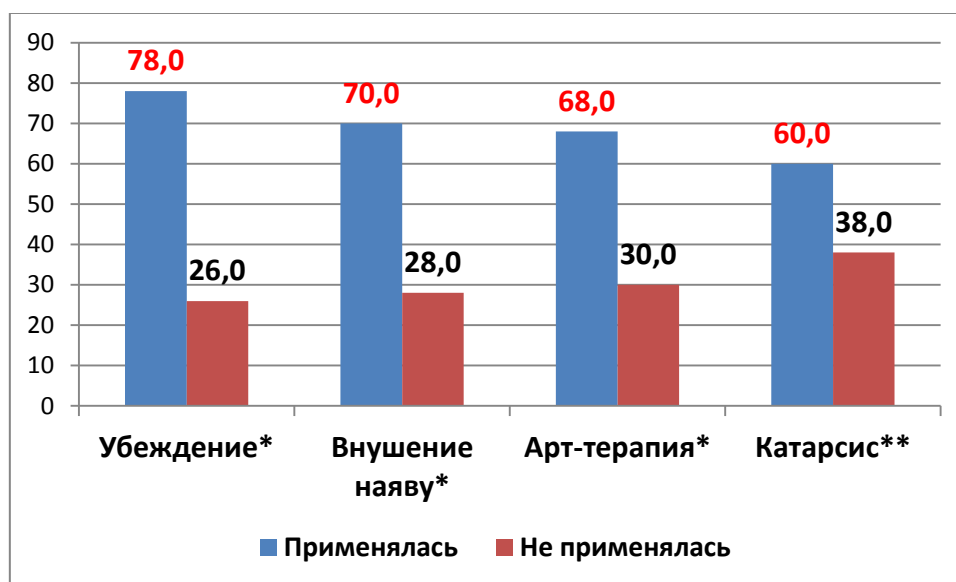


Рисунок 1. Распределение пациентов по отсутствию депрессии в зависимости от применения рациональной психотерапии (убеждение), внушения наяву, арт-терапии, катарсиса (в % к итогу).

Примечание.

Достоверные различия между терапевтическими и контрольной группами на уровне:

* - $p<0,001$; ** - $p<0,05$.

Убеждение: $\chi^2=27,1$; d.f.=1; $p<0,001$

Внушение наяву: $\chi^2=17,6$; d.f.=1; $p<0,001$

Арт-терапия: $\chi^2=14,4$; d.f.=1; $p<0,001$

Катарсис: $\chi^2=4,8$; d.f.=1; $p<0,028$

В группе пациентов, проходивших курс внушения наяву, достаточное и полное восстановление неврологических функций наблюдалось у 58,0% больных. Среди пациентов, к которым не применялся данный вид внушения, – у 36,0% ($\chi^2=4,5$; d.f.=1; $p=0,034$) (см. табл. 1).

Внушение в состоянии естественного и гипнотического сна не оказало статистически значимое влияние на нормализацию психоэмоционального и функционального состояния пациентов, страдающих болевыми синдромами на фоне перенесенных инсульта или ЧМТ.

Так, в группах пациентов, проходивших курс внушения в состоянии естественного и гипнотического сна, депрессия отсутствовала у 56,0% и 54,0% пациентов соответственно, среди пациентов, не проходивших данные методы психотерапии, – у 46,0% и 48,0% соответственно ($\chi^2=1,0$; d.f.=1; $p=0,317$ и $\chi^2=4,5$; d.f.=1; $p=0,546$ соответственно).

Среди пациентов, в рамках психотерапевтического лечения которых

применялось внушение в состоянии естественного и гипнотического сна, достаточное и полное восстановление неврологических функций наблюдалось у 46,0% и 42,0% соответственно. В группе больных, не проходивших данные виды внушения, аналогичные показатели составляют соответственно 34,0% и 36,0% ($\chi^2=1,5$; d.f.=4; $p=0,221$ и $\chi^2=0,4$; d.f.=4; $p=0,539$ соответственно).

Таблица 1.

Распределение пациентов по степени восстановления неврологических функций в зависимости от применения рациональной психотерапии (убеждение), внушения наяву, арт-терапии, катарсиса (в % к итогу).

Степень восстановления функций	Убеждение*		Внушение наяву**		Арт-терапия		Катарсис	
	Применялось	Не применялось	Применялось	Не применялось	Применялась	Не применялась	Применялся	Не применялся
Отсутствует	2,0 (1)	14,0 (7)	6,0 (3)	12,0 (6)	4,0 (8)	10,0 (5)	6,0 (3)	10,0 (5)
Минимальная	8,0 (4)	26,0 (13)	12,0 (6)	22,0 (11)	6,0 (3)	18,0 (9)	10,0 (5)	14,0 (7)
Удовлетворительная	28,0 (14)	32,0 (16)	24,0 (12)	30,0 (15)	24,0 (12)	34,0 (17)	30,0 (15)	32,0 (16)
Достаточная	40,0 (20)	20,0 (10)	40,0 (20)	24,0 (12)	38,0 (16)	30,0 (15)	34,0 (17)	30,0 (15)
Полная	22,0 (11)	8,0 (4)	18,0 (9)	12,0 (6)	28,0 (11)	8,0 (4)	20,0 (10)	14,0 (7)
Итого	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)
Различия между терапевтическими и контрольной группами	$\chi^2=7,0$; d.f.=4; $p=0,008$		$\chi^2=4,5$; d.f.=4; $p=0,034$		$\chi^2=7,9$; d.f.=4; $p=0,097$		$\chi^2=1,5$; d.f.=4; $p=0,823$	

Примечание. Достоверные различия между терапевтическими и контрольной группами на уровне: * - $p<0,01$; ** - $p<0,05$.

Применение таких методик психотерапии, как арт-терапия и катарсис, согласно результатам исследования, в статистически значимой степени влияет на нормализацию психоэмоционального состояния пациентов, не влияя при этом в статистически значимой степени на восстановление неврологических функций пациентов после инсульта и ЧМТ.

В группах пациентов, при реабилитации которых применялись арт-терапия и катарсис, депрессия на фоне проведенного курса терапии отсутствовала у 68,0% и 60,0% соответственно, среди больных, не

проходивших данные методы психотерапии, – у 30,0% и 38,0% соответственно ($\chi^2=14,4$; d.f.=1; $p<0,001$ и $\chi^2=4,8$; d.f.=1; $p=0,028$ соответственно) (см. рис. 1).

Согласно результатам исследования, в группе пациентов, проходивших занятия арт-терапией, достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечалось в 66,0% случаев, среди пациентов, к которым не применялись данный метод психотерапевтического воздействия, – в 38,0% случаев ($\chi^2=7,9$; d.f.=4; $p=0,097$). Аналогичные показатели для пациентов, при

терапии которых использовался катарсис, составляют 54,0% и 44,0% соответственно ($\chi^2=1,5$; d.f.=4; $p=0,823$) (табл. 1).

Самовнушение, проводимое по методу Куэ, согласно результатам исследования, оказывает статистически значимое нормализующее влияние как на

психоэмоциональное, так и на функциональное состояние пациентов.

Так, в группе больных, использовавших психотерапию с помощью данной методики, депрессия отсутствовала у 74,0%, в группе пациентов, не проходивших метод Куэ, – у 28,0% ($\chi^2=21,2$; d.f.=1; $p<0,001$) (рис. 2).

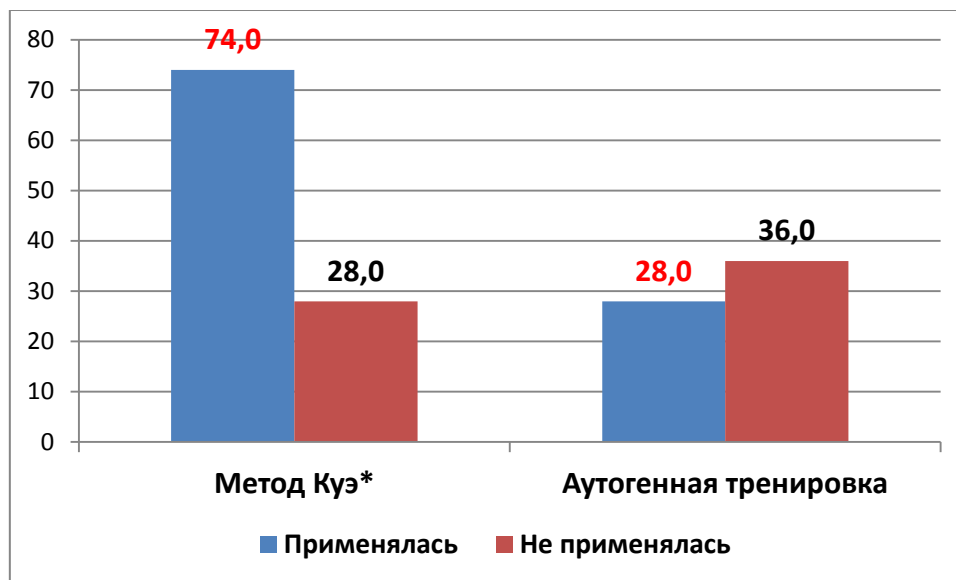


Рисунок 2. Распределение пациентов по отсутствию депрессии в зависимости от применения самовнушения по методу Куэ и аутогенной тренировки (в % к итогу).

П р и м е ч а н и е. Достоверные различия между терапевтическими и контрольной группами на уровне: * - $p < 0,001$.

Самовнушение по методу Куэ: $\chi^2=21,2$; d.f.=1; $p<0,001$

Аутогенная тренировка: $\chi^2 = 0,7$; d.f.=1; $p=0,391$

Среди пациентов, использовавших самовнушение по методу Куэ, достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечалось в 64,0% случаев, среди больных, которые не применяли в своем лечении данный метод, – в 44,0% случаев ($\chi^2=7,0$; d.f.=4; $p=0,008$) (табл. 2).

Аутогенная тренировка в отличие от метода Куэ не только не способствовала улучшению психоэмоционального состояния пациентов, уменьшению выраженности и распространенности депрессивных состояний, восстановлению неврологических функций, уменьшению выраженности болевых синдромов пациентов, перенесших инсульт и ЧМТ, но в какой-то мере оказывала негативное влияние на психическую и, как следствие, физическую и функциональную сферы пациентов. Так, среди больных, в рамках психотерапевтического лечения которых,

применялась аутогенная тренировка, депрессия на фоне проведенной терапии отсутствовала у 28,0%, в группе пациентов, кто не проходил данный вид психотерапии – у 36,0% ($\chi^2=0,7$; d.f.=1; $p=0,391$) (см. рис. 2).

Среди больных, использовавших аутогенную тренировку, достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечалось в 36,0% случаев, среди пациентов, которые не применяли в своем лечении данный метод, – в 54,0% ($\chi^2=4,1$; d.f.=4; $p=0,044$). Как мы видим, в последнем случае отмечаются некоторые статистически значимые различия, однако данные различия демонстрируют большую эффективность лечения в группе пациентов, в рамках лечения которых не проводилась аутогенная тренировка (см. табл. 2).

Такой метод психотерапевтического лечения, как каузальная психотерапия,

согласно результатам исследования, не влияет на улучшение психоэмоционального состояния пациентов после инсульта и на восстановление их неврологических функций. Между группами больных, у которых применялся и не применялся данный метод лечения, статистически значимые различия в плане купирования депрессивных состояний ($\chi^2=1,0$; d. f.=1; $p=0,316$), а также восстановления неврологических функций ($\chi^2=0,2$; d. f.=1; $p=0,685$) не наблюдались.

Поведенческая психотерапия оказывала некоторое положительное влияние на состояние пациентов, перенесших инсульт. Однако роль данного метода психотерапии была достаточно скромной, и статистически значимые отличия между группами пациентов,

проходивших и не проходивших занятия согласно данной методике, не наблюдались.

Так, среди пациентов, в рамках психотерапевтического лечения которых применялась поведенческая психотерапия, депрессия отсутствовала у 54,0%, в группе больных, кто не проходил данный вид психотерапии – у 40,0% ($\chi^2=2,0$; d. f.=1; $p=0,161$).

Среди пациентов, проходивших курс поведенческой психотерапии, достаточное и полное восстановление неврологических функций отмечалось в 52,0% случаев, среди не проходивших данный вид психотерапевтического воздействия, – в 44,0% случаев ($\chi^2=0,6$; d. f.=4; $p=0,423$).

Таблица 2.

Распределение пациентов по степени восстановления функций в зависимости от применения самовнушения (метод Куэ и аутогенная тренировка), % (абсолютное число)

Степень восстановления функций	Метод Куэ		Аутогенная тренировка	
	Применялся	Не применялся	Применялась	Не применялась
Отсутствует	4,0 (2)	12,0 (6)	14,0 (7)	6,0 (3)
Минимальная	8,0 (4)	24,0 (12)	24,0 (12)	18,0 (9)
Удовлетворительная	24,0 (12)	20,0 (10)	26,0 (13)	22,0 (11)
Достаточная	38,0 (19)	30,0 (15)	24,0 (12)	32,0 (16)
Полная	26,0 (13)	14,0 (7)	12,0 (6)	22,0 (11)
Итого	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)
<i>Различия между терапевтическими и контрольной группами</i>	$\chi^2=7,0$; d. f.=4; $p=0,008$		$\chi^2=4,1$; d. f.=4; $p=0,044$	

Кроме того, как показали результаты исследования, эффективность разных психотерапевтических методик различается в статистически значимой степени и в отношении влияния на купирование или уменьшение выраженности болевых синдромов у пациентов с органическими поражениями ЦНС.

Среди всех исследуемых методик психотерапевтической реабилитации статистически значимую степень влияния на уменьшение выраженности боли продемонстрировали такие методики, как катарсис, убеждение (рациональная психотерапия) и самовнушение по методу Куэ.

Наиболее статистически значимое влияние на болевые синдромы оказал катарсис, результаты исследования эффективности

которого, в отношении купирования боли, оказались весьма неожиданными.

Так, согласно исследованию, проведенному по шкале ВАШ, в группе пациентов, в рамках психотерапевтического лечения которых использовался катарсис, болевой синдром купировался и уменьшился в значительной степени на фоне терапии у 86,0% пациентов, среди не проходивших данный вид психотерапии – у 36,0% ($\chi^2=28,0$; d. f.=2; $p<0,001$) (табл. 3).

Согласно анализу эффективности катарсиса, проведенному согласно МВЦТБ, болевой синдром купировался и уменьшился в значительной степени после проведения курса лечения в группе катарсиса в 88,0% случаев, в контрольной группе – в 34,0% случаев ($\chi^2=31,8$; d. f.=2; $p<0,001$) (табл. 4).

Убеждение (рациональная психотерапия) и самовнушение по методу Куэ также оказали статистически значимое влияние на купирование или уменьшение выраженности болевых синдромов, причем данная закономерность при анализе эффективности убеждения была выявлена при ее оценке и по шкале ВАШ ($\chi^2=4,1$; d.f.=2; $p=0,043$), и по МВЦТБ ($\chi^2=4,5$; d.f.=2; $p=0,035$), при анализе

применения самовнушения по методу Куэ – только согласно МВЦТБ ($\chi^2=8,3$; d.f.=2; $p=0,016$). Согласно оценке влияния самовнушения по методу Куэ на уменьшение выраженности болевых синдромов по шкале ВАШ статистически значимое влияние обнаружено не было ($\chi^2=2,8$; d.f.=2; $p=0,091$) (см. табл. 3 и 4).

Таблица 3.

Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома, согласно шкале ВАШ, в зависимости от применения различных методик психотерапии, % (абсолютное число)

Выраженность болевого синдрома	Убеждение**		Катарсис*		Метод Куэ	
	Проходили	Не проходили	Проходили	Не проходили	Проходили	Не проходили
Отсутствие / Минимальная боль	60,0 (30)	40,0 (20)	86,0 (43)	36,0 (18)	58,0 (29)	38,0 (19)
Умеренная боль	32,0 (16)	44,0 (22)	14,0 (7)	44,0 (22)	26,0 (13)	40,0 (20)
Сильная / Очень сильная боль	8,0 (4)	16,0 (8)	0,0 (0)	20,0 (10)	16,0 (8)	22,0 (11)
Итого	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)
<i>Различия между терапевтической и контрольной группами</i>	$\chi^2=4,1$; d.f.=2; $p=0,043$		$\chi^2=28,0$; d.f.=2; $p<0,001$		$\chi^2=2,8$; d.f.=2; $p=0,091$	

П р и м е ч а н и е. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне: * - $p<0,001$; ** - $p<0,05$

Таблица 4

Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома, согласно МВЦТБ, в зависимости от применения различных методик психотерапии, % (абсолютное число)

Выраженность болевого синдрома	Убеждение**		Катарсис*		Метод Куэ**	
	Проходили	Не проходили	Проходили	Не проходили	Проходили	Не проходили
Отсутствие / Очень слабая боль / Слабая боль	58,0 (29)	38,0 (19)	88,0 (44)	34,0 (17)	56,0 (28)	38,0 (19)
Средняя боль	36,0 (18)	48,0 (24)	12,0 (6)	48,0 (24)	32,0 (16)	44,0 (22)
Сильная боль / Очень сильная / Невыносимая боль	6,0 (3)	14,0 (7)	0,0 (0)	18,0 (9)	12,0 (6)	18,0 (9)
Итого	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)	100,0 (50)
<i>Различия между терапевтической и контрольной группами</i>	$\chi^2=4,5$; d.f.=2; $p=0,035$		$\chi^2=31,8$; d.f.=2; $p<0,001$		$\chi^2=8,3$; d.f.=2; $p=0,016$	

П р и м е ч а н и е. Достоверные различия между терапевтической и контрольной группами на уровне: * - $p<0,001$; ** - $p<0,05$.

Остальные методики психотерапии (внушение наяву, в состоянии естественного и гипнотического сна, аутогенная тренировка, арт-терапия, каузальная и поведенческая психотерапия) не были эффективны в плане влияния на уменьшение выраженности болевых синдромов. Как показали результаты исследования, статистически значимые различия в этом отношении в терапевтических и контрольной группах не отмечаются ни при анализе по шкале ВАШ, ни при анализе по шкале МВЦТБ.

Так, согласно исследованию, проведенному по шкале ВАШ, статистические различия для внушения наяву составляют $\chi^2=3,4$; d.f.=2; $p=0,064$; внушения в состоянии естественного сна – $\chi^2=0,7$; d.f.=2; $p=0,711$; внушения в состоянии гипнотического сна – $\chi^2=0,8$; d.f.=2; $p=0,657$; аутогенной тренировки – $\chi^2=3,8$; d.f.=2; $p=0,152$; арт-терапии – $\chi^2=1,6$; d.f.=2; $p=0,447$; каузальной психотерапии – $\chi^2=2,9$; d.f.=2; $p=0,232$; поведенческой психотерапии – $\chi^2=2,0$; d.f.=2; $p=0,375$.

Обсуждение результатов

Таким образом, использование психотерапии может и должно быть интегрировано в комплексную терапию и реабилитацию пациентов с органическими поражениями головного мозга и сопутствующими болевыми синдромами, что, несомненно, способствует повышению эффективности данного лечения относительно нормализации психоэмоционального состояния пациентов, степени повышения их неврологических функций, а также купированию или уменьшению выраженности болевых синдромов.

Согласно результатам исследования наиболее эффективными и оправданными в применении психотерапевтическими методиками при терапии и реабилитации рассматриваемой категории пациентов являются убеждение, или рациональная психотерапия, внушение наяву, самовнушение по методу Куэ, арт-терапия и катарсис. Другие методы психотерапевтического воздействия, как-то: внушение в состоянии естественного и гипнотического сна, аутогенная тренировка, каузальная и поведенческая психотерапия не показали статистически значимую эффективность в плане нормализации

психоэмоционального состояния пациентов с органическими поражениями ЦНС и восстановления их неврологических функций, а использование аутогенной тренировки и вовсе приводило к отрицательным результатам.

Безусловно, нельзя полностью исключать роль аутогенной тренировки при проведении психотерапии пациентов с органическими поражениями головного мозга. Данная методика психотерапевтического воздействия, возможно, и эффективна при ведении данной категории пациентов, однако, вероятно, на самом последнем, третьем, этапе психологической реабилитации, когнитивно-психологическом, который направлен на стабилизацию внутриличностных отношений и представлений о самом себе, поскольку аутогенная тренировка способствует укреплению образа собственного «я». Если же данный образ еще недостаточно раскрыт и интегрирован, аутогенная тренировка может приводить к нежелательным эффектам. Изучение данного аспекта применения различных методик самовнушения у пациентов с органическими поражениями головного мозга представляется крайне интересным и чрезвычайно важным и может являться предметом дальнейших исследований.

Результаты исследования эффективности психотерапии в отношении купирования болевых синдромов оказались достаточно неожиданными. Ряд методик оказывает статистически значимое благоприятное влияние на уменьшение выраженности боли. Наиболее ярко данное действие проявляется при использовании катарсиса.

Полученные результаты согласуются с данными других публикаций относительно эффективности применения таких методик психотерапии, как убеждение, внушение наяву, самовнушение по методу Куэ, арт-терапия и катарсис при лечении и реабилитации пациентов с органическими поражениями головного мозга и сопутствующими болевыми синдромами [4,6].

Учитывая значительное разнообразие применяемых методик психотерапии при психоэмоциональных нарушениях,

возникающих на фоне органических поражений ЦНС, и отсутствие единодушного мнения исследователей в отношении их эффективности, необходимо констатировать, что дальнейшие исследования в данной области представляются достаточно интересными и чрезвычайно полезными.

Данная работа не имела спонсорской поддержки. Авторы в равной степени принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Конфликт интересов отсутствует.

Литература:

1. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е., Фадеев А.А. и др. Экспертная система оценки боли, созданная на основе «Многомерного вербально-цветового болевых теста» / Материалы конгресса «Традиционная медицина 2007». Москва, 2007. С. 502-507.
2. Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. – М.: Изд-во «Мир», 1966. 672 с.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1988. 459 с.
4. Гольдблат Ю.В. Медико-социальная реабилитация в неврологии. – СПб.: Политехника, 2006. 607 с.
5. Дорогонько Е.В. Обработка и анализ социологических данных с помощью пакета SPSS.–Сургут: Издат. центр СурГУ, 2010. 60с.
6. Елифанов В.А. Реабилитация больных, перенесших инсульт. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 256 с.
7. Каракулова Ю.В., Амирахова Л.Ш. Нейропсихологический статус и качество жизни пациентов в восстановительном периоде ишемического инсульта под влиянием нейропротекторной терапии // Уральский медицинский журнал, 2013. №1. С.21-24.
8. Ковальчук В.В., Скоромец А.А., Высоцкая М.Л., Мелихова Е.В. Значение психотерапии в реабилитации больных, перенесших инсульт // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2007. № 4. С. 21-23.
9. Ковальчук В.В. Коррекция когнитивных и психоэмоциональных расстройств у пациентов, перенесших инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. №10. С. 81-86.
10. Святощ А.М. Неврозы. Руководство для врачей. – СПб.: Изд-во «Питер», 1997. – 442 с.

11. Burvill P.W., Johnson G.A., Jamrozik K.D et al. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth Community Stroke Study // Br J Psychiatr. 1995. vol. 166. P.328-332.

12. Hickie I., Lloyd A., Wakefield D. et al. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome // Br J Psychiatry. 1990. Vol. 156. P. 534-540.

13. House A., Dennis M., Hawton K. et al. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project // Age Ageing. 1989. Vol. 18. P. 371-379.

14. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living // Scand J Rehabil Med Suppl. 1988. Vol. 21. P. 1-40.

15. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index // Md State Med J. 1965. Vol. 14. P. 61-65.

16. Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population // Archives of General Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 39-47

17. Ramasubbu R. Relationship between depression and cerebrovascular disease: conceptual issues // J Affect Dis. 2000. vol. 57. P.1-11.

18. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol // Stroke. 1985. Vol. 16. P. 885-890.

19. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain // Pain. 1976. Vol. 2. P.175-184.

20. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al. Stroke. A practical guide to management. London: Blackwell Science, 1997. 664 p.

References:

1. Adashinskaya G.A., Meyzerov E.E., Fadeev A.A. i dr. *Ekspertnaya sistema otsenki boli, sozdannaya na osnove «Mnogomernogo verbal'no-tsvetovogo bolevogo testa»* [Expert system for assessing pain, developed on the basis of "Multidimensional pain verbally-color test"]. Materialy kongressa «Traditsionnaya meditsina 2007». Moskva, 2007. pp. 502-507.
2. Gel'gorn E., Lufborrou Dzh. *Emotsii i emotsional'nye rasstroystva* [Emotions and emotional disorder]. M.: Izd-vo «Mir», 1966. 672 s.

3. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. [Biomedical Statistics]. Per. s angl. M.: Praktika, 1988. 459 p.
4. Gol'dblat Yu.V. *Mediko-sotsial'naya reabilitatsiya v nevrologii* [Medico-social rehabilitation in neurology]. SPb.: Politehnika, 2006. 607 p.
5. Dorogon'ko E.V. *Obrabotka i analiz sotsiologicheskikh dannykh s pomoshch'yu paketa SPSS* [Processing and analysis of sociological data using package of SPSS]. Surgut: Izdatel'skiy tsentr SurGU, 2010. – 60 p.
6. Epifanov V.A. *Reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh insul't* [Rehabilitation of stroke patients]. M.: MEDpress-inform, 2006. 256 p.
7. Karakulova Yu.V., Amirakhova L.Sh. Neyropsikhologicheskiy status i kachestvo zhizni patsientov v vosstanovitel'nom periode ishemičeskogo insul'ta pod vliyaniem neyroprotektornoy terapii [The neuropsychological status and quality of life of patients in the recovery period of ischemic stroke under the influence of neuroprotective therapy. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Urals medical journal]*, 2013, №1, pp.21-24.
8. Koval'chuk V.V., Skoromets A.A., Vysotskaya M.L., Melikhova E.V. Znachenie psixoterapii v reabilitatsii bol'nykh, perenesshikh insul't [The value of psychotherapy in the rehabilitation of stroke patients]. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya* [Medico-social examination and rehabilitation]. 2007, № 4. pp. 21-23.
9. Koval'chuk V.V. Korrektsiya kognitivnykh i psixhoemotsional'nykh rasstroystv u patsientov, perenesshikh insul't [Correction of cognitive and psycho-emotional disorders in stroke patients]. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova*. [Journal of Neurology and Psychiatry S.S. Korsakov]. 2014, №10. pp. 81-86.
10. Svyadoshch A.M. *Nevrozy. Rukovodstvo dlya vrachey* [Neuroses. Guidelines for doctors]. SPb.: Izd-vo «Piter», 1997, 442 p.
11. Burvill P.W., Johnson G.A., Jamrozik K.D et al. Anxiety disorders after stroke: results from the Perth Community Stroke Study. *Br J Psychiatr.* 1995. Vol. 166. P.328-332.
12. Hickie I., Lloyd A., Wakefield D. et al. The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry.* 1990. Vol. 156. P. 534-540.
13. House A., Dennis M., Hawton K. et al. Methods of identifying mood disorders in stroke patients: experience in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Age Ageing.* 1989. Vol. 18. P. 371-379.
14. Lindmark B. Evaluation of functional capacity after stroke with special emphasis on motor function and activities of daily living. *Scand J Rehabil Med Suppl*, 1988, Vol. 21. P. 1-40.
15. Machoney F., Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965, Vol. 14. P. 61-65.
16. Ohayon M.M., Schatzberg A.F. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population. *Archives of General Psychiatry.* 2003, Vol. 60. P. 39-47
17. Ramasubbu R. Relationship between depression and cerebrovascular disease: conceptual issues. *J Affect Dis.* 2000, Vol. 57. P.1-11.
18. Scandinavian Stroke Study Group. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke: background and study protocol. *Stroke.* 1985, Vol. 16. P. 885-890.
19. Scott J., Huskisson E.C. Graphic representation of pain. *Pain.* 1976. Vol. 2. P.175-184.
20. Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al. *Stroke. A practical guide to management.* – London: Blackwell Science, 1997, 664 p.

Контактная информация:

Ковальчук Виталий Владимирович - д.м.н. профессор, Заслуженный врач России, Председатель Общества врачей-реабилитологов Санкт-Петербурга (Россия), профессор Европейской Академии Естественных Наук (Ганновер, Германия), профессор Кембриджского Университета (Кембридж, Великобритания), руководитель Центра медицинской реабилитации Санкт-Петербурга (Россия), зав. отделением реабилитации пациентов с заболеваниями ЦНС СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко» (Санкт-Петербург, Россия)

Почтовый адрес: 196605 Санкт-Петербург, Пушкин, ул. Ленинградская, д. 85/12, кв. 155.

E-mail: vikoal67@mail.ru

Телефон: Тел. дом.: 7-812-4663745, Тел. моб.: +7-921-9125872, Факс: 7-812-4067743

Получена: 4 сентября 2016 / Принята: 13 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.36–004-097.1-008.851

ВЛИЯНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ИЗОАНТИГЕНОВ НА РАЗВИТИЕ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Лаура Касым, <http://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Зауреш К. Жумадилова, Нургуль Р. Баркибаева

Государственный Медицинский университет города Семей, Кафедра внутренних болезней, г. Семей, Республика Казахстан

Введение. Высокие показатели распространенности и летальности циррозов печени, их поздняя клиническая манифестация, недостатки биопсии печени обуславливают актуальность нашего исследования

Цель. Изучить изоантигенный профиль эритроцитов у пациентов с циррозами печени в зависимости от национальной принадлежности пациента

Материалы и методы. Нами обследовано 140 пациентов с достоверно установленным диагнозом цирроза печени и 272 условно здоровых участника казахской и русской национальности. Проводилось определение фенотипов эритроцитов венозной крови систем ABO, MNS, P₁, CDE. Для сравнения частот фенотипических проявлений использовался χ^2 с определением силы ассоциации путем вычисления отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала

Результаты. У пациентов казахской национальности частота встречаемости фенотипа 0(I) значительно выше у больных циррозом печени (ОШ=1,917, 95% ДИ 1,16-3,15, p<0,01) по сравнению с контролем. Также частота встречаемости фенотипов MN (ОШ=2,86, 95% ДИ 1,74-4,70, p<0,01), D+ (ОШ=2,73, 95% ДИ 1,1- 6,86, p<0,05), CC (ОШ=2,15, 95% ДИ 1,31 - 3,53, p<0,01) и ee (ОШ=1,85, 95% ДИ 1,1 - 3,15, p<0,05) была выше по сравнению с контрольной группой. Среди больных циррозом печени русской национальности шанс обнаружения фенотипа A(II) выше в сравнении с другими фенотипами (ОШ=2,653, 95% ДИ 1,063-6,622, p<0,05), с более высоким шансом обнаружения MM фенотипа (ОШ=2,879, 95% ДИ 1,200-6,907), фенотипа Cc (ОШ=6,968, 95% ДИ 2,581-18,812) и антигена P₁ (ОШ=3,352, 95% ДИ 1,383-8,126).

Выводы. Таким образом, наше исследование показало, что изоантигены 0(I), MN, D+, CC, ee ассоциированы с возникновением циррозов печени в казахской популяции, а фенотипы A(II), MM, Cc, P₁ ассоциируются с развитием цирроза печени у пациентов русской национальности.

Ключевые слова: изоантигены эритроцитов, цирроз печени, неинвазивная диагностика.

Abstract

IMPACT OF ERYTHROCYTES' ANTIGENS ON DEVELOPMENT OF LIVER CIRRHOSIS

Laura Kassym, <http://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Zauresh K. Zhumadilova, Nurgul R. Barkibayeva

Semey State Medical University, Department of Internal diseases,
Semey, Republic of Kazakhstan

Introduction. High rates of prevalence and mortality of liver cirrhosis, it's late clinical manifestation, disadvantages of liver biopsy highlight the background points of our research.

Aim. Research of erythrocytes' antigens profile in patients with liver cirrhosis of Kazakh and Russian ethnical groups.

Materials and Methods: One hundred and forty patients with liver cirrhosis and 272 relatively healthy participants of both of nationalities were involved into research. ABO, MNS, P₁, CDE systems of erythrocytes of venous blood were investigated. For the comparison of the frequencies of phenotypes χ^2 criterium, odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) were used.

Results: Erythrocytes phenotypes O (I) (OR = 1.917, 95% CI 1,166-3,152), MN (OR = 2.868, 95% CI 1,749-4,704), P₁ (+) (OR = 2.412, 95% CI 1,112-5,234), CC (OR = 2.149, 95% CI 1,310-3,526), D (+) (OR = 2.738, 95% CI 1,093-6,860), ee (OR = 1.854, 95% CI 1,092-3,148) in Kazakh patients and A (II) (OR = 2.653, 95% CI 1,063-6,622), MM (OR = 2.879, 95% CI 1,200-6,907), P₁ (+) (OR = 3.352, 95% CI 1,383-8,126), Cc (OR = 6.968, 95% CI 2,581-18,812) in Russian patients are associated with liver cirrhosis development.

Conclusion: Our research showed that O(I), MN, D+, CC, ee phenotypes are associated with development of liver cirrhosis in Kazakhs, as A(II), MM, Cc, P₁ isoantigens are related to development of disease in Russians

Keywords: erythrocytes antigens, liver cirrhosis, noninvasive diagnostics.

Түйіндеме

ЭРИТРОЦИТАРЛЫҚ ИЗОАНТИГЕНДЕРДІҢ БАУЫР ЦИРРОЗЫНЫҢ ДАМУЫНА ӘСЕРІ

Лаура Қасым, <http://orcid.org/0000-0003-4448-6455>

Зауреш К. Жумадилова, Нургуль Р. Баркибаева

Семей қаласының Мемлекеттік медициналық университеті, Ішкі аурулар кафедрасы, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе. Бауыр циррозының жоғары таралуы мен өлім саны, оның кеш клиникалық манифестациясы, бауыр биопсиясының кемшіліктері біздің зерттеудің өзектілігін тудырады.

Зерттеудің мақсаты. Бауыр циррозы бар науқастың ұлттық белгілеріне қарай эритроциттердің изоантигендік күйін анықтау

Материалдар мен әдістер. Біз жеткілікті сенімділікпен қойылған бауыр циррозы диагнозы бар қазақ және орыс ұлтының 140 науқасында және 272 сау қатысушында венозды қанындағы эритроциттердің ABO, MNS, P₁, CDE жүйелерін зерттедік. Фенотиптік көріністерін жиілігін салыстыру үшін χ^2 қолдана отырып, сонымен қатар бірлестіктің күшін анықтау мүмкіндік қатынасы (OR) мен 95% сенімді интервал көрсеткіштерін есептедік.

Нәтижелері. Ұлты қазақ науқастарда O (I) фенотипі (OR = 1.917, 95% CI 1,16-3,15) бақылаумен салыстырғанда айтарлықтай жоғары болып табылады. Сонымен қатар MN (OR = 2,86, 95% CI 1,74-4,70), D + (OR = 2,73, 95% CI 1,1- 6,86), CC (OR = 2,15, 95% CI 1,31 - 3,53), ee (OR = 1,85, 95% CI 1.1 - 3.15) фенотиптері бақылау тобымен салыстырғанда жоғары болды. Орыс науқастырының арасында A(II) фенотипін табу мүмкінділігі басқа фенотиптермен салыстырғанда жоғары болды (OR=2,653, 95% CI 1,063-6,622, p<0,05), сондай-ақ MM (OR=2,879, 95% CI 1,200-6,907), Cc (OR=6,968, 95% CI 2,581-18,812) және P₁ (OR=3,352, 95% CI 1,383-8,126) фенотиптерін анықтау мүмкіндіктері айтарлықтай жоғары болды.

Қорытынды. Осылайша, біздің зерттеу қазақ ұлтында O (I), MN, D +, CC, ee изоантигендері, ал орыс науқастарында A (II), MM, CC, P₁ фенотиптері бауыр циррозы пайда болуымен байланысты екенін анық көрсетті.

Негізгі сөздер: эритроциттер изоантигендері, бауыр циррозы, инвазивті емес диагностика

Библиографическая ссылка:

Касым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р. Влияние эритроцитарных изоантигенов на развитие цирроза печени // Наука и Здоровоохранение. 2016. № 5. С. 80-89

Kassym L., Zhumadilova Z.K., Barkibayeva N.R. Impact of erythrocytes' antigens on development of liver cirrhosis. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 80-89

Касым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р. Эритроцитарлық изоантигендердің бауыр циррозының дамуына әсері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 80-89

Введение

Цирроз печени является финальной стадией развития многих хронических диффузных заболеваний печени, приводя к таким грозным состояниям для жизни как портальная гипертензия, печеночная энцефалопатия и кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода. Поскольку компенсированный цирроз может долгое время оставаться практически бессимптомным или малосимптомным заболеванием, назвать истинные эпидемиологические показатели по данной нозологии представляется сложным. В США ежегодно насчитывается около 25000 случаев смерти от цирроза [20]. Считается, что во всем мире около 1% населения имеют гистологические признаки цирроза [15]. В Казахстане цирроз печени как причина смерти среди взрослого населения оказался на третьем месте, уступив лишь болезням системы кровообращения и инсультам [9]. Помимо эпидемиологических аспектов присутствует проблема несовершенства золотого стандарта диагностики ЦП: связанные с инвазивностью болезненность, угроза кровотечений, желчного перитонита и других осложнений, низкая комплаентность пациентов, сложность применения метода для мониторинга заболевания, наличие интра- и интеропривервационных ошибок [19,4]. Таким образом, разработка безопасных и эффективных методик неинвазивной диагностики ЦП является насущной проблемой гепатологии.

Современная медицина разрабатывает методы генетического анализа полигенно наследуемых признаков, позволяющие проникнуть в сущность предрасположенности к болезням. С иммуногенетическими разработками связывают решение таких важных клинических проблем, как ранняя диагностика, профилактика и рациональная терапия. Особенно актуально и значимо

проведение иммуногенетических исследований при хронической патологии печени в виду их широкой распространенности, длительного латентного течения, с выявлением на стадии уже сформированного цирроза печени. Весьма интересными являются исследования корреляции преваленса антигенов системы лейкоцитов человека (HLA) и некоторых хронических заболеваний. Так, еще в 1972 году были определена патогенетическая роль HL-A1 и HL-A8 в развитии усиленной реакции на собственные аутоантигены при развитии аутоиммунного гепатита [13]. Известно влияние варианта антигена HL-DR3 и HL-DR4 на АИГ, развитие осложнений, успешность терапии, а также ассоциацию с этническими, гендерными и возрастными аспектами [6].

С иммуногенетическими разработками, в частности с определением, изоантигенного статуса эритроцитов, связывают решение таких важных клинических проблем, как ранняя диагностика и прогнозирование различных заболеваний. К примеру, в исследовании Lee и соавт. группа крови A(II) повышает риск развития коронарной патологии и инфаркта миокарда [11]. Есть сведения о защитном эффекте изоантигенов эритроцитов: группа крови B(III) снижает риск развития уретрита при реактивном артрите [24]. Однако мы не встретили литературных данных о распространенности эритроцитарных антигенов среди больных ХДЗП, в частности – циррозами печени.

Целью нашего исследования является изучение изоантигенного статуса эритроцитов у пациентов с циррозом печени казахской и русской национальностей

Материалы и методы. Исследование случай-контроль проводилось в период с 2013 по 2014 год в рамках научно-технического проекта «Разработка научно-обоснованных технологий минимизации экологического риска

предотвращения неблагоприятного эффекта для здоровья населения»[1].

Основную группу составили 140 пациентов с диагнозом цирроз печени, получавших стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении Медицинского центра Государственного

медицинского университета города Семей. Средний возраст пациентов - 51,92±12,17 (26-77 лет). Соотношение мужчины/женщины составило 1,17. Число участников казахской национальности составил 107 (76,4%) человек, русской – 33 (23,6%). Этиологическая структура циррозов печени представлена на рисунке 1.

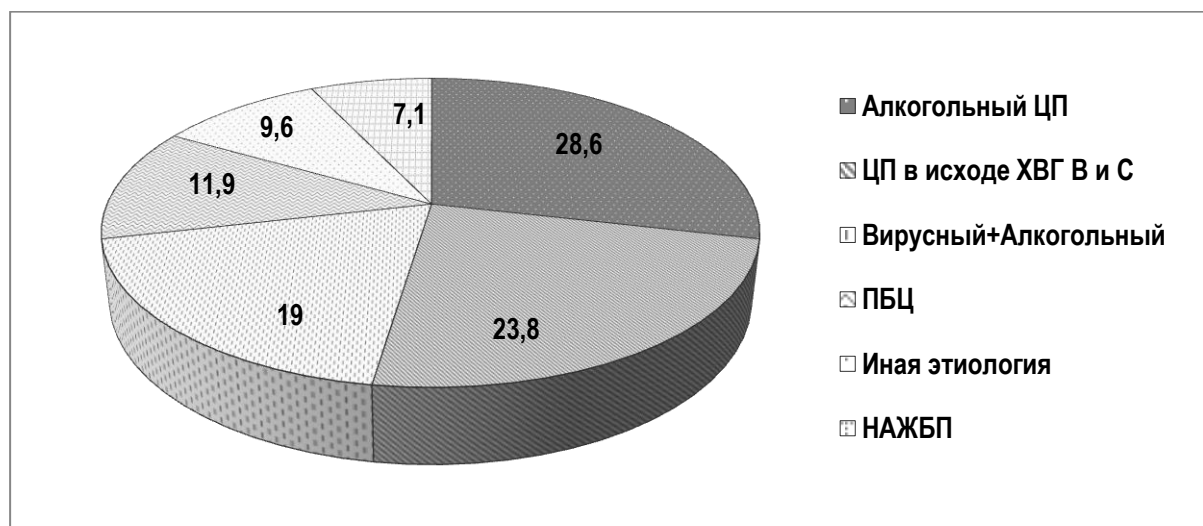


Рисунок 1. Структура циррозов печени в основной группе.

Участники НТП, у которых в ходе скрининга не было выявлено клинико-anamnestических признаков острой или хронической патологии печени, вошли в группу контроля. Средний возраст в группе контроля - 41,72±9,41 лет, среди них мужчин - 183 (67,27%), женщин – 89 (32,73%). Соотношение казахи/русские составило 193/79. Статистически значимых различий по всем параметрам обнаружено не было, кроме того, что в основной группе пациенты были несколько моложе, чем в основной ($\chi^2 = 2,72$; $p = 0,031$).

Всем пациентам проводилось определение АВ0, Rh, CDE, MNS и P₁ фенотипов эритроцитов венозной крови с помощью стандартных сывороток «ЭритроТест™ – Цоликлоны» производства ООО «Гематолог» (Российская Федерация).

Для сравнения частот фенотипических проявлений между основной и контрольной группами использовался χ^2 с определением силы ассоциации путем вычисления отношения шансов (ОШ) с расчетом 95% доверительного интервала. Статистический анализ выполнен с использованием программы Statistical Package for the Social Sciences version 20.0 (SPSS 20.0, IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Перед проведением протокол исследования был одобрен локальной этической комиссией (Протокол №2 от 13.11.2013). Все участники исследования подписали информированное согласие.

Результаты. Нами установлено, что среди больных ЦП обеих национальностей чаще выявлялись 0(I) и А(II) группы крови (табл. 1).

Таблица 1.

Распространенность антигенов эритроцитов системы АВ0 у больных ЦП и здоровых лиц.

Исследуемые группы	Группы крови							
	0(I)		А(II)		В(III)		АВ(IV)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Больные ЦП казахи (107)	45	42,1	47	43,9	10	0,9	5	14,1
Контроль казахи (193)	53	27,5	71	36,8	53	27,5	16	8,2
Больные ЦП русские (33)	16	48,5	12	36,4	4	12,1	1	3,0
Контроль русские (79)	31	39,2	14	17,7	27	34,2	7	8,9

Обнаружена подверженность 3,152). В русской этнической группе шанс заболеваемости циррозом печени лиц обнаружения фенотипа A(II) выше в сравнении казахской национальности с 0(I) группой крови с другими фенотипами (ОШ=2,653, 95% ДИ по системе АВ0 (ОШ=1,917, 95%ДИ 1,166-1,063-6,622, $p < 0,05$) (табл.2)

Таблица 2.

Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы АВ0 с развитием ЦП.

Группы сравнения	Фенотип	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	0(I)	6,666	<0,01	1,917 (1,166-3,152)
	A(II)	1,470	>0,05	1,346 (0,832-2,177)
	B(III)	13,617	<0,01	0,272 (0,132-0,562)
	AB(IV)	1,384	>0,05	0,542 (0,193-1,524)
Больные ЦП (33) и контроль русские	0(I)	0,817	>0,05	1,457 (0,643-3,304)
	A(II)	4,538	<0,05	2,653 (1,063-6,622)
	B(III)	5,657	<0,05	0,266 (0,085-0,834)
	AB(IV)	1,193	>0,05	0,321 (0,038-2,722)

В контрольной группе фенотип NN превалировал в 43% случаев, в то время как у 39,3% больных ЦП казахской национальности преобладал фенотип MN, у 48,5% русских пациентов ЦП – фенотип MM

Шансы обнаружения MN фенотипа в группе пациентов с ЦП и по сравнению с группой

контроля у казахов статистически значимо отличались (ОШ=2,868, 95% ДИ 1,749-4,704), в русской же этнической группе пациентов с ЦП шанс наличия фенотипа MM был выше, чем в контрольной группе (ОШ=2,879, 95% ДИ 1,200-6,907) (табл.3).

Таблица 3.

Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы MNS с развитием ЦП.

Группы сравнения	Фенотип	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	MM	1,399	>0,05	1,381(0,808-2,361)
	MN	17,947	<0,01	2,868(1,749-4,704)
	NN	27,070	<0,01	0,242(0,139-0,421)
Больные ЦП (33) и контроль русские	MM	5,801	<0,05	2,879(1,200-6,907)
	MN	1,074	>0,05	0,649(0,286-1,473)
	NN	3,755	>0,05	0,295(0,081-1,072)

Шансы обнаружения антигена P_1 статистически значимо различались в основных группах по сравнению с группами

контроля как в казахской (ОШ=2,412, 95% ДИ 1,112-5,234), так и в русской популяциях (ОШ=3,352, 95% ДИ 1,383-8,126) (табл.4).

Таблица 4.

Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы P с развитием ЦП.

Группы сравнения	Фенотип	χ^2	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (140) и контроль	$P_1(+)$	13,454	<0,01	2,744(1,585-4,856)
	$P_1(-)$			0,360(0,206-0,631)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	$P_1(+)$	5,200	<0,05	2,412(1,112-5,234)
	$P_1(-)$			0,119(0,058-0,245)
Больные ЦП (33) и контроль русские	$P_1(+)$	7,544	<0,01	3,352(1,383-8,126)
	$P_1(-)$			0,298(0,123-0,723)

В группе контроля распределение изоантигена D соответствует общепопуляционному: резус-положительные составили 85,3%, а резус-отрицательные – 14,7%.

Выяснилось, что наличие фенотипа D(+) ассоциируется с развитием цирроза печени у представителей казахской национальности (ОШ=2,738, 95% ДИ 1,093-6,860) (табл.5). У больных

ЦП казахской национальности шанс наличия фенотипа CC в сравнении с контрольной группой статистически значимо выше (ОШ=2,149, 95% ДИ 1,310-3,526), в группе пациентов русской национальности – фенотипа Cc (ОШ=6,968, 95% ДИ 2,581-18,812). В то же время фенотип cc у пациентов ЦП снижает риск развития заболевания (ОШ=0,309, 95% ДИ 0,170-0,562). Шансы обнаружения фенотипа ee в группе больных казахской национальности был выше в 1,8 раза.

Таблица 5.

Связь распределения фенотипов изоантигенов эритроцитов системы CDE с развитием ЦП.

Группы сравнения	Фенотип	X ²	p	ОШ (95% ДИ)
Больные ЦП (107) и контроль казахи	CC	9,331	<0,01	2,149(1,310-3,526)
	Cc	1,294	>0,05	0,759(0,472-1,221)
	cc	5,188	<0,05	0,454(0,228-0,906)
	D(+)	4,940	<0,05	2,738(1,093-6,860)
	D(-)			0,145(0,057-0,371)
	EE	0,643	>0,05	1,479(0,565-3,867)
	Ee	8,242	<0,01	0,427(0,237-0,771)
	ee	5,294	<0,05	1,854(1,092-3,148)
Больные ЦП (33) и контроль русские	CC	1,347	>0,05	0,464(0,124-1,738)
	Cc	16,901	<0,01	6,968(2,581-18,812)
	cc	12,126	<0,01	0,132(0,037-0,470)
	D(+)	1,031	>0,05	1,970(0,522-7,429)
	D(-)			0,508(0,135-1,915)
	EE	3,272	>0,05	2,321(0,920-5,850)
	Ee	3,781	>0,05	2,327(0,983-5,509)
	ee	10,768	<0,01	0,230(0,092-0,572)

Обсуждение. В нашем исследовании определены изоантигенные профили эритроцитов при циррозах печени у пациентов казахской и русской национальности.

Хотелось бы отметить, что проведенное исследование имеет некоторые ограничения. Сравнимые группы больных были идентичны по гендерному признаку, однако группа контроля состояла из лиц, которые были несколько моложе пациентов с циррозом печени. Однако, изучаемый признак – изоантигены эритроцитов – не зависит от возраста, поскольку является врожденным и пожизненным. Другой недостаток связан с отбором пациентов, который осуществлялся с определением национальной принадлежности по документам, идентифицирующим личность (удостоверение, паспорт). Подобная систематическая ошибка присуща многим исследованиям среди расовых или этнических групп.

С другой стороны, наше исследование является первым в определении изоантигенного статуса при циррозе печени. К примеру, имеются исследования, посвященные изучению значению HLA-

антигенов в развитии первичного билиарного цирроза, причем у представителей европейской расы, в то время как исследования в азиатской популяции весьма ограничены[16]. Помимо аутоиммунных заболеваний печени прогностическая роль лейкоцитарных антигенов изучается и при вирусной патологии. Nozawa Y. и соавт. определили роль HLA-Bw4 в ассоциации с полиморфизмом IL-28B в развитии устойчивого вирусологического ответа у пациентов с ХВГ С с генотипом 1[27]. У пациентов с ХВГ В полиморфизм определенных генов HL-DR может влиять на исход заболевания, причем антигены HL-DP могут оказывать протективное действие[21,3]. Серия исследований раскрывает вклад лейкоцитарных антигенов в развитие лекарственных гепатопатий [17,7]. На фоне успехов в изучении роли HLA-системы в этиопатогенезе хронических заболеваний печени сведения о возможных связях антигенной дифференцировки эритроцитов крови человека и развития у него некоторых заболеваний весьма скудны. Наше исследование показало ассоциативную связь

O(I) группы крови у пациентов казахской национальности с развитием ЦП. В исследовании Stigendal L. и соавт. отмечено отсутствие связи между системой АВ0 и развитием алкогольного цирроза печени и алкогольного панкреатита[22]. В то же время Mark I. и соавт. определили наличие связи между первой группой крови и развитием алкогольного панкреатита[14]. Группа крови O(I) рассматривается как фактор риска развития заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, предрасполагая к образованию язвенных дефектов. Ряд исследований показали низкий риск развития рака поджелудочной железы у пациентов с O(I) группой крови[26,5]. В другом же исследовании у пациентов после резекции по поводу рака поджелудочной железы наличие первой группы крови оказывало положительное влияние на выживаемость[18]. При изучении другой патологии желудочно-кишечного тракта – холелитиаза – не было выявлено корреляции между наличием патологии и групповой принадлежностью[23,10].

Помимо исследования наличия связи между групповой принадлежностью и развитием ЦП нами определены изоантигенные маркеры систем MNS, CDE и P₁ эритроцитов у пациентов казахской (фенотип O(I), MN, P₁, CC, D, ee) и русской (фенотип A(II), MM, P₁, Cc) национальностей. Особенно интересны в этом свете исследования, включающие изучение нескольких антигенных систем мембран эритроцитов при хронической соматической патологии. К примеру, при отсутствии связи с АВ0-системой у пациентов с хроническим бронхитом резус-отрицательные мужчины с фенотипом NS- частота развития заболевания реже[23]. В исследовании, посвященном распределению эритроцитарных антигенов у больных сахарным диабетом, установлено, что у женщин достоверно чаще выявлен антиген В, у мужчин чаще встречается фенотип MM; степень риска по этим фенотипам составила соответственно 2,3 и 2,61 [25]. В исследовании Hein и соавт. фенотип Le (a+b-) представлен в качестве относительного генетического маркера развития пептических язв, при этом у

пациентов с фенотипом O(I) наблюдаются более тяжелые случаи развития патологии[12].

Таким образом, нами впервые раскрыты аспекты ассоциации изоантигенного профиля эритроцитов систем АВ0, MNS, P₁, CDE с развитием цирроза печени у пациентов казахской и русской национальностей. На фоне разрозненных данных о вкладе изоантигенных маркеров в развитие хронических заболеваний печени и заболеваний гастроэнтерологического профиля наше исследование вносит некоторый вклад в развитие представлений о роли иммуногенетических детерминант эритроцитов в этиопатогенезе ЦП. Вместе с тем, способ определения эритроцитарных антигенов прост, доступен и вместе с тем информативен [2]. Возможность ранней диагностики с высокой точностью до манифестации признаков портальной гипертензии и других осложнений позволит врачу своевременно назначить терапию, направленную на профилактику прогрессирования заболевания и развитие осложнений, повысить качество жизни больных и улучшить прогноз.

Вывод. Нами выявлены ассоциативные связи изоантигенов эритроцитов O(I), MN, D+, CC, ee с развитием циррозов печени в казахской популяции, а фенотипов A(II), MM, Cc, P₁ - у пациентов русской национальности.

Вклад авторов: Все авторы статьи внесли существенный вклад в разработку концепции и дизайна исследования, сбор, оценку и обработку данных, написание статьи, ее доработку и окончательное утверждение для публикации.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.

2. Надиров Ж.К., Бекиров Д.С., Каражигитова З.Б., Аманкулова Ш.К., Митерев Г.Ю., Оловникова Н.И. Методические рекомендации по использованию моноклональных антител в иммуногематологических исследованиях доноров и реципиентов. Алматы, 2010. с.8

3. Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A., García-Cortes M., García-Ruiz E., Benitez R. et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease // *Hepatology*. 2004;39(6):1603-12.
4. Bedossa P.T. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C // *Hepatology*. 1994;20(1):15-20.
5. Ben Q., Wang K., Yuan Y., Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study // *Int J Cancer*. 2011;128(5):1179-86.
6. Ben-Ari Z., Czaja A.J. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes // *Gut*. 2001;49(4):589-94.
7. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L., et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate--induced hepatitis // *Gastroenterology*. 1999;117(5):1181-6.
8. Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F. Genetic markers for stomach ulcer. A study of 3,387 men aged 54-74 years from The Copenhagen Male Study // *Ugeskr Laeger*. 1998;160(35):5045-9.
9. Kazakhstan: WHO statistical profile [Available from: <http://www.who.int/gho/kaz.pdf?ua=1>
10. Kratzer W., de Lazzer K., Wiesneth M., Muche R., Kächele V. The effect of ABO, Rhesus and Kell blood group antigens on gallstone prevalence. A sonographic study of 1030 blood donors // *Dtsch Med Wochenschr*. 1999;124(19):579-83.
11. Lee H.F., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L., Chang C.J., Hsu L.A. Association of blood group A with coronary artery disease in young adults in Taiwan // *Intern Med*. 2012;51(14):1815-20.
12. Lucarelli P., Scacchi R., Corbo R.M., Palmarino R., Orsini M., Campea L. et al. Genetic polymorphisms in juvenile-onset diabetes // *Hum Hered*. 1978;28(2):89-95.
13. Mackay I.R., Morris P.J. Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8 // *Lancet*. 1972;2(7781):793-5.
14. Marks I.N., Bank S., Barbezat G.O. Alkoholpankreatitis -- Atiologie, klinische Formen, Komplikationen // *Leber Magen Darm*. 1976 Oct;6(5):257-270.
15. Melato M., Sasso F., Zanconati F. Liver cirrhosis and liver cancer. A study of their relationship in 2563 autopsies // *Zentralbl Pathol*. 1993;139(1):25-30.
16. Nozawa Y., Umemura T., Joshita S., Katsuyama Y., Shibata S., Kimura T. et al. KIR, HLA, and IL28B variant predict response to antiviral therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients in Japan // *PLoS One*. 2013;8(12):e83381.
17. O'Donohue J., Oien K.A., Donaldson P., Underhill J., Clare M., MacSween R.N. et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association // *Gut*. 2000;47(5):717-20.
18. Rahbari N.N., Bork U., Hinz U., Leo A., Kirchberg J., Koch M., et al. ABO blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer // *BMC Cancer*. 2012;12:319.
19. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D. Diseases AAFtSol. Liver biopsy // *Hepatology*. 2009;49(3):1017-44.
20. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. // *Lancet*. 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
21. Stättermayer A.F., Scherzer T., Beinhardt S., Rutter K., Hofer H., Ferenci P. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis // *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1059-70.
22. Stigendal L., Olsson R., Rydberg L., Samuelsson B.E. Blood group lewis phenotype on erythrocytes and in saliva in alcoholic pancreatitis and chronic liver disease // *Journal of Clinical Pathology*. 1984;37(7):778-782.
23. Szwed Z., Dybała T., Haczek-Kluczewska A., Pudęłko M. ABO and Rh blood groups as a risk factor of gallstone disease // *Wiad Lek*. 2007;60(11-12):531-4.
24. Tertti R., Järvinen H., Lahesmaa R., Yli-Kerttula U., Toivanen A. ABO and Lewis blood groups in reactive arthritis // *Rheumatol Int*. 1992;12(3):103-5.
25. Vestbo J., Hein H.O., Suadicani P., Sørensen H., Gyntelberg F. Genetic markers for chronic bronchitis and peak expiratory flow in the Copenhagen Male Study // *Dan Med Bull*. 1993;40(3):378-80.
26. Wolpin B.M., Kraft P., Xu M., Steplowski E., Olsson M.L., Arslan A.A. et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of

pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(12):3140-9.

27. Yan Z.H., Fan Y., Wang X.H., Mao Q., Deng G.H., Wang Y.M. Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcomes of hepatitis B viral infections: a meta-analysis // *World J Gastroenterol.* 2012;18(24):3119-28.

References:

1. Grzhibovskii A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol» v zdravookhraneni [“Case-control” researches in health care]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 4, pp. 5-17. [in Kazakh]

2. Nadirov Zh.K., Bekirov D.S., Karazhigitova Z.B., Amankulova Sh.K., Miterev G.Ju., Olovnikova N.I. *Metodicheskie rekomendacii po ispol'zovaniju monoklonal'nyh antitel v immunogematologicheskikh issledovaniyah donorov i recipientov* [Guidelines on the use of monoclonal antibodies in the immunohematological studies of donors and recipients]. Almaty, 2010, p.8 [in Kazakh]

3. Andrade R.J., Lucena M.I., Alonso A., García-Cortes M., García-Ruiz E., Benitez R. et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology.* 2004;39(6):1603-12.

4. Bedossa P.T. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 1994;20(1):15-20.

5. Ben Q., Wang K., Yuan Y., Li Z. Pancreatic cancer incidence and outcome in relation to ABO blood groups among Han Chinese patients: a case-control study. *Int J Cancer.* 2011;128(5):1179-86.

6. Ben-Ari Z., Czaja A.J. Autoimmune hepatitis and its variant syndromes. *Gut.* 2001;49(4):589-94.

7. Hautekeete M.L., Horsmans Y., Van Waeyenberge C., Demanet C., Henrion J., Verbist L. et al. HLA association of amoxicillin-clavulanate-induced hepatitis. *Gastroenterology.* 1999;117(5):1181-6.

8. Hein H.O., Suadicani P., Gyntelberg F. Genetic markers for stomach ulcer. A study of 3,387 men aged 54-74 years from The

Copenhagen Male Study. *Ugeskr Laeger.* 1998;160(35):5045-9.

9. Kazakhstan: WHO statistical profile [Available from: <http://www.who.int/gho/kaz.pdf?ua=1>

10. Kratzer W., de Lazzer K., Wiesneth M., Muche R., Kächele V. The effect of ABO, Rhesus and Kell blood group antigens on gallstone prevalence. A sonographic study of 1030 blood donors. *Dtsch Med Wochenschr.* 1999;124(19):579-83.

11. Lee H.F., Lin Y.C., Lin C.P., Wang C.L., Chang C.J., Hsu L.A. Association of blood group A with coronary artery disease in young adults in Taiwan. *Intern Med.* 2012;51(14):1815-20.

12. Lucarelli P., Scacchi R., Corbo R.M., Palmarino R., Orsini M., Campea L. et al. Genetic polymorphisms in juvenile-onset diabetes. *Hum Hered.* 1978;28(2):89-95.

13. Mackay I.R., Morris P.J. Association of autoimmune active chronic hepatitis with HL-A1,8. *Lancet.* 1972;2(7781):793-5.

14. Marks I.N., Bank S., Barbezat G.O. Alkoholpankreatitis -- Atiologie, klinische Formen, Komplikationen. *Leber Magen Darm.* 1976 Oct;6(5):257-270.

15. Melato M., Sasso F., Zanconati F. Liver cirrhosis and liver cancer. A study of their relationship in 2563 autopsies. *Zentralbl Pathol.* 1993;139(1):25-30.

16. Nozawa Y., Umemura T., Joshita S., Katsuyama Y., Shibata S., Kimura T. et al. KIR, HLA, and IL28B variant predict response to antiviral therapy in genotype 1 chronic hepatitis C patients in Japan. *PLoS One.* 2013;8(12):e83381.

17. O'Donohue J., Oien K.A., Donaldson P., Underhill J., Clare M., MacSween R.N. et al. Co-amoxiclav jaundice: clinical and histological features and HLA class II association. *Gut.* 2000;47(5):717-20.

18. Rahbari N.N., Bork U., Hinz U., Leo A., Kirchberg J., Koch M. et al. ABO blood group and prognosis in patients with pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2012;12:319.

19. Rockey D.C., Caldwell S.H., Goodman Z.D., Nelson R.C., Smith A.D. Diseases AAFtSol. Liver biopsy. *Hepatology.* 2009;49(3):1017-44.

20. Schuppan D., Afdhal N.H. Liver Cirrhosis. *Lancet.* 2008; 371(9615): 838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9.

21. Stättermayer A.F., Scherzer T., Beinhardt S., Rutter K., Hofer H., Ferenci P. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(10): 1059-70.
22. Stigendal L., Olsson R., Rydberg L., Samuelsson B.E. Blood group lewis phenotype on erythrocytes and in saliva in alcoholic pancreatitis and chronic liver disease. *Journal of Clinical Pathology.* 1984; 37(7): 778-782.
23. Szwed Z., Dybała T., Haczek-Kluczewska A., Pudelko M. [ABO and Rh blood groups as a risk factor of gallstone disease]. *Wiad Lek.* 2007; 60(11-12): 531-4.
24. Tertti R., Järvinen H., Lahesmaa R., Yli-Kerttula U., Toivanen A. ABO and Lewis blood groups in reactive arthritis. *Rheumatol Int.* 1992; 12(3): 103-5.
25. Vestbo J., Hein H.O., Suadcani P., Sørensen H., Gyntelberg F. Genetic markers for chronic bronchitis and peak expiratory flow in the Copenhagen Male Study. *Dan Med Bull.* 1993; 40(3): 378-80.
26. Wolpin B.M., Kraft P., Xu M., Stepowski E., Olsson M.L., Arslan A.A. et al. Variant ABO blood group alleles, secretor status, and risk of pancreatic cancer: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(12): 3140-9.
27. Yan Z.H., Fan Y., Wang X.H., Mao Q., Deng G.H., Wang Y.M. Relationship between HLA-DR gene polymorphisms and outcomes of hepatitis B viral infections: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012; 18(24): 3119-28.

Контактная информация:

Касым Лаура – PhD докторант по специальности «Медицина», кафедра внутренних болезней Государственного медицинского университета города Семей, г. Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Семей. 071400, ул. Иртышская, 17Д, кв.26

E-mail: kassym_laura1986@mail.ru

Телефон: 8 777 735 1062,

Получена: 15 сентабры 2016 / Принята: 21 октябры 2016 / Опубликовано online: 31 октябры 2016

ӘӨЖ 616-036.019

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫНДА АЙМАҚТЫҚ ДӘРІГЕРЛЕРДІҢ ПІКІРІ БОЙЫНША ҚАТЕРЛІ ІСІК АУРУЫНА КҮДІК ТУҒЫЗҒАН ПАЦИЕНТТЕРДІҢ ДИАГНОСТИКАЛЫҚ ТЕКСЕРУДЕН БАС ТARTУ СЕБЕПТЕРІ

Мырзатай А. Булешов^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-7472-1703>

Карлыгаш Н. Тажибаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-4947-3717>

Айжан М. Булешова¹, <http://orcid.org/0000-0001-9705-1119>

Андрей М. Гржибовский³⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Нурлан С. Жанабаев¹, <http://orcid.org/0000-0002-8894-1707>

¹ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Түркістан қ., Қазақстан;

² Оңтүстік Қазақстан мемлекеттік фармацевтикалық академиясы, Шымкент қ., Қазақстан;

³ Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

⁴ Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

⁵ Солтүстік-Шығыс Федералдық университеті, Якутск қ., Ресей.

Тұжырым

Кіріспе: ОҚО аймақтық дәрігерлердің пікірін зерделеу арқылы қатерлі ісік ауруы бар деп күдіктенген науқастардың тексеруден өтуде жиі кездескен бас тарту себептері анықталынды.

Мақсаты: Қатерлі ісік ауруы бар деп күдік тудырған пациенттердің одан ары кешенді тексеруден бас тарту себептерін социологиялық зерттеу.

Әдістер: ОҚО емханаларында жұмыс істейтін аймақтық дәрігерлердің қатысуымен бір мезеттік көлденең зерттеу 01.01-14.04.2016ж. аралықта жүргіздік (n=500). Сауалнама 33 жартылай ашық сұрақтармен қамтылды, толтыру 20-25 минқа созылды. Іріктеуге жұмыс істеп отырған дәрігерлер ғана алынды. Нәтижелер негізгі, салыстырмылы түрде көрсетілді, 95% сенімділік интервалы қолданылды.

Нәтижелері: аурулардың арасында кешенді зерттеуден жиі бастартуға себеп 331–дәрігерлердің пікірінше пациенттер арасында «рак» анықталады деген қорқыныштан туындаған болып шықты 66,2% (95% СИ: 61,8-70,3). 22,8% (95% СИ: 19,2- 26,7) жұмысынан босамауына байланысты бас тартуын көрсетті. 11,8% (95% СИ: 9,1 - 15,0) дәрігерлер пациенттердің депрессияға түсуін мәлімдеді. Аурулардың 11,0% (95% СИ: 09,1 - 15,0) үгіттеу жүргізген соң тексеруге баратынын айтты. Тек 4,0% (95% СИ: 2,5-6,2) науқастар тексерілуге келісімін бірден беретінін айтты.

Қорытынды: ОҚО аймақтық дәрігерлердің пікірін зерттеумен пациенттердің тексеруден бас тартудың жиі кездескен себеп - қатерлі ісік анықталыну қорқынышы. Нәтижелер санитарлық-ағарту жұмыстарын халық арасында өткізу қажеттілігін көрсетті.

Кілті сөздер: аймақтық дәрігерлер, бастарту себептері, рак.

Abstract

CAUSES OF REFUSING MEDICAL EXAMINATION BY PATIENTS WITH SUSPECTED CANCER AS PERCEIVED BY PRIMARY CARE PHYSICIANS IN SOUTH KAZAKHSTAN REGION**Myrzatai A. Buleshov**^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-7472-1703>**Karlygash N. Tazhibayeva**¹, <http://orcid.org/0000-0003-4947-3717>**Aijan M. Buleshova**², <http://orcid.org/0000-0001-9705-1119>**Andrej M. Grjibovski**³⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Nurlan S. Zhanabaev**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8894-1707>¹ International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;² South-Kazakhstan State Pharmaceutical Academy, Shymkent, Kazakhstan;³ Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;⁴ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;⁵ North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia.

Objective: To identify the most frequent causes of refusing thorough medical examinations by patients with suspected cancer as perceived by primary care physicians in South Kazakhstan Region (SKR).

Methods: We performed a cross-sectional study, which included 500 primary care physicians in SKR. Data collection took place between 01 January 2016 and 14 April 2016). The questionnaire contained 33 semi-open questions. Filling out time was between 20 and 25 minutes. Only doctors who worked at policlinics during the time of the study were included. Results are presented absolute numbers and proportions with 95% confidential intervals (CI).

Results: Fear was the most common cause of patients refusing further medical examination after cancer was suspected (66.2% (95% CI: 61.8-70.3)). As many as 22.8% (95% CI: 19.2 – 26.7) of the respondents noted being busy at work and feat to lose it as the main cause of refusal. – Altogether, 11.8% (95% CI: 09.1 - 15.0) reported that patients developed signs of depression. Only 11.0% (95% CI: 8.4-14.1) reported that their patients agreed to visit an oncologist after persuasion while 4.0% (95% of CI: 2.5-6.2) agreed to undergo a thorough medical examination without hesitation.

Conclusion: For the first time perceptions of primary care physicians on the causes of refusing medical examination by patients of suspected cancer was studied in SKR. The most common cause was fear of being diagnosed with cancer. Our results suggest low level of medical literacy in SKR, particularly on the issues of possibilities of successful treatment of cancer, and warrant information campaigns among general population to ensure early detection and early initiation of treatment.

Keywords: primary care physicians, refusal from examination, cancer.

Резюме

ПРИЧИНЫ ОТКАЗА ПАЦИЕНТОВ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ ОТ ДАЛЬНЕЙШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ, ПО МНЕНИЮ УЧАСТКОВЫХ ВРАЧЕЙ ЮЖНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ**Мырзатай А. Булешов**^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-7472-1703>**Карлыгаш Н. Тажибаева**¹, <http://orcid.org/0000-0003-4947-3717>**Андрей М. Гржибовский**³⁻⁵, <http://orcid.org/0000-0002-5464-0498>**Айжан М. Булешова**², <http://orcid.org/0000-0001-9705-1119>**Нурлан С. Жанабаев**¹, <http://orcid.org/0000-0002-8894-1707>

¹ **Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;**

² **Южно-Казахстанская государственная фармацевтическая академия, г. Шымкент, Казахстан.**

³ **Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;**

⁴ **Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;**

⁵ **Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия;**

Ведение: Изучены причины отказа пациентов с подозрением на злокачественные новообразования от дальнейшего медицинского обследования, по мнению участковых врачей Южно-Казахстанской области.

Цель: Изучить наиболее часто встречающиеся причины отказа пациентов с подозрением на злокачественное новообразование от дальнейшего проведения обследования в Южно-Казахстанской области (ЮКО).

Методы: проведено одномоментное поперечное исследование с участием участковых врачей, работающих в поликлиниках ЮКО с 01.01.2016 г. по 14.04.2016 г. (n=500). Анкета включала в себя 33 полузакрытых вопроса, заполнение анкеты занимало около 20-25 минут. В выборку были включены только те участковые врачи, которые на момент исследования работали в поликлинике. Результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин. Доли рассчитывали с 95% доверительными интервалами (ДИ).

Результаты: Самой распространённой причиной отказа пациентов был страх. 331- врачами отмечено, что многие пациенты боятся. Страх сдерживал пациентов идти на прием к онкологу и на дальнейшую диагностику в 66,2% (95% ДИ: 61,8-70,3) случаев. 22,8% (95% ДИ: 19,2- 26,7) врачей в качестве основной причины отметили занятость на работе. 11,8% (95% ДИ: 09,1 - 15,0) врачей отметили, что больные «впадают в депрессию» -. В 11,0% (95% ДИ: 08,4-14,1) случаев врачи отвечали, что после долгих уговоров пациенты ходили на прием к онкологу. Только 4,0% (95% ДИ: 2,5-6,2) врачей ответили, что пациенты сразу же соглашались идти на прием к онкологу.

Заключение: Изучено мнение участковых врачей по вопросу отказа от дальнейшего обследования пациентов с подозрением на онкологические заболевания. Наиболее часто встречаемая причина отказа от дальнейшего исследования – это боязнь обнаружения рака. Результаты исследования свидетельствуют о низкой информированности населения ЮКО о возможности успешного излечения онкологических заболеваний и демонстрируют необходимость проведения санитарно-просветительской работы среди населения.

Ключевые слова: участковые врачи, причины отказа от обследования, рак.

Библиографическая ссылка:

Булешов М.А., Тажибаяева К.Н., Булешова А.М., Гржибовский А.М., Жанабаев Н.С. Причины отказа пациентов с подозрением на злокачественные новообразования от дальнейшего медицинского обследования, по мнению участковых врачей Южно-Казахстанской области // Наука и Здравоохранение. 2016. №5. С. 90-100.

Buleshov M.A., Tazhibayeva K.N., Buleshova A.M., Grijbovski A.M., Zhanabayev N.S. Causes of refusing medical examination by patients with suspected cancer as perceived by primary care physicians in South Kazakhstan region. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 90-100.

Булешов М.А., Тажибаяева К.Н., Булешова А.М., Гржибовский А.М., Жанабаев Н.С. Оңтүстік қазақстан облысында аймақтық дәрігерлердің пікірі бойынша қатерлі ісік ауруына күдік туғызған пациенттердің диагностикалық тексеруден бас тарту себептері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №5. Б. 90-100.

Кіріспе

Көптеген дамыған және дамушы елдерде онкологиялық науқастарға көмек көрсететін қуатты диагностикалық және стационарлық онкологиялық клиникалар көп. Онкология

саласында мамандандырылған технологиялар көзірлі заманға сай дамысада, қатерлі ісікпен сырқаттанушылықтың, өлім көрсеткішінің төмендеуіне аз әсер етуде. Қазіргі таңда ауруды ерте анықтау кезеңдерінде жиі

кездесіп жатқан мәселелер ол, аймақтық және онколог дәрігерлерімен қатерлі ісік алды және қатерлі ісік ауруылары анықталғанда, пациенттер арнайы мамандандырылған тексеруден өту үшін тиісті медициналық ұйымға жолдама берілседе, әр түрлі себептерге байланысты бармауы. Бұл өз кезегінде аурудың үдеуіне алып келеді [25,23]. Көптеген елдерде қатерлі ісіктерді ерте диагностикалау жүргізілуде. Ол – скрининг [13]. Осы зерттеу бюджет қаражаты есебінен Қазақстанда да тегін өткізілуде [2].

Қатерлі ісік скринингтік тексеру барысында жиі анықталынып жатса да, заманауи көмек көрсетуді ұйымдастыру жеткіліксіз болуда. Әр түрлі себептерге байланысты көптеген пациенттер, одан әрі диагностикадан өтуден және емделуден бас тартады [12]. Дамушы елдерде маңызды себептер арасында субъективті реакциялар жиі кездеседі: Олардың қатарында қорқыныш, фатализм, ауруды мойындамау, қаржы мәселелері, зерттеулерден өтудегі ұзақ кезектер, еңбек етушілердің жұмыс кестесіне байланысты қолының тимеуі бар [26]. Дамушы елдерде жүргізілген зерттеу пациенттердің одан әрі диагностикалаудан және емдеуден бас тарту субъективті себептерге байланысты екенін көрсетті. Науқастардың тағы бір тоының тексерілуден бас тарту себебі, сол сәтте өзін қанағаттанарлықтай сезінуі, емшілердің және экстрасенстердің көмегіне үміттену, 60 жастан асқан науқастардың емнен үмітін үзі болып табылады [7].

Аргентина елінде 2010ж. диагностикалаудан өтуден және емдеуден бас тартудың себептерін анықтау мақсатында зерттеу жүргізілген. Тексерілуден бас тартуда ең жиі кездескен себеп денсаулық сақтау жүйесін ұйымдастырмауға қатысты [22]. Медициналық ұйымды және сапалы әрі уақтылы медициналық көмекті алуды таңдау құқығы ҚР барлық азаматтарына берілген [4].

2014 жылы Шығыс Қазақстан аймағындағы жүргізілген зерттеу нәтижесінде рак ауруы қауіпі барлардың, дәрігердің қабылдауына бармау себебін уақыттың жоқтығымен және пациенттердің алдын алу шараларының маңыздылығын түсіне бермеуінен деп тапты [7,5]. БМСК деңгейінде онкологиялық ауруды алдына алу, ерте диагностикалау мәселелері

арнайы методикалық нұсқауларда көрсетілгендей [1], аймақтық дәрігерлердің міндеті – ол қатерлі ісік бар деп күдік туғызған пациенттердің жазылып кетуге сенімділігін арттыру, арнайы емдеу мүмкіндігінің жоғарылығын, диагностика мен ерте емдеудің тиімділігін түсіндіру [3,2]. Осылайша, науқастарға одан әрі зерттеулерден өту үшін психологиялық қолайлы көңіл-күй жасау керек [10]. Диагностикалауды және уақтылы емдеуді кейінге қалдыру, диагноздан қорқу, басқалардан өз ауруын жасыру оқиғалары онкология жүйесінде медициналық көмекті ұйымдастыруды әліде болса жетілдіру қажеттігін және тұрғындар арасында қатерлі ісік ауруы туралы мәліметті арттыру керектігін көрсетеді [11]. Осы мәселені ескере отырып біздің жұмысымыздың міндеті айқындалды.

Мақсаты: Қатерлі ісік ауруы бар деп күдік тудырған пациенттердің одан ары кешенді тексеруден бас тарту себептерін социологиялық зерттеу.

Әдістер: Біз бір мезеттік көлденең әдісін қолдана отырып, ОҚО 35 емханасын және 640 учаскелік дәрігерлер жұмысын зерттетік. Зерттеуге 549 аймақтық (қалалық: № орталық емхана, №1, №2, №3, №4, №5, №6, №8, №9, №10, №11, №12 және аудандық (Сарыағаш, Төлеби, Созақ, Қарабұлақ, Арыс, Отырар, Мақтарал, Жетісай, Асықата, Түлькібас, Ақсукеңт, Ленгер) емханаларында сауалнама жүргізілді және учаскелік дәрігерлер социологиялық зерттеуге тартылды. Социологиялық зерттеу 01.01-14.04.2016 жж. күндерді жүзеге асырылды. Ол ҚР 2015 жылғы 29 мамырдағы № 429 бұйрықтың 35-тармағына сәйкес көзбен шолып анықтайтын қатерлі жаңа түзілімдердің I және II сатыдағы оқиғаларын ертерек айқындаудан кейінгі жүргізілетін кешенді диагностикалық тексеру барысында туындайтын кедергілердің себептерін анықтау мақсатында іске асырылады.

Зерттеуде алдыңғы ғылыми жұмыстарда пайдаланылған сауалнама жүйесі қолданылды [8]. Анонимді сауалнама 33 жартылай жабық сұрақтарды қамтыды. Сауалнама толтыру ұзақтығы 20-25 минуты құрады. Әрбір учаскелік дәрігер сауалнаманы өз бетінше толтырды. Жеке сұрақтар учаскелік дәрігерлердің еңбек ету ерекшелігі

және жұмысына қанағаттануы туралы болса, басым бөлігі қатерлі ісікке күдігі бар науқастарға сапалы медициналық көмек көрсетуге қандай ұйымдастырушылық кедергілер барын анықтауға бағытталды. Бастапқыда сауалнамаларды таңдап алу учаскелік дәрігерлердің жұмыспен қанағаттану дәрежесі, қалыпты шамадан артық жұмыс істеуі пациенттердің тексеруден өтудегі бастартуларына ықпалын тигізуі мүмкіндігінен туындаған [22]. Скринингтік тексеруден дер кезінде өтпеген аурулар арасында қатерлі ісіктің 3-4 дәрежеге дейін өршуіне алып келеді [6].

Әрбір емханада орта есеппен 15 учаскелік дәрігерлер сауалнаманы толтырды. Кезекті және денсаулығына байланысты демалыста болған, сауалнаманы толық толтырмаған дәрігерлер іріктеуге кірген жоқ. Статистикалық жиынтықтың ішінен 500 учаскелік дәрігерлер социологиялық зерттеу ісіне тартылды. Іріктелінген дәрігерлер 2- топқа бөлінді. 1-ші топқа қалалық учаскелік дәрігерлері, 2-ші топты ауылдық учаскелік дәрігерлер құрады. Учаскелік дәрігерлердің жұмыс көлемі берілген қалыпты шамаларға толық сай келмейді. Сонымен қатар учаскелік дәрігерлердің өз жұмысына толық қанағаттану оқиғалары да сирек кездеседі. Пациенттерде қатерлі ісік ауруы бойынша күдік туындағанда тегін жолдамамен онкологтың қабылдауына, әрі қарай кешенді медициналық тексеруден өтуге деген қарама-қарсы ойлардың туындау себептерін анықтау үшін сауалнамада жартылай ашық сұрақтар қолданылды [3]. Зерттеу нәтижелерін өңдеу медициналық статистика әдістерімен жүзеге асырылды [9,15,16].

Нәтижелері: Зерттеуге 500 учаскелік дәрігердің толтырылған анонимді сауалнамасы алынды, оның (299) 59,8% қалалық, (201) 40,2% – ауылдық учаскелік дәрігерлер толтырған болып шықты. Атқарылатын жұмыс көлемі ресми қалыпты шамаларға сәйкес келеді ме? – деген сұраққа, дәрігерлердің 64,8% (324) белгіленген шамадан артық жұмыс жасайтындығын көрсетті (95% СИ: 60,4-98,9). Осылайша жауап бергендердің ішінде 59,6% қалалық (193) және (131) 40,4% ауылдық учаскелік дәрігерлер бар. 176 (35,2%)

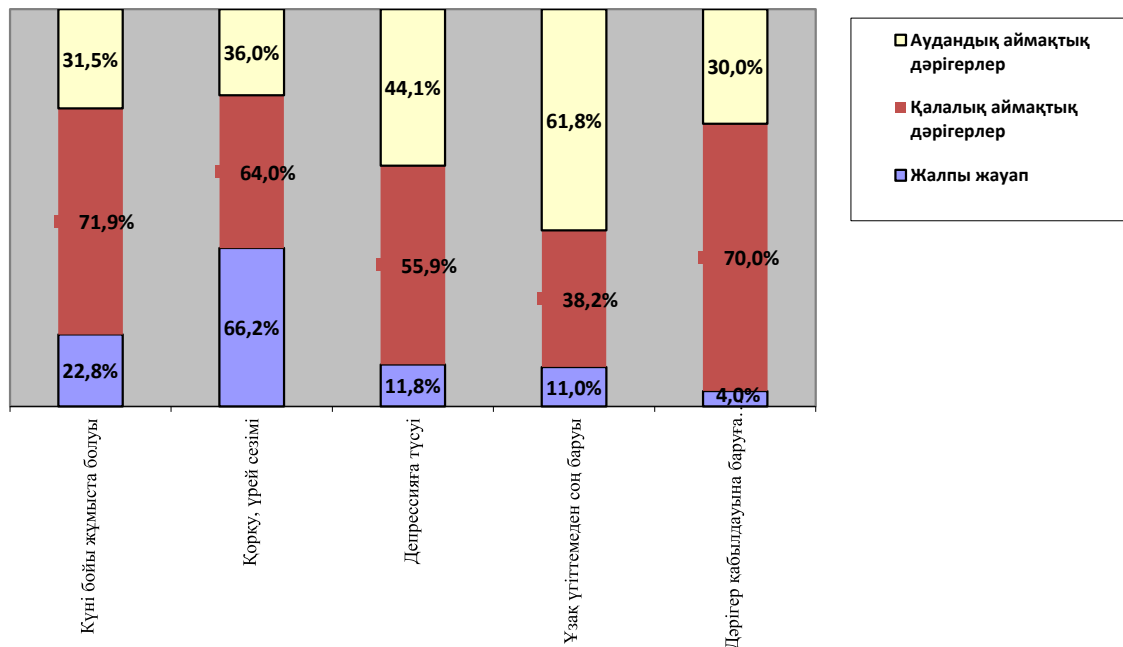
дәрігерлердің берген жауабында олардың жұмыс көлемі қолданыстағы ресми қалыпты шамаларға, сәйкес келеді деп мәлімдеді. Олардың ішінде, дәрігерлердің 39,2% – ауылдық емханаларда, 60,8% – қалалық емханаларда жұмыс істейді. «Жұмыс кестесіне қанағаттанасыз ба?» (дәрігерлердің жұмыс уақыты, науқасты қабылдау уақыты? демалысқа берілген үзіліс, жұмыс кестесінің әр –түрлі себептермен бұзылуы) - деген сұраққа дәрігерлердің (187) 37,4% қанағаттандырарлық - деп жауап берді: олардың 60,4 % - қалалық және 39,7 % - ауылдық дәрігерлер болып шықты. Дәрігерлердің 55,6% (278-і) толығымен қанағаттанбайтындығын (олардың (167) 60,0% - қала, 40,0% - ауылдық дәрігерлер) анықтады. (95% СИ: 51,1- 59,9). Сұрақнамаға тартылған дәрігерлердің 7,2% өз жұмысына мүлде қанағаттанбайтындығын білдірді, оның ішінде 54,3 % қала, 45,7 % - аудан дәрігерлері болып шықты. (95% СИ: 4,9-9,6). "Сіз пациенттерді дәрігер онкологтың қабылдауына жолдағанда олар қандай сезімде болады?" - деген сұраққа дәрігерлердің 22,8% еңбекке қаблетті пациенттердің жұмыстан босай алмайтындығын, жұмыс орнын жоғалтып алуынан қорқатындығын, емханалардағы кезектің ұзақтығын, талдаулардың көптігін атай отырып, дәрігер онкологтың қабылдауына, облыстық онкологиялық диспансерге баруға мүмкіндігі жоқ екендігін айтатындығын атап көрсеткен. (95% СИ:19,2- 26,7).

Респонденттердің 66,2% пікірінше, емделушілердің онкологтың қабылдауына баруға «қатерлі ісіктің анықталуынан» қорқатындығы себеп болады (оның ішінде 212 (64,0%) – қалалық, 119 (36,0%) – аудандық дәрігерлері) және осы қорқыныш пациенттердің одан әрі диагностикалық тексеруден өтуіне тосқауыл болатынын атап көрсеткен. 66,2% (95% СИ: 61,8-70,3). Қалалық пациенттердің 55,9% - на және ауылдық пациенттердің 44,1% қатерлі ісікке күдік барын айтқанда, олардың депрессияға түсуін байқатты. (95% СИ: 09,1 - 15,0). Осындай пациенттермен ұзақ сұқбат және үгіттеу жұмысын жүргізген соң онкологтың қабылдауына тек қалалық пациенттердің 38,2% ауылдық пациенттердің 61,8% бет

бұрған (95% СИ: 08,4-14,1). Қалғандары бірінші қабылдауда оларға қатерлі ісікке күдік барын айтқанда олар түсіністік танытып,

онколог дәрігердің қабылдауына, баруға келісімін берді (95% СИ: 2,5-6,2) деген жауаптар беріледі (Сурет 1).

Жиі кездескен себептердің (%) көрсеткіші



Сурет 1. Қатерлі ісікке күдіктенген пациенттердің диагностикалық тексеруден, бас тарту себептері, аймақтық дәрігерлердің пікірі бойынша (n=500).

Учаскелік дәрігерлер онкологиялық пациенттерге медициналық-ұйымдастырушылық көмек көрсетудегі туындаған кедергілерді белгілеп көрсетті. Медициналық құжаттарды толтыру көп уақытты қажет етеді, қабылдауға берілген уақыт жеткіліксіз – деп (250) 50,0% белгіледі. Дәрігерлердің біліктілігінің

жеткіліксіздігі кедергі болуда деп (147) 29,4% көрсетті. Онкологиялық сақтықтың жеткіліксіз екенін (80) 16,0% учаскелік дәрігерлер белгіледі. Онколог дәрігерлерінің жиі жұмыс орнын ауыстыруын (128) 25,6% белгілеп көрсетті (Кесте 1).

Кесте 1.

Аймақтық дәрігерлер қатерлі ісікке күдіктенген пациенттерге медициналық-ұйымдастырушылық көмек көрсетудегі туындайтын кедергілер.

Дәрігерлердің сұраққа байланысты белгілеген жауыптары	Жауабы (N = 500)	Бақылау пайызы
	N	
Медициналық құжаттарды толтыру көп уақытты қажететеді, қабылдауға берілген уақыт жеткіліксіз	250	50,0%
Дәрігерлердің біліктілігінің жеткіліксіздігі	147	29,4%
Онкологиялық сақтықтың жеткіліксіздігі	80	16,0%
Онколог дәрігерлерінің жиі жұмыс орнын ауыстыруы (дәрігерлердің қосымша пікірі: онколог дәрігерлеріне еңбек ақыны жоғарлату немесе матевакуцияның болуы)	128	25,6%
Барлығы:	605	121,0%

Сауалнама жартылай ашық түрде толтырылуына байланысты дәрігерлер осы сұраққа бірнеше жауап көрсетті, сондықтан барлық жауап N - 605 құрады.

Талқылау

Сауалнама барысында учаскелік дәрігерлер онкологиялық ауруы бар деп күдіктенген науқастарға медициналық көмек көрсету барысында туындаған қиыншылықтарды айқындап көрсетті. Қалалық және аудандық учаскелік дәрігерлердің белгілеген жауабы араларында аса көп айырмашылық болмады. Аймақтық дәрігерлердің жұмыс көлемі белгіленген ресми қалыпты шамаға сай келе ма? - деген сұраққа оның 64,8%- артық деп жауап берді, 1- науқасқа бірілген 15минут жеткіліксіздігіне шағымданды. Қатерлі ісікпен ауыратын науқастарға бұл уақыттың жеткіліксіз екендігін Ресей елінде жүргізілген зерртеу де көрсетті. (n=294), Учаскелік дәрігерлердің 98,6% қабылдау уақытының 15 мин. болуы жеткіліксіз екенін меңзеді [14].

Дәрігерлердің жұмысына қанағаттануына байланысты сұраққа 55,6 % (95% СИ: 51,1-59,9) - қанағаттанбауын білдірді. Сауалнамада көрсетілген жауаптан бөлек мынандай себептерді көрсетті. Оның ішінде, жұмыс жүктемесінің көптігі, дәрігерлердің жетіспеу салдарынан кезекті демалысына кешігіп шығуы, толтыру құжаттарының көптігі, әріптестері тарапынан қолдаудың болмауы, мамандардың жетіспеушілігі, сөгіс алу қорқыныштары, жұмыстан шығару, соттық істер, кәсіби білімнің жетіспеушілігі, техникалық жарақтандырудың жеткіліксіздігі, дәрігерлердің әлеуметтік қорғалмауы, еңбек ақысының төмен болуы, мүмкіншілігінің шектелуіне байланысты кейбір жағдайларда науқастарға көмектесе алмауы. Қатерлі ісікке күдіктенген пациенттерге көмек көрсету барысында дәрігерлерде туындаған ұйымдастырушылық мәселелер мыналар: сауалнамаға жауап берген 500 дәрігердің тең жартысы медициналық құжатты толтыру көп уақытты алатынын белгіледі (50,0% немесе 95% СИ: 45,5-54,4). Мамандардың біліктілігінің жеткіліксіздігін 29,4% (95% СИ: 25,4-33,6) нұсқады, бұл мамандардың біліктілігін жетілдіруге оқу жолдамаларына қол жетімсіздік пен түсіндірілді. Онкологиялық

сақтықтың жеткіліксіздігін дәрігерлердің 16,0% (95% СИ:12,9-19,5) нұсқады.

Ең жиі кездескен тексерілуден бас тарту себебі диагноздың қатерлі ісік болып дәлелденуінен «қорқу» сезімдерін бас тартулары (66,2% немесе 95% СИ: 61,8-70,3) болып табылады. Бізге белгілі болған, шетелде жүргізілген зерттеулерге сүйенсек «қорқу,үрей» сезімдерден диагностикалық тексерулерден бас тарту 20% - дан 75% дейін жетеді [24,18,27,17,19]. Латын Америкасында жүргізілген зерттеудің қортындысы, пациенттердің одан ары тексерілуден бас тартуы медициналық қызмет көрсетудің дұрыс ұйымдастырлмауынан деп тұжұрымдаған. Сонымен қатар, осы зерттеулер нәтижесінде субъективті себептер (қорқыныш, үрей, ауруын мойындамау, т.б.) екінші кезекте тұрған [20]. Мамандардың айтуынша Ramos және Pantelides зерттеуінде көрсеткендей, респонденттерге жүргізілген сауалнама ішінде денсаулық сақтау жүйесімен байланысты сұрақтар қарастырылған, немесе онкологиялық скринингтік, профилактикалық тексеруден өту жолдары, нәтижелері қандай болатыны туралы ақпараттармен қабардар болған респонденттердің әрі қарай медициналық тексеруден өтуі, онколог дәрігерінің қабылдауына бірінші жолдаудан баруына кедергілердің, субъективті себептердің кездесуі аз болғанын негіздеп көрсетті. Зеріттеушілердің айтуынша ол пациенттің көпшілігі қатерлі ісікті ерте анықтауда жүргізілетін скринингтің, профилактикалық тексерулердің маңыздылығын түсіне білген және де қауып топқа түссе әрі қарай тексерілу қажет екенін түсінген [20].

Осындай нәтижелер Кавана және Брум, Макки, Зарка, және өзге авторлар зерттеулерінде көрсетілген [21]. Осы кезең пациентер үшін маңызды уақыт - яғни ең бірінші үрей сезімдерін бастан өткізетін кез – деп мамандар көрсетті. Мамандардың зерттеуінде ісік ауруларына күдік туғызған аномальді анализдердің нәтижелерін респонденттерге қабарлағанда, олардың ішінде тексеру жүйесімен, алдын ала қабардар болғандар шыққан нәтижелерді түсінген және дұрыс қабылдаған, қажетті тексерулерден өткен. Ал, алдын ала бұл

салада қабары жоқ, онкоскрининг не екенін түсінбеген респондентер анализдегі аномальді нәтижелерді «қатерлі ісікке қауып бар» бұл толық қортынды емес, әрі қарай диагностикалық тексеруді қажет етеді деген сөздерді естігенде тек «рак» деген ұғымды ғана түсінген, дәрігердің қалған сөздеріне мән бермеген және түсінбеген. Осындай зерттеу Австралия елінде жүргізілген Рар-тесттен өткен респондентердің ішінде тест, нәтижелері туралы қабардар болған әйелдер, бұл зерттеу оң болғанда олар тексеру мониторингынан, ем қабылдау шараларынан қорқыныш және үрейсіз өткен [21].

Ал көптеген пациенттер жұмыс кестесіне және әр түрлі себептерге байланысты уақыттың жоқтығына, жетіспеушілігіне шағымданатынын көрсетті 22,8% (95% СИ:19,2 - 26,7) (Сурет 2.). Бұл себептер пациенттердің онколог дәрігеріне баруына, әрі қарай ООД–де диагностикалық тексеруден өтуге ықпал етуші тосқауыл болып табылып отыр. Сауалнама жауабы көрсеткендей, көптеген пациенттер кезекті күтуге және көптеген анализдер тапсыруға уақыт жоқтығына шағымданған. Депрессияға түсуі туралы оқиғалардың үлес салмағы 11,8% (95% СИ: 09,1 - 15,0) құраған. 11,0% (95% СИ: 08,4-14,1) дәрігерлер пациенттермен ұзақ сұқбат және үгіттеу жүргізген соң онкологтың қабылдауына баруын айтты. Тек 4,0% (95% СИ: 2,5-6,2) дәрігерлер пациенттерге бірінші қабылдауда қатерлі ісікке күдіктенгенін айтқанда олар түсінеді, онколог дәрігердің қабылдауына барады деп жауап берді.

Біздің зерттеуде кездескен кемшіліктер де болды, оларға өз жауаптарын көрсетпеу, біз зерттеуді жұмыс уақытысында жүргізуімізге байланысты, көп дәрігерлер қабылдауда уақыттың жіткіліксіздігіне, науқастар күтіп қалуымен байланыстырды.

Қорытынды: ОҚО учаскелік дәрігерлердің пікірін социологиялық зерттеу, пациенттердің диагностикалық тексеруден бас тартуына ең басты себеп қатерлі ісік анықталынып қалады деген қорқыныш болып шықты.

Пациенттердің онколог дәрігерлердің қабылдауына жетудің қиындығы, талдаулардың өте көп болуы, сапалы мамандандырылған көмекті алу мүмкіндігінің

шектелуі, дәрігерлердің өз міндетіне немқұрайлы қарауы да диагностикалық тексеруді одан ары жалғастыруға кедергі болады.

Бұл жұмыстың тиімділігін арттыруға бағытталған шаралардың ішінде пациенттердің онкологиялық аурулар туралы, оны дер кезінде анықтау емдеудің сапалы болуын қамтамасыз ететіндігі туралы білімдерін ақпараттық үгіт-насихат арқылы жетілдіру қажеттігін көрсетеді. Учаскелік дәрігерлердің онкологиялық аурулар туралы үнемі абайлылық танытуды да бұл жұмысты ұйымдастырудың жетілуіне көмектеседі.

Әдебиеттер:

1. Байпеусов Д.М., Жылкайдарова А.Ж., Сейтказина Г.Д., Балтабеков Н.Т. Принципы онконастороженности и ранней диагностики злокачественных новообразований у населения Казахстана // Методические рекомендации для медицинских работников ПМСП. – Алматы, 2012. 35с.

2. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015., утвержденная Указом Президента РК от 29 ноября 2010. № 1113.

3. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранения // Наука и Здравоохранение. 2015. №2. С. 5-18.

4. Кодекс республики Казахстан от 18 сентября 2009. № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения». Статья 88. Права граждан. http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065 (дата обращения: 25.08.2016).

5. Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеусов Д.М., Сейсенбаева Г.Т., Аймагамбетова А.Е. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год (статистические материалы). - Алматы, 2012. 108 с.

6. Тажибаева К.Н. Оңтүстік Қазақстан облысы Шымкент қаласы еңбекке қаблетті тұрғындар арасында онкоскрининг технологияларының еңгізу тиімділігін бағалау // Астана медицина журналы. 2016. 2. Б.136-139.

7. Шалгумбаева Г.М. Оценка эффективности проведения скрининговой

программы по раннему выявлению раковых и предраковых заболеваний шейки матки по Восточно-Казахстанскому региону и пути улучшения ее качества: автореф. PhD дис... д-ра. Семей, 2014. 99 с.

8. *Бутрина В.И.* Медико-организационные технологии современного выявления онкологических заболеваний трудоспособного населения мегаполиса: автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Москва, 2014. 242с.

9. *Гржибовский А.М.* Доверительные интервалы для частот и долей // Экология человека. 2008. №5. С. 57-60.

10. *Заридзе Д.Г.* Профилактика рака // Руководство для врачей. Москва, 2009. С.4.

11. *Заридзе Д.Г.* Эпидемиология и профилактика рака // Вестник РАМН. 2001. №9. С.6-14.

12. *Ильницкий А.П.* Десятки тысяч онкологических больных в России отказываются от лечения // Электронный журнал "Вместе против рака." URI: <http://www.vmpr.ru/index> (дата обращения: 25.08.2016).

13. *Казанцева М.В.* Организационные аспекты улучшения ранней диагностики рака прямой кишки путем проведения «онкопатруля» и повышение качества оказания медицинской помощи данной категории больных с использованием интраоперационного облучения // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 2. С.55-60.

14. *Козлова Н.В., Андросова Т.В.* Социально - психологическое сопровождения онкологического больного // Вестник Томского государственного университета. 210. №335. С.142-147.

15. *Федосеев Г.Б.* Совместимы ли в работе участкового врача терапевта скоростной метод и качество // Российский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 40-44.

16. *Холматова К.К., Горбатова М.А., Харьковская О.А., Гржибовский А.М.* Поперечные исследования: планирование, размер выборки, анализ данных // Экология человека. 2016. №2. С. 49-56.

17. *Dzuba I.G., Calderon R., Bliesner S., Luciani S., Amado F., Jacob M.A.* Participatory assessment to identify strategies for improved cervical cancer prevention and treatment in

Bolivia . *Revista Panamericana de Salud Pública. Public Health* 2005. №18. P.53-63.

18. *Gage J., Ferreccio C., Gonzales M., Arroyo R., Huivin M., Robles S.* Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting // *Cancer Detection and Prevention*. 2003. N27. URI:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642555> (дата обращения: 25.08.2016).

19. *Jeong S.J., Saroha E., Knight J., Rooffe M., Jolly P.E.* Determinants of adequate follow-up of an abnormal Papanicolaou result among Jamaican women in Portland, Jamaica // *Cancer Epidemiology*. 2011. N 35. P.211-216.

20. *Mauri I., Santur  J.* Proyecto de gestión en el hospital // *Todo Hospital*. 1996. N 123. P. 11- 16.

21. *Mant J., Qual J.* Process versus outcome indicators in the assessment of quality of health care // *Health Care*. 2001. N 13 P. 475-80.

22. *Paolino M., Arrossi S.* Analysis of the reasons for abandoning the follow-up and treatment process in women with pre-cancerous cervical lesions in the province of Jujuy // *Public Health*. 2012. 9. URI: <http://dx.doi.org/10.1590/S18518265201200040003> (дата обращения: 25.08.2016).

23. *Parikh S., Brennan P., Boffetta P.* Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer // *International Journal of Cancer*. URI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parikh> (дата обращения: 25.08.2016).

24. *Ramos S., Pantelides E.A.* Prevención secundaria del cáncer de cuello de  tero: determinantes de la deserci n de pacientes // *Cuadernos Médicos Sociales*. 1990. N53. P. 37-50.

25. *Sanjos  S., Bosch F.X., Muñoz N., Tafur L., Gili M., Izarzugaza I., Izquierdo A., Navarro C., Vergara A., T Muñoz M., Ascunce N., Shah K.V.* Socioeconomic differences in cervical cancer // *American Journal of Public Health*. 1996. 10 URI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1380685/> (дата обращения: 25.08.2016).

26. *Wang C., Yuan X.J., Jiang M.W., Wang L.F.* Clinical characteristics and abandonment and outcome of treatment in 67 Chinese children with medulloblastoma // *Neurosurg Pediatr. Journal of Neurosurgery*. 2016.N17. P. 49-56.

27. *Wiesner C., Cendales R., Murillo R., Pi eiros S., Tovar S.* Seguimiento de mujeres con

anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia // Revista de Salud Pública. 2010.12(1)113. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628695> (дата обращения: 25.08.2016).

References:

1. Baipeisov D.M., Zhylkaidarova A.Zh., Seitkazina G.D., Baltabekov N.T. *Printsipy onkonastorozhnnosti i rannei diagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy u naseleniya Kazakhstana* [The principles of cancer prevention and early diagnosis of malignant tumors in the population of Kazakhstan] Metodicheskie rekomendatsii dlya meditsinskikh rabotnikov PMSP [Guidelines for health professionals Doctors are common practice]. Almaty, 2012, 35p. [in Russian]

2. Gosudarstvennaya programma razvitiya zdavookhraneniya Respubliki Kazakhstan «Salamatty Қазақстан» na 2011-2015., utverzhennaya Ukazom Prezidenta RK ot 29 noyabrya 2010. № 1113. [The State Programme of the Republic of Kazakhstan for health development «Salamatty Қазақстан» for 2011-2015] Approved by Presidential Decree dated 29 November 2010, 1113. [in Russian]

3. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdavookhraneniye [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdvookhraneniye* [Science & Healthcare]. 2015, 2, pp. 5-18. [in Russian]

4. Kodeks respubliki Kazakhstan «O zdorov'e naroda i sisteme zdavookhraneniya». Stat'ya 88. Prava grazhdan ot 18 sentyabrya 2009. № 193-IV [Code of the Republic of Kazakhstan « On people's health and the health care system .» Article 88. The rights of citizens dated September 18, 2009. № 193 -IV] at: http://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065. (accessed 25.08.2016). [in Russian]

5. Nurgaziev K.Sh., Seitkazina G.D., Baipeisov D.M., Seisenbaeva G.T., Azhmagambetova A.E. *Pokazateli onkologicheskoi sluzhby Respubliki Kazakhstan za 2011 god (statisticheskie materialy)* [Indicators of oncology service of the Republic of Kazakhstan for 2011. statistical data]. Almaty, 2012, 108 p.

6. Tazhibaeva K.N. Ontystik Қазақстан oblysy Shymkent қаласы enbekke kabletti turgyndar arasynda onkoskrining

tekhnologiyalarynyn engizu tiimdiligini bagalau [South Kazakhstan region in order to assess the effectiveness of implementation of the Cancer prevention technologies among the able-bodied population of the city of Shymkent]. *Astana meditsina zhurnaly* [Medical Journal of Astana]. 2016, 2, pp.136-139. [in Kazakh]

7. Shalgumbaeva G.M. *Otsenka effektivnosti provedeniya skringovoi programmy po rannemu vyavleniyu rakovykh i predrakovykh zabolevaniy sheiki matki po Vostochno-Kazakhstanskomu regionu i puti uluchsheniya ee kachestva* (avto-ref. Phd dokt. diss.) [Assessment of the efficiency cervical screening program in East Kazakhstan region and the way towards its improvement Author's Abstract of Phd Doc. Diss.]. Semei, 2014. 99 p. [in Russian]

8. Butrina V.I. *Mediko-organizatsionnye tekhnologii sovremennogo vyavleniya onkologicheskikh zabolevaniy trudospobnogo naseleniya megapolisa* (avto-ref. dok. diss) [Medical and organizational technologies early detection of cancer of able-bodied population of the metropolis: Author's Abstract of Can. Diss.]. Moskva, 2014, 242 p. [in Russian]

9. Grijbovski A.M. Doveritel'nye intervaly dlya chastot i dolei [Confidence intervals for proportions] *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008, 5, pp. 57-60. [in Russian].

10. Zaridze D.G. *Profilaktika raka* [Cancer Prevention] Rukovodstvo dlya vrachei. [Guide for Physicians]. Moskva, 2009, p.4. [in Russian]

11. Zaridze D.G. *Epidemiologiya i profilaktika raka* [Epidemiology and prevention of cancer] Vestnik RAMN. 2001, 9, pp. 6-14. [in Russian]. [in Russian]

12. Il'nitskii A.P. Desyatki tysyach onkologicheskikh bol'nykh v Rossii otkazyvayutsya ot lecheniya [Tens of thousands of oncological patients in Russia refuse treatment]. *Elektronnyi zhurnal "Vmeste protiv raka."* [Electronic Journal. "Together against cancer"] at: <http://www.vmpr.ru/index> (accessed 25.08.2016). [in Russian].

13. Kazantseva M. V. Organizatsionnye aspekty uluchsheniya rannei diagnostiki raka pryamoi kishki putem provedeniya «onkopatrulya» i povysheniye kachestva okazaniya meditsinskoi pomoshchi dannoi kategorii bol'nykh s ispol'zovaniem intraoperatsionnogo oblucheniya [Organizational

aspects of improving early diagnosis of colorectal cancer by holding a "Onkopatrul" and improving the quality of medical care in this category of patients using intraoperative radiation]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. [Kuban Research medical gazette]. 2014, 2, pp.55-60. [in Russian].

14. Kozlova N.V., Androsova T.V. Sotsial'no-psikhologicheskoe soprovozhdeniya onkologicheskogo bol'nogo [Socio-psychological support of cancer patients]. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Tomsk State University]. 2010, 335, pp.142-144. [in Russian].

15. Fedoseev G. B. Sovmestimy li v rabote uchastkovogo vracha terapevta skorostnoi metod i kachestvo [The speed method and quality are they compatible in district therapist work]. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2012, 4, pp.40-44. [in Russian]

16. Kholmatova K.K., Gorbatova M.A., Khar'kova O.A., Gribovski A.M. Poperechnye issledovaniya: planirovanie, razmer vyborki, analiz dannyh [Types of research in health sciences] *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2016, 2, pp. 49-56. [in Russian].

17. Dzuba I.G., Calderon R., Bliesner S., Luciani S., Amado F., Jacob M. A participatory assessment to identify strategies for improved cervical cancer prevention and treatment in Bolivia: revista Panamericana de Salud Pública. *Public Health*. 2005, 18, pp.53-63.

18. Gage J., Ferreccio C., Gonzales M., Arroyo R., Huivín M., Robles S. *Follow-up care of women with an abnormal cytology in a low-resource setting: Cancer Detection and Prevention*. 2003, 27, at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14642555> (accessed 25.08.2016).

19. Jeong S.J., Saroha E., Knight J., Roofe M., Jolly P.E. Determinants of adequate follow-up of an abnormal Papanicolaou result among Jamaican women in Portland, Jamaica. *Cancer Epidemiology*. 2011, 35, pp. 211-216 at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3062074/> (accessed 25.08.2016).

20. Mauri I., Santuré J. Proyecto de gestión en el hospital. *Todo Hospital*. 1996, 123, pp. 11-16.

21. Mant J., Qual J. Process versus outcome indicators in the assessment of quality of health care. *Health Care*. 2001, 13, pp. 475-80.

22. Paolino M., Arrossi S. Analysis of the reasons for abandoning the follow-up and treatment process in women with pre-cancerous cervical lesions in the province of Jujuy. *Public Health*. 2012, 9, at: <http://dx.doi.org/10.1590/S1851-82652012000400003> (accessed 25.08.2016).

23. Parikh S., Brennan P., Boffetta P. Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. *International Journal of Cancer*. at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Parikh> (accessed 25.08.2016).

24. Ramos S., Pantelides E.A. Prevención secundaria del cáncer de cuello de útero: determinantes de la deserción de pacientes. *Cuadernos Médicos Sociales*. 1990, 53, pp. 37-50.

25. Sanjosé S., Bosch F.X., Muñoz N., Tafur L., Gili M., Izarzugaza I., Izquierdo A., Navarro C., Vergara A., T Muñoz M., Ascunce N., Shah K.V. Socioeconomic differences in cervical cancer. *American Journal of Public Health*. 1996. 10 URI: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1380685/> (accessed 25.08.2016).

26. Wang C., Yuan X.J., Jiang M.W., Wang L.F. Clinical characteristics and abandonment and outcome of treatment in 67 Chinese children with medulloblastoma. *Neurosurg Pediatr. Journal of Neurosurgery*. 2016, 17, pp. 49-56.

27. Wiesner C., Cendales R., Murillo R., Piñeiros S., Tovar S. Seguimiento de mujeres con anormalidad citológica de cuello uterino, en Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2010, 12, p.113. at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20628695> (accessed 25.08.2016).

Контактная информация:

Тажигаева Карлыгаш Нартбаевна - PhD докторант 3 года обучения по специальности «Общественное здравоохранение» МКТУ им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан.

Почтовый адрес: 160021, Казахстан, г. Шымкент, ул. Володарского д.17, кв. 19.

E-mail: Karla_ag@mail.ru

Телефон: 87022593942

Получена: 29 сентября 2016 / Принята: 15 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.12-053.1+616-007.17(574.41)

СОЧЕТАНИЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ ГОРОДА СЕМЕЙ

Мадина Р. Мадиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Айжан Ж. Абылгазинова², <http://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

Тамара Х. Рымбаева³, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан.

¹ Кафедра онкологии и визуальной диагностики;

² PhD докторант по специальности «Медицина»;

³ Кафедра последипломного и дополнительного образования;

Резюме

Введение. Общность патогенетических механизмов развития врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани определяет повышение риска их сочетаний. При этом возможно существенное ухудшение прогноза течения и условий для коррекции ВПС. До настоящего времени малоизученными остаются реальная частота и структура сочетаний этих патологических состояний в популяции.

Цель исследования – определить распространенность признаков ДСТ у детей с ВПС, проживающих в условиях г. Семей.

Материалы и методы. Обследованы 168 детей в возрасте от 1 до 14 лет, в том числе 84 – с ВПС и 80 практически здоровых детей контрольной группы.

Проведено определение физикальных признаков ДСТ на первом этапе диагностики и оценка висцеральных признаков системного вовлечения на втором этапе. Сравнительный анализ осуществлялся также с учетом варианта ВПС. Для статистического анализа таблиц сопряженности использовали точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат.

Результаты исследования: У детей с ВПС наблюдалось значимое превышение частотных показателей ДСТ над контрольной группой по большинству исследованных признаков. Инструментальные исследования сердца показали весьма высокую частоту признаков ДСТ у детей с ВПС. Выявлено, что недифференцированная ДСТ является практически неизбежным сопутствующим синдромом у детей с ВПС, наблюдаясь в 88,1% случаев.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца; дисплазия соединительной ткани; фенотипические и висцеральные признаки.

Summary

COMBINATIONS OF CONGENITAL HEART DISEASES AND A CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AMONG CHILDREN OF SEMEY

Madina R. Madiyeva¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

AizhanZh. Abylgazinova², <http://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

Tamara H. Rymbayeva³, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan

¹ Department of Oncology and Visual diagnostics;

² PhD student;

³ Department of aftergraduated and additional education.

Introduction. There is evidence on common mechanisms of congenital heart diseases (CHD) and connective tissue dysplasia (CTD), which increases odds for their comorbidities. The latter may be associated with poorer prognosis for CHD. However, the associations between CHD and CTD in Kazakhstan have been poorly studied so far.

Aim – to assess the frequency of CTD signs in children with CHD living in Semey, Kazakhstan.

Materials and methods. We examined 168 children aged 1 to 14 years, including 84 – with CHD and 80 children with no signs of CHD.

Associations between CHD and CTD have been studied by Fisher's exact tests and Pearson's chi-squared tests where appropriate.

Results: Children with CHD and with CTD had comparable frequency of phenotypical signs of the last. Significant excess of the frequenciest indexes over control group on the majority of signs was observed. Instrumental researches of heart showed very high frequency of signs of CTD at children about CHD. It is revealed that undifferentiated CTD is almost inevitable accompanying syndrome at children with CHD, being observed in 88,1% of cases.

Keywords: Congenital heart diseases; Connective tissue dysplasia; Phenotypic and visceral signs.

Түйіндеме

СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ БАЛАЛАРЫНДАҒЫ ТУА БІТКЕН ЖҮРЕК КЕМІСТІКТЕРІ МЕН ДӘНЕКЕР ТІН ДИСПЛАЗИЯСЫНЫҢ ҮЙЛЕСУІ

Мадина Р. Мадиева¹, <http://orcid.org/0000-0001-6431-9713>

Айжан Ж. Абылгазинова², <http://orcid.org/0000-0002-1894-0709>

Тамара Х. Рымбаева³, <http://orcid.org/0000-0003-3769-6796>

Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Семей қ., Қазақстан Республикасы

¹Онкология және визуалды диагностика кафедрасы;

²Медицина мамандығы бойынша PhD докторант;

³Дипломнан кейінгі және қосымша білім беру кафедрасы.

Кіріспе. Туа біткен жүрек ақауының (ТЖА) және дәнекер тіннің дисплазиясы (ДТД) дамуының патогенді тетіктерінің жиынтығы олардың үйлесу қауіпінің жоғарлауын анықтайды. Осы жағдайда ТЖА реттеу үшін ағым болжамы мен шарттарының қомақты нашарлауы мүмкін. Осы уақытқа дейін популяциядағы осы патологиялық жағдайдың үйлесім құрылымы мен нағыз жиілігі толық зерттелмей келеді.

Зерттеудің мақсаты. Семей қаласы жағдайында туа біткен жүрек кемістігі мен дәнекер тіннің дисплазиясы үйлесімінің жиілігін анықтау.

Зерттеу материалдары мен әдістері. 1-ден 14- жасқа дейінгі 168 бала зерттелді, оның ішінде 84 – ТЖА және 80 бақылау тобындағы дені сау балалар.

Диагностиканың бірінші сатысында ДТД физикалық қасиеттерін анықтау және екінші сатысында жүйелік жұмылдырудың висцералды қасиеттерін бағалау жүргізілді. Салыстырмалы зерттеу ТЖА нұсқауы есебімен жүргізілді. Түйіндес кестенің салыстырмалы зерттеуін жүргізу үшін біржақты нақты Фишер критерийін және χ^2 критерийін пайдаландық.

Қорытынды: ТЖА мен ДТД бар балаларда фенотиптік қасиеттердің соңғы жиілігі салыстырмалы түрде болған. Көптеген қасиеттер бойынша бақылау тобының жиілік көрсеткіштерінің маңызды жоғарлауы байқалған. Жүректің құралдық зерттеуі ТЖА бар балалардың ДТД қасиеттерінің жоғары жиілігін көрсетті, ДТД тобында жеткен. Ажыратылмаған ДТД 88,1% жағдайында байқалып, ТЖА бар балаларда ілеспе синдромы болып табылатыны анықталған.

Негізгі сөздер: туа біткен жүрек ақауы, дәнекер тіннің дисплазиясы, фенотиптік және висцералдік көрсеткіштері.

Библиографическая ссылка:

Мадиева М.Р., Абылгазиева А.Ж., Рымбаева Т.Х. Сочетание врожденных пороков сердца и дисплазии соединительной ткани у детей города Семей // Наука и Здоровье. 2016. № 5. С. 101-110.

Madiyeva M.R., Abylgazinova A.Zh., Rymbayeva T.H. Combinations of congenital heart diseases and a connective tissue dysplasia among children of Semey. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, p. 101-110.

Мадиева М.Р., Абылгазиева А.Ж., Рымбаева Т.Х., Семей қаласының балаларындағы туа біткен жүрек кемістіктері мен дәнекертін дисплазиясының үйлесуі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 101-110.

Врожденные пороки развития (ВПР) остаются неизбежным спутником современного общества. Несмотря на развитие генетической диагностики, методов пренатального их выявления, не менее 1-2% населения имеют те или иные отклонения, классифицируемые как ВПР [10,16,17]. Даже при отсутствии инвалидности детства среди этих лиц, частота ограничения или отсутствия трудоспособности среди них во много раз превышает таковые в общей популяции [14,20].

Сложность генеза ВПР определяет возможность их сочетания с другими патологическими состояниями, имеющими сходные причины. Наиболее частой и, вероятно, клинически значимой патологией из этой группы является дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [1]. По различным причинам, включающим, вероятно, как объективное увеличение частоты, так и улучшение диагностики ДСТ, ее распространенность в популяции за последние десятилетия увеличилась во много раз. Признаки ДСТ определяются не менее чем у половины молодых людей, а клинически значимая дисплазия диагностируется, по данным различных исследований, в 15-25% случаев [11,21].

Ведущую роль в структуре клинических проявлений ДСТ занимают изменения со стороны сердца. Это такие известные синдромы, как пролапс митрального клапана, наличие дополнительной хорды в полости желудочка, открытое овальное окно [4,15]. Их наличие может потенцировать нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы у детей с ВПС [2,5].

Цель исследования – определить частоту признаков ДСТ у детей с ВПС, проживающих в условиях г.Семей.

Материалы и методы

Дизайн исследования - обсервационное исследование типа случай-контроль.

Клиническую группу составили 84 ребенка с врожденными пороками сердца в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст – $7,5 \pm 0,6$ года). Из числа обследованных - 46 (54,8%) были мужского и 38 (45,2%) – женского пола.

Критерии включения в основную группу: возраст; наличие ВПС; наличие информированного согласия родителей (опекунов) и самих детей в возрасте старше 12 лет на участие в исследовании.

Критерии исключения: неполное обследование, в том числе отсутствие обследования матерей; наличие сопутствующих заболеваний, доминирующих в клинической картине и не позволяющих осуществить некоторые компоненты исследования; отказ от участия в исследовании.

В контрольную группу были включены 80 детей без признаков врожденных пороков любых органов и систем, в возрасте от 1 до 14 лет (средний возраст – $7,3 \pm 0,5$ года), в том числе 40 мальчиков (50,0%) и 40 девочек (50,0%). Кроме того, у детей данной группы отсутствовал комплекс признаков, позволяющих установить диагноз ДСТ.

При осуществлении основного объема исследований клинического раздела у наблюдаемых детей анализировали жалобы, анамнез заболевания и жизни, данных объективного осмотра и результаты лабораторно-инструментальных исследований.

На каждого ребенка заполнялась анкета и индивидуальная карта, которая включала данные анамнеза жизни, заболевания, фенотипические признаки, антропометрические показатели, данные лабораторного и инструментального исследования.

Наличие сопутствующей патологии выявляли с помощью консультаций узких специалистов (офтальмолог, оториноларинголог, ортопед, невропатолог).

Диагностика ВПС и ДСТ основывалась на выявлении внешних (при клиническом осмотре) и висцеральных (по данным инструментальных методов исследования) фенотипических признаков. Выявленные фенотипические признаки интерпретировали в соответствии с критериями рекомендаций, разработанных комитетом экспертов педиатрической группы «ДСТ» при Российском научном обществе терапевтов.

Осуществлялась балльная оценка внешних признаков системного вовлечения ДСТ у детей (скрининг-алгоритм, 1 этап диагностики) в соответствии с рекомендациями, согласно которым главными фенотипическими признаками ДСТ считали плоскостопие, арахнодактилию, аномалии ушных раковин,

гипермобильность суставов, сколиоз, деформации грудной клетки и позвоночника [3].

Балльная оценка висцеральных признаков системного вовлечения ДСТ у детей (2 этап диагностики) включала выявление: пролапса митрального клапана, дополнительных хорд левого желудочка, патологии органов зрения, нефроптоза, дискинезии желчевыводящих путей на фоне аномалии развития желчного пузыря, мегаколон и долихосигму.

Для статистического анализа таблиц сопряженности использовали двусторонний точный критерий Фишера и критерий χ^2 .

При проведении статистического анализа критический уровень значимости α принимался равным 0,05.

Результаты исследования. Частота фенотипических признаков ДСТ в группах обследованных – детей с ВПС, ДСТ и популяционной группы сравнения – представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Фенотипические признаки ДСТ в сравниваемых группах.

Признак	Дети с ВПС, n=84		Контрольная группа, n=80		χ^2/p
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Астеническое телосложение	72	85,7	17	21,3	68,61 0,001
Деформации грудной клетки	31	36,9	0	0,0	- 0,001
Арахнодактилия	19	22,6	1	1,3	- 0,001
Долихостеномелия	12	14,3	5	6,3	2,84 0,12
Сколиоз/ сколиотическая осанка	25	29,8	6	7,5	13,24 <0,007
Гипермобильность суставов	58	69,0	16	20,0	39,81 0,001
Плоскостопие	19	22,6	9	11,3	3,74 0,08
Аномалии ушных раковин	29	34,5	5	6,3	19,93 0,001
Повышенная растяжимость кожи	3	3,6	2	2,5	- 0,25
Экхимозы, петехии, носовые кровотечения	11	13,1	7	8,8	0,79 0,22
Видимая венозная сеть	3	3,6	3	3,8	- 0,43

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5	6
Изменения прикуса	22	26,2	14	17,5	1,81
Готическое небо	6	7,1	0	0,0	- 0,04
Мышечная гипотония	15	17,9	0	0,0	- 0,008
<i>Примечание</i> – при отсутствии указания величины критерия χ^2 использован точный критерий Фишера					

Как и следовало ожидать, наиболее низкой по всем выявленным феном она оказалась в контрольной группе. Однако по некоторым признакам частота была довольно высокой даже в данной группе. Так, в 20% случаев отмечалась гипермобильность суставов, в 21,3% - астеническое телосложение, в 17,5% - нарушения прикуса.

Астеническое телосложение определялось в группе с ВПС значимо чаще, чем в контрольной группе (в 4,0 раза). Деформации грудной клетки были выявлены только у детей основной группы. Аналогичные по направлению различия оказались по частоте арахнодактилии (17,4 раза).

Значительно чаще в группе детей с ВПР наблюдались сколиозы (различия в 4,0 раза), аномалии ушных раковин (5,5 раза), гипермобильность суставов (3,5 раза).

Менее значительные различия отмечались по частоте плоскостопия (2,0 раза), повышенной растяжимости кожи (1,4 раза), долихостеномелии (2,3 раза), признаков повышенной кровоточивости (1,5 раза). Степени статистической значимости достигало превышение частоты почти по всем параметрам в группе ВПР над контролем.

В таблице 2 представлены данные, полученные при проведении ЭКГ и ЭхоКГ у детей обследованных групп.

Анализ инструментальных морфофункциональных показателей состояния сердца свидетельствует о наличии большого числа нарушений, сопутствующих или являющихся следствием порока сердца или ДСТ.

В частности, весьма частым признаком оказались нарушения автоматизма, в подавляющем случае в виде экстрасистолии. У детей с ВПС они имелись в 86,9% случаев.

Имелись значимые различия по данному показателю с контрольной группой (в 17,4 раза).

Следует отметить, что у детей с ВПС экстрасистолия чаще, чем при ДСТ, имела характер желудочковой и/или частой, полиморфной, политопной, что представляет прогностически неблагоприятные варианты. Нарушения проводимости проявлялись практически во всех случаях внутрижелудочковыми блокадами, чаще – неполной блокадой правой ножки пучка Гиса. Их количество было значимо более высоким у детей с ВПС (в 18,8 раза).

Отклонение ЭОС было характерно для детей с ВПС и ДСТ, чаще имелось при наличии ВПС, приводящих к гипертрофии левого желудочка. Совокупность признаков гипертрофии миокарда наблюдалась в 10,8 раз чаще при наличии ВПС.

Функциональные признаки перегрузки желудочков имелись на момент обследования в 60,7% случаев у детей с ВПС. Различия последних групп со здоровыми имело статистическую значимость (в 4,9 раза).

Наиболее известные признаки ДСТ со стороны сердца – пролапс митрального клапана, дополнительные хорды и трабекулы левого желудочка также существенно чаще встречались у детей с ВПС. Различия между группами составили 6,6, 7,6 и 3,5 раза соответственно и были значимыми.

Такие нарушения, как открытое овальное окно, функционально узкая аорта, дилатация ствола легочной артерии и аневризмы межпредсердной перегородки были выявлены только у детей основной группы, причем различия во всех случаях были статистически значимыми.

Таблица 2.

Результаты инструментального исследования сердца у детей обследованных групп.

Нарушения по данным ЭКГ/ЭХОКГ	Дети с ВПС, n=84		Контрольная группа, n=80		$\chi^2/$ P1-3
	абс.	%	абс.	%	
Нарушения автоматизма	73	86,9	4	5,0	110,3 0,001
Нарушения проводимости (внутрижелудочковые блокады)	60	71,4	3	3,8	79,33 0,001
Отклонение электрической оси сердца	34	40,4	7	8,8	22,00 0,007
Признаки гипертрофии миокарда	68	80,9	6	7,5	82,28 0,001
Признаки перегрузки желудочков	51	60,7	10	12,5	40,78 0,001
Пролапс митрального клапана	49	58,3	7	8,8	44,80 0,001
Открытое овальное окно	44	52,3	0	0,0	- 0,001
Дополнительная хорда	48	57,1	6	7,5	45,72 0,001
Функционально узкая аорта	9	10,7	0	0,0	- 0,03
Дополнительные трабекулы	51	60,7	14	17,5	31,98 0,001
Аневризмы межпредсердной перегородки	24	28,5	0	0,0	- 0,003
Дилатация ствола легочной артерии	14	16,6	0	0,0	- 0,006

Примечание – при отсутствии указания критерия χ^2 использован точный критерий Фишера

Таким образом, инструментальные исследования сердца показали весьма высокую частоту признаков дисплазии соединительной ткани у детей с ВПС, значительно превышающую уровень контрольной группы. Это подчеркивает единство базисных механизмов развития поражения сердца у детей с его пороками и недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

В таблице 3 представлена совокупная балльная оценка комплекса признаков ДСТ в сравниваемых группах, включая контрольную.

Дети с ДСТ имели только 2-3 степень данной патологии по сумме баллов, т.к. при отсутствии других заболеваний определение 1 степени может считаться вариантом нормы [4].

Среди обследованных с ВПС не было ни одного без признаков ДСТ. Только у 10 детей

(11,9%) была определена 1 степень. Выраженность внешних и висцеральных признаков ДСТ в группе детей с ВПС соответствовала 3 степени даже в большем числе случаев, чем в группе сравнения, хотя различия не были статистически значимыми. Была зарегистрирована значимость различий только по числу детей со 2 степенью ДСТ, которая наблюдалась чаще в соответствующей группе ($p < 0,05$).

Таким образом, нами было выявлено, что недифференцированная ДСТ является практически неизбежным сопутствующим синдромом у детей с ВПС, наблюдаясь в 88,1% случаев. Число и выраженность симптомов ДСТ при ВПС оказались весьма высокими, что требует учета данной патологии при оценке тяжести состояния детей соответствующей группы и определении тактики лечения.

Таблица 3.

Балльная оценка внешних и висцеральных признаков ДСТ у детей обследованных групп.

Степень	Дети с ВПС, n=84		Контрольная группа, n=80		χ ² /p
	абс.	%	абс.	%	
1 (12-20 баллов)	10	11,9	7	8,8	0,44 0,35
2 (21-30 баллов)	23	27,4	0	0	- 0,003
3 (более 30 баллов)	51	60,7	0	0	- 0,001

Примечание – при отсутствии указания критерия χ² использован точный критерий Фишера

Мы также проанализировали степень выраженности ДСТ у детей с различными ВПС (таблица 4).

Наиболее тяжелые поражения соединительной ткани (III степень) чаще были выявлены при тетраде Фалло, стенозе легочной артерии, бicuspidальном аортальном клапане, коарктации аорты, транспозиции

магистральных сосудов, наличии дефекта МЖП. Менее выраженные нарушения были характерны для ДМПП, открытого овального окна с гемодинамическими нарушениями, сочетанного аортального порока. Имеющиеся в единичных случаях аномалии также характеризовались наиболее выраженными признаками ДСТ.

Таблица 4.

Распределение степени выраженности ДСТ в зависимости от вида ВПС.

Вид ВПС	Степень ДСТ					
	1 (12-20 баллов)		2 (21-30 баллов)		3 (более 30 баллов)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Дефект межпредсердной перегородки, n=18	4	22,2	7	38,9	7	38,9
Дефект межжелудочковой перегородки, n=16	1	6,3	3	18,8	12	75,0
Тетрада Фалло, n=9	1	11,1	1	11,1	7	77,8
Открытый аортальный проток, n=8	1	12,5	3	37,5	4	50,0
Транспозиция магистральных сосудов, n=8	0	0,0	2	25,0	6	75,0
Открытое овальное окно с межпредсердным током крови (дети старше 10 лет), n=6	2	33,3	2	33,3	2	33,3
Клапанный стеноз легочной артерии, n=5	0	0,0	1	20,0	4	80,0
Бicuspidальный аортальный клапан, n=4	0	0,0	1	25,0	3	75,0
Коарктация аорты, n=4	0	0,0	1	25,0	3	75,0
Сочетанный аортальный порок, n=4	1	25,0	2	50,0	1	25,0
Единственный желудочек сердца, n=1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Аномалия Тауссиг-Бинга, n=1	0	0,0	0	0,0	1	100,0
Всего	10		23		51	

Заключение

Таким образом, частота сочетаний ВПР и ДСТ в исследованной группе оказалась весьма высокой. Статистически значимое превышение было зарегистрировано практически по каждому из исследованных признаков. Это может быть связано с общностью патогенетических механизмов развития рассматриваемой патологии. В частности, известно, что развитие сердца связано, в первую очередь, с формированием его соединительнотканых структур [8].

В результатах ряда исследований, посвященных проблеме ВПС, содержатся сведения о наличии у лиц с данной патологией конкретных нарушений функционирования ферментных и регуляторных систем, ассоциированных с их развитием. Например, имеются данные об изменениях тонких механизмов образования фибриновых структур [13]. Дисрегуляция клеточной пролиферации также играет важную роль в развитии ВПС [19].

В основе данных нарушений лежат генетические изменения, являющиеся в настоящее время предметом активных исследований [7,9,22,23].

С другой стороны, о наличии аналогичных изменений в перинатальном периоде и у детей первых лет жизни сообщают авторы, исследовавшие механизмы развития ДСТ [6,18]. Соответственно, повышение частоты сочетаний ВПС и ДСТ, по нашему мнению, детерминируется общностью их патогенеза в перинатальном периоде.

К сожалению, возможности коррекции перинатальных нарушений остаются до настоящего времени главным образом теоретическими [12].

Поэтому детей с сочетанием ВПС и ДСТ надлежит, по нашему мнению, относить к группе наиболее высокого риска развития осложнений и инвалидизации, соответственно осуществлять в полном объеме все необходимые мероприятия по лечению как ВПС, так и использовать разработанные подходы к коррекции патогенетических механизмов прогрессирования ДСТ в постнатальном периоде.

Литература:

1. Бубнова Н.И., Жакота Д.А., Каск Л.Н. и соавт. Кардиопатии у детей // Архив патологии. 2010. Т.72,6. С.11-16.
2. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. СПб.: Элби, 2009. 714 с.
3. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани // Здоровье ребенка. 2010. № 5 (26). С.131-135.
4. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и соавт. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение // Лечащий врач. 2008. № 2. С.22–28.
5. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е. Особенности течения заболеваний у детей с дисплазией соединительной ткани. Иваново, 2010. 140 с.
6. Asimaki A., Protonotarios A., James C.A. et al. Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells // Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016. Vol.9(2). С.36-88.
7. Azhar M., Ware S.M. Genetic and Developmental Basis of Cardiovascular Malformations // Clin Perinatol. 2016. Vol.43(1). P.39-53.
8. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsén T., Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // Int J Epidemiol. 2002. Vol.31(6). P.1235-1239.
9. Budde B.S., Mizumoto S., Kogawa R. et al. Skeletal dysplasia in a consanguineous clan from the island of Nias/Indonesia is caused by a novel mutation in B3GAT3 // Hum Genet. 2015. Vol.134(7). P.691-704.
10. Chaabane S., Bérard A. Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens // Curr Drug Saf. 2013. Vol.8(2). – P.128-140.
11. Cui Y., Zhao H., Liu Z. et al. A systematic review of genetic skeletal disorders reported in Chinese biomedical journals between 1978 and 2012 // Orphanet J Rare Dis. 2012. Vol.22;7.P.55.
12. Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II // J Am CollCardiol. 2016. - Jul 1. pii: S0735-1097(16)33354-X.
13. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles

of 10-12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies // *Biochem J.* 2016. Vol.473(7). P.827-838.

14. Nandi D., Rossano J.W. Epidemiology and cost of heart failure in children // *Cardiol Young.* 2015. Vol.25(8). P.1460-1468.

15. Osovskaya N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O. Structural heart anomalies // *Georgian Med News.* 2016. Vol. 255. P. 66-77.

16. Pasquali S.K., Jacobs J.P., Farber G.K. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group: An Integrated Network for Congenital Heart Disease Research // *Circulation.* 2016. Vol.133 14). P.1410-1418.

17. Pereira Albino J. Congenital vascular malformations: epidemiology, classification and therapeutic basis // *Rev Port Cir CardioracVasc.* 2010. Vol. 17(1). P.61-66.

18. Potter C.A., Armstrong-Wells J., Fullerton H.J. et al. Neonatal giant pialarteriovenous malformation: genesis or rapid enlargement in the third trimester // *J Neurointerv Surg.* 2009. Vol.1(2). P.151-153.

19. Sato H., Shiraishi I., Takamatsu T., Hamaoka K. Detection of TUNEL-positive cardiomyocytes and c-kit-positive progenitor cells in children with congenital heart disease // *J Mol Cell Cardiol.* 2007. Vol.43(3). P.254-261.

20. Seckeler M.D., Thomas I.D., Andrews J., Joiner K., Klewer S.E. A review of the economics of adult congenital heart disease // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016. Vol.16(1). P.85-96.

21. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature // *Vasc Med.* 2016. Vol.21(4). P.376-381.

22. Weiss K., Applegate C., Wang T., Batista D.A. Familial TAB2 microdeletion and congenital heart defects including unusual valve dysplasia and tetralogy of Fallot // *Am J Med Genet A.* 2015. Vol.167A(11). P.2702-2706.

23. Zhu X., Wang Y., Zhao G. et al. Phenotypic and genetic analysis of a child with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome and tetralogy of Fallot // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015. Vol.32(5). P.670-673.

References:

1. Bubnova N.I., Zhakota D.A., Kask L.N. et al. *Kardiopatii u detei [Cardiopathies in children]. Arkhiv patologii [Archive of pathology].* 2010, 6, pp.11-16 [in Russian].

2. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noi tkani [Connective tissue dysplasia]. – Sant-Peterburg: Elby, 2009, 714 p. [in Russian].*

3. Nesterenko Z.V. *Klassifikatsionnye kontseptsii displazii soedinitel'noi tkani [Classification conceptions of connective tissue dysplasia]. Zdorov'e rebenka [Child health].* 2010, 5(26), P.131-135. [in Russian].

4. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. *Displaziya soedinitel'noi tkani: osnovnye klinicheskie sindromy, formulirovka diagnoza, lechenie [Connective tissue dysplasia: basic clinical syndromes, diagnosis and treatment]. Lechashchii vrach [Treating doctor].* 2008, 2, P.22-28. [in Russian].

5. Chemodanov V.V., Krasnova E.E. *Osobennosti techeniya zabolevanii u detei s displaziei soedinitel'noi tkani [Features of diseases course in children with connective tissue dysplasia]. Ivanovo, 2010, 140 p. [in Russian].*

6. Asimaki A., Protonotarios A., James C.A. et al. *Characterizing the Molecular Pathology of Arrhythmogenic Cardiomyopathy in Patient Buccal Mucosa Cells. Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016, 2.P.36-88.

7. Azhar M., Ware S.M. *Genetic and Developmental Basis of Cardiovascular Malformations. Clin Perinatol,* 2016, Vol.43(1), P.39-53.

8. Barker D.J., Eriksson J.G., Forsén T., Osmond C. *Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. Int J Epidemiol.* 2002, Vol.31(6), P.1235-1239.

9. Budde B.S., Mizumoto S., Kogawa R. et al. *Skeletal dysplasia in a consanguineous clan from the island of Nias / Indonesia is caused by a novel mutation in B3GAT3. Hum Genet.* 2015, Vol.134(7). P.691-704.

10. Chaabane S., Bérard A. *Epidemiology of major congenital malformations with specific focus on teratogens. Curr Drug Saf.* 2013. Vol.8(2), P.128-140.

11. Cui Y., Zhao H., Liu Z. et al. *A systematic review of genetic skeletal disorders reported in Chinese biomedical journals between 1978 and 2012. Orphanet J Rare Dis.* 2012, Vol.22;7, P.55.

12. Elkayam U., Goland S., Pieper P.G., Silverside C.K. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *J Am Coll Cardiol.* 2016, Jul 1, pii: S0735-1097(16)33354-X.
13. Jensen S.A., Handford P.A. New insights into the structure, assembly and biological roles of 10-12 nm connective tissue microfibrils from fibrillin-1 studies. *Biochem J.* 2016, Vol.473(7), P.827-838.
14. Nandi D., Rossano J.W. Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young.* 2015, Vol.25(8), P.1460-1468.
15. Osovskaya N., Kuzminova N., Ovcharuk M., Serhiychuk O. Structural heart anomalies. *Georgian Med News.* 2016, Vol.255, P.66-77.
16. Pasquali S.K., Jacobs J.P., Farber G.K. et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group: An Integrated Network for Congenital Heart Disease Research. *Circulation.* 2016, Vol.133(14), P.1410-1418.
17. Pereira Albino J. Congenital vascular malformations: epidemiology, classification and therapeutic basis. *Rev Port Cir CardioracVasc.* 2010, Vol.17(1), P.61-66.
18. Potter C.A., Armstrong-Wells J., Fullerton H.J. et al. Neonatal giant pialarteriovenous malformation: genesis or rapid enlargement in the third trimester. *J Neurointerv Surg.* 2009, Vol.1(2), P.151-153.
19. Sato H., Shiraishi I., Takamatsu T., Hamaoka K. Detection of TUNEL-positive cardiomyocytes and c-kit-positive progenitor cells in children with congenital heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 2007, Vol.43(3), P.254-261.
20. Seckeler M.D., Thomas I.D., Andrews J., Joiner K., Klewer S.E. A review of the economics of adult congenital heart disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016, Vol.16(1), P.85-96.
21. Shivapour D.M., Erwin P., Kim E.Sh. Epidemiology of fibromuscular dysplasia: A review of the literature. *Vasc Med.* 2016, Vol. 21 (4), P.376-381.
22. Weiss K., Applegate C., Wang T., Batista D.A. Familial TAB2 microdeletion and congenital heart defects including unusual valve dysplasia and tetralogy of Fallot. *Am J Med Genet A.* 2015, Vol.167A (11), P.2702-2706.
23. Zhu X., Wang Y., Zhao G. et al. Phenotypic and genetic analysis of a child with blepharophimosis, ptosis, epicanthus inverses syndrome and tetralogy of Fallot. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015, Vol.32(5), P.670-673.

Контактная информация:

Мадиева Мадина Рашидовна – доктор медицинских наук, Кафедра онкологии и визуальной диагностики Государственного медицинского университета города Семей, г. Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: 071412, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Карменова 61-3.

E-mail: m.madiyeva@mail.ru

Телефон: 87085244745

Получена: 29 августа 2016 / Принята: 3 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 614.2-614.47 (574.41)

ОТНОШЕНИЕ РОДИТЕЛЕЙ К ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКЕ В ГОРОДЕ СЕМЕЙ: ОДНОМОМЕНТНОЕ ПОПЕРЕЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Асель Ж. Байбусинова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>

Акмарал К. Мусаханова², <http://orcid.org/0000-0002-0399-5045>

Гульнар М. Шалгумбаева¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра интернатуры по общей врачебной практике, постдипломного и дополнительного образования, г. Семей, Казахстан;

² Медицинское представительство ТОО "Medconsults", г. Астана, Казахстан.

Резюме

Введение. На сегодняшний день не вызывает сомнения эффективность иммунопрофилактики, которая доказана многолетней мировой практикой.

Целью исследования было изучение отношение родителей к проведению вакцинации среди населения г.Семей.

Методы исследования. Основные вопросы анкеты были разработаны на основе данных международных исследований. Ответы в анкете были разделены на ранги: совершенно согласны, скорее согласны, не имею четкого мнения, скорее не согласны и совершенно не согласны. Для описания качественных данных использовались частоты и доли в процентах. Для проверки гипотезы о значимости различий между частотами использовался хи-квадрат (χ^2) Пирсона.

Результаты. Данное исследования показало, что некоторые родители очень настороженно относятся к проведению вакцинации, так, на вопрос: «Дети получают больше прививок, чем это необходимо» 50,5% (n=598) респондентов ответили, что не имеют четкого мнения. 10,4% (n=123) опрошенных обеспокоены тем, что иммунная система детей может быть ослаблена большим количеством прививок. Сомневаются в том, что вакцинация является одной из самых безопасных форм медицинской помощи 20,0% (n=237) респондентов. 10,1% (n=120) родителей считают лучше переболеть инфекцией и выработать естественный иммунитет, чем получить вакцину. Не имеют четкого мнения по отношению того, нуждаются ли здоровые дети в иммунизации 29,0% (n=343) опрошенных. 7,1% (n=84) респондентов считают, что прививки приносят больше вреда, чем пользы. Лишь 61,9% (n=733) респондентов согласны с тем, что иммунизация необходима для защиты детей от заболевания.

Выводы. Наше исследование показало низкую информированность населения о вакцинации. Родители детей, подлежащих иммунизации имеют весьма смутное представление о том, как работает иммунитет, какие вакцины сегодня используются, каковы реальные, а каковы мнимые угрозы при вакцинации, поэтому необходимо повышать информированность населения не только на уровне ПМСП, но и используя доступные средства массовой информации.

Ключевые слова: вакцинация, барьеры, родители, дети.

Summary

**PARENTS' ATTITUDES TO VACCINATION IN SEMEY CITY:
A CROSS-SECTIONAL STUDY****Assel J. Baibussinova**¹, orcid.org/0000-0002-0399-5045**Akmaral K. Mussakhanova**², orcid.org/0000-0002-0399-5045**Gulnar M. Shalgumbayeva**¹, orcid.org/0000-0003-3310-4490

¹ Semey State medical university,
Department internship on general practice postgraduate and further education,
Semey city, Kazakhstan

² Medical agency "Medconsults", Astana c., Kazakhstan

Background: The effectiveness of the immunization is proved by international investigations but now many doubts and suspicions of parents toward vaccination exist.

Objectives: To study the attitude of the parents toward vaccination among the population of Semey city.

Methods: the main points of the questionnaire have been developed according to international research data. Answers of the questionnaire were divided into grades: totally agree, rather agree, I have no clear opinion rather disagree, and completely disagree. The frequency and percentages are used to for description of parameters. Chi-square tests used for between-group comparisons.

Results. This investigation discovered that many parents are very wary of vaccination. To the question: "The children get more immunizations than necessary» 50,5% (n = 598) of respondents said they did not have a clear opinion. 10,4% (n=123) of those surveyed are concerned that the child's immune system can be weakened by a large number of vaccinations. 20,0% (n=237) respondents doubted that vaccination is more safety medical care. 10,1% (n=120) of parents think that it would be better if child get ill the natural infection then receive vaccination. 29,0% (n=343) of respondents did not have clear thought if it is necessary to vaccinated healthy children. 7,1% (n=84) of respondents believe that vaccinations do more harm than favor. Only 61,9% (n = 733) of respondents agree that immunization is needed to protect children from disease.

Conclusions. Our study showed a low awareness of population toward the vaccination. Parents have uncertain idea about vaccination, what kind of vaccines is used now, what is the real and imaginary threat of vaccination. And therefor it is necessary to increase awareness toward vaccination not only in the primary health care, but also using available media.

Keywords: vaccination, barriers, parents, children.

Түйін

**СЕМЕЙ ҚАЛАСЫНЫҢ АТА-АНАЛАРДЫҢ
ВАКЦИНАЦИЯЛАУҒА КӨЗҚАРАСЫ:
БІР МЕЗГІЛДЕ КӨЛДЕНЕҢ ЗЕРТТЕУ****Асель Ж. Байбусинова**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3447-6245>**Акмарал К. Мусаханова**², <http://orcid.org/0000-0002-0399-5045>**Гульнар М. Шалгумбаева**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3310-4490>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті,
Жалпы дәрігерлік тәжірибе бойынша интернатура, дипломнан кейінгі және
қосымша білім беру кафедрасы, Семей қ., Қазақстан;

² Медициналық кеңсе ЖШС "Medconsults", Астана қ., Қазақстан.

Кіріспе: Қазіргі заманда иммунопрофилактиканың тиімділігі көпжылдық әлемдік тәжірибиемен дәлелденген.

Біздің зерттеу жұмысымыздың **мақсаты** Семей қ. ата-аналардың вакцинация өткізуге көзқарастарын зерттеу.

Зерттеу әдістері. Сауалнаманың негізгі сұрақтары халықаралық зерттеулер негізінде әзірленді. Сауалнаманың жауаптары келесі дәрежелерге бөлінді: толық келісу, ықтимал келісу, анық пікірі жоқ, ықтимал келіспеу және мүлдем келіспеу.

Сапалы деректерді сипаттау үшін жиілігі мен проценттер пайдаланылды. Жиіліктердің арасындағы айырмашылықтардың маңыздылығы туралы гипотезаны тексеру үшін Пирсон хи-квадрат (χ^2) пайдаланылған.

Нәтижелер. Бул зерттеу кейбір ата-аналардың вакцинация өткізуге сақ екенін көрсетті, «Балалар қажетті вакцинация түрлерінен артық алады» деген сұраққа 50,5% (n=598) , анық пікірім жоқ деп жауап берді. 10,4% (n=123) көп вакцина салғаннан баланың иммунитеті төмендейтінің ойымдайтынын айтты. 20,0% (n=237) вакциналау ең қауіпсіз жұқпалы аурудан сақтайтын медициналық көмек екеніне күмәнданды. 10,1% (n=120) ата-аналар пікірінше вакцина енгізуіне қарағанда бала жұқпалы аурумен ауырып табиғи иммунитет әзірлеу дұрыс екенін санайды. 29,0% (n=343) ата-аналар дені сау балалар арасында иммунизация жүргізу қажеттілігі туралы анық пікірі жоқ. 7,1% (n=84) сауалнамаға жауап бергендер егу пайдасына қарағанда зияны көп деп санайды. 61,9% (n=733) сауалнамаға жауап бергендер балаларға иммунизация жүргізу аурулардан қорғау үшін қажет деп есептейді.

Қорытынды. Біздің зерттеу вакцинация туралы халықтың төмен хабардар болу деңгейін көрсетті. Иммунодауға жататын балалардың ата-аналары иммунитеттің қалай жұмыс істейтінің, қандай вакциналар пайдаланатыны, вакцинация кезіндегі нақты және нақты емес қатерлер бары жайлы толық өтілмейді. Сондықтан халықтың ақпараттандыруды арттыру үшін бастапқы медициналық-санитарлық көмек деңгейінде ғана емес, бұқаралық ақпарат құралдарын қолдану қажет.

Түйінді сөздер: вакцинация, кедергілер, ата-аналар, балалар.

Библиографическая ссылка:

Байбусинова А. Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. Отношение родителей к вакцинопрофилактике в городе Семей: одномоментное поперечное исследование // Наука и Здоровье. 2016. № 5. С. 111-120.

Baibussinova A.Zh., Mussakhanova A.K., Shalgumbayeva G.M. Parents' attitudes to vaccination in Semei city: a cross-sectional study. *Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare].* 2016, 5, pp. 111-120.

Байбусинова А.Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. Семей қаласының ата-аналардың вакцинациялауға көзқарасы: бір мезгілде көлденең зерттеу // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 111-120.

Введение. На сегодняшний день не вызывает сомнения эффективность иммунопрофилактики, которая доказана многолетней мировой практикой [5, 8]. Накопленные данные убедительно свидетельствуют о том, что риск неблагоприятных реакций на введение современных вакцин несоизмеримо ниже, чем при возникновении соответствующей инфекции [11]. После определенного периода «благополучия» наблюдается увеличение заболеваемости многими хорошо и давно

известными инфекционными болезнями. Причиной «возвращения» многих болезней следует считать неблагоприятное влияние комплекса социально-экономических и экологических факторов. В частности, применительно к Казахстану можно говорить о наличии неоправданно большого числа противопоказаний для вакцинации детей, необоснованных отказов и отводов от прививок, широкой кампании в прессе против вакцинации, массовом использовании препаратов с уменьшенным содержанием

антигенов, несоблюдении «холодовой цепи». Все это привело к формированию низкой иммунной прослойки населения и росту заболеваемости рядом инфекционных болезней, управляемыми средствами иммунопрофилактики. В последнее время наблюдались вспышки кори, коклюша, эпидемического паротита. Такое неблагоприятное положение нельзя объяснить только социальными переменами последних лет - «прослойка» невакцинированных детей формировалась в течение последних двух десятилетий [6].

Благодаря массовой вакцинации заболеваемость опасными детскими инфекциями снизилась во много раз: дети в 100 раз реже болеют дифтерией, в 135 раз – гепатитом, в 25 раз – коклюшем. Вспышки детских инфекционных заболеваний возникают, когда вакцинация прекращается или много людей отказывается от прививок.

В феврале 2015 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с обеспокоенностью сообщила, что среди детей участились случаи заболевания корью. [4] В 2014 году и в начале 2015 года в 7 странах Европы и Средней Азии зарегистрировано 22 149 случаев заболеваний корью: 7477 из них выявлены в Кыргызстане, 3347 – в России, 3391 – в Грузии, 1674 – в Италии, 583 – в Германии и 573 – в Казахстане. Чаще всего болели подростки 15–19 лет. Эксперты уверены, что к росту числа заболеваемости корью привело снижение охвата детей вакцинацией.

По правилам, прививку от кори ставят два раза: первую в 12-15 месяцев от рождения, вторую в 6-7 лет. [Постановление Правительства Республики Казахстан от 30 декабря 2009 года № 2295 Об утверждении перечня заболеваний, против которых проводятся профилактические прививки, Правил их проведения и групп населения, подлежащих плановым прививкам (с изменениями и дополнениями по состоянию на 12.02.2013 г.) Для подростков и молодых людей, которым сейчас 15-20 лет, время прививок пришлось на сложный исторический период - становление Казахстана как суверенного государства после развала СССР. Возможно, поэтому они не получили

одну из прививок или обе, или же вакцина оказалась некачественной. В результате иммунитет у них не выработался или ослаб к настоящему моменту. Поэтому по рекомендации ВОЗ в феврале 2015 года Министерство здравоохранения и социального развития РК (МЗСР РК) начало кампанию по вакцинации подростков против кори.

Однако в прессе появились заметки об осложнениях после этих прививок и даже об одном смертельном случае. Из-за многочисленных сообщений о побочных эффектах от вакцины кампанию остановили и начали расследование. Санитарно-эпидемиологическая служба совместно с МЗСР РК и ВОЗ исследовали 399 жалоб на негативные эффекты после прививки. Оказалось, что в 80 % случаев в появлении побочных эффектов были виноваты психозомоциональные реакции [7].

Также в последнее время наблюдается озабоченность родителей по поводу безопасности вакцин и необходимости вакцинации. Озабоченность безопасностью вакцин обусловлена увеличением количества вакцин в Национальном календаре прививок, а также распространения противоречивой информации и дезинформации в интернете и других источниках [12].

Целью нашего исследования было изучение отношения родителей к проведению вакцинации среди населения города Семей. Подобные исследования проводились во многих зарубежных странах [9].

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования – одномоментное поперечное исследование [2, 3].

Основные вопросы анкеты были разработаны на основе данных международных исследований [10]. Анкета включает 36 вопросов и состоит из 3 частей: общая часть – указан возраст родителя, национальность, профессия, возраст ребенка; основная часть – указано отношение родителя к проведению вакцинации, согласие на вакцинацию, причины согласия или отказа от вакцинации, заключительная часть - удовлетворенность качеством вакцинации, вопросы по удовлетворенности и наличию барьеров к получению услуги вакцинации.

Анкетированию подлежат родители детей, посетивших прививочный кабинет СВА для получения вакцины по Национальному календарю прививок, а также родители детей, посещающих детские сады города Семей. Период исследования - 7 апреля 2015 года по 31 мая 2015 г.

Критериями включения явились условно-здоровые дети в возрасте до 3 лет.

Критерий исключения: дети старше 3 лет, инвалиды, дети, имеющие психические отклонения. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью статистического пакета программы SPSS 20 ГМУ г. Семей.

Для описания качественных данных использовались частоты и доли в процентах. Для проверки гипотезы о значимости различий между частотами использовался хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Ответы в анкете были разделены на ранги: совершенно согласны, скорее согласны, не имеют четкого мнения, скорее не согласны и совершенно не согласны.

Результаты:

В опросе приняли участие 1184 родителей детей, подлежащих вакцинации. Из них по национальному составу в исследование вошли 68,0% (n=805) казахов, 25,9% (n=307) русских и 6,1% (n=72) другие национальности; по месту проживания 53,8% (n=637) составили городское население, 46,2% (n=547) жители сельских районов. Средний возраст матерей детей был 27,2 лет (95% ДИ:26,92-27,47) CO=4,83, самой молодой маме было 18 лет, самой старшей маме было 42 года. Средний возраст отцов детей был 29,9 лет (95% ДИ:29,57-30,19) CO=5,49, самому молодому отцу было 22 года, самому старшему отцу было 49 лет. Социально-демографическая характеристика группы исследования представлена в таблице №1.

На вопрос «Дети должны быть вакцинированы только против серьезных инфекций» совершенно согласны с этим утверждением 65,0% (n=770) родителей. Скорее согласны с утверждением - 15,03% (n=178) респондентов; не имеют четкого мнения в данном вопросе 13,72% (n=162); скорее не согласны 2,8% (n=33); совершенно

не согласны 3,5% (n=41), ($\chi^2=15,25$, df=5, p=0,009).

На вопрос «Дети получают больше прививок, чем это необходимо»: совершенно согласны с этим утверждением 10,7% (n=127) родителей. Скорее согласны с данным утверждением 14,9% (n=176) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 50,5% (n=598) респондентов. Скорее не согласны, чем согласны 9,3% (n=110) человек. Совершенно не согласны 14,6% (n=173) опрошенных, ($\chi^2=41,07$, df=5, p=0,000).

На утверждение «Я обеспокоен (а) тем, что иммунная система детей может быть ослаблена большим количеством прививок» совершенно согласны с этим утверждением 24,6% (n=291) человек; скорее согласны - 18,6% (n=220) родителей; не имеют четкого мнения в данном вопросе 33,4% (n=395) опрошенных; скорее не согласны 10,4% (n=123) респондентов; и совершенно не согласны 13,1% (n=155) родителей, ($\chi^2=14,3$, df=5, p=0,014).

На утверждение «Я больше доверяю вакцинам, которые давно используются»: совершенно согласны с этим утверждением 55,7% (n=659) респондентов; скорее согласны - 11,7% (n=139) родителей; не имеют четкого мнения в данном вопросе 22,6% (n=267) человек; скорее не согласны 1,7% (n=20) респондентов и совершенно не согласны 8,4% (n=99) опрошенных, ($\chi^2=11,01$, df=5, p=0,051).

На утверждение «Вакцинация является одной из самых безопасных форм медицинской помощи» совершенно согласны с этим утверждением 62,0% (n=734) респондентов, скорее согласны - 14,6% (n=173) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 20,0% (n=237) человек; скорее не согласны 0,3% (n=4) и совершенно не согласны лишь 3,0% (n=36) респондентов, ($\chi^2=1,389$, df=4, p=0,846).

На утверждение «В результате медицинских исследований вакцины становятся все лучше и безопаснее» совершенно согласны с этим утверждением 64,0% (n=758) респондентов; скорее согласны - 12,5% (n=148) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 20,6%

(n=244) родителей; скорее не согласны 1,1% (n=13) опрошенных; совершенно не согласны 1,8% (n=21) человек, ($\chi^2= 11,42$, $df=5$, $p=0,044$).

На утверждение «Вакцины укрепляют иммунную систему» совершенно согласны с этим утверждением 58,7% (n=695) респондентов; скорее согласны – 12,0% (n=142) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 22,1% (n=294) родителей; скорее не согласны 3,3% (n=39) респондентов, и совершенно не согласны 1,2% (n=14) опрошенных, ($\chi^2=11,78$, $df=5$, $p=0,038$).

На утверждение «Лучше переболеть инфекцией и выработать естественный иммунитет, чем получить вакцину» совершенно согласны с этим утверждением

10,1% (n=120) респондентов; скорее согласны – 6,1% (n=72) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 32,3% (n=382) родителей; скорее не согласны 13,9% (n=165) респондентов и совершенно не согласны 37,6% (n=445) опрошенных, ($\chi^2= 9,69$, $df=5$, $p=0,084$).

На утверждение «Здоровые дети не нуждаются в иммунизации» совершенно согласны с этим утверждением 16,0% (n=190) респондентов; скорее согласны – 5,8% (n=69) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 29,0% (n=343) родителей; скорее не согласны 11,1% (n=131) респондентов; совершенно не согласны 38,1% (n=451) человек ($\chi^2= 37,18$, $df=5$, $p=0,000$).

Таблица 1.

Социально-демографическая характеристика группы исследования.

Переменные	Значения
Средний возраст матери	Ср=27,2 (95% ДИ 26,92-27,47) СО=4,832
Национальность	
казахи	68% (805)
русские	25,9% (307)
другие	6,1% (72)
Образование матери	
основное	2,8% (34)
среднее	21,6% (255)
среднее специальное	43,7% (517)
незаконченное высшее	1,4% (16)
высшее	30,5% (360)
Место проживания	
город	54,1% (640)
село	45,9% (544)
Семейное положение	
замужем	93,9% (1112)
в разводе,	2% (24)
вдова	1,4% (16)
не состоит в браке	2,7% (32)
Работает мать	
не работает	62,2% (737)
работает полный рабочий день	34,3% (406)
работает не полный рабочий день	2,1% (25)
учится	1,4% (16)
Материальный доход	
не хватает даже на питание	3,3% (39)
денег достаточно, чтобы купить еду, но не новую одежду	17,4% (206)
денег достаточно на покупку еды и одежды	49,3% (584)
денег достаточно на покупку более дорогих товаров	26,4% (312)
затрудняюсь ответить	3,7% (43)

На утверждение «Прививки приносят больше вреда, чем пользы» совершенно согласны с этим утверждением 3,8% (n=45) респондентов; скорее согласны – 7,1% (n=84) опрошенных; не имеют четкого мнения в данном вопросе 34,2% (n=405) человек; скорее не согласны 13,9% (n=165) респондентов; совершенно не согласны 41,0% (n=485) опрошенных, ($\chi^2= 8,47$, $df=5$, $p=0,132$).

На утверждение «Я против требования обязательной иммунизации детей, так как это противоречит свободе выбора» совершенно согласны с этим утверждением 11,2 % (n=133) респондентов, скорее согласны – 10,6% (n=125) опрошенных, не имеют четкого мнения в данном вопросе 38,3% (n=453) респондентов; скорее не согласны 11,4 % (n=135) человек; совершенно не согласны 28,5% (n=338) опрошенных ($\chi^2= 52,580$, $df=5$, $p=0,000$).

На утверждение «Я против требования обязательной иммунизации, так как родители лучше знают, что для их детей будет лучше» совершенно согласны с этим утверждением 25,3% (n=300) респондентов, скорее согласны – 9,4% (n=111) человек; не имеют четкого мнения в данном вопросе 24,9% (n=295) опрошенных, скорее не согласны 9,1 % (n=108) респондентов; совершенно не согласны 31,3% (n=370) родителей, ($\chi^2= 35,84$, $df=5$, $p=0,000$).

На утверждение «Иммунизация необходима для защиты детей от заболевания» совершенно согласны с этим утверждением 61,9% (n=733) респондентов, скорее согласны – 14,6 % (n=173) опрошенных, не имеют четкого мнения в данном вопросе 18,0% (n=213) человек, скорее не согласны 4,4% (n=52) опрошенных; совершенно не согласны 1,1% (n=13) родителей, ($\chi^2= 12,33$, $df=5$, $p=0,031$).

На утверждение «Родители имеют право отправить своих детей в школу, даже если дети не вакцинированы» совершенно согласны с этим утверждением 29,1% (n=344) респондентов, скорее согласны – 11,5 % (n=136) родителей; не имеют четкого мнения в данном вопросе 40,5% (n=479) человек, скорее не согласны 5,6% (n=66) опрошенных; совершенно не согласны 13,4% (n=159) респондентов, ($\chi^2= 51,54$, $df=5$, $p=0,000$).

Таким образом, наше исследование показало, что некоторые родители очень настороженно относятся к проведению вакцинации, так, на вопрос: «Дети получают больше прививок, чем это необходимо» 50,5% (n=598) респондентов ответили, что не имеют четкого мнения. 10,4% (n=123) опрошенных обеспокоены тем, что иммунная система детей может быть ослаблена большим количеством прививок. При этом 55,7% (n=659) участников исследования больше доверяю вакцинам, которые используются давно. Сомневаются в том, что вакцинация является одной из самых безопасных форм медицинской помощи 20,0% (n=237) респондентов. 10,1% (n=120) родителей считают лучше переболеть инфекцией и выработать естественный иммунитет, чем получить вакцину. Не имеют четкого мнения по отношению того, нуждаются ли здоровые дети в иммунизации 29,0% (n=343) опрошенных. 7,1% (n=84) респондентов считают, что прививки приносят больше вреда, чем пользы. Против требований обязательной иммунизации детей, так как это противоречит свободе выбора 10,6% (n=125) человек. Среди опрошенных 31,3% (n=370) родителей против требования обязательной иммунизации, так как родители лучше знают, что для их детей будет лучше. Лишь 61,9% (n=733) респондентов согласны с тем, что иммунизация необходима для защиты детей от заболевания. Не имеют четкого мнения 40,5% (n=479) опрошенных следует ли отправлять своих детей в школу, даже если дети не вакцинированы.

Обсуждение результатов

Многие авторы во всем мире обеспокоены проблемой роста негативного отношения родителей к вакцинации [1, 13, 14, 16].

Проведенное аналогичное исследование в США, которое показало, настороженное отношение родителей к вакцинации детей. 68,6% (n= 190) родителей США обеспокоены безопасностью вакцин и считают, что вакцина может причинить вред. 49,1% (n= 136) считают, что вакцины перегружают иммунную систему. Среди родителей детей освобожденных от вакцинации отмечается низкий уровень доверия в целом к здравоохранению [9]. Систематический обзор

мировой литературы показал, что отношение и знания родителей оказывают большое влияние на количество полученных вакцин ребенком. Из 202 статей, изучающих причины отказа от вакцинации 22% (181) статей обнаружили влияние знаний и отношения к вакцинации родителей [16]. Одно из исследований по охвату иммунизации показало, что одним из основных факторов, влияющих на полноту получения прививок, являлись знания матери о календаре прививок [17]. Недостаточные знания матери и слабая санитарно-просветительная работа с родителями медицинских организации приводит к неполному охвату детей полным объемам вакцин в декретированные сроки, а также отсутствие вакцин в установленные сроки иммунизации [18, 19]. Авторы пришли к выводу, что для улучшения программы иммунизации необходимо улучшить информированность населения, обучить навыкам работы с населением медицинских работников ответственных за вакцинацию, чтобы свести к минимуму упущенные возможности вакцинации детей, а также поощрять родителей детей получающих прививки в декретированные сроки [20, 21].

Выводы. Наше исследование показало низкую информированность населения о вакцинации. Родители детей, подлежащих иммунизации имеют весьма смутное представление о том, как работает иммунитет, какие вакцины сегодня используются, каковы реальные, а каковы мнимые угрозы при вакцинации, поэтому необходимо повышать информированность населения не только на уровне ПМСП, но и используя доступные средства массовой информации.

Литература:

1. Байбусинова А.Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. Отношение, барьеры и проблемы вакцинопрофилактики в современном мире: обзор литературы // Наука и Здоровоохранение. 2016. №3. С. 123-134
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 2. С. 5-18
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Экологические (корреляцион-ные) исследования в здравоохранении // Наука и Здоровоохранение. 2015. № 5. С. 5-18
4. Еженедельный эпидемиологический бюллетень №8, 2015, 90, С. 57-68
5. Зверев В.В., Юминова Н.В. Вакцинопрофилактика вирусных инфекций от Э. Дженнера до настоящего времени // Вопросы вирусологии. Приложение 1. 2012, С. 33-43.
6. Молдагасимов А.Г., Асаева О.Н., Калькова А.Т. Обеспечение эпидемиологического надзора за управляемыми капельными инфекциями (корь, краснуха, дифтерия) в г. Алматы // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология №4(46), 2010, С. 62-65.
7. Официальный интернет ресурс Комитета по защите прав потребителей Министерства национальной экономики Республики Казахстан <http://kzpp.gov.kz/rus/presscentr/news/?cid=0&rid=3819> (Новости. 13.04.2016 г.)
8. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2011 (справочник). М.: Из-во Союза педиатров России. 2011, 198 с.
9. Salmon D.A.; Moulton L.H.; Omer S. B.; Patricia deHart M.; Stokley S.; Halsey N. A. Factors Associated With Refusal of Childhood Vaccines Among Parents of School-aged Children A Case-Control - Study // Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159:470-476,
10. Kennedy A., Basket M., Sheedy K. Vaccine Attitudes, Concerns, and Information Sources Reported by Parents of Young Children: Results From the 2009 HealthStyles Survey // Pediatrics 2011;127:S92; originally published online April 18, 2011; DOI: 10.1542/peds.2010-1722N
11. Wiysonge C.S., Uthman O.A., Ndumbe P.M., Hussey G.D. (2012) Individual and Contextual Factors Associated with Low Childhood Immunisation Coverage in Sub-Saharan Africa: A Multilevel Analysis. // PLoS ONE 7(5): e37905. doi:10.1371/journal.pone.0037905
12. Zimmerman R.K., Wolfe R.M., Fox D.E. et al. Vaccine criticism on the world wide web. // J Med Internet Res. 2005;7(2):e17.
13. Wolfe R.M., Sharp L.K., Lipsky M.S. Content and design attributes of antivaccination websites // JAMA. 2002;287(24):3245-3248

14. Qutaiba O., Al-Iela B., Bahari M.B., Al-abbassi M.G., Basher A.Y. Development of a questionnaire on knowledge, attitude and practice about immunization among Iraqi parents // *J Public Health*. 2011. DOI 10.1007/s10389-011-0411-9.

15. Freed G.L., Clark S.J., Butchart A.T., Singer D.C., Davis M.M. Sources and Perceived Credibility of Vaccine-Safety Information for Parents // *Pediatrics* 2011;127:S107–S112

16. Rainey J.J., Watkins M., Ryman T.K., Sandhu P., Bo A., Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: findings from a systematic review of the published literature, 1999-2009 // *Vaccine*. 2011 Oct 26;29(46):8215-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.096. Epub 2011 Sep 3.

17. Etana B., Deressa W. Factors associated with complete immunization coverage in children aged 12-23 months in Ambo Woreda, Central Ethiopia // *BMC Public Health*. 2012 Jul 28;12:566. doi: 10.1186/1471-2458-12-566.

18. Negussie A., Kassahun W., Assegid S., Hagan A.K. Factors associated with incomplete childhood immunization in Arbogona district, southern Ethiopia: a case-control study // *BMC Public Health*. 2016 Jan 12;16:27. doi: 10.1186/s12889-015-2678-1

19. Russo G., Miglietta A., Pezzotti P., Biguioh R.M., Bouting Mayaka G., Sobze M.S., Stefanelli P, Vullo V, Rezza G. Vaccine coverage and determinants of incomplete vaccination in children aged 12-23 months in Dschang, West Region, Cameroon: a cross-sectional survey during a polio outbreak // *BMC Public Health*. 2015 Jul 10;15:630. doi: 10.1186/s12889-015-2000-2.

20. Rainey J.J., Lacapère F., Danovaro-Holliday M.C., Mung K., Magloire R., Kananda G., Cadet J.R., Lee C.E., Chamouillet H., Luman E.T. Vaccination coverage in Haiti: results from the 2009 national survey // *Vaccine*. 2012 Feb 21;30(9):1746-51. doi: 10.1016 / j.vaccine. 2011.12.015. Epub 2012 Jan 3.

References:

1. Baibusinova A.Zh., Musakhanova A.K., Shalgumbaeva G.M. Otnoshenie, bar'ery i problemy vaktsinoprofilaktiki v sovremennom mire: obzor literatury [Knowledge, attitude,

barriers regarding vaccination current situation: review]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №3. pp. 123-134.

2. Grzhibovskii A. M., Ivanov S. V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdavookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 2, pp. 5-18.

3. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Ekologicheskie (korrelyatsionnye) issledovaniya v zdavookhraneni [Ecological (correlation) studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 5, pp. 5-18.

4. Ezhenedel'nyi epidemiologicheskii byulleten' [Weekly Epidemiological Bulletin] №8, 2015, 90, 57-68

5. Zverev V.V., Yuminova N.V. Vaktsinoprofilaktika virusnykh infektsii ot E. Dzhennera do nastoyashchego vremeni [Vaccination from viral infections from E. Jenner until now]. *Voprosy virusologii. Prilozhenie 1* [Virology questions. Supplement 1]. 2012, P. 33–43.

6. Moldagasimov A.G., Asaeva O.N., Kalykova A.T. Obespechenie epidemiologicheskogo nadzora za upravlyaemyi kapel'nymi infektsiyami (kor', krasnukha, difteriya) v g. Almaty [Epidemiological Surveillance for administering respiratory infections (measles, rubella, diphtheria) in Almaty]. *Gigiena, epidemiologiya i immunobiologiya* [Hygiene, Epidemiology and Immunobiology]. 2010, №4(46), P. 62-65.

7. Ofitsial'nyi internet resurs Komiteta po zashchite prav potrebitelei Ministerstva natsional'noi ekonomiki RK <http://kzpp.gov.kz/rus/presscentr/news/?cid=0&rid=3819> (Novosti. 13.04.2016 g.)

8. Tatochenko V. K., Ozeretskovskii N. A., Fedorov A. M. *Immunoprofilaktika-2011 (spravochnik)* [Immunization-2011 (manual)]. M.: Iz-vo Soyuzu pediatrov Rossii [Publishing house of Pediatricians Union]. 2011. 198 p.

9. Daniel A. Salmon; Lawrence H. Moulton; Saad B. Omer; M. Patricia deHart; Shannon Stokley; Neal A. Halsey Factors Associated With Refusal of Childhood Vaccines Among Parents of School-aged Children A Case-Control – Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159:470-476

10. Allison Kennedy, Michelle Basket and Kristine Sheedy Vaccine Attitudes, Concerns, and Information Sources Reported by Parents of Young Children: Results From the 2009. *Health Styles Survey Pediatrics* 2011;127;S92; originally published online April 18, 2011; DOI: 10.1542/peds.2010-1722N
11. Wiysonge C.S, Uthman O.A, Ndumbe P.M, Hussey G.D (2012) Individual and Contextual Factors Associated with Low Childhood Immunisation Coverage in Sub-Saharan Africa: A Multilevel Analysis. *PLoS ONE* 7(5): e37905. doi:10.1371/journal.pone.0037905
12. Zimmerman R.K, Wolfe R.M, Fox D.E, et al. Vaccine criticism on the world wide web. *J Med Internet Res.* 2005;7(2):e17.
13. Wolfe RM, Sharp LK, Lipsky MS. Content and design attributes of antivaccination websites // *JAMA.* 2002;287(24):3245–3248
14. O. Qutaiba B. Al-Iela, Bahari M.B., Alabbassi M.G., Basher A.Y. Development of a questionnaire on knowledge, attitude and practice about immunization among Iraqi parents. *J Public Health.* 2011. DOI 10.1007/s10389-011-0411-9
15. Freed G.L., Clark S.J., Butchart A.T., Singer D.C., Davis M.M. Sources and Perceived Credibility of Vaccine-Safety Information for Parents. *Pediatrics.* 2011;127:S107–S112
16. Rainey J.J., Watkins M, Ryman TK, Sandhu P, Bo A, Banerjee K. Reasons related to non-vaccination and under-vaccination of children in low and middle income countries: findings from a systematic review of the published literature, 1999-2009. *Vaccine.* 2011 Oct 26;29(46):8215-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.08.096. Epub 2011 Sep 3
17. Etana B, Deressa W. Factors associated with complete immunization coverage in children aged 12-23 months in Ambo Woreda, Central Ethiopia. *BMC Public Health.* 2012 Jul 28;12:566. doi: 10.1186/1471-2458-12-566.
18. Negussie A, Kassahun W, Assegid S, Hagan AK. Factors associated with incomplete childhood immunization in Arbegona district, southern Ethiopia: a case-control study. *BMC Public Health.* 2016 Jan 12;16:27. doi: 10.1186/s12889-015-2678-1
19. Russo G, Miglietta A, Pezzotti P, Biguioh RM, Bouting Mayaka G, Sobze MS, Stefanelli P, Vullo V, Rezza G. Vaccine coverage and determinants of incomplete vaccination in children aged 12-23 months in Dschang, West Region, Cameroon: a cross-sectional survey during a polio outbreak. *BMC Public Health.* 2015 Jul 10;15:630. doi: 10.1186/s12889-015-2000-2.
20. Rainey JJ, Lacapère F, Danovaro-Holliday MC, Mung K, Magloire R, Kananda G, Cadet JR, Lee CE, Chamouillet H, Luman ET. Vaccination coverage in Haiti: results from the 2009 national survey. *Vaccine.* 2012 Feb 21;30(9):1746-51. doi: 10.1016 / j.vaccine.2011.12.015. Epub 2012 Jan 3.

Контактная информация:

Байбусинова Асель Жанартасовна – PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Кафедра интернатуры по общей врачебной практике, постдипломного и дополнительного образования.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Привокзальная 2-72.

E-mail: assel_bb@mail.ru

Телефон: 38-05-54, моб.тел. 8 (777) 269-12-13

Получена: 11 сентября 2016 / Принята: 21 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.12-005.8+575

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У ЛИЦ РУССКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ

Альфия О. Аймагамбетова^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Аркадий-Ави Котляр²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Мейрамгуль О. Токбулатова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра интернатуры по терапии, г. Семей, Казахстан.

² Клиника «Каплан», г. Реховот, Израиль.

³ Клиника «Интегративная медицина», г. Ришон Ли Цион, Израиль.

Аннотация

Цель: Данная статья рассматривает изучение частот аллельных вариантов и генотипов цитокинов (TNF- α , IL-10, IL-6) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) у лиц русской национальности.

Материалы и методы: Полиморфизм генов цитокинов исследовали методом рестриктового анализа продуктов амплификации специфических участков генома у 41 (69,5%) мужчин и 18 (30,5%) женщин, русской национальности. Контролем служила группа из 75 практически здоровых лиц (доноры русской национальности). У всех исследовался однонуклеотидный SNP-полиморфизм промоторного региона генов TNF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). Диагноз ИМпСТ устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все больные были разделены на 2 группы, где группу неосложненного течения ИМпСТ составили 34 (57,6%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 25 (42,4%) пациентов с осложненным течением ИМпСТ.

Результаты: В работе показана, ассоциация гомозиготного генотипа минорного типа A/A в позиции G-308A промоторной области гена TNF α с осложненным течением ИМпСТ (OR=6,72, p<0,05). Выявлено, что гомозиготный генотип минорного типа C/C в позиции G-174C промоторной области гена IL-6 также ассоциировал с осложненным течением ИМпСТ (OR=3,25, p<0,05). Согласно нашим данным, не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов полиморфизма G-1082A гена IL-10 в зависимости от течения ИМпСТ. Таким образом, полиморфизмы генов цитокинов можно было бы рассматривать как возможный генетический фактор риска развития осложненного течения ИМпСТ у больных русской национальности (Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан), после дополнительных исследований с существенным увеличением объема выборки

Ключевые слова: инфаркт миокарда, цитокины, полиморфизм генов цитокинов.

Summary

CYTOKINE GENE POLYMORPHISM WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN SUBJECTS OF RUSSIAN NATIONALITY

Alfiya O. Aimagambetova^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Lyudmila K. Karazhanova¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Arkady-Avi Kotlyar²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Meiramgul O. Tokbulatova¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Semey State Medical University, Department of therapy internship, Semey, Kazakhstan;
² Hospital «Kaplan», Rehovot, Israel;
³ Hospital «Integrative medicine», Rishon Le Zion, Israel

Objective: This article considers the study of the frequency of allelic variants and genotypes of cytokines (TNF- α , IL-10, IL-6) in patients of acute myocardial infarction with segment elevation ST (STEMI) in subjects of Russian nationality.

Materials and Methods: The polymorphism of cytokine genes was examined by restriction analysis of specific areas of the genome amplification products in 41 (69.5%) men and 18 (30.5%) women of Russian nationality. Control group was consisted of 75 healthy subjects (donors of Russian nationality). In all subjects were studied single nucleotide polymorphism SNP-gene promoter region TNF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). STEMI diagnosis was for accordance with the classification of the European Society of Cardiology (ESC). All patients were divided into 2 groups, where the group of uncomplicated STEMI amounted to 34 (57.6%) patients who did not have complications, both in hospital period and posthospital period. The second group was consisted of 25 (42.4%) patients with complicated course of STEMI.

Results: In this paper shows, the association of the homozygous genotype minor type A / A in the position of G-308A promoter region of the TNF α gene with complicated STEMI (OR = 6,72, $p < 0.05$). It was revealed that the minor type homozygous genotype C / C position of G-174C promoter region of the gene IL-6 is also associated with complicated STEMI (OR = 3,25, $p < 0.05$). According to our results, there were no significant differences in the frequency of alleles and genotypes of polymorphism G-1082A gene IL-10, depending on the course of STEMI. Thus, polymorphisms of cytokine genes could be considered as a possible genetic risk factor for morbidity in patients with STEMI of Russian nationality (East Kazakhstan region of the Republic of Kazakhstan), after further study, with a significant increase the size of sample.

Keywords: myocardial infarction, cytokines, gene polymorphisms of cytokine.

Түйіндеме

ҰЛТЫ ОРЫС НАУҚАСТАРЫНЫҢ МИОКАРД ИНФАРКТЫ КЕЗІНДЕГІ ЦИТОКИНДЕР ГЕНІНІҢ ПОЛИМОРФИЗМЫ

Альфия Ө. Аймағамбетова ^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Людмила Қ. Қаражанова ¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Аркадий-Ави Котляр ²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Мейрамгүл О. Тоқбулатова ¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Терапия бойынша интернатура кафедрасы, Семей қ., Қазақстан.

² «Каплан» клиникасы, Реховот қ., Израиль.

³ «Интегративная медицина» клиникасы, Ришон Ли Цион қ., Израиль.

Мақсаты: Ұлты орыс науқастарда ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты кезіндегі цитокиндердің (TNF- α , IL-10, IL-6) аллель түрінің және генотиптерінің жиілігін қарайтын мақала болып табылады

Құралдар мен әдістер: Орыс ұлтты 41 (69.5 %) ер адамдармен 18 (30.5 %) әйелдерде цитокиндер полиморфизмын, генінің спецификалық бөліктерінің амплификация өнімдерін, рестриктивті анализ әдісімен зерттедік. Бақылау тобын 75 дені сау адамдар (орыс ұлтты донорлар) құрады. Барлығында гендердің TNF-альфа(G-308A), IL-10(G-1082A), IL-6(G-174C) промоторлы аймақтарының бір нуклеотидты SNP-полиморфизмі зерттелді. ST сегментінің

көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты диагнозы Европалық кардиологтары қоғамының классификациясына сай қойылған. Барлық науқастар 2 топқа бөлінді. Бірінші топты стационарда жатқан кезеңде және стационардан шыққаннан кейін асқынуы жоқ 34(57,6 %) науқас құрады - асқынған ағым, екінші топты жүрек қантамыр жүйесінің әр түрлі асқынқынулары бар 25 (42.4 %) науқас құрады - асқынбаған ағым.

Нәтижелері: Біздің жұмысымызда асқынған ағым тобында (OR=6.72, $p < 0.05$) TNF- α генінің G-308A позициясында, гомозиготты генотиптің минорлы типтегі A/A ассоциациясы көрсетілген. Гомозиготалы генотиптің минорлы C/C түрінің IL-6 генінің G- 174C позициясы (OR=3,25 $p < 0.05$) асқынған ағым тобымен ассоциацияланған. Ал ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфарктының ағымына байланысты аллелдер жиілігі мен IL-10 генінің G-01082A генотиптері арасында анық айырмашылықтар анықталмаған.

Қорытынды: Қосымша зерттеулерден кейін цитокин гендерінің полиморфизмі орыс ұлтты ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфарктымен науқастарының асқынған ағымын (Қазақстан Республикасы Шығыс - Қазақстан облысы) болжауға көмектесетін генетикалық қауіп факторы ретінде қарастыруға болады.

Кілтті сөздер: Миокард инфаркты, цитокиндер, цитокин гендерінің полиморфизмі.

Библиографическая ссылка:

Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Полиморфизм генов цитокинов при инфаркте миокарда у лиц русской национальности // Наука и Здравоохранение. 2016. № 5. С. 121-130.

Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of russian nationality. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 121-130.

Аймагамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Ұлты орыс науқастарының миокард инфаркты кезіндегі цитокиндер генінің полиморфизмы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 121-130

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [14]. Так ежегодно от ССЗ в мире умирают около 17,5 млн. человек, что составляет около 30 % от всех случаев смерти в мире, из них более 7 миллионов человек умирают вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), что составляет 12,8% от всех случаев смерти [14]. Основной причиной смертности являются заболевания сердца, в частности ИБС, основное проявление которой – инфаркт миокарда (ИМ) [11,12,8].

Один из подходов к профилактике ИМ и его осложнений – изучение генов, обуславливающих предрасположенность к заболеванию. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов-кандидатов позволили выявить ряд полиморфизмов, предрасполагающих к развитию острых

коронарных событий [4]. Данные последних исследований указывают на важную роль цитокиновой сети в инициации и прогрессировании атеросклеротического процесса и ИБС. В то же время изучение значимости полиморфизма генов цитокинов в развитии ИМ ограничено немногочисленными работами. Между тем, комбинация результатов генетического тестирования с традиционными факторами риска может значительно повысить их прогностическую ценность в развитии и течении ИМ.

Среди цитокинов основное значение придается интерлейкинам с провоспалительной активностью – интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α). Нарушение метаболизма TNF- α , играет определенную роль в развитии сердечно-сосудистых нарушений [10,13]. TNF- α , один из основных цитокинов воспаления, продуцируется макрофагами миокарда, миоцитами сердца и лимфоцитами и обладает значительной биологической активностью [9].

Гены интерлейкинов обладают чрезвычайно высокой степенью полиморфизма, причем количество участков этого полиморфизма в одном гене может достигать нескольких десятков и располагаться они могут как в кодирующих экзонах, так и в интронах и, что особенно важно, в промоторных регуляторных зонах структуры гена. Учитывая, повышение ИЛ-6, ФНО α у больных перенесших ИМнСТ, свидетельствующие о высокой вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений [1], для исследования выбраны 3 гена-кандидата. Которые, согласно международным базам данных, ассоциируются с ИБС и ИМ: гены провоспалительных цитокинов ИЛ-6, TNF- α и противовоспалительного интерлейкина-10 (IL-10). На основании этих данных был выбран полиморфный маркер (G-1082A) гена IL-10, который расположен в промоторе гена и, возможно, ассоциирован с уровнем синтеза интерлейкина [5] и полиморфный маркер (G-174C) гена IL-6. Несмотря на множество описанных возможных полиморфизмов гена TNF- α , лишь замена в позиции G -308A влияет на изменение транскрипции и продукции цитокина [6]. Наличие аллельного полиморфизма в промоторных участках генов интерлейкинов обеспечивает разнообразие индивидов по степени продукции цитокинов при антигенной стимуляции, т.е. при формировании воспалительных клеточных реакций, в том числе и при остром инфаркте миокарда. В развитие этой концепции нами проведен анализ частоты встречаемости отдельных аллелей ряда генов интерлейкинов, расположенных именно в промоторных участках генов.

Цель работы – изучить частоты аллельных вариантов и генотипов цитокинов (TNF- α , IL-10, IL-6) у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) у лиц русской национальности.

Материалы и методы

Дизайн исследования – наблюдательное аналитическое кросс-секционное. Нами обследованы 59 больных ИМнСТ находящихся на лечении в кардиологическом отделении Медицинского Центра Государственного Медицинского Университета г.Семей. В исследование включены 41 (69,5%)

мужчин и 18 (30,5%) женщин, русской национальности, средний возраст пациентов составил 62,4 (37; 82) лет. Контрольную группу составили 75 практически здоровых лиц (доноры русской национальности), этнически и географически соответствующие исследуемой группе пациентов. Кроме того, учитывая, что внешние факторы значимы при развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), контрольная группа была набрана из лиц проживающих в Восточно-Казахстанской области, сопоставимых по полу и возрасту. Диагноз ИМнСТ устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все пациенты в стационаре получали стандартную медикаментозную терапию. У всех больных исследовался однонуклеотидный SNP-полиморфизм промоторного региона генов TNF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A), IL-6 (G-174C). Генотипирование промоторных участков цитокинов проводили на основании данных о нуклеотидной последовательности исследуемых генов из базы данных Gen Bank www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/ с использованием регистрационных номеров TNF- α G-308A (rs1800629), IL-10 G-1082A (rs1800896), IL-6 G-174C (rs1800795). Определение полиморфизмов генов IL-10, TNF- α , осуществляли методом ПЦР с флуоресцентной схемой детекции результата в режиме реального времени (real-time PCR), полиморфизмов гена IL-6, осуществляли методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата (с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех», Россия). ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием стандартных методик. В исследование не включались пациенты с острыми воспалительными, иммунопатологическими, онкологическими заболеваниями, также хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией. Получено заключение этического комитета ГМУ г.Семей от 13.11.2013г. Протокол №2. У всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В течении последующих 12 месяцев со дня поступления, проведена оценка наличия конечных точек: жив/умер, острая сердечная недостаточность III–IV стадия по Killip, декомпенсацией ХСН, постинфарктная аневризма левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия (с рестенозом

в зоне стента), тяжелые нарушения ритма и проводимости.

Все больные были разделены на 2 группы. Группу неосложненного течения ИМпСТ составили 34 (57,6%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 25 (42,4%) пациентов с осложненным течением ИМпСТ (таблица 1).

Таблица 1.

Частота встречаемости конечных точек в течении 12 месяцев.

Показатель	Госпитальный период	Постгоспитальный период
Ранняя постинфарктная стенокардия	44% (11)	36% (9)
Сердечная недостаточность III –IV стадия по Killip	36% (9)	-
Хроническая сердечная недостаточность III –IV ФК по NYHA	-	60% (15)
Развитие подострой аневризмы левого желудочка	12% (3)	16% (4)
Летальный исход	20% (5)	20% (5)
Рецидивирующий инфаркт миокарда	-	24% (6)
Клинически значимые нарушения ритма	24% (6)	48% (12)
Прогрессирующая стенокардия (с рестенозом в зоне стента)	-	20% (5)

Частота осложнений ИМпСТ в период нашего наблюдения (12 месяцев) регистрировалась, как в госпитальном периоде, так и в постгоспитальном периоде.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS Inc.[3], версия 20.0. Статистическая обработка результатов исследований включала расчет таких показателей, как частота встречаемости генотипов и аллелей генов их комбинаций, отношение шансов (OR – odds ratio) с расчетом 95% доверительного интервала (95% Confidence Interval – 95% CI). Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие равновесию Харди–Вайнберга. Достоверность различий частот распределения изучаемых признаков в альтернативных группах определяли по критерию χ^2 (точный двусторонний тест Фишера).

Результаты и обсуждение.

В ходе анализа выполненных молекулярно-генетических исследований установлено, что частота генетического полиморфизма G-308A гена TNF- α у 78,6% резидентов контрольной группы наблюдалось G/G - состояние аллелей, расцененное как гомозигота дикого типа, у 20,0% резидентов – G/A, гетерозигота соответственно, у 1,4% резидентов – A/A, расцененное как гомозигота минорного типа. Частота генетического полиморфизма G-1082A гена IL-10 у 41,0% резидентов контрольной группы наблюдался генотип – G/G, у 32,0% резидентов - гетерозигота, у 2% резидентов – A/A. Частота генетического полиморфизма G-174C гена IL-6 у 58,0% резидентов контрольной группы наблюдался генотип – G/G, у 16,0% резидентов - гетерозигота, у 1% резидентов – C/C (таблица 2).

Таблица 2.

Особенности распределения генотипов и аллелей по полиморфизмам TGF- α (G-308A), IL-10 (G-1082A) и IL-6 (G-174C) у больных ИМпСТ и здоровых лиц. Ассоциация полиморфизмов с течением ИМпСТ.

Точки полиморфизма генов	Генотипы	Группы						χ^2	p-value
		неосложненного течения (n=34)		осложненного течения (n=25)		контрольная группа (n=75)			
		n	частота %	n	частота %	n	частота %		
TNF- α G-308A	G/G	19	55,9	8	32,0	59	78,6	22,44	0,01
	G/A	13	38,2	10	40,0	15	20,0		
	A/A	2	5,9	7	28,0	1	1,4		
	G	51	75,0	26	52,0	133	88,7		
	A	17	25,0	24	48,0	17	11,3		
IL-10 G-1082A	G/G	12	35,3	6	24,0	41	54,7	13,42	0,04
	G/A	18	52,9	14	56,0	32	42,7		
	A/A	4	11,8	5	20,0	2	2,6		
	G	42	61,8	26	52,0	114	76,0		
	A	26	38,2	24	48,0	36	24,0		
IL-6 G-174C	G/G	26	76,5	14	56,0	58	77,3	16,52	0,02
	G/C	6	17,6	8	32,0	16	21,3		
	C/C	2	5,9	3	12,0	1	1,4		
	G	58	85,3	36	72,0	132	88,0		
	C	10	14,7	14	28,0	18	12,0		

Примечание: * в сравнении с группами течения ИМпСТ.

Анализ распределения генотипов TNF- α G-308A в исследуемой нами группах выявил преобладание частоты гомозиготного варианта дикого типа в группе неосложненного течения составил 55,9%, над группой осложненного течения 32%. Как видно, и данных таблицы, в распределения генотипов TNF- α преобладание гомозиготного -308G/G варианта над гетерозиготным -308G/A в группах неосложненного течения и контрольной группе. Частота распределения гомозиготного варианта минорного типа -308A/A преобладает в группе осложненного течения 28,0%, относительно группы неосложненного течения 5,9% (OR=6,72, $p<0,05$). Полученные нами результаты перекликаются с работами ряда авторов [2]. Показана ассоциация генотипов -308A/A и -308A/G гена TNF- α с повышенным риском развития неблагоприятного исхода в группе больных, перенёсших острый коронарный синдром [2].

Как видно, из данных таблицы частота распределения генотипов IL-10 G-1082A

выявил преобладание гомозигот дикого типа -1082 G/G - 35,3%, относительно частоте гомозигот минорного типа -1082A/A - 11,8% в группе неосложненного течения. Однако и в группе осложненного течения частота распределения гомозигот дикого типа -1082 G/G - 24%, также превышает частоту гомозигот минорного типа -1082A/A -20%.

Распределения частот генотипов IL-6 G-174C в исследуемых группах выявил сравнительно высокую частоту гетерозигот -174G/C – 32,0% и гомозигот минорного типа -174C/C (12,0%) в группе осложненного течения относительно группы неосложненного течения. Где частота гомозигот дикого типа -174G/G – 76,5% выше частоты гомозигот минорного типа -174C/C – 5,9% и гетерозигот -174G/C – 17,6%. Данные анализа частоты носительства исследуемых позиций промоторного региона генов IL-6 при ИМпСТ показали, что гомозиготность минорного типа -174C/C способствовала развитию осложненного течения (OR=3,25, $p<0,05$). Наши данные частично перекликаются с работами ряда

авторов, которые выявили ассоциации функционального полиморфизма G-174C гена IL6, как с классическими факторами риска ССЗ, так и с риском развития ИМ [7]. При анализе влияния полиморфизма G-174C промоторного региона гена IL-6 на течение ИМпСТ наблюдается снижение риска развития осложненного течения у носителей гомозиготного варианта дикого типа -174G/G (OR = 2,14, p<0,05).

Также нами были изучены частоты распределения аллелей. Согласно нашим

данным частота распределения аллелей А полиморфного варианта G-308A гена TNFα в группе осложненного течения (48,0%) в 2 раза превышала частоты аллелей в группе неосложненного течения (25,0%) и почти в 4 раз превышал в контрольной группе (11,3%), что возможно повлияло на течение заболевания. В то же время частота распределения аллелей G в исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,113) рисунок 1.

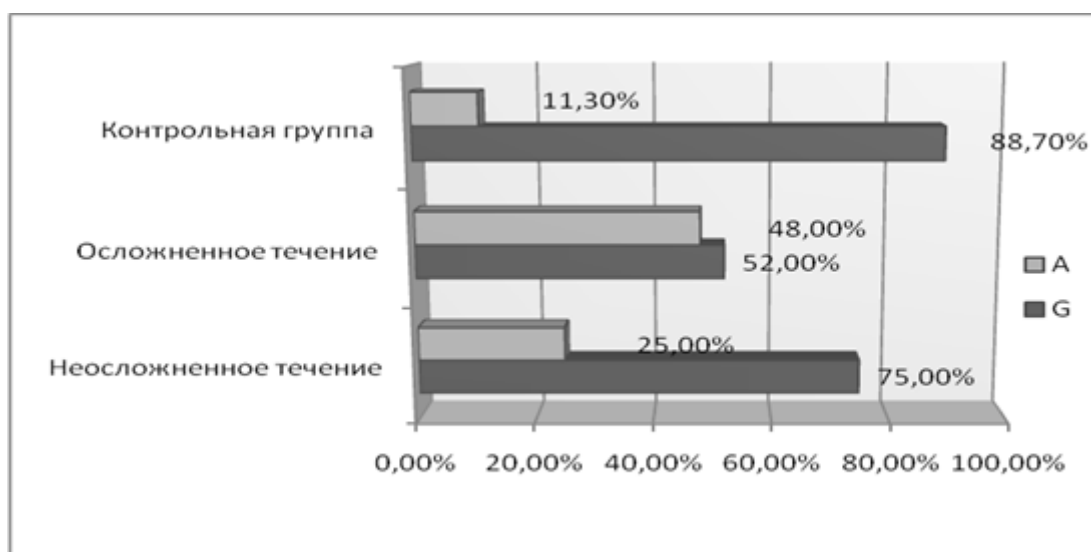


Рисунок 1. Частота распределения аллелей полиморфизма G-308A гена TNF-α

Частота распределения аллелей А, G полиморфного варианта G-1082A гена IL-10 во

всех исследуемых группах, статистически значимо не отличались (p=0,352) рисунок 2.

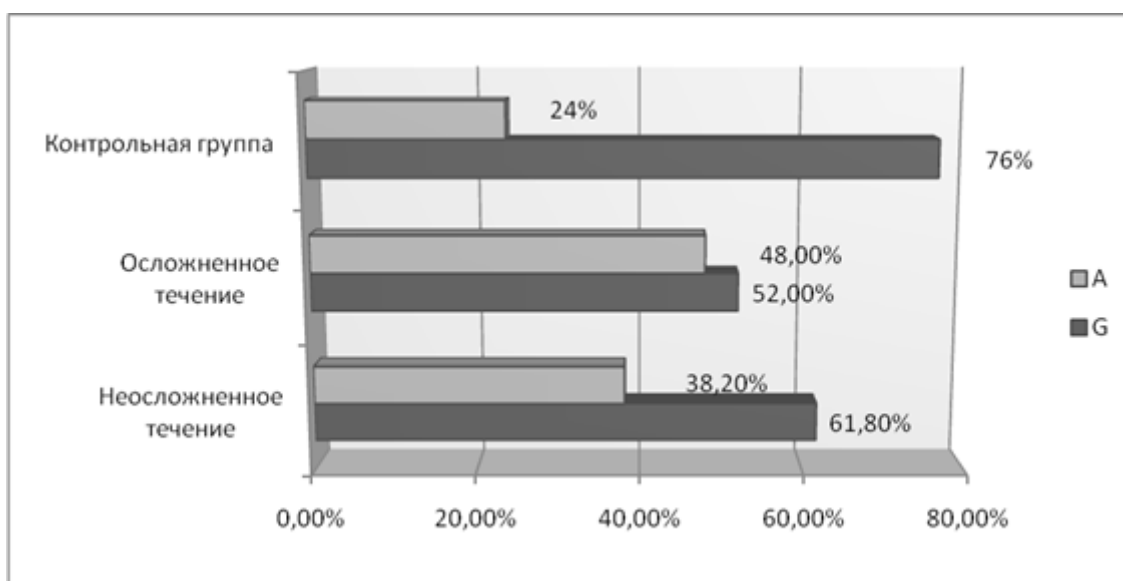


Рисунок 2. Частота распределения аллелей полиморфизма G-1082A гена IL-10

Частота распределения аллелей С полиморфного варианта G-174C гена IL-6 в группе осложненного течения (28,0%) в 3 раза превышала частоты аллелей в группе неосложненного течения (14,7%) и в 2 раз превышал в контрольной группе (12,0%), что

возможно повлияло на течение заболевания. В то же время частота распределения аллелей С в исследуемых группах, статистически значимо не отличались ($p=0,174$) рисунок 3.

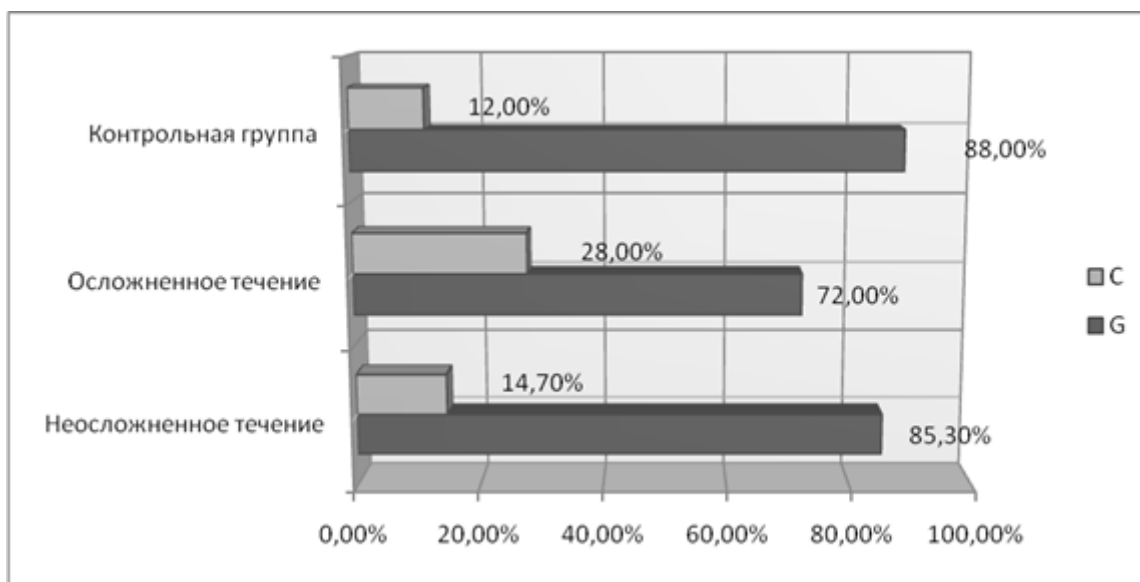


Рисунок 3. Частота распределения аллелей полиморфизма G-174C гена IL-6

Обсуждение: Таким образом, гомозиготный генотип минорного типа -308A/A гена TNF α G-308A, гомозиготный генотип минорного типа -174C/C гена IL-6 G-174C, можно было бы рассматривать как возможный генетический фактор риска развития осложненного течения ИМпСТ у больных русской национальности. Однако данный результат следует признать сугубо предварительным, так как для подтверждения или опровержения полученных результатов необходимо существенно увеличить объемы выборок.

Согласно нашим данным, не было выявлено существенных различий в частоте аллелей и генотипов G-1082A полиморфизма гена IL-10 в зависимости от течения ИМпСТ, что требует дальнейших исследований со значительным увеличением числа испытуемых в каждой группе.

В анализе особенностей частоты распределения аллелей, выявлено, что аллель G полиморфного варианта G-308A гена TNF α , аллель G полиморфного варианта G-1082A гена IL-10, также аллель G полиморфного варианта G-174C гена IL-6 встречаются существенно чаще во всех

исследуемых группах (рисунки 1,2,3). Так же, следует отметить что аллель A полиморфного варианта G-308A гена TNF α , аллель A полиморфного варианта G-1082A гена IL-10, также аллель C полиморфного варианта G-174C гена IL-6 встречаются существенно чаще в группе осложненного течения. Однако статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$).

Выводы:

Итак, основным результатом настоящей работы можно считать выявление 2 генотипов, генотипа A/A полиморфных вариантов G-308A гена TNF α , генотипа C/C полиморфных вариантов G-174C гена IL-6 ассоциированных с осложненным течением ИМпСТ. Которые возможно свидетельствуют о вкладе данного полиморфизма в прогнозировании течения ИМпСТ у больных русской национальности Восточно-Казахстанской области Республики Казахстан. Однако на данном этапе работы такой прогноз возможен, только после дополнительных исследований с существенным увеличением объема выборки.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет определенные ограничения, обусловленные малым объемом

выборки в исследуемых группах, что является недостаточным для получения статистически значимых закономерностей. Для решения поставленных задач необходимы дальнейшие исследования, с большим объемом выборки, обладающие большей мощностью.

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарность

Выражаем благодарность всем пациентам и членам их семей, которые участвовали в этом исследовании.

Вклад авторов:

1. Альфия О. Аймагамбетова – набор материала, статистическая обработка, анализ, написание статьи;
2. Людмила К. Каражанова - основная идея статьи;
3. Аркадий Котляр - основная идея статьи;
4. Мейрамгуль О. Токбулатова - набор материала, анализ.

Литература:

1. Аймагамбетова А.О. Прогностическая ценность изучения цитокиновой активности у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // Наука и Здоровоохранение. 2011. №5. С. 74-75.
2. Благодатских К.А. Изучение ассоциации полиморфных маркеров генов CRP, IL6, IL10, TNF и LTA с развитием неблагоприятного исхода у больных, перенесших острый коронарный синдром: автореферат дисс. канд. биол. Наук. Москва, 2011. С.35
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и Здоровоохранение. 2016. №1. С. 7-23.
4. Casas J.P. et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association risk factors // Intern J Molec Med. 2007. Vol. 19. P. 129-41.
5. Heiskanen M. et al. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The cardiovascular risk in young

finns study // Atherosclerosis. 2010. Vol. 208. P. 190–196.

6. Hoffstedt J. et al. Excessive fat accumulation is associated with the TNFa -308G/A promoter polymorphism in women but not in men // Diabetologia. 2000. Vol. 43. P. 117-120.
7. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S. et al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men // European Heart Journal. 2001. Vol. 22. P. 2243–2252.
8. Lev E.I., Komowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 102. P.6-11.
9. Meldrum D.R. Tumor necrosis factor in the heart // Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 1998. Vol. 274. P. 557-595.
10. Skoog T., Dicht W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men // Eur. Heart J. 2002. Vol. 23. P. 376-383.
11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction // Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008. №5. P. 91-105.
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction // Circulation. 2012. Vol. 126, №16. P.2020-2035.
13. Young J., Libby P., Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis // Thrombosis and Haemostasis. 2002. Vol. 88(4). P. 554–567.
14. The official WHO site. Electronic resource. Access http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/ (10.01.2015).

References:

1. Aimagambetova A.O. Prognosticheskaya tsennost' izucheniya tsitokinovoi aktivnosti u bol'nykh ostrym infarktomyokarda s pod'emom segmenta ST [The predictive value of the study of cytokine activity in patients with acute myocardial infarction with ST-segment elevation]. *Nauka i*

Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2011. №5. pp. 74-75. [in Russian]

2. Blagodatskikh K. A. Izuchenie assotsiatsii polimorfnykh markerov genov CRP, IL6, IL10, TNF i LTA s razvitiem neblagopriyatnogo iskhoda u bol'nykh, perenessikh ostryi koronarnyi sindrom (avtoref. kand. diss.) [The study of the association of polymorphic gene markers CRP, IL6, IL10, TNF and LTA with the development of adverse outcome in patients with acute coronary syndrome Autor's Abstract of Cand. Diss.]. Moskva, 2011. 35 p. [in Russian]

3. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using packages Statistica and SPSS statistical software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №1. pp. 7-23. [in Russian]

4. Casas J.P. et al. Investigating the genetic determinants of cardiovascular disease using candidate genes and meta-analysis of association risk factors. *Intern J Molec Med*. 2007. Vol. 19. pp. 129-41.

5. Heiskanen M. et al. Polymorphism in the IL10 promoter region and early markers of atherosclerosis: The cardiovascular risk in young finns study. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 208. P. 190–196.

6. Hoffstedt J. et al. Excessive fat accumulation is associated with the TNFa -308G/A promoter polymorphism in women but not in men. *Diabetologia*. 2000. Vol. 43. pp. 117-120.

7. Humphries S.E., Luong L.A., Ogg M.S., et

al. The interleukin-6 -174 G/C promoter polymorphism is associated with risk of coronary heart disease and systolic blood pressure in healthy men. *European Heart Journal*. 2001. Vol. 22. pp. 2243–2252.

8. Lev E.I., Komowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol*. 2008. Vol. 102. pp.6-11.

9. Meldrum D. R. Tumor necrosis factor in the heart. *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 1998. Vol. 274. pp. 557-595.

10. Skoog T., Dicht W., Boquist S. et al. Plasma tumour necrosis factor α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur. Heart J*. 2002. Vol. 23. pp. 376-383.

11. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. et al. Universal definition of myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2008. №5. pp. 91-105.

12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2012. Vol. 126, №16. pp. 2020-2035.

13. Young J., Libby P., Schonbeck U. Cytokines in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002. Vol. 88(4). pp. 554–567.

14. The official WHO site. Electronic resource. Access http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/ (10.01.2015).

Контактная информация:

Аймагамбетова Альфия Омирбековна – ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Академика Павлова 105, кв 37.

E-mail: alfiaaimochka@mail.ru

Тел: 560756, сот.тел: 8 7026020645

Получена: 11 сентября 2016 / Принята: 21 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.12-005.8

СТРАТИФИКАЦИИ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Альфия О. Аймагамбетова^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>

Людмила К. Каражанова¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>

Аркадий-Ави Котляр²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>

Мейрамгуль О. Токбулатова¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>

¹ Государственный медицинский университет города Семей,
Кафедра интернатуры по терапии, г. Семей, Казахстан.

² Клиника «Каплан», г. Реховот, Израиль.

³ Клиника «Интегративная медицина», г. Ришон Ли Цион, Израиль.

Аннотация

Целью нашего исследования явилось изучение прогностической роли β -АРМ у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы: В представленном исследовании проводится изучение β -адренорецепции мембран эритроцитов (β -АРМ) у 81 больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST с различным течением заболевания. β -адренореактивность организма, определяли по величине β -АРМ, с использованием диагностического набора реактивов «АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Москва). Все больные были разделены на 2 группы. 1-ю группу составили 49 больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Во 2-ю группу вошли остальные 32 больных с разными осложнениями сердечно-сосудистой системы.

Результаты: У больных с ИМпST средняя величина β -АРМ в 2-х группах составила $29,9 \pm 1,24$ усл.ед. Средняя величина β -АРМ в 1-ой группе достоверно составила $34,07 \pm 1,6$ усл.ед ($p < 0,05$). Во 2 –ой группе среднее значение β -АРМ составила $23,5 \pm 1,31$ усл.ед ($p < 0,05$), против $19,2 \pm 2,3$ усл.ед ($p < 0,05$) в контрольной группе. Полученные данные позволили сделать выводы, что исходные величины β -АРМ при ИМпST могут иметь прогностическое значение, в течении года от начала заболевания. У пациентов с ИМпST при низкой β -АРМ высока вероятность развития осложнения. При высоких показателях β -АРМ напротив, являются благоприятным прогностическим признаком

Выводы: Таким образом, мы предполагаем, что у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при β -АРМ менее 20 усл. ед., является неблагоприятным прогностическим показателем в развитии сердечно-сосудистых осложнениях.

Ключевые слова: β -АРМ, инфаркт миокарда, течение.

Summary

STRATIFYING THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR EVENTS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION**Alfiya O. Aimagambetova**^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>**Lyudmila K. Karazhanova**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>**Arkady-Avi Kotlyar**²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>**Meiramgul O. Tokbulatova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>¹ Semey State Medical University, Department of therapy internship, Semey, Kazakhstan;² Hospital «Kaplan», Rehovot, Israel;³ Hospital «Integrative medicine», Rishon Le Zion, Israel

Objective: The aim of our study was to evaluate the prognostic role of β -APM in patients for myocardial infarction with segment elevation ST (STEMI).

Materials and Methods: In the present research, carried out the study of β -adrenoreception erythrocyte membranes (β -APM) in 81 patients with myocardial infarction with ST-segment elevation with a different course of the disease. β -adrenoreactivity of organism was determined by the value of β -APM using the diagnostic reagent kit "ARM-agate" (LLC "Agat-Med", Moscow). All patients were divided into 2 groups. 1st group consisted of 49 patients who did not have complications, both in hospital period and post it. In the 2nd group consisted of the 32 patients with different complications of the cardiovascular system.

Results: In patients with STEMI average value of β -APM in the 2 groups was $29,9 \pm 1,24$ The average value of β -APM in the first group was significantly $34,07 \pm 1,6$ ($p < 0.05$). In the 2nd group, the mean value of β -APM was $23,5 \pm 1,31$ ($p < 0.05$), against $19,2 \pm 2,3$ ($p < 0.05$) in the control group, respectively. The findings led to the conclusion that the initial value of β -APM with STEMI may have prognostic value, within a year of onset. In patients with STEMI at a low β -APM were highly probability to develop complications. With high rates of β -APM in contrast, it is a favorable prognostic sign.

Conclusions: Thus, we suggest that in patients of myocardial infarction with ST-segment elevation at the β -APM is less than 20 is a poor prognostic indicator in the development of cardiovascular complications.

Keywords: β -APM, myocardial infarction, process.

Түйіндеме

СТ СЕГМЕНТІНІҢ КӨТЕРІЛУІМЕН ЖҮРЕТІН ЖЕДЕЛ МИОКАРД ИНФАРКТЫ КЕЗІНДЕГІ ЖҮРЕК-ҚАНТАМЫРЛЫҚ АСҚЫНУЛАР ДАМУЫНЫҢ ҚАУІП ТОБЫН СТРАТИФИКАЦИЯЛАУ**Альфия Ө. Аймағамбетова**^{1*}, <http://orcid.org/0000-0003-1496-3281>**Людмила Қ. Қаражанова**¹, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>**Аркадий-Ави Котляр**²⁻³, <http://orcid.org/0000-0002-5070-0000>**Мейрамгүл О. Тоқбулатова**¹, <http://orcid.org/0000-0003-3859-4812>¹ Семей қаласының Мемлекеттік медицина университеті, Терапия бойынша интернатура кафедрасы, Семей қ., Қазақстан.² «Каплан» клиникасы, Реховот қ., Израиль.³ «Интегративная медицина» клиникасы, Ришон Ли Цион қ., Израиль.

Мақсаты: ST сегментінің көтерілуімен болатын миокард инфаркты кезіндегі β -АРМ болжамдық рөлін зерттеу.

Құралдар мен әдістер: ST сегментінің көтерілуімен жүретін миокард инфаркт бар әр түрлі ағымдағы 81 науқастардың эритроциттерінің мембрана β -адренорецепциясын (β -АРМ) зерттеу әдісі жүргізілді. «АРМ-АГАТ» (Мәскеу) диагностикалық реактивтер жинағын қолда на отырып, ағзадағы β -АРМ анықталады. Барлық науқастар 2 топқа бөлінді. Бірінші топты стационарда жатқан кезеңде және стационардан шыққаннан кейін асқынуы жоқ 49 науқас құрады, екінші топты жүрек қантамыр жүйесінің әр түрлі асқынқынулары бар 32 науқас құрады.

Нәтижелері: ST сегментінің жоғарылауымен жүретін миокард инфаркты бар 2 топтағы науқастарда β -АРМ орташа жоғарлауы $29,9 \pm 1,24$ ш.б. (шартты бірлікті) құрады. 1 топта β -АРМ орташа жоғарлауы $34,07 \pm 1,6$ ш.б. құрады. 2 топта β -АРМ орташа деңгейі $23,5 \pm 1,31$ ш.б. құрады ($p < 0,05$), бақылау тобында $19,2 \pm 2,3$ ш.б. ($p < 0,05$) құрады. Алынған мәліметтер бойынша β -АРМ көрсеткіш көмегімен жедел ST сегментінің жоғарылауымен жүретін миокард инфаркты бар науқастарда, сырқат басталғаннан бастап 1 жыл бойы болжамдық мағынасы бар екендігі туралы қорытынды жасауға болады. Жедел ST сегментінің жоғарылауымен жүретін миокард инфаркты бар науқастарда β -АРМ төмен көрсеткіштері жүрек-қантамырлық асқынуларының даму қаупінің жоғары екендігін көрсетті. β -АРМ жоғары көрсеткіштері кезінде, керісінше қаупінің төмен екендігін көрсетті.

Қорытынды: Сонымен, ST сегментінің жоғарылауымен жүретін миокард инфаркты бар науқастарда β -АРМ мәні 20 ш.б. аз болса, жүрек-қантамырлық асқынулардың дамуында жағымсыз болжамның көрсеткіші болып табылады.

Негізгі сөздер: β -АРМ, миокард инфаркты, ағым.

Библиографическая ссылка:

Аймағамбетова А.О., Каражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. Стратификации риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST // Наука и Здравоохранение. 2016. № 5. С. 131-141.

Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. Stratifying the risk of adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction with ST-segment elevation. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 131-141.

Аймағамбетова А.Ө., Қаражанова Л.Қ., Котляр А., Тоқбулатова М.О. ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты кезіндегі жүрек-қантамырлық асқынулар дамуының қауіп тобын стратификациялау // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 131-141.

Инфаркт миокарда во всем мире является ведущей причиной нетрудоспособности и лидирует в структуре смертности населения. Особую драматичность течение ИБС приобретает при развитии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, что заставляет кардиологов мира искать новые возможности как первичной, так и вторичной его профилактики [22, 15].

В настоящей работе объектом исследования явились пациенты с ИМнST, которые характеризуются единым патофизиологическим механизмом возникновения ИМ (атеротромбоз коронарной артерии), строго определённой тактикой лечения, а также неблагоприятным течением

заболевания среди всех нозологических составляющих ИБС [11].

Известно, что серьезным фактором повреждения миокарда и развития фатальных его осложнений, является гиперактивация симпатoadреналовой системы [1]. Симпатико-адреналовая система (САС) обеспечивает в организме важные метаболические и физиологические функции, из которых наиболее значимы регуляция артериального давления, работы сердца, углеводного обмена, влияние на гладкую мускулатуру, катаболизм белков, окислительные процессы, гормональная активность некоторых эндокринных желез и т.д. [13]. Действие катехоломинов на клетки мишени

опосредуется через адренорецепторы. Избыточный уровень адреналина и норадреналина обуславливает перестройку рецепторного аппарата миокарда. Адренорецепция клеточных мембран — относительно молодое направление, применяющее точечные молекулярные инструменты для изучения сложных механизмов кардиальной и эндокринной патологии на раннем этапе патогенеза [19]. Интересно, то, что показатель β -АРМ величина динамичная - повышается в ходе активной ортопробы, что отражает развитие реакции защитной десенситизации [4]. Длительное воздействие катехоламинов на клетки, несущие β -адренорецепторы, подавляет их реакцию на адренергический стимул. При котором количество бета-рецепторов существенно уменьшается. Этот процесс называется десенситизацией [20].

Также, активация САС и ишемия играют ключевую роль в генезе желудочковых аритмий путём усиления нарушений автоматизма, триггерной активации и обратного входа возбуждения в поражённом миокарде [16].

Итак, последствия гиперактивации САС при сердечно-сосудистых заболеваниях, в частности ХСН можно представить следующим образом: дисфункция и гибель кардиомиоцитов (некроз, апоптоз); ухудшение гемодинамики (снижение плотности β -рецепторов); гипертрофия миокарда; увеличение частоты сердечных сокращений; провокация ишемии миокарда (тахикардия, гипертрофия, вазоконстрикция); аритмогенез (ухудшение гемодинамики, гипертрофия, гипоксия) [12]. Известно, что, несмотря на значительные успехи, достигнутые в диагностике и прогнозировании атеросклероза

и его острых форм, в частности инфаркта миокарда, смертность от этого заболевания остается достаточно высокой во всех развитых странах мира [2,18].

В настоящее время отсутствуют методические подходы к интегральной, комплексной оценке вегетативной нервной системы при развитии данного патологического процесса в клинике. В связи с этим, одним из актуальных направлений в современной медицине является поиск новых технологий профилактики сердечно-сосудистых событий, что предопределяет, в первую очередь, создание оптимальных моделей стратификации риска не только развития, но и осложнений ИМ [5, 6, 9, 10,14].

Целью нашего исследования явилось изучение прогностической роли β -АРМ у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы

Дизайн исследования – наблюдательное аналитическое кросс-секционное. Нами были обследованы 81 пациентов ИМпST. Обследованные пациенты находились на лечении в кардиологическом отделении Медицинского центра Государственного медицинского университета города Семей. В исследование включены 59 (72,8%) мужчин и 22 (27,2%) женщин, средний возраст пациентов составил 62,8 (40; 91) лет и 100 здоровых людей в том же возрастном аспекте составили контрольную группу. Диагноз ИМпST устанавливали в соответствии с классификацией Европейского общества кардиологов (ESC). Все пациенты в стационаре получали стандартную медикаментозную терапию. Реперфузионная терапия была проведена 62 (76,5%) пациентам (таблица №1).

Таблица 1.

Тактика ведения пациентов на госпитальном этапе.

Мероприятия	Частота	%
Тромболитическая терапия	11	13,5%
Тромболитическая терапия +ЧКВ (стентирование, баллонная ангиопластика)	9	11,1%
Первичное ЧКВ (стентирование, баллонная ангиопластика)	42	51,9%
Проведение диагностической коронарографии (без обструктивных изменений, рекомендовано отсроченное АКШ)	17	21,0%
Отказ от реперфузионной терапии	2	2,5%

Всем больным в 1 сутки от момента поступления проводилось изучение β -АРМ. В исследование не включались пациенты с острыми воспалительными, иммунопатологическими, онкологическими заболеваниями, также хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Исследования выполнены в соответствии с Хельсинской декларацией. Заключение этического комитета ГМУ г.Семей от 13.11.2013г. №2. У всех участников было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. β -адренореактивность организма, определяли по величине β -адренорецепции мембран эритроцитов, на модели эритроцитов в малом объеме венозной или периферической крови (0,2 мл), с использованием диагностического набора реактивов «АРМ-Агат» (ООО «Агат-Мед», Москва).

В течении последующих 12 месяцев со дня поступления, проведена оценка наличия конечных точек: жив/умер, острая сердечная недостаточность III–IV стадия по Killip, декомпенсацией ХСН, постинфарктная аневризма левого желудочка, ранняя постинфарктная стенокардия, рецидивирующий инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия (с рестенозом в зоне стента), тяжелые нарушения ритма и проводимости.

Все больные были разделены на 2 группы. Группу неосложненного течения ИМпСТ составили 49 (60,5%) больных, которые не имели осложнений, как в госпитальном периоде, так и после неё. Вторую группу составили 32 (39,5%) пациентов с осложненным течением ИМпСТ (таблица 2).

Таблица 2.

Частота встречаемости конечных точек в течении 12 месяцев.

Показатель	Госпитальный период	Постгоспитальный период
Ранняя постинфарктная стенокардия	17,2% (14)	12,3% (10)
Сердечная недостаточность III –IV стадия по Killip	12,3% (10)	-
Хроническая сердечная недостаточность III –IV ФК по NYHA	-	22,2% (18)
Развитие подострой аневризмы левого желудочка	4,9% (4)	4,9% (4)
Летальный исход	8,6% (7)	7,4% (6)
Рецидивирующий инфаркт миокарда	-	11,11% (9)
Клинически значимые нарушения ритма	6% (5)	17% (14)
Прогрессирующая стенокардия (с рестенозом в зоне стента)	-	4,9% (4)

Частота осложнений ИМпСТ в период нашего наблюдения (12 месяцев) регистрировалась, как в госпитальном периоде, так и в постгоспитальном периоде.

Полученные данные обрабатывались с использованием программы SPSS [7], version 20.0. Для сравнения величин, при их нормальном распределении по Колмогорову-Смирнову, использовали критерий Стьюдента. Сравнения параметров, в двух и более группах использовали ANOVA. Полученные результаты считались статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Индивидуальные значения адренореактивности, определяемой по величине показателей β -АРМ, отражающего степень десенситизации адренорецепторов - периферического звена САС к эндогенным катехоламинам, у больных ИМ находились в диапазоне 8,25 – 60,0 усл.ед. и составили в среднем $29,90 \pm 1,24$ усл. ед. и в контрольной группе β -АРМ составила $19,15 \pm 0,62$ усл. ед. (таблица 3, рисунок 1,2).

Таблица 3.

Показатели β -АРМ у больных ИМнСТ неосложненным и осложненным течением заболевания.

Показатели	ИМнСТ 29,90 ± 1,24 (n=81)		Здоровые лица (n=100) M±m
	Неосложненное течение (n=49) M±m	Осложненное течение (n=32) M±m	
Величины β -АРМ	34,07 ± 1,60	23,50 ± 1,31	19,15 ± 0,62

Примечание: *- достоверность между 1,2 группами и группой контроля (P<0,05).

Индивидуальный анализ показателей β -АРМ выявил определенные тенденции, характеризующиеся тем, что более 1/2 больных имели β -АРМ более 20 усл. ед., что

соответствует гипердренергическому состоянию, характеризующемуся повышением активности САС [13].

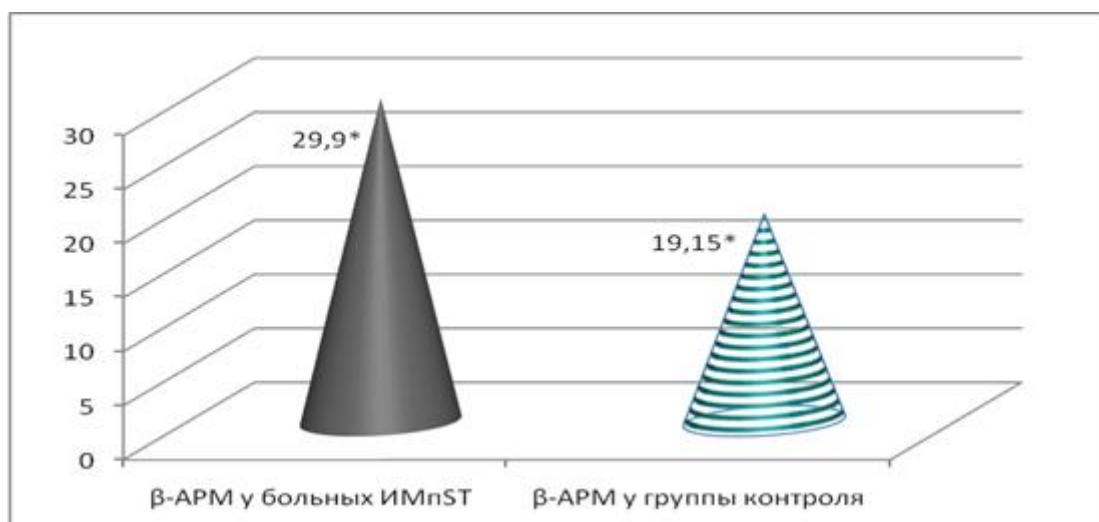


Рисунок 1. Показатели β -АРМ у больных ИМнСТ и группы контроля.

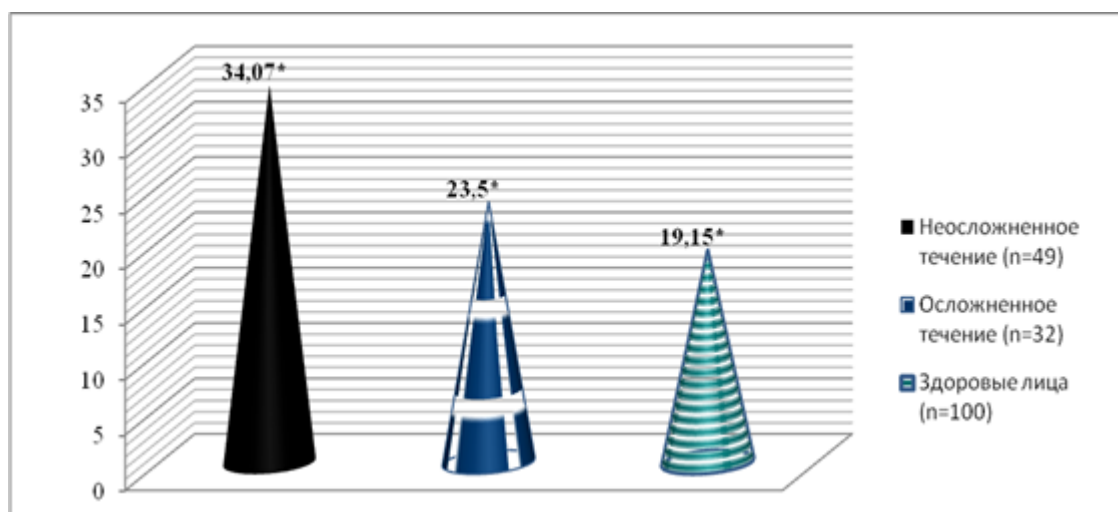


Рисунок 2. Показатели β -АРМ у больных ИМнСТ в зависимости течения заболевания и группы контроля

Учитывая роль нейрогуморальных механизмов, в частности САС, в патогенезе ИМ и его осложнений, мы провели сравнительный анализ по течению ИМпСТ и состояния больных в постинфарктном периоде в зависимости от индивидуальных значений величины β -АРМ. С этой целью было выделено 2 группы больных: 1-ю составили

больные с β -АРМ не превышающим 20 усл. ед. (26 чел. 32,1%), 2-ю - больные с β -АРМ более 20 усл. ед. (55 чел. 67,9 %) (рисунок 3).

Однако, в группе больных ИМпСТ неосложненным течением с величинами β -АРМ более 20 усл. ед. (44 чел. 89%) по сравнению ИМпСТ осложненным течением (11 чел. 34,4%) (рисунок 4).

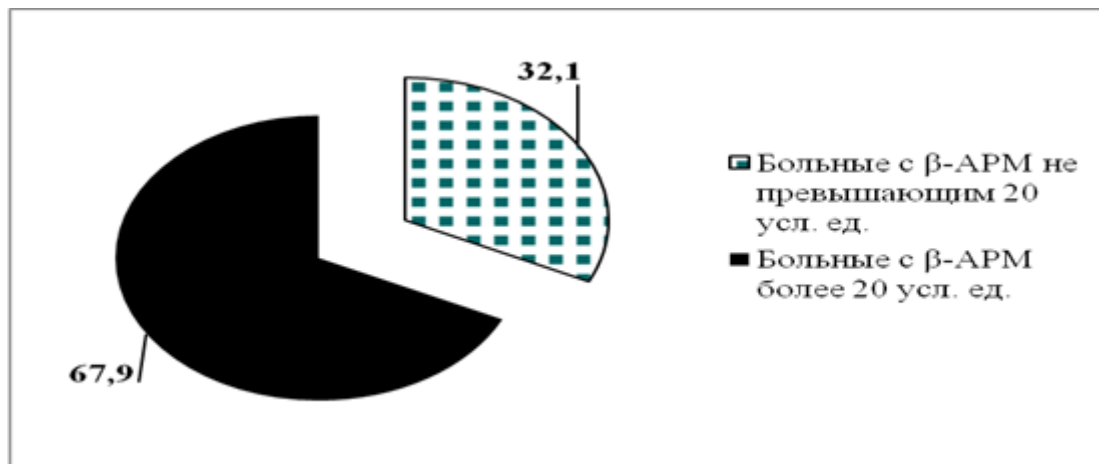


Рисунок 3. Величины β -АРМ до 20 усл. ед. и более 20 усл. ед у больных ИМпСТ.

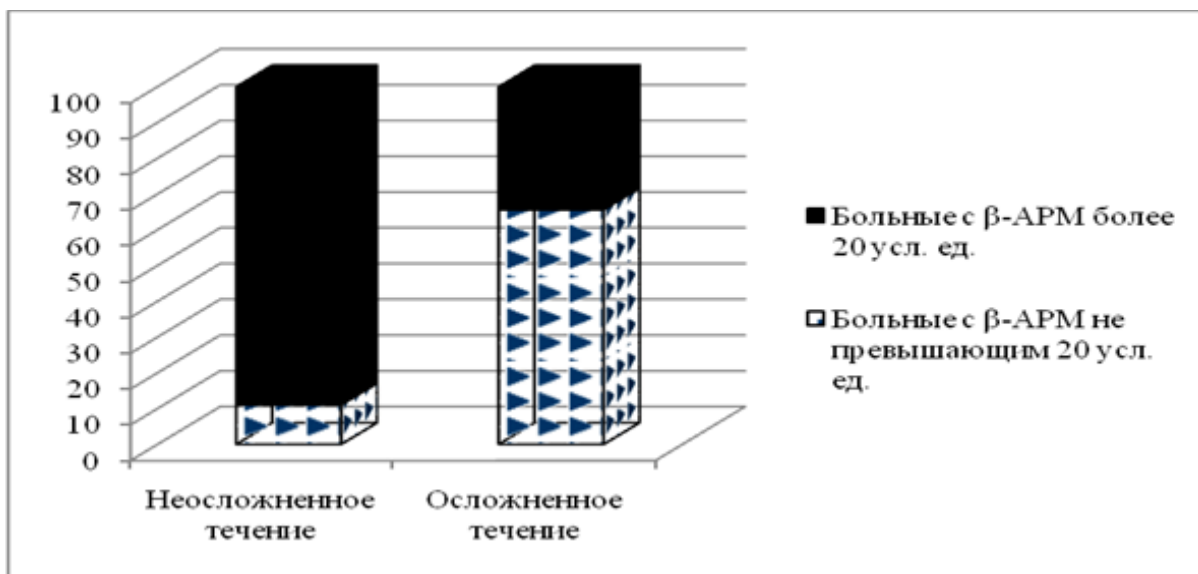


Рисунок 4. Величины β -АРМ до 20 усл. ед. и более 20 усл. ед у больных ИМпСТ в зависимости от течения заболевания.

В результате, в группе больных с показателями β -АРМ менее 20 усл. ед. соотношение частоты развития осложненного

течения ИМпСТ и неосложненного течения ИМпСТ отмечалось с частотой 4:1 (80,8%) и (19,2% соответственно), (рисунок 5).

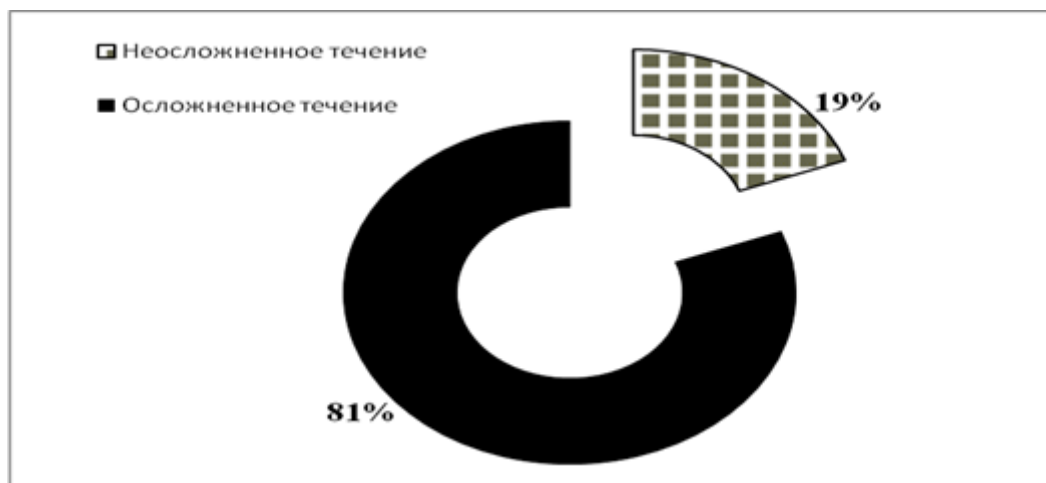


Рисунок 5. Величины β -АРМ у больных ИМпСТ не превышающим 20 усл.ед.

Обсуждение

Анализ полученных результатов позволил сделать вывод, что исходные величины β -АРМ при ИМ могут иметь прогностическое значение. Так, у пациентов ИМпСТ высокая адренореактивность (β -АРМ менее или равен 20 усл. ед.) является неблагоприятным прогностическим показателем в развитии сердечно-сосудистых осложнений, вследствие высокой чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. Следует отметить что, при высоких показателях β -АРМ, по результатам нашего исследования, напротив, являются благоприятным прогностическим критерием. Также результаты работ ряда авторов в данном направлении подтверждают ведущую гипотезу: в условиях долговременной стимуляции катехоламинами сокращается количество адренорецепторов на мембране и нарушается их функциональное состояние - проявляется десенситизацией клеточной мембраны [8, 21]. Следовательно, высокий уровень катехоламинов в крови, приводит к убыванию рецепторов на мембранах клеток [17].

Таким образом, обнаруженная взаимосвязь β -АРМ с особенностями клинического течения ИМпСТ позволяет рекомендовать этот показатель для оценки прогноза заболевания, что может определить прогностическую и лечебную тактику ведения таких больных в специализированных отделениях кардиологических стационаров. Учитывая, что важное значение в восстановлении трудоспособности больных перенесших

острый инфаркт миокарда имеет правильная организация психотерапевтических, лечебно-реабилитационных мер [3].

Выводы:

1. У больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST при β -АРМ менее 20 усл. ед., является неблагоприятным прогностическим показателем в развитии сердечно-сосудистых осложнениях.

2. В комплексное обследование больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, целесообразно включить исследование β -АРМ, в качестве прогностического критерия ближайшего периода заболевания.

Информация о финансовой поддержке:

Настоящая работа выполнена без грантового и иных видов финансирования.

Литература:

1. *Аймагамбетова А.О.* Показатели β -адренореактивности при остром инфаркте миокарда // Наука и Здравоохранение. 2014. №6. С. 10.
2. *Аймагамбетова А.О.* Атерогенез и воспаление. Обзор литературы // Наука и Здравоохранение. 2016. №1. С. 24-39.
3. *Алмагамбетова А.А.* Особенности психотерапевтической реабилитации больных, перенесших острый инфаркт миокарда // Наука и Здравоохранение. 2012. №1. С. 36.
4. *Акарачкова Е.С., Табеева Г.Р., Волкова З.И. и др.* Клиническое значение адренореактивности у больных некоторыми пароксизмальными расстройствами //

Неврология и психиатрия 2003. Т.103. №1. С.43-45.

5. Волкова С.Ю. Прогностическая ценность определения уровня в плазме нейрогуморальных медиаторов в подостром периоде инфаркта миокарда с зубцом Q // Кардиология. 2008. Т. 48, № 10. С. 24-28.

6. Волкова С.Ю. Клинико-прогностические аспекты оценки мозгового натрийуретического пептида и провоспалительных цитокинов у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис.. д-ра мед. наук: 14.00.06 Тюмень. 2009. - С. 39.

7. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS // Наука и здравоохранение. 2016. №1. С. 7-23.

8. Гусева Е.П., Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Волков Ю.Н. Влияние катехоламинов на степень агрегации и сорбционную способность эритроцитов при сердечной патологии // Материалы международной конференции «Гемореология в микро- и макроциркуляции». Ярославль, Россия, 2005. С. 204.

9. Кобер Д.В., Рафеенкова В.С. Рискометрия развития повторного инфаркта миокарда [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12htm.Kober/Kober.doc (29.10.2010)

10. Орлова Н.В. Воспаление и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 2008. 48 с.

11. Руда М.Я. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца / под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука, С. А. Бойцова. М. 2007. С. 626-725.

12. Сидоренко Б.А. Новый подход к лечению хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 1998. № 4. С. 88-96.

13. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Адренореактивность и сердечнососудистая система. М. «Медицина». 2003. С.10-42.

14. Шрейдер Е.В., Шахиович Р.М., Казначеева Е.И. и др. Прогностическое

значение маркёров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения больных с острым коронарным синдромом // Кардиол. вестн. 2008. Т. III, № 2. С. 44-53.

15. Alberts M. J., Bhatt D. L., Mas J. L. et al. Three-year follow-up and event rates in the International Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 2318-2326.

16. Bashir Y., McKenna W.J., Camm A.J. b - Blockers and the failing heart: Is it time for U-turn? // Brit. Heart J. 1993. Vol. 70. P. 8-12.

17. Bree F., Gault I., d'Athys P., Tillement J.P. Beta adrenoceptors of human red blood cells, determination of their subtypes // Biochem. Pharmacol. 1984. Vol. 33, № 24. P. 4045-4050.

18. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry // [Electronic Resource]. 2010. URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace> (date accessed: 11.2013).

19. Devanathan S., Yao Z., Salamon Z. et al. Plasmon-Waveguide Resonance Studies of Ligand Binding to the Human β -Adrenergic Receptor // Biochemistry. 2004. Vol. 43, № 11. P. 3280-3288.

20. Gonzalez O., Gonzalez E., Sanchez C. et al. Effect of exercise on erythrocyte beta-adrenergic receptors and plasma concentrations of catecholamines and thyroid hormones in Thoroughbred horses // Equine Vet.J. 1998. Vol.30 (Suppl.1). P.72.

21. Horga J.F., Gisbert J., De Agustin J.C. et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenilate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration // Blood. Cell. Mol. Dis. 2000. Vol. 3. P. 223-228.

22. Lev E. I., Komowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. 2008. Vol. 102. P. 6-11.

References:

1. Aimagambetova A.O. Pokazateli β -adrenoreaktivnosti pri ostrom infarkte miokarda [Indicators β -adrenoreactivity in acute myocardial

infarction]. *Nauka i Zdravookhranenie*. [Science & Healthcare]. 2014. №6. pp. 10. [in Russian]

2. Aimagambetova A.O. Aterogenez i vospalenie. Obzor literatury [Atherogenesis and inflammation. Literature review]. *Nauka i Zdravookhranenie*. [Science & Healthcare]. 2016. №1. pp. 24-39. [in Russian]

3. Almagambetova A.A. Osobennosti psikhoterapevticheskoi reabilitatsii bol'nykh, perenesshikh ostryi infarkt miokarda [Features psychotherapeutic rehabilitation of patients who underwent acute myocardial infarction]. *Nauka i Zdravookhranenie*. [Science and Healthcare]. 2012. №1. pp. 36. [in Russian]

4. Akarachkova E.S., Tabeeva G.R., Volkova Z.I. i dr. Klinicheskoe znachenie adrenoreaktivnosti u bol'nykh nekotorymi paroksizmal'nymi rasstroistvami [Adrenoreactivity clinical significance in patients with certain paroxysmal disorders]. *Nevrologiya i psikiatriya* [Neurology and Psychiatry]. 2003. T.103. №1. pp.43-45. [in Russian]

5. Volkova S.Yu. Prognosticheskaya tsennost' opredeleniya urovnya v plazme neirogumoral'nykh mediatorov v podostrom periode infarkta miokarda s zubtsom Q [The prognostic value of determination of plasma levels of neurohumoral mediators in the subacute phase of myocardial infarction with Q wave]. *Kardiologiya* [Cardiology]. 2008. T. 48, № 10. pp. 24-28. [in Russian]

6. Volkova S.Yu. *Kliniko-prognosticheskie aspekty otsenki mozgovogo natriureticheskogo peptida i provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh ishemicheskoi bolezni serdtsa* (avtor. dis.. d-ra med. nauk) [Clinical and prognostic aspects of the assessment of brain natriuretic peptide and pro-inflammatory cytokines in patients with coronary heart disease. Author's Abstract of Doct. Diss.] Tyumen'. 2009. pp. 39. [in Russian]

7. Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Opisatel'naya statistika s ispol'zovaniem paketov statisticheskikh programm Statistica i SPSS [Descriptive statistics using packages Statistica and SPSS statistical software]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016. №1. pp. 7-23. [in Russian]

8. Guseva E.P., Tikhomirova I.A., Murav'ev A.V., Volkov Yu.N. Vliyanie katekholaminov na stepen' agregatsii i sorbtionnuyu sposobnost' eritrotsitov pri serdechnoi patologii [Influence of

catecholamines on the degree of aggregation and sorption capacity of red blood cells in heart disease]. *Materialy mezhdunarodnoi konferentsii «Gemoreologiya v mikro- i makrotsirkulyatsii»* [Proceedings of the international conference «Hemorheology in macro- and microcirculation»]. Yaroslavl', Rossiya, 2005. pp. 204. [in Russian]

9. Kober D.V., Rafeenkova V.S. Riskometriya razvitiya povtornogo infarkta miokarda [Elektronnyi resurs]. [Riskometriya of recurrent myocardial infarction. Electronic resource]. Rezhim dostupa [Access]: www.smolensk.ru/user/sgma/MMORPH/N-12-htm.Kober/Kober.doc (29.10.2010) [in Russian]

10. Orlova N. V. *Vospalenie i faktory riska serdechno-sosudistykh zabolevanii* (avtor. dokt. dis.) [Inflammation and risk factors of cardiovascular diseases. Author's Abstract of Doct. Diss.]. Moskva. 2008. pp. 48. [in Russian]

11. Ruda M. Ya. *Infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST* [Myocardial infarction with ST-segment rise] Rukovodstvo po aterosklerozu i ishemicheskoi bolezni serdtsa [Guidelines for atherosclerosis and coronary heart disease]. pod red. E.I. Chazova, V.V. Kukharchuka, S.A. Boitsova. M. 2007. pp. 626-725. [in Russian]

12. Sidorenko B.A. *Novyi podkhod k lecheniyu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti* [A new approach to the treatment of chronic heart failure]. *Kardiologiya*. [Cardiology]. 1998. № 4. pp. 88-96. [in Russian]

13. Stryuk R.I., Dlusskaya I.G. *Adrenoreaktivnost' i serdechnososudistaya sistema* [Adrenergic and cardio vascular system] M. «Meditsina». 2003. pp. 10-42. [in Russian]

14. Shreider E.V., Shakhovich R.M., Kaznacheeva E.I. i dr. Prognosticheskoe znachenie markerov vospaleniya i NT-proBNP pri razlichnykh variantakh lecheniya bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Prognostic value of markers of inflammation and NT-proBNP in different types of treatment for patients with acute coronary syndrome]. *Kardiol. vestn.* [Heart Gazette]. 2008. T. III, № 2. pp. 44-53. [in Russian]

15. Alberts M.J., Bhatt D.L., Mas J.L. et al. Three-year follow-up and event rates in the International Reduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry'. *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30. pp. 2318-2326.

16. Bashir Y., McKenna W.J., Camm A.J. b - Blockers and the failing heart: Is it time for U-turn? *Brit. Heart J.* 1993. Vol. 70. pp. 8-12.

17. Bree F., Gault I., d'Athis P., Tillement J.P. Beta adrenoceptors of human red blood cells, determination of their subtypes. *Biochem. Pharmacol.* 1984. Vol. 33, № 24. pp. 4045-4050.

18. Center for Outcomes Research, University of Massachusetts Medical School: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Registry [Electronic Resource]. 2010. URL: <http://www.outcomes-umassmed.org/grace> (date accessed: 11.2013)

19. Devanathan S., Yao Z., Salamon Z. et al. Plasmon-Waveguide Resonance Studies of Ligand Binding to the Human β -Adrenergic Receptor. *Biochemistry.* 2004. Vol. 43, № 11. pp. 3280-3288.

20. Gonzalez O., Gonzalez E., Sanchez C. et al. Effect of exercise on erythrocyte beta-adrenergic receptors and plasma concentrations of catecholamines and thyroid hormones in Thoroughbred horses. *Equine Vet. J.* 1998. Vol.30 (Suppl.1). pp.72.

21. Horga J.F., Gisbert J., De Agustin J.C. et al. A beta-2-adrenergic receptor activates adenilate-cyclase in human erythrocyte membranes at physiological calcium plasma concentration. *Blood. Sell. Mol. Dis.* 2000. Vol. 3. pp. 223-228.

22. Lev E.I., Komowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 102. pp. 6-11.

Контактная информация:

Аймагамбетова Альфия Омирбековна – ассистент кафедры интернатуры по терапии Государственного медицинского университета города Семей, Казахстан.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Академика Павлова 105, кв 37.

E-mail: alfiaaimochka@mail.ru

Тел: 560756, сот.тел: 87026020645

Получена: 28 сентября 2015 / Принята: 15 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 614.2:613.96 (574.42)

АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ МАЛОПОДВИЖНОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Кундыз Д. Турлыбекова*¹,

Толбай К. Рахыпбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-9232-1579>

Аркадий А. Котляр²⁻³,

Зайтуна А. Хисметова¹,

Наталья Е. Глушкова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ Государственный медицинский университет города Семей, Кафедра общественного здравоохранения и информатики, г. Семей, Казахстан;

² Клиника «Каплан», г. Реховот, Израиль;

³ Клиника «Интегративная медицина», г. Ришон Ле-Цион, Израиль.

Резюме

Введение. Малоподвижный образ жизни как фактор риска сопряжен с развитием ожирения и таких хронических неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет и сердечно-сосудистая патология. В большинстве стран мира болезни системы кровообращения занимают лидирующее место в структуре смертности и являются основной причиной инвалидизации трудоспособного населения. В Республике Казахстан, как и во всех других регионах, отмечается омоложение данной группы заболеваний, что может быть связано с нарастанием факторов риска в популяции.

Материалы и методы: Нами было проведено поперечное исследование 729 подростков-школьников Восточно-Казахстанской области по распространенности такого фактора риска болезней системы кровообращения, как малоподвижный образ жизни. Оценка потенциальных факторов риска произведена на основании протокола ВОЗ, Европейской инициативы по надзору за ожирением в детском возрасте (Childhood Obesity Surveillance Initiative).

Результаты: Удельный вес фактора «Физическая активность на улице менее 1 часа в день» был значительно встречался значительно реже среди девочек 27,3% (95%ДИ: 23,1-32,0), чем среди мальчиков – 54,3% (95%ДИ: 49,1-59,5) ($\chi^2=0,209$; D.f.=1; $p>0,05$). Возможности для посещения спортивного или танцевального кружка чаще отмечены со стороны городских подростков ($\chi^2=21,3$; D.f.=1; $p<0,001$). Только 38,0% (95%ДИ: 34,0-42,1) городских подростков посещают спортивные секции или танцевальные кружки менее двух дней в неделю. Сельские подростки в больше, чем половине случаев – 57% (95%ДИ: 54,0-61,1) такой возможности не имеют. Показатель физической активности на улице менее 1 часа в день, значительно реже был распространен среди подростков из семей с низким доходом – 12,5% (95%ДИ: 4,4-28,7), чем в семьях с большим доходом, где более половины респондентов не проводили столько времени на улице – 53,8% (95%ДИ: 50,1-57,7), ($\chi^2=20,91$; D.f.=1; $p<0,05$).

Выводы: Распространенность фактора риска малоподвижный образ жизни и как следствие возможного риска развития БСК в будущем высокая во всех сравниваемых группах, что является тревожным сигналом для специалистов организаций первичной медико-санитарной помощи и общественного здравоохранения.

Ключевые слова: Болезни системы кровообращения, фактор риска, малоподвижный образ жизни, ожирение, подростки.

Abstract

ANALYSIS OF THE PREVALENCE OF LOW PHYSICAL ACTIVITY AMONG ADOLESCENTS OF THE EAST KAZAKHSTAN REGION

Kundyz D. Turlybekova¹,
Tolebay K. Rakhypbekov¹, <http://orcid.org/0000-0003-9232-1579>
Arkadiy A. Kotlyar²⁻³,
Zaytuna A. Khismetova¹,
Natalya E. Glushkova¹, <http://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹ Semey State Medical University, Department of public health and informatics, Semey, Republic of Kazakhstan;

² Hospital «Kaplan», Rehovot, Israel;

³ Hospital «Integrative medicine», Rishon Le Zion, Israel

Background. Physical inactivity as a risk factor is associated with obesity and the development of chronic non-communicable diseases such as diabetes and cardiovascular pathology. In most countries, cardiovascular diseases hold the leading place in the structure of mortality and are major cause of disability in the working age population. In Kazakhstan, as in all other regions, there is a rejuvenation of this group of diseases that may be associated with an increase in risk factors in the population.

Materials and methods. We carried out a cross-sectional study 729 adolescents of school age in the East Kazakhstan region on the prevalence of such risk factor of cardiovascular system disease as low physical activity. Assessment of potential risk factors was made on the basis of the WHO report, the European Childhood Obesity Surveillance Initiative.

Results. The share of the factor "physical activity on the street less than 1 hour per day" was much rarer among girls of 27.3% (95% CI: 23,1-32,0) than boys - 54.3% (95% CI: 49,1-59,5) ($\chi^2 = 0,209$; D.f. = 1, $p > 0.05$). Opportunities to visit the sports or dance group often marked by urban adolescents ($\chi^2 = 21,3$; D.f. = 1, $p < 0.001$). Only 38.0% (95% CI: 34,0-42,1) of urban teens visit sports clubs or dance clubs at least two days a week. Rural young people in more than half of the cases - 57% (95% CI: 54,0-61,1), such possibility did not have. Index of physical activity on the street less than 1 hour a day, much less has been circulated among teenagers from low-income families - 12.5% (95% CI: 4,4-28,7) than in high-income families, where more than half of the respondents did not spend much time on the street - 53.8% (95% CI: 50,1-57,7), ($\chi^2 = 20,91$; D.f. = 1, $p < 0.05$).

Conclusions. The prevalence of risk factors of low physical activity as a reason of the possible risk of CVD in the future was high in all compared groups, that was an alarming signal for the specialists of the organizations of primary health care and public health.

Keywords: Cardiovascular disease, risk factor, low physical activity, obesity, adolescent.

Түйіндеме

ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ОБЛЫСЫ ЖАСӨСПІРІМДЕР АРАСЫНДА ҚОЗҒАЛЫСЫ АЗ ӨМІРСАЛТЫНЫҢ ТАРАЛУЫН ТАЛДАУ

Кундыз Д. Турлыбекова*¹,
Толбай К. Рахыпбеков¹, <http://orcid.org/0000-0003-9232-1579>
Аркадий А. Котляр²⁻³,
Зайтуна А. Хисметова¹,
Наталья Е. Глушкова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1400-8436>

¹Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті,
Қоғамдық денсаулық сақтау және информатика кафедрасы,
Семей қ., Қазақстан;

²«Каплан» клиникасы, Реховот қ., Израиль;

³«Интегративная медицина» клиникасы, Ришон Ле-Цион қ., Израиль

Кіріспе. Қозғалысы аз өмірсалты жұптастырылған тәуекел фактор ретінде семіздікке, сондай – ақ, қант диабеті, жүрек-қан тамыр аурулары сияқты созылмалы жұқпалы емес аурулардың дамуына әкеледі. Көптеген мемлекеттерде қан айналым жүйесінің аурулары еңбекке жарамды халықтың арасында мүгедектіктің артуына және өлім себептерінің құрылымында жетекші орын алады. Қазақстан Республикасында, өзге аймақтардағы сияқты, берілген топтағы сырқаттанудың жасаруы байқалады. Бұл құбылыс халықтың арасындағы тәуекел факторының артуына байланысты болды.

Материалдар және әдістер: Біз Шығыс Қазақстан облысының 729 жасөспірім мектеп жасындағы оқушыларының аз қозғалысты өмір салтына тәуекел факторларымен байланысты қанайналым жүйесінің дерттерінің тарамдылығына көлденең зерттеу жүргіздік. Өлеуетті тәуекел факторларды бағалау балалық шақтағы семіздікті қадағалау Еуропалық бастамасы, ДДСҰ хаттамасының негізінде жасалды (Childhood Obesity Surveillance Initiative).

Нәтижелер: «Көшедегі күніне 1 сағаттан кем физикалық белсенділік» факторының үлес салмағы қыздар арасында айқын сирек кездесті 27,3% (95%СИ: 23,1-32,0), ұлдар арасында – 54,3% (95% СИ: 49,1-59,5) ($\chi^2=0,209$; D.f.=1; $p>0,05$). Спорттық немесе би үйірмесіне қатысу мүмкіндігі жиірек қала жасөспірімдерінде байқалды ($\chi^2=21,3$; D.f.=1; $p<0,001$). Қала жасөспірімдерінің тек 38,0% (95%СИ: 34,0-42,1) аптасына екі күннен аз спорттық секциялар немесе би үйірмелеріне қатысады. Ауыл жасөспірімдері жартысынан көп жағдайда – 57% (95%СИ: 54,0-61,1) мұндай мүмкіндігі жоқ. Көшедегі күніне 1 сағаттан кем физикалық белсенділік көрсеткіші төменгі кірісті отбасыдан шыққан жасөспірімдер арасында айқын сирек кездесті – 12,5% (95%СИ: 4,4-28,7), жоғары табысты отбасылармен салыстырғанда, мұнда респонденттердің жартысынан көбі осынша уақытты көшеде өткізбеген – 53,8% (95%СИ: 50,1-57,7), ($\chi^2=20,91$; D.f.=1; $p<0,05$).

Қорытындылары: Келешекте барлық салыстырып отырған топтарда, жұрыс-тұрысы аз өмір салтының тәуекел факторының қарқындылығы,қаң айналым дерттерінің дамуына қауып салдары болуы мүмкін. Бұл жағдай алғашқы медициналық – санитарлық жәрдем көрсететін ұйымдардың және денсаулық сақтаудың мамандарына қауып дабыл болып келеді.

Негізгі сөздер: Қан айналым жүйесі аурулары, тәуекел факторы, жүріс-тұрысы аз өмір салты, семіздік, жасөспірімдер.

Библиографическая ссылка:

Турлыбекова К.Д., Рахыпбеков Т.К., Котляр А.А., Хисметова З.А., Глушкова Н.Е. Анализ распространенности малоподвижного образа жизни среди подростков Восточно-Казахстанской области // Наука и Здравоохранение. 2016. №5. С. 142-149.

Turlybekova K.D., Rakhypbekov T.K., Kotlyar A.A., Khismetova Z.A., Glushkova N.E. Analysis of the prevalence of low physical activity among adolescents of the East Kazakhstan region. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 142-149.

Турлыбекова К.Д., Рахыпбеков Т.К., Котляр А.А., Хисметова З.А., Глушкова Н.Е. Шығыс Қазақстан облысы жасөспірімдер арасында қозғалысы аз өмірсалтының таралуын талдау / / Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. №5. Б. 142.-149

Введение

В современном обществе такие хронические неинфекционные заболевания, как ожирение, сахарный диабет и болезни системы кровообращения (БСК) у детей и подростков стали серьезными проблемами здравоохранения, которые все более обостряются во всем мире и приобретают особенно тревожные тенденции в Европейских странах.

За последние 20 лет распространённость ожирения среди детей в возрасте от 6 до 11 лет увеличилась вдвое (с 7 до 13%, среди подростков от 12 до 19 лет почти в 3 раза (с 5 до 14%). В настоящее время в развитых странах мира до 25% подростков имеют избыточную массу тела. В 2012 году более 40 миллионов детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес или ожирение [8]. Исследования показывают, что ожирение в детском возрасте прочно ассоциирует с факторами риска развития БСК и сахарного диабета, ортопедических нарушений и психических расстройств. Гипертензия и ранний атеросклероз, а также увеличение смертности во взрослом возрасте связано с ожирением, которое вызывает целый ряд тяжелых медицинских и социальных последствий. ВОЗ и Европейские страны разработали стратегию ВОЗ в области рационального питания, физической активности и здоровья, направленную на изучение проблем распространённости неправильного питания населения, мониторинг эпидемии ожирения, изучение причин её роста с целью разработки национальных планов действий по борьбе с ожирением [2]. К значимым факторам риска развития ожирения и, как следствие БСК относится гиподинамия или малоподвижный образ жизни. Ввиду этого, весьма актуальным становится анализ распространённости данного фактора среди подростков, где его воздействие может быть легко модифицированным и предотвратимым.

Целью данного исследования было изучить распространённость такого фактора риска БСК среди подростков, как малоподвижный образ жизни.

Методы

Для достижения поставленной цели нами было проведено поперечное исследование подростков от 11 до 16 лет, обучающихся в среднеобразовательных школах Восточно-Казахстанской области, Республика Казахстан. Было проведено формирование рандомизированной выборки с применением таблицы случайных чисел. Все учащиеся общеобразовательных учреждений ВКО были внесены в общий список. После проведения генерации случайных чисел в диапазоне от 1 до 167746 в программе была задана команда формирования выборки в количестве 729 случайных номеров. Таким образом, подростки, стоящие в списках под выпавшими в случайной генерации номерами были включены в исследования случайным образом. Расчет общего размера выборки был произведен в программе SampleXS (<http://www.brixtonhealth.com/samplexs.html>). Общее число обследованных детей составило 729 наблюдений.

Инструментом исследования послужила анкета с вопросами социо-демографической характеристики и выявления таких факторов риска развития БСК, как лишний вес и ожирение, неправильное питание, малоподвижный образ жизни, экранное время, продолжительность сна подростков и принадлежность к группе радиационного риска с учетом особенностей исследуемого региона. В данной статье описана часть исследования, посвященная оценке фактора риска БСК «Малоподвижный образ жизни». Методология основана на данных протокола ВОЗ, Европейской инициативы по надзору за ожирением в детском возрасте (Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI)) [10].

Расчет статистической информации произведен в программе SPSS 20.0. Количественные данные близкие к нормальному распределению представлены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных чисел, с вычислением доверительного интервала для долей (95% ДИ) [6]. Расчет доверительных интервалов для долей со скорректированной оценкой Вальда произведен в программе – <http://www.measuringu.com/wald.htm>.

Для качественных данных статистическая значимость различий в группах была определена с помощью расчета критерия Хи-квадрат (χ^2), для количественных данных – Т-критерия Стьюдента. Р-оценка < 0,05 была принята за критическую [6].

Результаты и обсуждение

В современном обществе финансовое бремя лечения хронических неинфекционных заболеваний во взрослом возрасте огромно. Одними из наиболее важных в развитых странах являются БСК. Зачастую, основы развития БСК можно выявить уже в детском и подростковом возрасте [9]. Поэтому правомочно утверждение, что профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна быть начата, как можно раньше. Возможная превентивная стратегия по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний во взрослом возрасте это взятие направления в сторону здорового образа жизни во время юности. Физическая активность и физическая культура признаны в качестве важных компонентов здорового образа жизни. Особенно важны эти компоненты в подростковом периоде. Известно, что в западном мире количество привычной физической активности резко снижается в течение именно этого возрастного периода [7, 4]. Распространенность гиподинамии по

данным многих исследователей становится одним из наиболее распространенных поведенческих рисков образа жизни среди молодежи по всему миру [1, 3, 5]. Следствием гиподинамии является замедление обмена веществ, снижение дренажа тканей, накопление жировых отложений в различных депо, а также повышению массы тела и ожирению. Отдаленными последствиями является развитие гиперхолестеринемии, метаболического синдрома, БСК и многих других патологических состояний.

На сегодняшний день, некоторые школы в сельской местности ввиду удаленности места проживания учащихся имеют транспортные средства для развозки детей. Большинство городских подростков обычно развозятся родителями на личном автотранспорте или ввиду удаленности места проживания от школы ездят на общественных средствах перевозки. В ходе исследования мы хотели выяснить, как именно распределен фактор риска малоподвижного образа жизни среди подростков ВКО с целью дальнейшей оценки данного фактора в общий вклад развития БСК.

Результаты оценки распространенности малоподвижного образа жизни среди подростков ВКО в зависимости от пола продемонстрированы в таблице 1.

Таблица 1.

Распространенность «Малоподвижного образа жизни» среди подростков ВКО в зависимости от пола (n=729).

Физическая активность	Девочки (n=381)			Мальчики(n=348)			Среднее для долей (%) (95% ДИ)
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
Использование школьной развозки* (в школу и обратно)	122	32,0	27,5-36,9	94	27,0	22,6-31,9	29,5 (26,3-32,9)
Посещение спортивного или танцевального кружка < 2 дней в неделю	195	51,2	46,2-56,2	184	52,9	47,6-58,1	52,0 (48,4-55,6)
Физическая активность на улице (игры) < 1 часа в день	104	27,3	23,1-32,0	189	54,3	49,1-59,5	40,8 (37,2-44,4)

* – или личного автотранспорта родителей.

Использование школьной развозки или других транспортных средств по дороге в школу и обратно несколько чаще отмечалось среди девочек – 32,0% (95%ДИ: 27,5-36,9), чем среди мальчиков – 27,0 (95%ДИ: 22,6-31,9), но не имело статистически значимых различий ($\chi^2= 2,189$; D.f.=1; p>0,05).

Распределение специальной физической активности среди подростков ВКО в виде регулярного посещения спортивного или танцевального кружка более 2 дней в неделю в равной степени было распространено, как среди девочек – 51,2% (95%ДИ: 46,2-56,2), так и среди мальчиков-подростков – 52,9% (95%ДИ: 47,6-58,1) ($\chi^2=1,3$; D.f.=1; p=0,58).

Удельный вес фактора «Физическая активность на улице (игры на улице) < 1 часа в день» был также незначительно ниже в группе респондентов женского пола и составил 27,3% (95%ДИ: 23,1-32,0) по сравнению с респондентами мужского пола –54,3% (95%ДИ: 49,1-59,5) ($\chi^2=0,209$; D.f.=1; $p>0,05$).

При анализе распространенности малоподвижного образа жизни среди подростков ВКО в зависимости от места проживания были получены данные, продемонстрированные в таблице 2.

Таблица 2.

Распространенность «Малоподвижного образа жизни» среди подростков ВКО в зависимости от места проживания (n=729).

Физическая активность	Город (n=189)			Село (n=540)			Среднее для долей (%) (95% ДИ)
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
Использование школьной развозки* (в школу и обратно)	112	59,3	52,1-66,0	104	19,3	16,2-22,8	39,3 (35,8-42,8)
Посещение спортивного или танцевального кружка < 2 дней в неделю	71	38,0	34,0-42,1	308	57	54,0-61,1	54,0 (31,5-64,4)
Физическая активность на улице (игры) < 1 часа в день	84	44,4	37,5-51,6	209	38,7	34,7-42,9	41,6 (38,0-45,2)

* – или личного автотранспорта родителей

Оказалось, что подростки в городской местности значительно чаще добираются с учебы и обратно домой на школьной развозке или личном автотранспорте родителей – 59,3% (95%ДИ: 52,1-66,0), чем подростки ВКО, проживающие в сельской местности – 19,3% (95%ДИ: 16,2-22,8), ($\chi^2=107,4$; D.f.=1; $p<0,05$).

Возможности для посещения спортивного или танцевального кружка < 2 дней в неделю чаще отмечены со стороны городских подростков ($\chi^2=21,3$; D.f.=1; $p<0,001$). Только 38,0% (95%ДИ: 34,0-42,1) городских подростков посещают спортивные секции или танцевальные кружки менее двух дней в неделю. Сельские подростки в больше, чем половине случаев – 57% (95%ДИ: 54,0-61,1) такой возможности не имеют.

Противоположная картина наблюдается относительно физической активности на улице. Менее одного часа в день тратят на игры, бег и прогулки более трети всех городских подростков ВКО – 44,4% (95%ДИ: 37,5-51,6), по сравнению с аналогичным времяпровождением среди сельских подростков, которые несколько чаще, лишены возможности провести менее одного часа на улице – 38,7% (95%ДИ: 34,7-42,9), ($\chi^2=6,913$; D.f.=1; $p<0,05$).

Также, нами была рассмотрена распространенность такого фактора риска развития БСК, как «малоподвижный образ жизни» среди подростков ВКО с учетом ежемесячного дохода семьи (таблица 3).

Таблица 3.

Распространенность «Малоподвижного образа жизни» среди подростков ВКО в зависимости от дохода семьи (n=729).

Физическая активность	< размера прожиточного минимума (n=32)			= или > размера прожиточного минимума (n=697)			Среднее для долей (%) (95% ДИ)
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	
Использование школьной развозки* (в школу и обратно)	2	6,3	0,7-21,2	214	30,7	27,4-34,2	18,5 (15,9-21,5)
Посещение спортивного или танцевального кружка < 2 дней в неделю	4	12,5	4,4-28,7	375	53,8	50,1-57,7	33,2 (29,9-36,7)
Физическая активность на улице (игры) < 1 часа в день	4	12,5	4,4-28,7	375	53,8	50,1-57,7	33,2 (29,9-36,7)

* – или личного автотранспорта родителей

Вполне ожидаемые результаты были получены относительно вопросов по использованию школьной развозки и посещения спортивного/танцевального кружков более 2 дней в неделю. Только в 6,3% (95%ДИ: 0,7-21,2) и 12,5% (95%ДИ: 4,4-28,7) были получены положительные ответы относительно развозки и кружков среди подростков из семей с ежемесячным доходом менее размера прожиточного минимума. Данные полученные из ответов респондентов группы сравнения по показателям дохода значительно отличались ($\chi^2= 8,774$; D.f.=1; $p<0,05$) и ($\chi^2= 20,910$; D.f.=1; $p<0,05$) соответственно.

Однако, показатель физической активности на улице менее 1 часа в день, значительно реже встречался у подростков из семей с низким доходом – 12,5% (95%ДИ: 4,4-28,7), чем в семьях с большим доходом, где более половины респондентов не проводили столько времени на улице – 53,8% (95%ДИ: 50,1-57,7), ($\chi^2= 20,910$; D.f.=1; $p<0,05$). По-видимому, это связано с тем, что подростки из малообеспеченных семей не имели возможности проводить время на занятиях в спортивных, танцевальных секциях.

При малоподвижном образе жизни происходит уменьшение потока рефлекторных воздействий с мышц на центральную нервную систему, сердце, сосуды и другие органы. Для поддержания более или менее адекватного состояния, организм начинает функционировать в особых условиях, при которых происходит уменьшение энергозатрат, компенсаторное снижение потребности организма в кислороде и продукции макроэргов, а также происходит уменьшение продукции гормонов. Длительно существующая гипокинезия вызывает серьезные нарушения деятельности различных систем организма человека, что особенно касается сердца и сосудов [11-15].

Городские подростки из обеспеченных семей, чаще девочки, значительно реже выходят на улицу, чем их сверстники из противоположных групп. Высокая занятость в спортивных секциях и кружках не может полноценно компенсировать дефицит физической активности на свежем воздухе. Для адекватной тренировки сердечно-

сосудистой системы подростки должны быть привержены к активному двигательному режиму и вовлекаться в спортивные мероприятия вне зависимости от каких-либо факторов, кроме медицинских противопоказаний.

Заключение

Распространенность фактора риска малоподвижный образ жизни и как следствие возможного риска развития БСК в будущем высокая во всех сравниваемых группах, что является тревожным сигналом для специалистов организаций первичной медико-санитарной помощи и общественного здравоохранения. Адаптация инициативы ВОЗ по борьбе с ожирением должна быть направлена не только на детский, но и на подростковый возраст. Формирование здорового образа жизни и ранняя профилактика низкого уровня физической активности среди детей и подростков может стать основой формирования будущего общества с низким уровнем заболеваемости БСК, обусловленных модифицируемыми факторами риска, такими, как малоподвижный образ жизни и ожирение.

Вклад авторов

Все авторы были вовлечены в проведение исследования. Руководство осуществлялось 2-ном Рахыпбековым Т.К. и 2-ном Котляром А.А. Написание манускрипта, стат. обработка, дизайн и сбор данных выполнен группой исследователей: Турлыбековой Т.К., Хисметовой З.А., Глушковой Н.Е.

Конфликт интересов

Мы декларируем, что в работе отсутствует конфликт интересов.

Литература:

1. Andersen R.E. et al. Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fatness among children: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Jama*. 1998. V. 279. №.12. P.938-942.
2. Bauman A., Craig C. L. The place of physical activity in the WHO Global Strategy on Diet and Physical Activity // *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2005. V. 2. №.10. P.1-6.

3. Chobanian A., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report // JAMA. 2003. №.289. P.2560–2572.
4. Flegal K.M., et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2000 // JAMA. 2002. V.288. №.14. P.1723-1727.
5. Haskell W.L., et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association // Med. Sci. Sports Exerc. 2007. №.39. P.1423–1434.
6. Lang T. A., Altman D. G. Basic statistical reporting for articles published in biomedical journals: the “Statistical Analyses and Methods in the Published Literature” or the SAMPL Guidelines” // Handbook, European Association of Science Editors. 2013. 256 p.
7. Powell K.E., Blair S.N. The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates // Med Sci Sports Exerc. 1994. V.26. №.7. P.851-856.
8. Skinner A.C., Skelton J.A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012 // JAMA pediatrics. 2014. V. 168. №. 6. P.561-566.
9. WHA53.17: Fifty-third World Health Assembly. Prevention and control of noncommunicable diseases. World Health Organization, Geneva. 2000.
10. Wijnhoven T.M.A. et al. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative 2008: weight, height and body mass index in 6–9-year-old children // Pediatric obesity. 2013. V. 8. №. 2. P.79-97.
11. Windecker S. et al. Effect of endurance training on coronary artery size and function in healthy men: an invasive followup study // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2002. V. 282. №. 6. P. H2216-H2223.
12. Wetter T.J. et al. Influence of respiratory muscle work on Vo2 and leg blood flow during submaximal exercise // Journal of Applied Physiology. 1999. V. 87. №.2. P.643-651.
13. Warburton D.E., Nicol C.W., Bredin S.S. Health benefits of physical activity: the evidence // Canadian medical association journal. 2006. V. 174. №.6. P. 801-809.
14. Wen C.P. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study // The Lancet. 2011. V. 378. №.9798. P. 1244-1253.
15. Wendel-Vos G.C.W. et al. Physical activity and stroke. A meta-analysis of observational data // International journal of epidemiology. 2004. V. 33. №. 4. P. 787-798.

Контактная информация:

Турлыбекова Кундыз Даулеткановна – PhD докторант по специальности «Общественное здравоохранение» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Ленина 14, кв.9.

E-mail: deep-woods@mail.ru

Телефон: +77028032508

Получена: 11 сентября 2016 / Принята: 21 октября 2016 / Опубликовано online: 31 октября 2016

УДК 616.34-006-071+612.08

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА И РОЛЬ МАРКЕРА ПРОЛИФЕРАЦИИ Ki-67

Куанткан Т. Жабагин, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>

Юлия М. Семенова, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Маржан А. Даулетьярова, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Зухра А. Манамбаева, <http://orcid.org/0000-0001-9542-3222>

Нургуль К. Жумыкбаева <http://orcid.org/0000-0001-5627-4877>

Нурлыбек Керемханұлы, <http://orcid.org/0000-0002-9924-2856>

Мухтаргазы Е. Тулеутаев, <http://orcid.org/0000-0002-9237-2199>

Коркем С. Салыкбаева, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

Александра А. Селиверстова, <http://orcid.org/0000-0002-1677-0830>

Жанар Н. Елемесова, <http://orcid.org/0000-0003-3503-5097>

Государственный медицинский университет города Семей,
г. Семей, Казахстан

Резюме

Введение: в статье представлены литературные данные, посвященные изучению роли биомаркеров в диагностике колоректального рака. На основании анализа современных научных публикаций, найденных в базах данных доказательной медицины, на настоящий момент накоплен обширный научный массив данных, позволяющих обоснованно подходить к выбору метода лечения.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по иммуногистохимическим исследованиям, используемым для диагностики колоректального рака, а также по роли маркера пролиферации Ki-67.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в базах данных доказательной медицины. Всего было найдено 4342 научных источников, из которых 55 были отобраны для последующего анализа.

Результаты: имеется доказательная база по роли COX2, HER2, SMAD4, ALDH1 и Ki-67 в диагностике колоректального рака.

Выводы: значение уровней экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при колоректальном раке остается малоизученным, а доступные литературные источники зачастую содержат противоречивые данные. Проведение дополнительных клинических исследований по выявлению связей между индексом экспрессии Ki-67 и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также по установлению его прогностической роли при колоректальном раке, продолжает оставаться актуальным.

Ключевые слова: колоректальный рак, иммуногистохимия, Ki-67.

Summary

**IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN DIAGNOSTICS
OF COLORECTAL CANCER AND THE ROLE
OF PROLIFERATION MARKER Ki-67****Kuantkhan T. Zhabagin**, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>**Yuliya M. Semenova**, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Marzhan A. Dauletyarova**, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>**Zukhra A. Manambaeva**, <http://orcid.org/0000-0001-9542-3222>**Nurgul K. Zhumybaeva**, <http://orcid.org/0000-0001-5627-4877>**Nurlybek Keremkhanuly**, <http://orcid.org/0000-0002-9924-2856>**Mukhtargazy E. Tuleutaev**, <http://orcid.org/0000-0002-9237-2199>**Korkem S. Salykbaeva**, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>**Aleksandra A. Seliverstova**, <http://orcid.org/0000-0002-1677-0830>**Zhanar N. Elemesova**, <http://orcid.org/0000-0003-3503-5097>**Semey State Medical University, Semey city, Kazakhstan Republic**

Introduction: the paper presents literature review devoted to the significance of biomarkers in colorectal cancer. Based on the analysis of data presented in evidence-based medicine databases, there is a lot of scientific information enabling appropriate solution of treatment modality.

Aim: to carry the systematic search of research papers dedicated to immunohistochemistry in colorectal cancer and to the significance of proliferation marker Ki67.

Materials and methods. To achieve the above described goal, we conducted a systematic literature search in evidence-based medicine electronic databases. The overall number of research papers identified was equal to 4342, of which 55 were included in the present review.

Results: the role of COX2, HER2, SMAD4, ALDH1 and Ki-67 in immunohistochemistry of colorectal cancer is studied to the various extent.

Conclusions: Ki67 expression indices in colorectal cancer still require further exploration, while available literature sources report controversial findings. It might prove to be useful to carry additional scientific research devoted to the establishment of correlation between Ki67 proliferation labeling, clinical and morphological characteristics of malignant tumor, and its prognostic meaning in colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, immunohistochemistry, Ki-67.

Түйіндеме

**КОЛОРЕКТАЛЬДІ РАКТЫ ДИАГНОСТИКАЛАУДАҒЫ
ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ТЕКСЕРУЛЕР МЕН Ki-67
ПРОЛИФЕРАЦИЯ МАРКЕРІНІҢ РӨЛІ****Куанткан Т. Жабагин**, <http://orcid.org/0000-0002-4304-5132>**Юлия М. Семенова**, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Маржан А. Даулетьярова**, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>**Зухра А. Манамбаева**, <http://orcid.org/0000-0001-9542-3222>**Нұргүл К. Жұмықбаева** <http://orcid.org/0000-0001-5627-4877>**Нұрлыбек Керемханұлы**, <http://orcid.org/0000-0002-9924-2856>**Мухтарғазы Е. Тулеутаев**, <http://orcid.org/0000-0002-9237-2199>

Көркем С. Салыкбаева, <http://orcid.org/0000-0003-3398-3595>

Александра А. Селиверстова, <http://orcid.org/0000-0002-1677-0830>

Жанар Н. Елемесова, <http://orcid.org/0000-0003-3503-5097>

Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан

Кіріспе: мақалада колоректальді рақты диагностикалаудағы биомаркерлердің ролі туралы әдебиеттік ақпараттары келтірілген. Дәлелді медицинаның ақпараттар базаларында табылған ғылыми мақалалар негізінде, кең көлемде ғылыми ақпараттардың барлығы ем түрін таңдауда дұрыс бағыт береді.

Мақсаты: колоректальді рақты диагностикалауда қолданылатын иммуногистохимиялық зерттеулер, сонымен қатар Ki-67 пролиферациясының маркерінің ролі жайлы ғылыми ақпараттарға жүйелі іздеу жасау.

Материалдар мен әдістер. Қойылған мақсаттарға жету үшін әлелді медицинаның ақпараттар базасынан жүйелі іздеу жасалды. Барлығы 4342 ғылыми негіз табылды, соның ішінде 55 ары қарайғы сараптама үшін іріктеліп алынды.

Нәтиже: Колоректальді рақты диагностикалауда COX2, HER2, SMAD4, ALDH1 және Ki-67 алатын ролі жайлы дәлелді база бар.

Қорытынды: колоректальді рак кезіндегі Ki-67 пролиферациясы маркері экспрессиясы деңгейінің маңыздылығы аз зерттелген болып қалуда, ал қолжетімді әдеби көздер керісінше мәліметтер беруде. Ki-67 экспрессиясының индексі және ісіктің клинико-морфологиялық сипаттамасы арасындағы байланысын анықтаудағы қосымша клиникалық зерртеулер жүргізу, сонымен қатар оның колоректальді рак кезіндегі болжамдық ролін анықтау өзекті болып қалуда.

Түйінді сөздер: колоректальді рак, иммуногистохимия, Ki-67.

Библиографическая ссылка:

Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. Иммуногистохимические исследования в диагностике колоректального рака и роль маркера пролиферации Ki-67 // Наука и Здравоохранение. 2016. № 5. С. 150-163.

Zhabagin K.T., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Manambaeva Z.A., Zhummykbaeva N.K. Keremkhanuly N., Tuleutayev M.E., Salykbaeva K.S., Seliverstova A.A., Elemesova Zh.N. Immunohistochemistry in diagnostics of colorectal cancer and the role of proliferation marker Ki-67. Nauka i Zdravookhranenie [Science & Healthcare]. 2016, 5, pp. 150-163.

Жабагин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2016. № 5. Б. 150-163.

Введение

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, онкологические заболевания являются основной причиной смертности во всем мире. Так, в 2012 году от рака умерло 8,2 миллиона человек, из них основной причиной смертности стал рак легких (1,59 миллионов смертей), а колоректальный рак (КРР) находился на 4 месте (694 000 смертей). В то же время, в мире ежегодно выявляется 14 миллионов новых случаев рака, среди них колоректальный рак является третьей

наиболее типичной локализацией рака у мужчин (10,0%) и второй наиболее типичной локализацией рака у женщин (9,2%) [49].

В основе выявления колоректального рака лежит проведение скрининговых исследований [52]. В настоящее время в нашей стране проводится популяционный скрининг 1 раз в 2 года в отношении целевых групп населения, которые включают в себя представителей обоих полов в возрасте от 50 до 70 лет и исключают пациентов с уже диагностированным колоректальным раком.

Условно, скрининг можно разбить на два этапа:

иммунохимическое исследование кала на скрытую кровь (iFOBT-тест) и тотальная колоноскопия. В случае если скрининговое исследование выявило патологические изменения, то проводится и третий этап: гистологическое исследование полученного в ходе тотальной колоноскопии материала биопсии кишечника [2].

За последние годы иммуногистохимические исследования широко применяются в повседневной онкологической практике при многих формах злокачественных новообразований [15;23;39;54]. Колоректальный рак не является исключением из этого правила: в доступной литературе содержится ряд публикаций, посвященных изучению прогностического значения экспрессии различных биомаркеров [7;9;20;22;23].

Цель исследования: проведение систематического поиска научной информации по иммуногистохимическим исследованиям, используемым для диагностики колоректального рака, а также по роли маркера пролиферации Ki-67.

Материалы и методы:

Для достижения поставленной цели нами проводился поиск научных публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate). Перед началом поиска нами были выставлены следующие поисковые фильтры: исследования, выполненные на людях, в течение последних 10 лет (с сентября 2007 года по сентябрь 2016 года), опубликованные на английском, русском и испанском языках, а также полные версии статей.

Предпочтение отдавалось исследованиям высокого методологического качества (мета-анализам, систематическим обзорам, рандомизированным контролируемым испытаниям и когортным исследованиям), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов исследований случай-контроль и поперечных исследований [1].

Ключевыми словами для поиска стали: «колоректальный рак», «иммуногистохимия», «Ki-67». Всего было найдено 4342 литературных источников, из которых для

последующего анализа были отобраны 55 статей. После окончания этапа автоматического поиска нами был выполнен поиск публикаций «вручную», который позволил дополнительно выявить 13 научных источников, включенных в данный обзор.

Результаты и обсуждение:

Циклооксигеназа-2 (COX-2) считается важным ферментом в патогенезе колоректального рака [45]. За последние годы появилось немало сообщений о наличии корреляционной связи между экспрессией COX-2, ростом опухоли и наличием отдаленных метастазов [35;43;44]. Проводились исследования, которые отмечали феномен гипер-экспрессии COX-2 при неблагоприятных исходах колоректального рака [14; 26]. Однако исследования высокого методологического качества, появившиеся в последнее время, позволяют пролить свет на роль COX-2 как прогностического фактора развития колоректального рака.

В частности, в работе Peng L. с соавторами приводятся обобщенные результаты 23 исследований, целью которых явилась оценка наличия корреляционной связи между чрезмерной экспрессией COX-2 и выживаемостью пациентов с колоректальным раком. По итогам этого мета-анализа был сделан вывод, что гиперэкспрессия COX-2 не намного ухудшает прогноз в плане общей выживаемости пациентов с данным видом онкопатологии [37].

Тем не менее, другой мета-анализ, посвященный той же проблеме, который обобщил результаты 29 исследований, показал, что экспрессия COX-2 связана с повышением риска рецидива опухоли и худшим прогнозом в отношении выживаемости пациентов, связанной с колоректальным раком, но не общей выживаемости [27].

Мета-анализ, составленный Chen X. с соавторами, преследовал целью оценить корреляцию между полиморфизмом COX-2-765G>C и восприимчивостью к развитию колоректального рака. В данное синтетическое исследование вошли результаты 11 работ, которые показали отсутствие связи между полиморфизмом COX-2-765G>C и восприимчивостью к КРР. Однако проведение

стратификационного анализа по расовой принадлежности показало, что полиморфизм COX-2-765G>C повышает восприимчивость к колоректальному раку среди представителей «желтой расы» и не повышает ее среди представителей «белой расы» [10].

Изучению роли полиморфизма COX-2 в повышении восприимчивости к КРР были посвящены результаты еще одного мета-анализа, в который вошли 15 исследований «случай-контроль». Данный мета-анализ подтвердил результаты предыдущего, показав, что полиморфизм COX-2-765G>C значительно повышает восприимчивость к колоректальному раку среди представителей азиатских популяций [49].

Роль экспрессии HER2 – биомаркера, стимулирующего клеточный рост и дифференцировку эпителиального покрова, изучалась и в отношении развития колоректального рака. Мета-анализ, подготовленный Pao J.S. с соавторами, преследовал цель оценить корреляцию между экспрессией HER2 и клинопатологическими характеристиками колоректального рака. По итогам данного мета-анализа, обобщившего результаты 13 исследований, гиперэкспрессия HER2 значительно коррелировала с наличием отдаленных метастазов и метастазов в лимфоузлах, но не коррелировала с глубиной прорастания опухоли. Однако гиперэкспрессия HER2 не была связана с общей выживаемостью пациентов с КРР. Обобщение результатов диагностической аккуратности экспрессии HER2 выявило чувствительность, равную 0,71 и специфичность, равную 0,96 [41].

Тем не менее, другой мета-анализ, выполненный Wu S.W. с соавторами, и обобщивший результаты 18 исследований, показал, что не существовало связей между гиперэкспрессией HER-2 при колоректальном раке и полом пациентов ($P=0,42$), а также локализацией опухоли ($P=0,24$), степенью ее дифференцировки ($P=0,86$), стадией по классификации TNM ($P=0,44$) и наличием метастазов в лимфоузлах ($P=0,09$) [51].

Voorneveld P.W. с соавторами обобщил роль SMAD4 как прогностического биомаркера для колоректального рака. В данное синтетическое исследование вошли 13

публикаций с общим количеством пациентов, равным 3800. Авторы делают вывод, что экспрессия SMAD4 может использоваться для оценки прогноза в отношении выживаемости пациентов с колоректальным раком [48].

Изучение роли экспрессии альдегиддегидрогеназы 1 (ALDH1) в качестве биомаркера колоректального рака часто давало противоречивые результаты [12;17;32]. По этой причине, был проведен мета-анализ с целью установления связей между высоким уровнем экспрессии ALDH1 и развитием КРР, а также ее влияния на клинико-патологические характеристики опухоли и общую выживаемость пациентов. Общий уровень гиперэкспрессии ALDH1 у 1203 пациентов, включенных в данное синтетическое исследование, составил 46,5%. Высокая экспрессия ALDH1 служила независимым прогностическим фактором 5-летней общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания. Также, высокая экспрессия ALDH1 находилась в сильной корреляционной связи со стадией колоректального рака (стадии T3 и T4 в сравнении с T1 и T2, $P=0,03$), наличием метастазов в лимфоузлах (N1 и N2 в сравнении с N0, $P=0,008$), а также степенью дифференцировки опухоли ($P=0,03$). Однако высокая экспрессия ALDH1 не коррелировала с возрастом пациентов (>60 лет и старше в сравнении с <60 лет, $P=0,72$) [8].

Маркер клеточной пролиферации Ki67 использовался рядом исследователей для оценки пролиферативной активности опухоли, прогноза заболевания и решения вопроса о выборе методов лечения [16;31;36]. Так, высокий уровень экспрессии Ki-67 непосредственно связан с канцер-специфической смертностью ($P=0,03$) и наличием отдаленных метастазов ($P=0,002$) при первичном раке простаты промежуточного риска у пациентов, получивших лучевую терапию, сочетающуюся или не сочетающуюся с кратковременной андрогенной депривацией. Однако гиперэкспрессия Ki-67 не позволяет делать прогноз в отношении развития рецидивов опухоли или оценивать преимущества назначения кратковременной андрогенной депривации [47].

Оценка прогностической роли и перспектив клинического применения Ki67 при анапластических олигодендроглиальных опухолях продемонстрировала противоречивые результаты: в то время как унивариантный анализ показал сильное прогностическое значение этого фактора клеточной пролиферации, мультивариантный анализ не позволил подтвердить эту закономерность [39].

В исследовании, посвященном оценке прогностической роли экспрессии Ki-67 при мантийноклеточной лимфоме, было продемонстрировано, что высокий уровень экспрессии Ki-67 (выше 35%) был связан с более коротким выживанием без прогрессирования заболевания ($P=0,030$) или выживанием без рецидива заболевания ($P=0,017$) [21].

Изучение прогностической роли экспрессии Ki-67 также проводилось и при раке желчного пузыря, показав обратную взаимосвязь. Так, пациенты, чья опухоль имела повышенную экспрессию Ki-67, демонстрировали лучшую выживаемость без прогрессирования заболевания ($p=0,063$). Средняя выживаемость у пациентов с высокой экспрессией Ki67 составила 73 месяца, в то время как с низкой экспрессией – 38 месяцев, что, однако, не было статистически значимым ($p=0.25$) [18].

В исследовании Böger C. с соавторами было продемонстрировано, что экспрессия Ki-67 не имеет прогностического значения для выживаемости пациентов с раком желудка, но может служить в качестве потенциального индикатора внутриопухолевой гетерогенности [6]. В то же время, исследование Ahlem B. с соавторами подтвердило прогностическую роль экспрессии Ki-67 в развитии рецидива амелобластомы (эпителиальной одонтогенной опухоли) ($P=0,000$) [3].

В исследовании, посвященном установлению корреляционных связей между плоскоклеточным раком пищевода и экспрессией Ki-67, наряду с другими биомаркерами (SCCA и CYFRA 21-1), гиперэкспрессия Ki-67 коррелировала с прорастанием рака в окружающие структуры (T4; $P=0.010$), наличием отдаленных

метастазов (M1; $P=0,010$) и более низкой степенью дифференцировки опухоли ($p = 0.015$). Однако высокая экспрессия Ki-67 не коррелировала с возрастом и полом пациентов, наличием метастазов в лимфатических узлах, локализацией опухоли, а также выживаемостью. Авторы данного исследования делают вывод, что экспрессия Ki-67 является более надежным прогностическим маркером, чем сывороточные SCCA и CYFRA 21-1 [46].

Тем не менее, больше всего исследований по изучению прогностического потенциала экспрессии Ki-67 в оценке клинического течения опухолевого процесса проводилось в отношении рака молочной железы [4;5;25;33]. Причинами этого являются возможность предсказания реагирования или резистентности к гормональной терапии или химиотерапии, оценка резидуального риска для пациентов, находящихся на стандартной терапии, а также эффективности лечения на основании гистологических образцов полученных до, во время или после неoadъювантной терапии. Ki67 все чаще используется в ходе клинических исследований в качестве первичной конечной точки эффективности лечения [20].

Так, мета-анализ, составленный Petrelli F. с соавторами, обобщил результаты 25 исследований для определения наиболее оптимального индекса пролиферативной активности. При установлении индекса пролиферативной активности на уровне ≥ 25 %, отношение рисков для общей выживаемости пациентов составило 2.05 ($P < 0.00001$), что сильно отличалось от исследований, установивших пороговое значение индекса пролиферативной активности на уровне <25 %. Авторы делают вывод, что Ki-67 имеет независимое прогностическое значение в определении общей выживаемости пациентов с раком молочной железы [38].

Zhang G. с соавторами оценили прогностическое значение экспрессии Ki-67 в отношении полного патологического ответа на неoadъювантную химиотерапию при тройном негативном раке молочной железы. Показатель полного патологического ответа при тройном негативном раке молочной

железы с высоким уровнем экспрессии Ki-67 был в 3,36 раз выше, чем при тройном негативном раке молочной железы с низким уровнем экспрессии Ki-67, на основании чего авторы делают вывод, что уровень экспрессии Ki-67 может служить в роли предиктора реагирования на неоадъювантную химиотерапию для этой формы рака [54].

Liu Y. с соавторами изучили клиническое применение Ki-67 в качестве прогностического маркера чувствительности к химиотерапии при положительном гормон-рецепторном статусе рака молочной железы. Авторы установили, что пациенты с высоким уровнем экспрессии Ki-67 имели худший прогноз и могли бы быть более чувствительны к схемам лечения на основе антрациклинов и таксанов. У пациентов с положительным гормон-рецепторным статусом рака молочной железы идеальной отправной точкой для индекса пролиферативной активности Ki-67, позволяющей прогнозировать химиочувствительность, авторы считают $\geq 19\%$ [28].

de Azambuja E. с соавторами обобщили результаты 46 исследований с участием 12155 пациентов для подведения итогов прогностического значения экспрессии Ki-67 при ранних стадиях рака молочной железы. Экспрессия Ki-67 была связана с более высокой вероятностью рецидива у всех пациентов (с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах или без метастазов), а также с худшим прогнозом в плане выживаемости (как у пациентов с метастазами в регионарных лимфоузлах, так и у пациентов без метастазов) [11].

Таким образом, в базах данных доказательной медицины содержится ряд исследований высокого методологического качества, подтверждающих наличие связей между уровнями экспрессии Ki-67 и исходами онкологического заболевания. По этой причине, можно считать доказанным, что этот маркер пролиферативной активности может служить в качестве прогностического фактора для рака молочной железы. Однако этого же нельзя сделать в отношении колоректального рака, по причине отсутствия исследований высокого методологического качества и противоречивых результатов, которые

демонстрируют исследования более низкого методологического качества.

Так, в исследовании Pap Z. с соавторами изучалась иммуноэкспрессия Ki-67 и ряда других биомаркеров у пациентов с зубчатыми и обычными аденомами толстой кишки. Авторы отмечали наличие прямой корреляции между уровнем экспрессии Ki-67 и гистологическим типом аденомы, а также степенью дисплазии, что было статистически значимым [34].

Martins SF. с соавторами протестировали роль маркера пролиферации Ki-67 у пациентов с первичным колоректальным раком, а также у пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах. Авторы выявили статистически значимые различия между положительными темпами развития неопластических клеток, окрашиваемых Ki-67 и выраженным числом клеток опухоли, экспрессирующих Ki-67, в сравнении с раковыми клетками, составляющими метастазы в регионарные лимфоузлы. На основании этого авторы делают вывод, что колоректальный рак, сопровождающийся метастазами в лимфатические узлы, может быть более резистентным к препаратам, нацеленным на клеточное деление [29].

Исследование Melling N. с соавторами показало, что высокий уровень экспрессии Ki67 был связан с более ранней стадией колоректального рака ($p < 0.0001$) и состоянием лимфатических узлов ($p = 0.0315$), но не со степенью дифференцировки опухоли ($p = 0.8639$), гистологическим типом опухоли ($p = 0.1542$) или ее локализацией, а также являлся независимым фактором благоприятного прогноза в плане выживаемости ($p = 0.0121$) [30].

В противовес этим данным, в своем исследовании Hayashi H с соавторами пришел к противоположным выводам. Высокий уровень экспрессии Ki-67 был связан с более короткой выживаемостью без признаков заболевания и худшей общей выживаемостью пациентов ($P < 0.01$), являясь независимым негативным прогностическим фактором в отношении данных показателей у пациентов, получающих конверсионную терапию. Авторы этого исследования делают вывод, что

резидуальная экспрессия Ki-67 является полезным биомаркером в плане худших прогностических исходов после конверсионной терапии, а также, что высокий уровень экспрессии Ki-67 может служить в качестве биомаркера наличия микрометастазов, содержащих агрессивные раковые клетки [19].

Sen A. с соавторами установили наличие связей между индексом экспрессии Ki-67 и степенью дифференцировки аденокарциномы. Среднее значение индекса экспрессии Ki-67 LI при аденокарциномах высокой, средней и низкой степенях дифференцировки составило 14,25, 31,34 и 43,08, соответственно, что было статистически значимым. Авторы также отмечают наличие значимой корреляционной связи между индексом пролиферации и стадией аденокарциномы [42].

Заключение

Подводя итог всему вышесказанному, можно сделать вывод, что в отличие от раков другой локализации (включая рак молочной железы), значение уровней экспрессии маркера пролиферации Ki-67 при колоректальном раке остается малоизученным, а доступные литературные источники зачастую содержат противоречивые данные. В связи с этим, проведение дополнительных клинических исследований по выявлению связей между индексом экспрессии Ki-67 и клинико-морфологическими характеристиками опухоли, а также по установлению его прогностической роли при колоректальном раке, продолжает оставаться актуальным.

Литература:

1. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. - 2015. №2. С. 5-18.

2. Клинический протокол диагностики и лечения злокачественных новообразований ободочной кишки. - №14. – Рекомендован Экспертным Советом РЦРЗ от 30 октября 2015 г.

3. Ahlem B., Wided A., Amani L., Nadia Z., Amira A., Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of

ameloblastoma // Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2015 Nov;132(5):275-9.

4. Aziz S., Wik E., Knutsvik G., Klingen T.A., Chen Y., Davidsen B., Aas H., Aas T., Akslen L.A. Evaluation of Tumor Cell Proliferation by Ki-67 Expression and Mitotic Count in Lymph Node Metastases from Breast Cancer // PLoS One. 2016 Mar 8;11(3):e0150979.

5. Bleckmann A., Conradi L.C., Menck K., Schmick N.A., Schubert A., Rietkötter E., Arackal J., Middel P., Schambony A., Liersch T., Homayounfar K., Beißbarth T., Klemm F., Binder C., Pukrop T. β -catenin-independent WNT signaling and Ki67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases // Clin Exp Metastasis. 2016. Apr; 33(4): 309-23.

6. Böger C., Behrens H.M., Röcken C. Ki67-- An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity // J Surg Oncol. 2016 Jan;113(1):46-54.

7. Chen H., Hu Y., Xiang W., Cai Y., Wang Z., Xiao Q., Liu Y., Li Q., Ding K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis // Int J Clin Exp Med. 2015. Mar 15;8(3):3281-90.

8. Chen J., Xia Q., Jiang B., Chang W., Yuan W., Ma Z., Liu Z., Shu X. Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2015 Dec 18;10(12):e0145164.

9. Chen Q., Zhang X., Li W.M., Ji Y.Q., Cao H.Z., Zheng P. Prognostic value of LGR5 in colorectal cancer: a meta-analysis // PLoS One. 2014 Sep 5;9(9):e107013.

10. Chen X., Dong W., Wang J., Lyu X., Lei H., Liu Y. Cyclooxygenase-2 -765G>C polymorphism and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis // Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2014 Jan;48(1):62-6.

11. de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G. Jr., Colozza M, Mano M.S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M.J. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer:

a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients // Br J Cancer. 2007 May 21;96(10):1504-13.

12. Deng Y., Zhou J., Fang L., Cai Y., Ke J., Xie X., et al. ALDH1 is an independent prognostic factor for patients with stages II–III rectal cancer after receiving radiochemotherapy. *British journal of cancer*. 2014;110(2): 430–434.
13. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J., Ellis M., Henry N.L., Hugh J.C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I.E., Viale G., Zujewski J.A., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group // *J Natl Cancer Inst*. 2011. Nov 16;103(22):1656-64.
14. Elzagheid A., Emaetig F., Alkikhia L., Buhmeida A., Syrjänen K., El-Faitori O., Latto M., Collan Y., Pyrhönen S. High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer // *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):3137-43.
15. Fu H., Qi L., Chen L., He Y., Zhang N., Guo H. Expression of Ovol2 is related to epithelial characteristics and shows a favorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma // *Onco Targets Ther*. 2016 Sep 29;9:5963-5973.
16. Gissi D.B., Gabusi A., Tarsitano A., Badiali G., Marchetti C., Morandi L., Foschini M.P., Montebugnoli L. Ki67 Overexpression in mucosa distant from oral carcinoma: A poor prognostic factor in patients with long-term follow-up // *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1430-5.
17. Goossens-Beumer I.J., Zeestraten ECM, Benard A., Christen T., Reimers M.S., Keijzer R., et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(12): 2935–2944.
18. Grossman H.B., Tangen C.M., Cordon-Cardo C., Cote R., Waldman F.M., De Vere White R.W., Karnad A.B., Glode M., Crawford E.D. Evaluation of Ki67, p53 and angiogenesis in patients enrolled in a randomized study of neoadjuvant chemotherapy with or without cystectomy: a Southwest Oncology Group Study // *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4):807-10.
19. Hayashi H., Beppu T., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Yokoyama N., Higashi T., Nitta H., Hashimoto D., Chikamoto A., Baba H. Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases // *Am J Cancer Res*. 2015 Feb 15;5(3):1225-33.
20. He X., Chen Z., Jia M., Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: evidence from meta-analysis // *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70858.
21. Hsi E.D., Jung S.H., Lai R., Johnson J.L., Cook J.R., Jones D, Devos S., Cheson B.D., Damon L.E., Said J. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study // *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2081-90.
22. Huang L., Ren F., Tang R., Feng Z., Chen G. Prognostic Value of Expression of Cyclin E in Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Technol Cancer Res Treat*. 2016 Feb;15(1):12-9.
23. Kang W.K., Lee J.K., Oh S.T., Lee S.H., Jung C.K. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor relapse // *BMC Gastroenterol*. 2015 Jan 22;15:2.
24. Kántor O., Cserpán D., Völgyi B., Lukáts Á., Somogyvári Z. The Retinal TNAP // *Subcell Biochem*. 2015;76:107-23.
25. Kim H.S., Park S., Koo J.S., Kim S., Kim J.Y., Nam S., Park H.S., Kim S.I., Park B.W. Risk Factors Associated with Discordant Ki-67 Levels between Preoperative Biopsy and Postoperative Surgical Specimens in Breast Cancers // *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0151054.
26. Kim N.K., Park J.K., Shin E., Kim Y.W. The combination of nuclear factor kappa B, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression predicts poor prognosis in stage II and III colorectal cancer // *Anticancer Res*. 2014 Nov;34(11):6451-7.
27. Kunzmann A.T., Murray L.J., Cardwell C.R., McShane C.M., McMenamin U.C., Cantwell M.M. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013 Sep;22(9):1490-7.
28. Liu Y., Yin W., Yan T., Du Y., Shao Z., Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a

meta-analysis of the published literature // *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1453-61.

29. Martins S.F., Amorim R., Mota S.C., Costa L., Pardal F., Rodrigues M., Longatto-Filho A. Ki-67 Expression in CRC Lymph Node Metastasis Does Not Predict Survival // *Biomed Res Int.* 2015;2015:131685.

30. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., Bokemeyer C., Terracciano L., Sauter G., Izbicki J.R., Marx A.H. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer // *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):209-14.

31. Nowak K., Casey J., Chitale A., Kalchman I., Buss E., Keith S.W., Hegarty S.E., Curtis M., Solomides C., Shi W., Judy K.D., Andrews D.W., Farrell C.J., Werner-Wasik M. High Ki67 Labeling Index in Resected WHO Grade 1 Meningiomas Correlates With a Higher Rate of Recurrence // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Oct 1;96(2S):E572.

32. O'Dwyer D., Ralton L.D., O'Shea A., Murray G.I. The proteomics of colorectal cancer: identification of a protein signature associated with prognosis. *PloS one.* 2011;6(11): e27718.

33. Ormenisan C., Kubik M., Legrand S., Kraemer D., Smotherman C., Masood S. The potential of ki67 and p53 assessment in development of individualized targeted therapy in breast cancer patients // *Pathologica.* 2015 Sep-Dec;107(3-4):177-80.

34. Pap Z., Ilyés I.Á., Mocan S.L., Dénes L., Muică Nagy-Bota M.C., Pávai Z., Szántó A. Changes in immunoexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas // *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1389-96.

35. Papagiorgis P.C. Segmental distribution of some common molecular markers for colorectal cancer(CRC): influencing factors and potential implications // *Tumour Biol.* 2016 May;37(5):5727-34.

36. Pascale M., Aversa C., Barbazza R., Marongiu B., Siracusano S., Stoffel F., Sulfaro S., Roggero E., Bonin S., Stanta G. The proliferation marker Ki67, but not neuroendocrine expression, is an independent factor in the prediction of prognosis of primary prostate cancer patients // *Radiol Oncol.* 2016 Jul 19;50(3):313-20.

37. Peng L., Zhou Y., Wang Y., Mou H., Zhao Q. Prognostic significance of COX-2

immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature // *PLoS One.* 2013;8(3):e58891.

38. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients // *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Oct;153(3):477-91.

39. Preusser M., Hoeffberger R., Woehrer A., Gelpi E., Kouwenhoven M., Kros J.M., Sanson M., Idbaih A., Brandes A.A., Heinzl H., Gorlia T., Hainfellner J.A., van den Bent M. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours—a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group // *Histopathology.* 2012 May;60(6):885-94.

40. Pyo J.S., Kang G., Cho W.J., Choi S.B. Clinicopathological significance and concordance analysis of c-MET immunohistochemistry in non-small cell lung cancers: A meta-analysis // *Pathol Res Pract.* 2016 Aug;212(8):710-6.

41. Pyo J.S., Kang G., Park K. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in colorectal cancer: A meta-analysis // *Int J Biol Markers.* 2016 Apr 18:0.

42. Sen A., Mitra S., Das R.N., Dasgupta S., Saha K., Chatterjee U., Mukherjee K., Datta C., Chattopadhyay B.K. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas // *Indian J Pathol Microbiol.* 2015 Apr-Jun;58(2):158-62.

43. Shomaf M., Yousef A.L., Ababna N., Bobali Y. Cyclooxygenase-2 (COX2) gene polymorphisms and the risk of sporadic colorectal cancer and polyps among Jordanian population // *Turk J Gastroenterol.* 2015 Mar; 26(2):154-8.

44. Sorski L., Melamed R., Matzner P., Lavon H., Shaashua L., Rosenne E., Ben-Eliyahu S. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition // *Brain Behav Immun.* 2016 May 25. pii: S0889-1591(16)30138-6.

45. Sostres C., Gargallo C.J., Lanas A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2.14. – 5 (1): 40–9.

46. Sunpaweravong S., Puttawibul P., Sunpaweravong P., Nitiruangjaras A.,

Boonyaphiphat P., Kemapanmanus M. Correlation between Serum SCCA and CYFRA 21-1, Tissue Ki-67, and Clinicopathological Factors in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma // *J Med Assoc Thai*. 2016 Mar;99(3):331-7.

47. Verhoven B., Yan Y., Ritter M., Khor L.Y., Hammond E., Jones C., Amin M., Bahary J.P., Zeitzer K., Pollack A. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08 // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):317-23.

48. Voorneveld P.W, Jacobs R.J., Kodach L.L., Hardwick J.C. A Meta-Analysis of SMAD4 Immunohistochemistry as a Prognostic Marker in Colorectal Cancer // *Transl Oncol*. 2015 Feb;8(1):18-24.

49. Wang J., Guo X., Zhang J., Song J., Ji M., Yu S., Wang J, Cao Z, Dong W. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis // *Yonsei Med J*. 2013 Nov;54(6):1353-61.

50. World Cancer Report. — 2014. — C. 17.

51. Wu S.W., Ma C.C., Li W.H. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis // *Diagn Pathol*. 2015 Aug 16;10:144.

52. Wu T., Zhang W., Yang G., Li H., Chen Q., Song R., Zhao L. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer: a meta-analysis and systematic review // *Oncotarget*. 2016 Jul 6.

53. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2564-75.

54. Zhang G., Xie W., Liu Z., Lin C., Piao Y., Xu L., Guo F., Xie X. Prognostic function of Ki-67 for pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer // *Tumori*. 2014 Mar-Apr;100(2):136-42.

55. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1047-54.

References:

1. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Poperechnye (odnomomentnye) issledovaniya v zdravookhraneni [Cross-sectional studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. №2. pp. 5-18. [in Russian]

2. Klinicheskii protokol diagnostiki i lecheniya zlokachestvennykh novoobrazovaniy obodochnoi kishki. - №14. – Rekomendovan Ekspertnym Sovetom RTsRZ ot 30 oktyabrya [Clinical protocol on colorectal cancer management. - №14. – Adopted by the Expert Committee of RCRZ at October, 30th]. 2015. [in Russian]

3. Ahlem B., Wided A., Amani L., Nadia Z., Amira A., Faten F. Study of Ki67 and CD10 expression as predictive factors of recurrence of ameloblastoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015 Nov;132(5):275-9.

4. Aziz S., Wik E., Knutsvik G., Klingen T.A., Chen Y., Davidsen B., Aas H., Aas T., Akslen L.A. Evaluation of Tumor Cell Proliferation by Ki-67 Expression and Mitotic Count in Lymph Node Metastases from Breast Cancer. *PLoS One*. 2016 Mar 8;11(3):e0150979.

5. Bleckmann A., Conradi L.C., Menck K., Schmick N.A., Schubert A., Rietkötter E., Arackal J., Middel P., Schambony A., Liersch T., Homayounfar K., Beißbarth T., Klemm F., Binder C., Pukrop T. β -catenin-independent WNT signaling and Ki67 in contrast to the estrogen receptor status are prognostic and associated with poor prognosis in breast cancer liver metastases. *Clin Exp Metastasis*. 2016. Apr; 33(4): 309-23.

6. Böger C., Behrens H.M., Röcken C. Ki67-An unsuitable marker of gastric cancer prognosis unmasks intratumoral heterogeneity. *J Surg Oncol*. 2016 Jan;113(1):46-54.

7. Chen H., Hu Y., Xiang W., Cai Y., Wang Z., Xiao Q., Liu Y., Li Q., Ding K. Prognostic significance of matrix metalloproteinase 7 immunohistochemical expression in colorectal

cancer: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015. Mar 15;8(3):3281-90.

8. Chen J., Xia Q., Jiang B., Chang W., Yuan W., Ma Z., Liu Z., Shu X. Prognostic Value of Cancer Stem Cell Marker ALDH1 Expression in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 18;10(12):e0145164.

9. Chen Q., Zhang X., Li W.M., Ji Y.Q., Cao H.Z., Zheng P. Prognostic value of LGR5 in colorectal cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Sep 5;9(9):e107013.

10. Chen X., Dong W., Wang J., Lyu X., Lei H., Liu Y. Cyclooxygenase-2 -765G>C polymorphism and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2014 Jan;48(1):62-6.

11. de Azambuja E., Cardoso F., de Castro G. Jr., Colozza M., Mano M.S., Durbecq V., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart-Gebhart M.J. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*. 2007 May 21;96(10):1504-13.

12. Deng Y., Zhou J., Fang L., Cai Y., Ke J., Xie X., et al. ALDH1 is an independent prognostic factor for patients with stages II–III rectal cancer after receiving radiochemotherapy. *British journal of cancer*. 2014;110(2): 430–434.

13. Dowsett M., Nielsen T.O., A'Hern R., Bartlett J., Coombes R.C., Cuzick J., Ellis M., Henry N.L., Hugh J.C., Lively T., McShane L., Paik S., Penault-Llorca F., Prudkin L., Regan M., Salter J., Sotiriou C., Smith I.E., Viale G., Zujewski J.A., Hayes D.F. Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*. 2011. Nov 16;103(22):1656-64.

14. Elzagheid A., Emaetig F., Alkikhia L., Buhmeida A., Syrjänen K., El-Faitori O., Latto M., Collan Y., Pyrhönen S. High cyclooxygenase-2 expression is associated with advanced stages in colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013 Aug;33(8):3137-43.

15. Fu H., Qi L., Chen L., He Y., Zhang N., Guo H. Expression of Ovol2 is related to epithelial characteristics and shows a favorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2016 Sep 29;9:5963-5973.

16. Gissi D.B., Gabusi A., Tarsitano A., Badiali G., Marchetti C., Morandi L., Foschini M.P., Montebugnoli L. Ki67 Overexpression in mucosa distant from oral carcinoma: A poor prognostic factor in patients with long-term follow-up. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 Sep;44(9):1430-5.

17. Goossens-Beumer I.J., Zeestraten ECM, Benard A., Christen T., Reimers M.S., Keijzer R., et al. Clinical prognostic value of combined analysis of Aldh1, Survivin, and EpCAM expression in colorectal cancer. *British journal of cancer*. 2014;110(12): 2935–2944.

18. Grossman H.B., Tangen C.M., Cordon-Cardo C., Cote R., Waldman F.M., De Vere White R.W., Karnad A.B., Glode M., Crawford E.D. Evaluation of Ki67, p53 and angiogenesis in patients enrolled in a randomized study of neoadjuvant chemotherapy with or without cystectomy: a Southwest Oncology Group Study. *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4):807-10.

19. Hayashi H., Beppu T., Sakamoto Y., Miyamoto Y., Yokoyama N., Higashi T., Nitta H., Hashimoto D., Chikamoto A., Baba H. Prognostic value of Ki-67 expression in conversion therapy for colorectal liver-limited metastases. *Am J Cancer Res*. 2015 Feb 15;5(3):1225-33.

20. He X., Chen Z., Jia M., Zhao X. Downregulated E-cadherin expression indicates worse prognosis in Asian patients with colorectal cancer: evidence from meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Jul 29;8(7):e70858.

21. Hsi E.D., Jung S.H., Lai R., Johnson J.L., Cook J.R., Jones D, Devos S., Cheson B.D., Damon L.E., Said J. Ki67 and PIM1 expression predict outcome in mantle cell lymphoma treated with high dose therapy, stem cell transplantation and rituximab: a Cancer and Leukemia Group B 59909 correlative science study. *Leuk Lymphoma*. 2008 Nov;49(11):2081-90.

22. Huang L., Ren F., Tang R., Feng Z., Chen G. Prognostic Value of Expression of Cyclin E in Gastrointestinal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Technol Cancer Res Treat*. 2016 Feb;15(1):12-9.

23. Kang W.K., Lee J.K., Oh S.T., Lee S.H., Jung C.K. Stromal expression of miR-21 in T3-4a colorectal cancer is an independent predictor of early tumor relapse. *BMC Gastroenterol*. 2015 Jan 22;15:2.

24. Kántor O., Cserpán D., Völgyi B., Lukáts Á., Somogyvári Z. The Retinal TNAP. *Subcell Biochem.* 2015;76:107-23.
25. Kim H.S., Park S., Koo J.S., Kim S., Kim J.Y., Nam S., Park H.S., Kim S.I., Park B.W. Risk Factors Associated with Discordant Ki-67 Levels between Preoperative Biopsy and Postoperative Surgical Specimens in Breast Cancers. *PLoS One.* 2016 Mar 8;11(3):e0151054.
26. Kim N.K., Park J.K., Shin E., Kim Y.W. The combination of nuclear factor kappa B, cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor expression predicts poor prognosis in stage II and III colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2014 Nov;34(11):6451-7.
27. Kunzmann A.T., Murray L.J., Cardwell C.R., McShane C.M., McMenamin U.C, Cantwell M.M. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Sep;22(9):1490-7.
28. Liu Y., Yin W., Yan T., Du Y., Shao Z., Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature. *Curr Med Res Opin.* 2013 Nov;29(11):1453-61.
29. Martins S.F., Amorim R., Mota S.C., Costa L., Pardal F., Rodrigues M., Longatto-Filho A. Ki-67 Expression in CRC Lymph Node Metastasis Does Not Predict Survival. *Biomed Res Int.* 2015;2015:131685.
30. Melling N., Kowitz C.M., Simon R., Bokemeyer C., Terracciano L., Sauter G., Izbicki J.R., Marx A.H. High Ki67 expression is an independent good prognostic marker in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 2016 Mar;69(3):209-14.
31. Nowak K., Casey J., Chitale A., Kalchman I., Buss E., Keith S.W., Hegarty S.E., Curtis M., Solomides C., Shi W., Judy K.D., Andrews D.W., Farrell C.J., Werner-Wasik M. High Ki67 Labeling Index in Resected WHO Grade 1 Meningiomas Correlates With a Higher Rate of Recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Oct 1;96(2S):E572.
32. O'Dwyer D., Ralton L.D., O'Shea A., Murray G.I. The proteomics of colorectal cancer: identification of a protein signature associated with prognosis. *PLoS one.* 2011;6(11): e27718.
33. Ormenisan C., Kubik M., Legrand S., Kraemer D., Smotherman C., Masood S. The potential of ki67 and p53 assessment in development of individualized targeted therapy in breast cancer patients. *Pathologica.* 2015 Sep-Dec;107(3-4):177-80.
34. Pap Z., Ilyés I.Á., Mocan S.L., Dénes L., Muică Nagy-Bota M.C., Pávai Z., Szántó A. Changes in immunoexpression of p53, Ki-67, Ets-1, APAF-1 and PTEN in serrated and conventional colon adenomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2015;56(4):1389-96.
35. Papagiorgis P.C. Segmental distribution of some common molecular markers for colorectal cancer(CRC): influencing factors and potential implications. *Tumour Biol.* 2016 May;37(5):5727-34.
36. Pascale M., Aversa C., Barbazza R., Marongiu B., Siracusano S., Stoffel F., Sulfaro S., Roggero E., Bonin S., Stanta G. The proliferation marker Ki67, but not neuroendocrine expression, is an independent factor in the prediction of prognosis of primary prostate cancer patients. *Radiol Oncol.* 2016 Jul 19;50(3):313-20.
37. Peng L., Zhou Y., Wang Y., Mou H., Zhao Q. Prognostic significance of COX-2 immunohistochemical expression in colorectal cancer: a meta-analysis of the literature. *PLoS One.* 2013;8(3):e58891.
38. Petrelli F., Viale G., Cabiddu M., Barni S. Prognostic value of different cut-off levels of Ki-67 in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 64,196 patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 Oct;153(3):477-91.
39. Preusser M., Hoeffberger R., Woehrer A., Gelpi E., Kouwenhoven M., Kros J.M., Sanson M., Idbaih A., Brandes A.A., Heinzl H., Gorlia T., Hainfellner J.A., van den Bent M. Prognostic value of Ki67 index in anaplastic oligodendroglial tumours—a translational study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Histopathology.* 2012 May;60(6):885-94.
40. Pyo J.S., Kang G., Cho W.J., Choi S.B. Clinicopathological significance and concordance analysis of c-MET immunohistochemistry in non-small cell lung cancers: A meta-analysis. *Pathol Res Pract.* 2016 Aug;212(8):710-6.
41. Pyo J.S., Kang G., Park K. Clinicopathological significance and diagnostic accuracy of HER2 immunohistochemistry in

colorectal cancer: A meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2016 Apr 18:0.

42. Sen A., Mitra S., Das R.N., Dasgupta S., Saha K., Chatterjee U., Mukherjee K., Datta C., Chattopadhyay B.K. Expression of CDX-2 and Ki-67 in different grades of colorectal adenocarcinomas. *Indian J Pathol Microbiol*. 2015 Apr-Jun;58(2):158-62.

43. Shomaf M., Yousef A.L., Ababna N., Bobali Y. Cyclooxygenase-2 (COX2) gene polymorphisms and the risk of sporadic colorectal cancer and polyps among Jordanian population. *Turk J Gastroenterol*. 2015 Mar; 26(2):154-8.

44. Sorski L., Melamed R., Matzner P., Lavon H., Shaashua L., Rosenne E., Ben-Eliyahu S. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β -adrenoceptors blockade and COX2 inhibition. *Brain Behav Immun*. 2016 May 25. pii: S0889-1591(16)30138-6.

45. Sostres C., Gargallo C.J., Lanás A. Aspirin, cyclooxygenase inhibition and colorectal cancer. *World J Gastrointest. Pharmacol. Ther*. 2014; 5(1): 40-9.

46. Sunpaweravong S., Puttawibul P., Sunpaweravong P., Nitiruangjaras A., Boonyaphiphat P., Kemapanmanus M. Correlation between Serum SCCA and CYFRA 21-1, Tissue Ki-67, and Clinicopathological Factors in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Med Assoc Thai*. 2016 Mar;99(3):331-7.

47. Verhoven B., Yan Y., Ritter M., Khor L.Y., Hammond E., Jones C., Amin M., Bahary J.P., Zeitzer K., Pollack A. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013 Jun 1;86(2):317-23.

48. Voorneveld P.W, Jacobs R.J., Kodach L.L., Hardwick J.C. A Meta-Analysis of SMAD4 Immunohistochemistry as a Prognostic Marker in Colorectal Cancer. *Transl Oncol*. 2015 Feb;8(1):18-24.

49. Wang J., Guo X., Zhang J., Song J., Ji M., Yu S., Wang J., Cao Z., Dong W. Cyclooxygenase-2 polymorphisms and susceptibility to colorectal cancer: a meta-analysis. *Yonsei Med J*. 2013 Nov;54(6):1353-61.

50. World Cancer Report. 2014. P. 17.

51. Wu S.W., Ma C.C., Li W.H. Does overexpression of HER-2 correlate with clinicopathological characteristics and prognosis in colorectal cancer? Evidence from a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2015 Aug 16;10:144.

52. Wu T., Zhang W., Yang G., Li H., Chen Q., Song R., Zhao L. HMGB1 overexpression as a prognostic factor for survival in cancer: a meta-analysis and systematic review. *Oncotarget*. 2016 Jul 6.

53. US Preventive Services Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, García FA, Gillman MW, Harper DM, Kemper AR, Krist AH, Kurth AE, Landefeld CS, Mangione CM, Owens DK, Phillips WR, Phipps MG, Pignone MP, Siu AL. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Jun 21;315(23):2564-75.

54. Zhang G., Xie W., Liu Z., Lin C., Piao Y., Xu L., Guo F., Xie X. Prognostic function of Ki-67 for pathological complete response rate of neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Tumori*. 2014 Mar-Apr;100(2):136-42.

55. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1047-54.

Контактная информация:

Жабгин Куанткан Талгатович - PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей, Кафедра онкологии и визуальной диагностики.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Карменова 3-46

E-mail: kuantkan_85@mail.ru

Телефон: 35-43-84, моб.тел. 8 (775) 105-59-40

Мазмұны

Ғылыми зерттеулер методологиясы

Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. 5-29
Statistica және SPSS бағдарламалық қамтамасыз етуді қолданумен үш және одан да көп жұптасқан іріктемелердің сандық мәліметтерін салыстыру: параметрлік және параметрлік емес критерилер

Біртума зерттеулер

Акильжанова А.Р., Кожамкулов У.А., Каиров У.Е., Рахимова С.Е., Ахметова А.Ж., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Абилова Ж.М., Жумадилов Ж.Ш. 30-42
Генетикалық варианттар мен метаболомның өзара байланысын анықтау үшін қазақ популяциясында гипертония, семіздік және диабетпен ассоциацияланған генетикалық варианттарды зерттеу

Ахметова А.Ж., Абилова Ж.М., Бекбосынова М.С., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Акильжанова А.Р. 43-52
HaloPlex панелін өзірлеу және жүрек аритмияларын таргетті секвенирлеуге ДНҚ-кітапханаларын дайындау

Рахимова С.Е., Каиров У.Е., Ережепов Д.А., Молкенов А.Б., Жалбинова М.Р., Абильмажинова А.Т., Жуков Ю.В., Омаров М.Х., Акильжанова А.Р. 53-63
Өңештің жалпақплеткалық ісігі кезіндегі РНҚ секвенирлеу: биоматериалды жинаудан HiSeq2000 жүйесінде секвенирлеуге дейін

Ковальчук В.В., Аманова Э.О., Гусев А.О., Галкин А.С., Хайбуллин Т.Н. 64-79
Бас миының органикалық зақымдану кезіндегі ауырсыну синдромымен науқастың психоэмоционалық және функционалдық жағдайын психотерапиялық оңалту және қалыпқа келтіру

Касым Л., Жумадилова З.К., Баркибаева Н.Р. 80-89
Эритроцитарлық изоантигендердің бауыр циррозының дамуына әсері

Булешов М.А., Тажибаева К.Н., Булешова А.М., Гржибовский А.М., Жанабаев Н.С. 90-100
Оңтүстік қазақстан облысында аймақтық дәрігерлердің пікірі бойынша қатерлі ісік ауруына күдік туғызған пациенттердің диагностикалық тексеруден бас тарту себептері

Мадиева М.Р., Абылгазинова А.Ж., Рымбаева Т.Х. 101-110
Семей қаласының балаларындағы туа біткен жүрек кемістіктері мен дәнекертін дисплазиясының үйлесуі

Байбусинова А. Ж., Мусаханова А.К., Шалгумбаева Г.М. 111-120
Семей қаласының ата-аналардың вакцинациялауға көзқарасы: бір мезгілде көлденең зерттеу

Аймағамбетова А.О., Қаражанова Л.К., Котляр А., Токбулатова М.О. 121-130
Ұлты орыс науқастарының миокард инфаркты кезіндегі цитокиндер генінің полиморфизмы

Аймағамбетова А.Ө., Қаражанова Л.Қ., Котляр А., Токбулатова М.О. 131-141
ST сегментінің көтерілуімен жүретін жедел миокард инфаркты кезіндегі жүрек-қантамырлық асқынулар дамуының қауіп тобын стратификациялау

Турлыбекова К.Д., Рахыпбеков Т.К., Котляр А.А., Хисметова З.А., Глушкова Н.Е. 142-149
Шығыс Қазақстан облысы жасөспірімдер арасында қозғалысы аз өмірсалтының таралуын талдау

Әдебиеттерге шолу

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Жабгаин К.Т., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Манамбаева З.А., Жумыкбаева Н.К., Керемханұлы Н., Тулеутаев М.Е., Салыкбаева К.С., Селиверстова А. А. Елемесова Ж.Н. 150-163
Колоректальді рақты диагностикалаудағы иммуногистохимиялық тексерулер мен Ki-67 пролиферация маркерінің рөлі

Table Of Contents

Research methodology

Grijbovski A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. 5-29
Analysis of quantitative data in two non-independent groups using Statistica and SPSS software: parametric and non-parametric tests

Original articles

Akilzhanova A.R., Kozhamkulov U.A., Kairov U.Ye., Rakhimova S.Ye., Akhmetova A.Zh., Yerezhepov D.A., Molkenov A.B., Abilova Zh.M., Zhumadilov Zh.Sh. 30-42
Determination of genetic variants associated with hypertension, obesity and diabetes in kazakh population to study interaction of genetic variants and metabolome

Akhmetova A., Abilova Zh., Bekbosynova M., Panzitt K., Trajanoski S., Guelly C., Akilzhanova A. 43-52
Development of HaloPlex panel and preparation of DNA libraries for targeted sequencing of cardiac arrhythmias

Rakhimova S.E., Kairov U.E., Yerezhepov D.A., Molkenov A.B., Zhalbinova M.R., Abilmazhinova A.T., Zhukov Y.V., Omarov M.Kh., Akilzhanova A.R. 53-63
RNA sequencing of squamous esophageal cancer: from the collection of the biomaterial until sequencing on HiSeq2000

Kovalchuk V.V., Amanova E.O., Gusev A.O., Galkin A.S., Khaibullin T.N. 64-79
Psychotherapeutic rehabilitation and normalization of psychoemotional and functional condition of patients with pain syndromes in brain organic lesions

Kassym L., Zhumadilova Z.K., Barkibayeva N.R. 80-89
Impact of erythrocytes' antigens on development of liver cirrhosis

Buleshov M.A., Tazhibayeva K.N., Buleshova A.M., Grijbovski A.M., Zhanabayev N.S. 90-100
Causes of refusing medical examination by patients with suspected cancer as perceived by primary care physicians in South Kazakhstan region

Madiyeva M.R., Abylgazinova A.Zh., Rymbayeva T.H. 101-110
Combinations of congenital heart diseases and a connective tissue dysplasia among children of Semey

Baibussinova A.Zh., Mussakhanova A.K., Shalgumbayeva G.M. 111-120
Parents' attitudes to vaccination in Semey city: a cross-sectional study

Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. 121-130
Cytokine gene polymorphism with myocardial infarction in subjects of russian nationality

Aimagambetova A.O., Karazhanova L.K., Kotlyar A., Tokbulatova M.O. 131-141
Stratifying the risk of adverse cardiovascular events in acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Turlybekova K.D., Rakhypbekov T.K., Kotlyar A.A., Khismetova Z.A., Glushkova N.E. 142-149
Analysis of the prevalence of low physical activity among adolescents of the East Kazakhstan region

Reviews

Zhabagin K.T., Semenova Yu.M., Dauletyarova M.A., Manambaeva Z.A., Zhumykbaeva N.K., Keremkhanuly N., Tuleutaev M.E., Salykbaeva K.S., Seliverstova A.A., Elemesova Zh.N. 150-163
Immunohistochemistry in diagnostics of colorectal cancer and the role of proliferation marker Ki-67

Журнал «Наука и Здравоохранение» - рецензируемый междисциплинарный научно-практический журнал, который публикует результаты оригинальных исследований, литературные обзоры, клинические случаи, краткие сообщения и отчеты о конференциях по широкому кругу вопросов, связанных с клинической медициной и общественным здоровьем. Основной читательской аудиторией журнала является биомедицинское научное сообщество, практикующие врачи, докторанты и магистранты в области медицины и общественного здоровья.

Редакция журнала надеется, что строгое соблюдение этих требований авторами рукописей поможет существенно повысить качество журнала и его цитируемость отечественными и зарубежными исследователями.

Рукописи, не соответствующие данным требованиям, редакцией журнала рассматриваться не будут.

Все статьи, поступившие в редакцию, подвергаются тщательному рецензированию. Журнал практикует двойное слепое рецензирование, при котором рецензенту неизвестно имя автора, а авторам неизвестно имя рецензента. Рукопись, содержащая статистические данные, направляется помимо рецензента по специальности также и рецензенту по статистике. Если у рецензентов возникают вопросы, статья возвращается авторам на доработку. Редакция имеет право запросить исходную базу данных, на основании которой производились расчеты в случаях, когда возникают вопросы о качестве статистической обработки. Редакция также оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи.

С ЕДИНЫМИ ТРЕБОВАНИЯМИ К РУКОПИСЯМ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «НАУКА И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ» можно ознакомиться на сайте <http://journal.ssmu.kz>

Отклоненные статьи не возвращаются.

Информацию о стоимости публикации статей можно узнать в редакции журнала.

Адрес редакции: Республика Казахстан, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103. Государственный медицинский университет города Семей, редакция журнала «Наука и Здравоохранение», каб. 240.

Телефон редакции: +7(7222) 56-42-09 (вн. №1054), факс: +7(7222) 56-97-55;

E-mail: selnura@mail.ru, mail@ssmu.kz

Государственный медицинский университет города Семей

Редакционно-издательский отдел.

071400, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

Подписано в печать 31.10.2016 г.

Формат 60x90/8. Печать цифровая.

Усл. п. л. 20,8.

Тираж 500 экз.