

ISSN 2518-1629 (Online),
ISSN 2224-5308 (Print)

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ
Өсімдіктердің биологиясы және биотехнологиясы институтының

Х А Б А Р Л А Р Ы

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
Института биологии и биотехнологии растений

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
of the Institute of Plant Biology and Biotechnology

**БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ МЕДИЦИНА
СЕРИЯСЫ**



СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ И МЕДИЦИНСКАЯ



SERIES

OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

5 (317)

**ҚЫРКҮЙЕК – ҚАЗАН 2016 ж.
СЕНТЯБРЬ – ОКТЯБРЬ 2016 г.
SEPTEMBER – OCTOBER 2016**

1963 ЖЫЛДЫҢ ҚАҢТАР АЙЫНАН ШЫҒА БАСТАҒАН
ИЗДАЕТСЯ С ЯНВАРЯ 1963 ГОДА
PUBLISHED SINCE JANUARY 1963

ЖЫЛЫНА 6 РЕТ ШЫҒАДЫ
ВЫХОДИТ 6 РАЗ В ГОД
PUBLISHED 6 TIMES A YEAR

АЛМАТЫ, ҚР ҰҒА
АЛМАТЫ, НАН РК
ALMATY, NAS RK

Б а с р е д а к т о р

ҚР ҰҒА академигі, м. ғ. д., проф.

Ж. А. Арзықұлов

Абжанов Архат проф. (Бостон, АҚШ),
Абелев С.К. проф. (Мәскеу, Ресей),
Айтқожина Н.А. проф., академик (Қазақстан)
Акшулаков С.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Алшынбаев М.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Березин В.Э., проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Бисенбаев А.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Бишимбаева Н.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Ботабекова Т.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан), бас ред. орынбасары
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Қайдарова Д.Р. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Күзденбаева Р.С. проф., академик (Қазақстан)
Лось Д.А. prof. (Мәскеу, Ресей)
Lunefeld Bruno prof. (Израиль)
Миербеков Е.М. проф. (Қазақстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Қазақстан)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., корр.-мүшесі (Қазақстан)
Сапарбаев Мұрат проф. (Париж, Франция)
Сарбассов Дос проф. (Хьюстон, АҚШ)

«ҚР ҰҒА Хабарлары. Биология және медициналық сериясы».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Меншіктенуші: «Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы» РҚБ (Алматы қ.)

Қазақстан республикасының Мәдениет пен ақпарат министрлігінің Ақпарат және мұрағат комитетінде
01.06.2006 ж. берілген №5546-Ж мерзімдік басылым тіркеуіне қойылу туралы куәлік

Мерзімділігі: жылына 6 рет.

Тиражы: 300 дана.

Редакцияның мекенжайы: 050010, Алматы қ., Шевченко көш., 28, 219 бөл., 220, тел.: 272-13-19, 272-13-18,
www.nauka-nanrk.kz / biological-medical.kz

© Қазақстан Республикасының Ұлттық ғылым академиясы, 2016

Типографияның мекенжайы: «Аруна» ЖК, Алматы қ., Муратбаева көш., 75.

Г л а в н ы й р е д а к т о р
академик НАН РК, д.м.н., проф.

Ж. А. Арзыкулов

Абжанов Архат проф. (Бостон, США),
Абелев С.К. проф. (Москва, Россия),
Айтхожина Н.А. проф., академик (Казахстан)
Акшулаков С.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Алчинбаев М.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Березин В.Э., проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бисенбаев А.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Бишимбаева Н.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Ботабекова Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Жамбакин К.Ж. проф., чл.-корр. (Казахстан), зам. гл. ред.
Ishchenko Alexander prof. (Villejuif, France)
Кайдарова Д.Р. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Кузденбаева Р.С. проф., академик (Казахстан)
Лось Д.А. prof. (Москва, Россия)
Lunenfeld Bruno prof. (Израиль)
Миербеков Е.М. проф. (Казахстан)
Муминов Т.А. проф., академик (Казахстан)
Purton Saul prof. (London, UK)
Рахыпбеков Т.К. проф., чл.-корр. (Казахстан)
Сапарбаев Мурат проф. (Париж, Франция)
Сарбассов Дос проф. (Хьюстон, США)

«Известия НАН РК. Серия биологическая и медицинская».

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Собственник: РОО «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов
Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5546-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год

Тираж: 300 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г. Алматы, ул. Шевченко, 28, ком. 219, 220, тел. 272-13-19, 272-13-18,

www.nauka-nanrk.kz/biological-medical.kz

© Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016

Адрес типографии: ИП «Аруна», г. Алматы, ул. Муратбаева, 75

Editor in chief

academician of NAS RK, doctor of medical science, professor

Zh. A. Arzykulov

Abzhanov Arkhat prof. (Boston, USA),
Abelev S.K. prof. (Moscow, Russia),
Aitkhozhina N.A. prof., academician (Kazakhstan)
Akshulakov S.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Alchinbayev M.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Berezin V.Ye., prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bisenbayev A.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bishimbayeva N.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Botabekova T.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Bosch Ernesto prof. (Spain)
Ellenbogen Adrian prof. (Tel-Aviv, Israel),
Zhambakin K.Zh. prof., corr. member. (Kazakhstan), deputy editor in chief
Ishchenko Alexander, prof. (Villejuif, France)
Kaydarova D.R. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Kuzdenbayeva R.S. prof., academician (Kazakhstan)
Los D.A. prof. (Moscow, Russia)
Lunenfeld Bruno prof. (Israel)
Miyerbekov Ye.M. prof. (Kazakhstan)
Muminov T.A. prof., academician (Kazakhstan)
Purton Saul prof. (London, UK)
Rakhypbekov T.K. prof., corr. member. (Kazakhstan)
Saparbayev Murat prof. (Paris, France)
Sarbassov Dos, prof. (Houston, USA)

News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biology and medicine.

ISSN 2518-1629 (Online),

ISSN 2224-5308 (Print)

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of information and archives of the Ministry of culture and information of the Republic of Kazakhstan N 5546-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 300 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of. 219, 220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,
<http://nauka-nanrk.kz> / biological-medical.kz

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 5 – 10

UDC [616.12-089+616.13-089]:616.132.2

**I. Ye. Sagatov^{1,2}, Jun Tae-Gook³, Song Jinyoung³,
K. O. Ongarbayev¹, U. Ye. Imammyrzaev¹, A. B. Aimambetova¹**

¹A. N. Syzganov National Scientific Center of Surgery,

²Kazakh Medical University of Continuous Education, Almaty, Kazakhstan,

³Samsung Medical Center School of Medicine, Sungyunkwan University, Seoul, South Korea

**CLINICAL CASE OF THE SURGICAL TREATMENT
OF A 6-YEAR-OLD CHILD WITH ALCAPA
(BLAND-WHITE-GARLAND SYNDROME)**

Abstract. This article presents a case report of successful surgical treatment of 6 years old patient with ALCAPA (Bland-White-Garland syndrome).

Key words: ALCAPA, children.

Introduction. The first mention of Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery or ALCAPA belongs to S. J. Brooks [5]. Subsequently in 1908 M. Abbott has described similar pathology in 60-year-old woman who has died suddenly [2]. The first clinical description belongs to a group of authors – E. F. Bland, P. White and J. Garland (1933), therefore this anomaly is also known as a Bland-White-Garland syndrome [3]. Nowadays the prognosis of this disease is rather favorable in connection with a possibility of early diagnostics by means of an echocardiography, and also improvement of a technique and results of surgical treatment [1, 4-12].

Frequency of ALCAPA makes about 0,25–0,46% of all congenital heart diseases [4-8, 11, 12]. According to data of various authors, it is found at 1 of 300 000 living newborns [4-8, 11, 12]. It is established that incidence of ALCAPA has no connection with geographical moving of the population, and also there are no data for hereditary nature of developing of this pathology. Moreover, hereditary factors for development of ALCAPA in people having related communications within one family have not been studied. As a rule, ALCAPA isn't associated with any syndromes. The sexual or racial disposition in this anomaly has also not been recorded.

In majority of cases ALCAPA is an isolated heart anomaly, but in rare cases ALCAPA can be combined with PDA, VSD, tetralogy of Fallot and aorta angusta. The following types of an abnormal arising of coronary arteries from a trunk of a pulmonary artery are extremely seldom found:

- arising of the left anterior descending artery or circumflex artery;
- arising of the right coronary artery: it is often found as a casual find on autopsy;
- arising of the left and right coronary arteries, that is not compatible to life.

Approximately 85% of patients within the first 1-2 months of life have clinical symptoms that are characteristic for various degree of a heart failure. In rare cases the clinical picture with signs of an ischemia of myocardium can develop in early childhood [1].

The aim of the research is to describe the clinical case of Anomalous Left Coronary Artery from the Pulmonary Artery (ALCAPA).

Clinical case. Patient K., 6 years old (case history № 2724/144), on 10.12.2015 has admitted into surgical department of congenital heart malformations of the A. N. Syzganov National Scientific Center of Surgery with complaints of pains in heart, weakness, slackness, palpitation at physical activity and frequent headaches.

Anamnesismorbi: According to her mother, the child is ill from August 2013, when she began to complain of pains in heart and headaches. She has been examined by cardiac surgeon, prof. T. Jung (South Korea) and cardiologist J. Song (South Korea). They made EchoCG and recommended a cardiac catheterization with selective polipositional coronarography. She received a conservative therapy in the National Center of Pediatrics and Pediatric surgery (Almaty city), the last hospitalization was in September of 2015.

Anamnesis vitae: The child from the 6th pregnancy, 4th childbirth (the 4th and 5th pregnancies have ended with an abortion). She grew and developed according to age. She is under dispensary supervision of phthisiatrician. There is no hereditary predisposition. There are no allergic reactions to foods and medicines. According to mother, she had no contact with patients with tuberculosis and infectious hepatitis.

Status praesens: General condition is severe due to congenital heart malformation. Consciousness is clear. Constitution is normostenic. Weight – 16kg. Height – 117sm. Body temperature is normal. Lymphatic nodes are not enlarged. Breathing through nose is free. Chest is not deformed. In percussion of lungs the clear pulmonary sound is determined. In auscultation of lungs the vesicular breathing and rales are heard. The breathing rate is 24 motions per minute. In auscultation heart sounds are moderately muffled, regular rhythm, the systolic murmur of non expressed intensity is heard at the apex. The abdomen is of usual form; in palpation it is soft, painful. The liver is palpated at the edge of a costal arch. Urination is free, painless. Stools are of usual color and form.

The results of the carried out clinical, laboratory and instrumental methods of investigation: CBC (10.12.2015): HGB-132g/l, RBC- $4,73 \times 10^{12}/l$, WBC- $9,5 \times 10^9/l$, stick formed NEUT-3%, segment formed NEUT-49%, EO-1%, BA-1%, MON-4%, LYM-42%, ESR-7mm/hour.

CUC (11.12.2015): amount-70,0ml, COLOR-straw yellow, transparency is full, reaction is acidic, SG-1,030, epithel-cells-4-6 in visual field, LEU-1-2in visual field, BLD-0-1 in visual field.

Biochemical blood analysis (10.12.2015): BELOK-66,2gr/l, UREA-2,7mmol/l, CREA-0,04mmol/l, GLU-3,9mmol/l, Ca-2,4mmol/l, K-4,4mmol/l, Na-137mmol/l, ALT-81,6U/L, AST-65,7U/L, BIL-T-10,2mcmol/l, D-BIL-2,1mcmol/l, AMYL-39U/L.

Coagulogram (10.12.2015): APTT-44sec, PTI-74%, INR-1,35, fibrinogen-1,3 g/l, thrombin time-20 sec.

Blood group: O (I) first, Rh (+) positive.

X-ray of the chest (11.12.2015): pulmonary picture is not changed. The roots of lungs are structural. Sinuses are free. The left heart contours are disposed to the left due to enlargement of left ventricle, the waist is kept. Aorta is usual. Cardiothoracic index is 52% (picture 1).



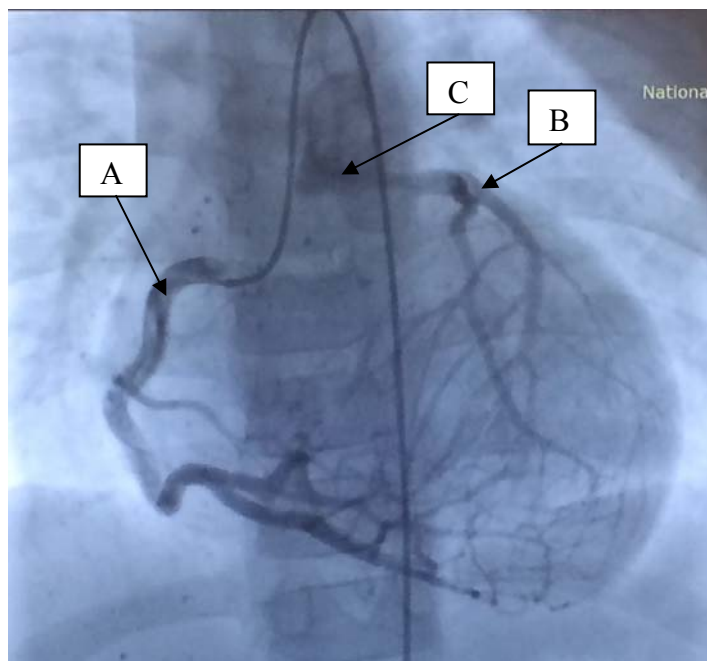
Picture1 – X-ray of the chest of the patient K., 6 years old: enlargement of the left ventricle, cardiothoracic index is 52 %

ECG (11.12.2015): sinus rhythm, heart rate – 91 beats per minute, deviation of the electric axis to the left, the signs left ventricle hypertrophy.

EcoCG (11.12.2015): Aortic valve: tricuspid, leaflets are thin, motile, regurgitation of the 1 degree. Mitral valve: ring diameter-2,2sm, regurgitation of the 1 degree, leaflets are dense; the motility of the posterior leaflet is moderately limited. The pulmonary artery valve: trunk diameter-1,6 cm, leaflets are thin, motile, above the valve of the pulmonary artery there is a turbulent blood stream is 0,2 cm in diameter. Tricuspid valve is without pathology. Left ventricle: EDD-4,5 cm, ESD-3,2 cm, EDV-94 ml, ESV-42 ml, SV-52 ml, EF-55%. Thickness of posterior wall of left ventricle -0,6 cm, thickness of ventricular septum-0,6 cm. The right ventricle: EDD-1,9 cm. Systolic pressure of the right ventricle -22 mm per mercury. Contractility of the left ventricle myocardium is decreased. Left ventricle is enlarged in size. The right chambers are not changed.

Conclusion: Dilatation of the left ventricle. Decrease of the contractility of the left ventricle myocardium. Anomaly of coronary artery development. ALCAPA. Mitral valve insufficiency with regurgitation of the 1-2 degree.

On 10th of the December, 2015 there was performed a selective polipositional coronarography from the right coronary artery: right dominant type of coronary blood supply. There is a hyperplasia of the right coronary artery that has a wavy form throughout. In late arterial phase the left coronary artery is contrasted through intersystem collaterals. In venous phase there is determined a dumping of contrasted blood from trunk of the left coronary artery into trunk of the pulmonary artery (picture 2). Conclusion: ALCAPA.

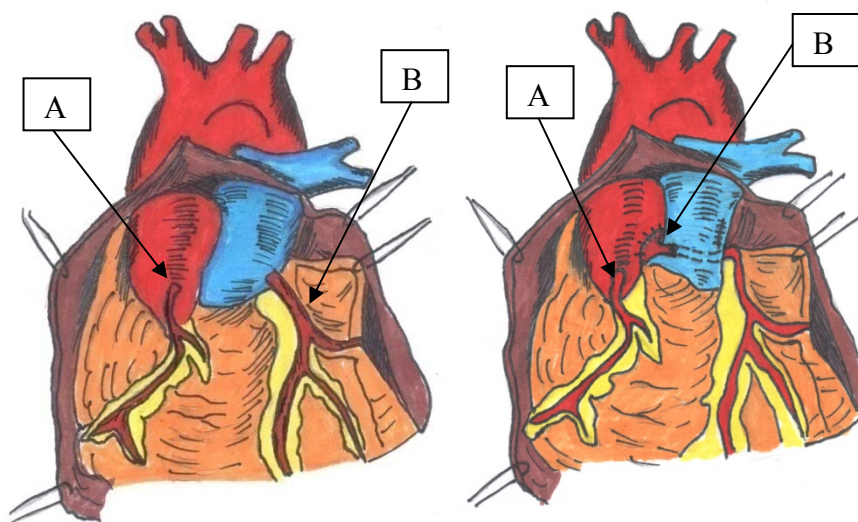


Picture 2 – Selective polipositional coronarography from the right coronary artery.
A – right coronary artery; B – left coronary artery; C – contrast in a trunk of pulmonary artery.

Taking into account the above mentioned data of clinical and instrumental methods of investigation on 11th of the December, 2015 we performed an operation that consisted of transferring of a mouth of the left coronary artery into aorta bypass with pharmacy cold cardioplegia by «Custodiol» and moderate hypothermia (picture 3).

Protocol of operation (picture 3). After quadruple processing of the operational field with solution of povidone the median sternotomy was performed. Autopericardial patch was found. The heart is enlarged due to left chambers. Hemostasis. Aorta was canulated. The separate canulation of the venae cava was performed. Aorta was clamped. Pharmacy cold cardioplegia with «Custodiol» was carried out into root of aorta and trunk of the pulmonary artery. Pulmonary artery was opened. During revision in the region of the posterior sinus the mouth of the left coronary artery was detected. The mouth of the left coronary artery was found on area, the trunk of the left coronary artery was allocated till bifurcation, and in pulling

up to the aorta there was a significant tension. In this connection, the trunk of the left coronary artery is extended by a plastics – ligation of edges of the area throughout 1,0 cm. Further, transverse aortotomy was performed. In a region of the left coronary artery we made a punching of a wall of an aorta with diameter up to 4 mm. The left coronary artery was implanted into aorta (prolen 8/0). Aorta was sutured with two-row seam. There was performed a plastics of the posterior sinus of the pulmonary artery with autopericardial patch (prolen 5/0). Pulmonary artery was sutured. Prophylaxis of the air embolism. The aorta was released. The heart activity was restored with one discharge of defibrillator. Myocardial electrodes were filed. After stabilization of hemodynamics bypass was stopped. Hemostasis. The chest closed with remaining of draining tubes in pericardial cavity and behind a sternum. Layer-by-layer sutures to a wound. The wound was covered by aseptical bandage. Draining tubes were connected to pleural system «Biometrix».



Picture 3 – Schematic image of heart and coronary arteries before and after operation.
A – right coronary artery; B – left coronary artery

The early and hospital postoperational periods proceeded smoothly. The wound healed by primary tension, control CBC and biochemical blood analysis are normal. The patient was discharged under ambulatory supervision of pediatric cardiologist.

Discussion. ALCAPA being a rare type of congenital heart malformation can be one of the most widespread reasons of myocardial ischemia in patients of children's age and often represents a diagnostic problem.

Early diagnostics by help of EcoCG and improvement of the surgical methods of treatment of ALCAPA have considerably improved a prognosis of the disease. In absence of treatment lethality during the first year of child's life is very high owing to secondary ischemia of myocardium or myocardial infarction, but also mitral valve insufficiency leading to a development of the chronic heart failure. Sudden death in patients with ALCAPA is associated with an insufficiency of collateral blood circulation and development of fatal ventricular arrhythmias.

In a number of works on functional diagnostics there were noticed 9 indirect informational Doppler-EcoCG signs the presence of which can testify to ALCAPA: expressed dilation of the left ventricle; decrease of pump function of the left ventricle; formation of left ventricular aneurysm; consolidation of left ventricular endocardium; dilation of the fibrous ring of mitral valve; mitral valve insufficiency; dilation of a mouth and proximal part of right coronary artery; absence of visualization of a mouth of the left coronary artery in a place of its usual arising; systole-diastolic stream in pulmonary artery according to data of EcoCG [1].

Nowadays selective polipositional coronarography and left ventriculography are the «gold standard» in a diagnostics of the congenital coronary anomalies, including ALCAPA. The given method is more informative concerning topical diagnostics of the anomaly. The necessity in reconstruction or prosthetic

replacement of the mitral valve in ALCAPA depends on a development of hemodynamic complications caused by mitral valve insufficiency [12]. There was described a case of aneurysm of the left coronary artery in ALCAPA [4].

In a literature there were given the following variants of surgical interventions in ALCAPA [1, 6, 8, 12]:

1) ligation of the mouth of an anomalous coronary artery for liquidation of the steal-syndrome. The operation is performed only in case of well developed collaterals. All loads lay down on a normal right coronary artery;

2) CAG of an abnormally arising left coronary artery;

3) a translocation of a mouth of the left coronary artery into aorta. The aim of this operation is a transferring of a mouth of the left coronary artery on area into aorta;

4) acreation of an intrapulmonary tunnel (Takeuchi procedure);

5) amammarocoronary shunting of an abnormal arising of the left coronary artery.

Conclusion. Thus, ALCAPA is a rare type of the congenital heart malformation that is found in a clinical practice. The peculiarities of hemodynamic disorders, clinical course and diagnostics of ALCAPA determine the necessity of the earlier diagnostics and surgical treatment.

REFERENCES

- [1] Bokeriya L.A., Arnautova I.V. Anomalnoe othojdenie leveo koronarnoi arterii ot legochnoi arterii (sindrom Blanda-Uaita-Garlanda: gemodinamika, klinicheskoe techenie i diagnostika. Detskie bolezni serdca i sosudov. 2012. N 4. P. 4-12 (in Russ.).
- [2] Abbott M.E. Congenital Cardiac disease. Modern Medicine. Philadelphia, 1908 (in Eng.).
- [3] Bland E.F., White P.D., Garland J. Congenital anomalies of the coronary arteries: report of an unusual case associated with cardiac hypertrophy. 1933. 8: 787-801 (in Eng.).
- [4] Bravo-Valenzuela NJ, Silva GR. Aneurysm of the Left Coronary Artery in Postoperative Bland-White-Garland Syndrome. Case Rep Cardiol. 2015; 2015: 568014. doi: 10.1155/2015/568014. Epub 2015 Dec 6 (in Eng.).
- [5] Brooks S.J. Two cases of abnormal coronary artery of the heart arising from the pulmonary artery: with some remarks upon the effect of this anomaly in producing cirroid dilation of the vessels // J. Anat. Physiol. 1886. Vol. 20. P. 26-32 (in Eng.).
- [6] Erdinc M, Hosgor K, Karahan O. Repair of anomalous origin of the left coronary artery arising from right pulmonary artery with rolled-conduit-extended reimplantation in an adult // J. Card Surg. 2011 Nov. 26(6): 604-607 (in Eng.).
- [7] Juan C.C., Hwang B., Lee P.C., Meng C.C. Diagnostic application of multidetector-row computed tomographic coronary angiography to assess coronary abnormalities in pediatric patients: comparison with invasive coronary angiography // *Pediatr Neonatol*. 2011 Aug. 52(4): 208-213 (in Eng.).
- [8] Kazmierczak P.A., Ostrowska K., Dryzek P., et al. Repair of anomalous origin of the left coronary artery from the pulmonary artery in infants. *Interact CardiovascThorac Surg*. 2013 Jun. 16(6):797-801 (in Eng.).
- [9] Sagatov I.Ye. Dynamics of u-NGAL in cardiac surgical patients in early postoperational period. The Journal of Cardiovascular Surgery 2016. April; 57(Suppl. 2 to N2): 105 (in Eng.).
- [10] Sagatov I.Ye. Modeling of the operational risk in patients with congenital heart diseases. *Cardiology* 2015; 131 (Suppl 1): 29-30 (in Eng.).
- [11] Secinaro A., Ntsinjana H., Tann O., Schuler P.K., Muthurangu V., Hughes M., et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in repaired anomalous left coronary artery to pulmonary artery connection (ALCAPA) // *J CardiovascMagnReson*. 2011 May 16. 13:27 (in Eng.).
- [12] Su L.S., Burkhart H.M., O'Leary P.W., Dearani J.A. Mitral valve arcade with concomitant anomalous left coronary artery from the pulmonary artery. *AnnThoracSurg*. 2011 Dec. 92(6): e121-123 (in Eng.).

**И. Е. Сағатов^{1,2}, Jun Tae-Gook³, Song Jinyoung³,
Қ. О. Оңғарбаев¹, У. Е. Имаммырзаев¹, А. Б. Аймамбетова¹**

¹А. Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы, Алматы, Қазақстан,

²Қазақ медициналық үздіксіз білім беру университеті, Алматы, Қазақстан,

³Samsung Medical Center School of Medicine, Sungyunkwan University, Seoul, South Korea

ALCAPA (BLAND-WHITE-GARLAND СИНДРОМЫ) БАР 6 ЖАСАР ҚЫЗДЫ ОТАЛАУ ЕМІНІҢ КЛИНИКАЛЫҚ СИПАТТАМАСЫ

Аннотация. Мақалада ALCAPA (Bland-White-Garland синдромы) бар 6 жасар қызды оталау емінің клиникалық сипаттамасы баяндалған.

Түйін сөздер: ALCAPA, балалар.

**И. Е. Сагатов^{1,2}, Jun Tae-Gook³, Song Jinyoung³,
К. О. Онгарбаев¹, У. Е. Имаммырзаев¹, А. Б. Аймамбетова¹**

¹Национальный научный центр хирургии им. А. Н. Сызганова, Алматы, Казахстан,

²Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы, Казахста,

³Samsung Medical Center School of Medicine, Sungyunkwan University, Seoul, South Korea

**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ 6-ЛЕТНЕЙ ДЕВОЧКИ
С ALCAPA (СИНДРОМ BLAND-WHITE-GARLAND)**

Аннотация. В статье представлен клинический случай успешного хирургического лечения пациентки 6-и лет с ALCAPA (синдром Bland-White-Garland).

Ключевые слова: ALCAPA, дети.

Сведения об авторах:

Сагатов Инкар Ергалиевич – доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии КазМУНО, главный научный сотрудник ННЦХ им. А. Н. Сызганова, доктор медицинских наук, e-mail: inkar_sagatov@rambler.ru

Tae-Gook Jun – профессор, руководитель отдела хирургического лечения врожденных пороков сердца Samsung Medical Center School of Medicine, Sungyunkwan University, M.D., Ph.D.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 11 – 18

UDC 616.133.33-007.64

**S. K. Akshulakov, E. T. Makhambetov, A. B. Kaliyev, A. S. Shpekov,
E. Zh. Medetov, Z. B. Akhmetzhanova, T. T. Kerimbayev**

«National Centre of Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: assylbek789@yahoo.com, asylbek.kaliyev@nmh.kz, azat.shpekov@nmh.kz,
erkin.medetov@nmh.kz, zauresh.akhmetzhanova@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz

**SURGERY OF COMPLEX ANEURYSM OF THE INTERNAL
CAROTID ARTERY REGARDING COLLATERAL BLOOD FLOW.
REVIEW OF THE LITERATURE**

Abstract. This article provides an overview of contemporary literature on the results of microsurgery, endovascular and combined treatment of complex arterial aneurysms of the internal carotid artery, taking into account the collateral cerebral circulation. Analysis of the literature shows high rates of postoperative morbidity and mortality during endovascular and open surgical techniques separately. Each case of complex aneurysm requires an individual approach, a combination of endovascular and open surgical techniques, combined with the creation of additional sources of revascularization.

Keywords: complex aneurysm, internal carotid artery, extra-intracranial bypass, balloon occlusion test, endovascular embolization.

Arterial cerebral aneurysm is a local expansion of the blood vessel wall. The frequency of cerebral aneurysms is approximately 5% of the population [1]. Among them complex cerebral aneurysms are large and giant aneurysms with wide-neck aneurysm, with atherosclerotic changes of vessel and neck of the aneurysm, with the discharge of functionally significant blood vessel from the aneurysm, the presence of thrombotic masses in the aneurysm cavity, as well as deep localization on the base of the skull, with the impossibility of single-step, direct surgical or endovascular occlusion of aneurysms [2-8]. Occurrence of complex aneurysms of the total number of arterial cerebral aneurysms is from 3 to 11% [9]. Complex aneurysm of internal carotid artery (ICA) is from 60% to 80% of all complex cerebral aneurysms [10]. The peak of occurrence of complex aneurysms is between 40 and 60 years with female predominance.

The clinical course of complex aneurysms is presented by intracranial hemorrhage, cerebral compression, ischemic complications related to thrombosis and occlusion of the carrying vessel and perforating vein.

The frequency of aneurysmal subarachnoid hemorrhage aneurysm at aneurysm rupture is from 5.3% to 13.3% per year [11]. The frequency of re-rupture during the next 14 days is 18% [12]. The mortality rate during the second rupture is 60% within two years, 80% of patients die or become disabled over the next five years. In 65-85% cases, there might be a cerebral compression, ischemic complications associated with episodes of thromboembolism, thrombosis and occlusion of the carrying vessel and perforating vein are found in 5% [13].

Surgical treatment of complex aneurysms aims to prevent aneurysm rupture, reducing the mass effect caused by the aneurysm, the prevention of thromboembolic and ischemic complications [14].

Nowadays the surgical treatment of complex aneurysms is presented by microsurgical techniques, endovascular operations and combined methods.

Microsurgical treatments are:

– ligation of the ICA;

- ligation of the ICA with the imposition of extra-intracranial anastomosis;
- direct clipping of the aneurysm;
- trapping of the aneurysm.

Roentgen-endovascular surgical treatment of complex aneurysms includes [2, 3, 5, 14]:

- roentgen-endovascular embolization of aneurysm using micro spiral;
- roentgen-endovascular embolization of aneurysm using micro spiral with stent deployment, balloon-assisted coiling, etc.

Combined methods of surgical treatment are:

- roentgen-endovascular embolization of aneurysm with an extra-intracranial anastomosis.
- occlusion of the ICA with the extra-intracranial anastomosis.

Surgical treatments. With the introduction of the principles of microsurgery in neurosurgery, open surgery of cerebral aneurysms has evolved significantly [15-17]. Direct clipping of aneurysm with aneurysmal sac resection true in cases of giant aneurysm, causing mass effect and neurological symptoms [18].

Taking into account the development and improvement of endovascular neurosurgery, microsurgical treatments of complex aneurysms are becoming less topical. The main advantage of endovascular surgery is a minimally invasive treatment, the earlier periods of postoperative rehabilitation. However, according to some data, the results of endovascular surgery indicate higher rates of recanalization of the aneurysm, repeated subarachnoid hemorrhage (SAH) and mortality [19].

Table 1 shows the results of microsurgical treatment of ICA complex aneurysms.

Table 1 – Results of microsurgical treatment of complex aneurysms

Author	Method	Number of cases	Complications, %	Mortality, %
Bhawani Shankar Sharma et al [9]	Direct clipping of aneurysm	107	32	9
Dolenc et al [20]	Direct clipping of aneurysm, trapping	107	6	3
Giampaolo et al [21]	Direct clipping of aneurysm	99	22,2	6,9
Shekhtman et al [10]	Direct clipping of aneurysm, trapping	93	14,8	7,5
Bai-nan Xu et al [22]	Direct clipping of aneurysm, trapping ICA ligation	51	9	4
Hiroyuki et al [23]	Direct clipping of aneurysm, trapping	27	18	1
Louiset al [24]	Trapping	20	35	0
JinLi et al [25]	Direct clipping of aneurysm, trapping	15	27	7
Cantore et al [26]	Direct clipping of aneurysm, trapping	52	22,2	8

As the Table 1 shows, high rates of complications and mortality are presented at direct clipping of aneurysm, whereas Louiset al reports 0% mortality at trapping. Thus, in spite of modern microsurgical techniques, high rates of complications and mortality were observed in microsurgical methods of surgical treatment without regard to collateral circulation.

The main indication for the creation of microvascular anastomoses during the surgery of complex aneurysms is a potential risk of occlusion of carrying vessel. At determination of the indications for anastomosis it is important to select patients who have a lack of collateral blood flow and the risk of developing neurological symptoms. The main methods of valuation of collateral cerebral circulation are the balloon occlusion test, CT, MRI perfusion, positron emission tomography, electrophysiological monitoring.

Available methods of evaluation of collateral cerebral circulation is a balloon-occlusion test (BOT) [27, 28]. BOT is performed using two diagnostic catheters by temporary occlusion of the arterial lumen using a balloon and performing cerebral angiography. The procedure is performed under X-ray operating intravenously injected 5000 U of heparin, the directed catheter is inserted through the common femoral artery and then catheterised necessary vessel, the directed catheter with microcatheter balloon set into the lumen of the rocky segment of the ICA. Next step is inflating of the balloon to a complete occlusion of the lumen of the ICA. Within 30 minutes the patient's general state of health and neurological status is

evaluated. At the same time an assessment of venous phases in both hemispheres is carried out, which is an indirect sign of assessing the adequacy of collateral cerebral blood flow. BOT is considered positive if the patient is tolerance to the occlusion of the ICA and there are no changes in state of health and neurological status for 30 minutes after occlusion. Negative BOT considered if within 30 minutes there will be focal neurological symptoms. When venous phase delay on the side of the occlusion balloon over 2 seconds, BOT is also considered as negative [29]. In some cases, even at positive BOT, delayed ischemic disorders occur in 2-22% of cases [30].

At negative BOT and insufficient collateral cerebral blood flow, the first stage of the operation is carried out imposing extra-intracranial anastomosis. The choice of the method of revascularization based on the assessment of cerebral perfusion through BOT, radiological and electrophysiological methods of investigation [27, 28, 30]. Low-flow extra-intracranial anastomosis is performed to cover one artery, while high-flow extra-intracranial anastomosis (high-flowbypass) is indicated for patients at change of neurological picture during implementation of BOT with possibility of covering two systems [30, 31].

The method of single photon emission computed tomography (SPECT) is aimed at assessing the amount of residual blood flow. SPECT result less than 70-75% of the residual blood is an indication for high-flow EICMA, between 70-75 and 90% is the indication for the imposition of low-flow EICMA between the superficial temporal artery and the branch of the middle cerebral artery. At residual blood flow of more than 90% anastomosis not recommended [20]. Assessment of collateral cerebral blood flow in combination BOT and SPECT, we significantly reduce the risk of postoperative ischemic complications and mortality [19, 32, 33].

Roentgen endovascular methods include aneurysm embolization using micro spiral, embolization by micro spirals with balloon-assisted coiling or intravascular stent, the stent of flow redistributor at the neck of the aneurysm, in some cases in conjunction with the use of micro spirals.

Roentgen endovascular embolization using micro spirals. In 1991, it was first performed roentgen endovascular embolization of cerebral aneurysms with the help of micro spirals [9.34]. The method comprises stages of carrying micro spiral into cavity of the aneurysm through a micro catheter lumen, after total aneurysm embolization micro spiral is removed. This method is particularly relevant for small aneurysms with narrow neck and saccular configuration of aneurysm. However, at large and giant aneurysms of the internal carotid artery, embolization by micro spirals is not always the method of choice. For embolization of large and giant aneurysms, especially in wide-neck only with the help of micro spirals often carries a high risk of spiral fall into the lumen of the carrier vessel. For total embolization of aneurysms, a large number of micro spirals, which could aggravate the already existing mass effect, is required. In addition, the risk of recanalization and the need for re-operation after embolization of complex aneurysms of the ICA by micro spirals remains at a high level. Thus, according to N. Chalouhietal, embolization by micro spirals at large and giant aneurysms of the ICA was accompanied by complications in 9.8% of cases. The period of postoperational observation averaged 25 months. In 39% of cases there were recanalization of aneurysms, 33% of cases required reoperation. Mortality was 5.3% [35].

Complex, large and giant aneurysms, located above the dural ring, can cause destruction of the cranial nerves and other severe complications as a result of the rise of mass effect of the aneurysm [36, 37]. According to some reports, mortality due to embolization by micro spirals with rise of mass effect reaches 11% [38]. The economic component of the micro embolization by micro spirals also should be noted. Thus, the total embolization of complex aneurysms requires significant costs due to the need of using a large number of micro spirals [38, 39].

Total embolization of complex aneurysms by micro spirals with good outcomes require careful analysis of the results of radiological methods of research, the choice of a suitable projection during the operation, selection of necessary materials [38]. Unsatisfactory results of treatment described in the literature require the search and selection of alternative roentgen endovascular treatment of complex aneurysms of the ICA.

Roentgen endovascular embolization by micro spirals with balloon balloon microcatheter. The balloon microcatheter first popularized by Moretetal in 1994 [40]. The operation consists of carrying the balloon at the level of the aneurysm neck. The balloon is inflated during introduction of micro spirals into the cavity of the aneurysm, thereby preventing migration and the distal emboli by spirals into the lumen of the carrier. In addition, balloon-assisted coiling allows modeling micro spirals according to the shape of

the aneurysm. An important step in the operation is the need to periodically blowing the balloon for the resumption of blood flow in the artery, it is particularly important in the absence of adequate collateral cerebral circulation. After the total aneurysm embolization, balloon is deflated and removed [41]. Nowadays, roentgen endovascular embolization of complex aneurysms of the ICA with balloon microcatheter is rarely used in cases of emergency, in the period of aneurysm rupture, when the introduction of antiaggregant drugs and stent placement is associated with a high risk of repeated hemorrhage [42].

Roentgen endovascular embolization by micro spirals with stent-assisted. In 1997 V. V. Halbach et al for the first time carried out the placement of the intravascular stent into the lumen of cerebral artery at embolization of cerebral aneurysms [43]. Stent placement at complex aneurysm embolization allows remodeling carrying vessel and the neck of the aneurysm, reducing the risk of migration of micro spirals into the lumen of the carrying vessel. It is important to note that after the embolization of aneurysms using intravascular stent reduces the risk of aneurysm recanalization. Operation consists of aneurysm embolization by micro spirals with prior or subsequent disclosure of the stent at the level of the aneurysm neck. In addition, the stent can be used in emergency situations when migrating of spirals in the vessel lumen and the need to press a spiral towards the artery wall. Nowadays, self-expanding stents of various modifications, shapes and sizes are presented.

Embolization of the aneurysm with the installation intravascular stent requires conducting preoperative preparation using antiaggregant drugs. Acetylsalicylic acid at 325 mg once daily per os and clopidogrel at 75 mg once daily per os, at least three days before surgery is prescribed [44]. In emergency situations patients assigned the so-called loading dose of clopidogrel at 600 mg and acetylsalicylic acid at 650 mg for at least 8 hours before surgery [45]. After the operation, patients continue to take clopidogrel at 75 mg once daily and acetylsalicylic acid at 100 mg once daily for 6 months.

A group of researchers led by Vikram Huded conducted 9 surgeries for complex aneurysms of the internal carotid artery by using micro spirals with installation of intravascular stent. The result of the study indicates the absence of complications and mortality in this procedure, but a small number of cases should be noted [18]. According to the literature review, 45% of aneurysms were embolized totally on the first attempt, complications of embolization of aneurysms with endovascular stent installation reaches 19%, mortality rate is 2.1% [46]. Stenosis in the stent location area after surgery is observed in 2.5% of cases [47, 48].

Roentgen endovascular stenting with flow distributor stent. Roentgen endovascular embolization of complex aneurysms with the help of micro spirals, with the installation of endovascular stent or balloon-assisted is effective and safe methods, however, according to the literature, complications and recanalization of aneurysms are not uncommon. Also important economic aspect, as the total complex aneurysms embolization coils in combination with one or another technique requires a significant amount of consumables. The economic aspect also important, because the total embolization of complex aneurysms by micro spirals in combination with one or another technique requires a significant amount of materials. Flow redistributor stents are reconstructive method based on the change in hemodynamic indicators of carrying vessel, blood stagnation in the cavity of the aneurysm with subsequent thrombosis and neointimal process at the level of the stent [49]. Flow redistributor stents is a tube consisting of platinum, cobalt and nickel. The structure of the stent is in an extremely small amount of cells (0.02-0.05 mm²). The operation consists of carrying a stent using a special catheter to the level of the aneurysm neck with further stent removal of the catheter and its final installation. In order to induce the aneurysm thrombosis, a combination of installing loose embolization by micro spirals with flow redistributor stents is used.

Currently a number of clinical studies on the efficacy and safety of flow redistributor stents is conducted.

Safety and efficacy of flow redistributor stents Pipeline (eV3, Irvine, CA, USA) were demonstrated in the PITA study that included 31 patients with unruptured aneurysms, follow-up was 6 months. In 52% of cases flow redistributor stents in combination with micro spirals were applied, in 48% of cases isolated flow redistributor stents were applied. In 93.3% of cases, it was observed a total occlusion of aneurysms. Within 6 months, the mortality was 0%, complications were 6.5% [50]. Studies in Budapest have shown similar results. 19 large and giant complex aneurysms in 18 patients were included in the study. Cerebral angiography is carried out after 6 months after surgery, showed a total occlusion of the aneurysm of 17 patients. Complications comprised 5.5%, one case ended with fatal case [51].

P. Lylyk et al in Buenos Aires study included 53 patients with 63 aneurysms. Angiographic pattern of total occlusion of the aneurysm was achieved in 95% after 12 months. In 5% of cases of giant aneurysms, complications in the form of additional neurological deficit were observed. The mortality was 0% [52].

A team from the Hacettepe University (Ankara, Turkey) published the results of treatment of 129 patients with intracranial aneurysms. In all cases, the flow redistributor stents was applied. Total occlusion of aneurysms was 95% after 12 months. Complications occurred 3.2% of cases, mortality was 0.8% [53].

Despite the high rates of total occlusion of aneurysms, there are a number of complications in the application of flow redistributor stents.

Table 2 presents the complex surgery of complications of cerebral aneurysms applying flow redistributor stents [54].

Table 2 – Complications in applying flow redistributor stents

Complications	Lylyketal. 2009	Szikoraetal. 2010	Nelsonetal. 2011	Lubiczetal. 2011	Fischeretal. 2012	Total
Mass effect	3	0	0	0	0	3
Stent lumen thrombosis	0	1	0	1	2	3
Occlusion of perforating veins	0	0	1	0	0	1
Thromboembolic complications	0	2	0	0	0	2
Intracranial hemorrhage	0	1	1	2	4	8
Complications, n (%)	3(5)	3(16,6)	2(6,4)	1(5)	4(4,5)	13(5,7)
Mortality, n (%)	0	1(5,5)	0	1(5)	2(2,2)	4(1,9)

According to Tothetal, in some cases intimal hyperplasia of carrying vessel in flow redistributor stents projection was observed. So, after 6 months of endovascular treatment with flow redistributor stents, stenosis in the projection of the stent was 9.8%. All stenosis were asymptomatic and did not require additional surgical correction [55].

Complex aneurysms of the internal carotid artery are not only the large and giant sizes, but also the size of the neck of the aneurysm should be taken into account. Raymondetal study of flow redistributor stents the worst deformation of flow redistributor stents and angiographic results in cases of wide neck aneurysms were shown [56]. Thus, the surgical strategy for wide neck aneurysm is at the discussion stage.

Of course, a small cohort of patients in the study does not provide the basis to draw final conclusions about the results of treatment with the help of flow redistributor stents.

Conclusion. Thus, even in the era of modern methods in neurosurgery and interventional neuroradiology, the treatment of complex cerebral aneurysms remains urgent and difficult problem. Analysis of the literature points to high rates of postoperative complications and mortality during interventional and surgical treatment of complex aneurysms separately. High risk of ischemic complications dictates the need for a detailed study of collateral circulation. Each case of complex aneurysm requires an individual approach, a combination of endovascular, open surgery techniques, combined with the creation of additional sources of revascularization [57].

REFERENCES

- [1] Mark S. Greenberg. Handbook of neurosurgery. Seventh edition. Thieme 2010. ISBN 978-1-60406-326-4
- [2] Ricardo A. Hanel, Robert F. Spetzler. (2008) Surgical Treatment Of Complex Intracranial Aneurysms. Neurosurgery, SHC1289–SHC1299. doi: 10.1227/01.NEU.0000318092.86562.F
- [3] S.C. Jin, D.H. Kwon, Y.Song, H.J. Kim, J.S.Ahn, B.D. Kwun. (2008) Multimodal Treatment for Complex Intracranial Aneurysms. Clinical Research. J Korean NeurosurgSoc 44: 314-319. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.5.314
- [4] N.Andaluz, M.Zuccarello. (2011) Treatment Strategies for Complex Intracranial Aneurysms: Review of a 12-Year Experience at the University of Cincinnati. Skull Base, 21:233–242. DOI: 10.1055/s-0031-1280685
- [5] Hoh, B. L., Putman, C. M., Budzik, R. F., Carter, B. S., & Ogilvy, C. S. (2001). Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. Journalofneurosurgery, 95(1), 24-35.DOI: 10.3171/jns.2001.95.1.0024
- [6] Barrow, D. L., &Cawley, C. M. (2004). Surgical management of complex intracranial aneurysms. NeurologyIndia, 52(2), 156. ISSN:0028-3886

- [7] Choudhri, O., Mukerji, N., Steinberg, M. D., & Gary, K. (2013). Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. *Frontiers in neurology*, 4, 108. doi: 10.3389/fneur.2013.00108
- [8] Velioglu, M., Kizilkilic, O., Selcuk, H., Kocak, B., Tureci, E., Islak, C., & Kocer, N. (2012). Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. *Neuroradiology*, 54(12), 1355-1365. DOI: 10.1007/s00234-012-1051-7
- [9] Sharma, B. S., Gupta, A., Ahmad, F. U., Suri, A., & Mehta, V. S. (2008). Surgical management of giant intracranial aneurysms. *Clinical neurology and neurosurgery*, 110(7), 674-681. doi:10.1016/j.clineuro.2008.04.001
- [10] O.D. Shekhtman et al. (2013) Long-Term Results of Treatment of Patients with Large and Giant Intracranial Aneurysms of the Internal Carotid Artery. *N.N. Burdenko journal of neurosurgery* 3. ISSN:0042-8817
- [11] Spetzler RF, Fukushima T, Martin N, Zabramski JM. (1990) Petrous carotid-to-intradural carotid saphenous vein graft for intracavernous giant aneurysm, tumor, and occlusive cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 73:496-501). ISSN:00223085
- [12] Lawton MT, Spetzler RF. (1995) Surgical management of giant intracranial aneurysms: experience with 171 patients. *Clin Neurosurg*, 42:245-66. ISSN:0069-4827
- [13] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [14] Gonzalez, N. R., Duckwiler, G., Jahan, R., Murayama, Y., & Viñuela, F. (2006). Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 59(5), S3-113. doi: 10.1227/01.NEU.0000237559.93852.F1
- [15] Yasargil MG. Giant intracranial aneurysms. *Microneurosurgery*, vol. 2. New York: Springer-Verlag; 1984. p. 296-304.
- [16] KIKUTA, K. I., MIYAMOTO, S., SATOW, T., KATAOKA, H., & HASHIMOTO, N. (2005). Large Paraclinoid Aneurysm With a Calcified Neck Treated by Tailored Multimodality Procedures-Case Report. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(4), 196-200. doi: 10.2176/nmc.45.196
- [17] Davies, J. M., & Lawton, M. T. (2014). Advances in open microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 74, S7-S16. doi: 10.1227/NEU.0000000000000193
- [18] Blanc, R., Weill, A., Piotin, M., Ross, I. B., & Moret, J. (2001). Delayed stroke secondary to increasing mass effect after endovascular treatment of a giant aneurysm by parent vessel occlusion. *American Journal of Neuroradiology*, 22(10), 1841-1843. ISSN: 0195-6108
- [19] Extracranial-Intracranial Bypass For Giant Aneurysms, And Skull Base Tumours: Indications, Operative Technique, Results And Complications. C. Scamoni¹, A. Dario, M. Picano, P. Castelli, G. Tomei. *New Technologies in Surgery*, 2009; 1(1)/
- [20] Dolenc V: Intracavernous aneurysms, in Kaye A, Black P (eds): *Operative Neurosurgery*, Vol 2. New York: Harcourt, 2000.
- [21] Surdell, D., & Batjer, H. H. (2008). Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: Current viewpoint: Commentary. *Neurosurgery*, 63(4 SUPPL.). doi:10.1227/01.NEU.0000313122.58694.91
- [22] Xu, B. N., Sun, Z. H., Romani, R., Jiang, J. L., Wu, C., Zhou, D. B., ... & Li, B. M. (2010). Microsurgical management of large and giant paraclinoid aneurysms. *World neurosurgery*, 73(3), 137-146. doi:10.1016/j.surneu.2009.07.042
- [23] Nakase, H., Shin, Y., Kanemoto, Y., Ohnishi, H., Morimoto, T., & Sakaki, T. (2006). Long-term outcome of unruptured giant cerebral aneurysms. *Neurologia medico-chirurgica*, 46(8), 379-386. doi: 10.2176/nmc.46.379
- [24] Kim, L. J., Tariq, F., Levitt, M., Barber, J., Ghodke, B., Hallam, D. K., & Sekhar, L. N. (2014). Multimodality treatment of complex unruptured cavernous and paraclinoid aneurysms. *Neurosurgery*, 74(1), 51-61. doi: 10.1227/NEU.0000000000000192
- [25] Li, J., Lan, Z. G., Liu, Y., He, M., & You, C. (2012). Large and giant ventral paraclinoid carotid aneurysms: surgical techniques, complications and outcomes. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(7), 907-913. doi:10.1016/j.clineuro.2012.01.039
- [26] Cantore, G., Santoro, A., Guidetti, G., Delfino, C. P., Colonnese, C., & Passacantilli, E. (2008). Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: current viewpoint. *Neurosurgery*, 63(4), 279-290. doi: 10.1227/01.NEU.0000313122.58694.91
- [27] Anon, V. V., Aymard, A., Gobin, Y. P., Casasco, A., Ruffenacht, D., Khayata, M. H., ... & Merland, J. J. (1992). Balloon occlusion of the internal carotid artery in 40 cases of giant intracavernous aneurysm: technical aspects, cerebral monitoring, and results. *Neuroradiology*, 34(3), 245-251. DOI: 10.1007/BF00596347
- [28] Shimizu, H., Matsumoto, Y., & Tominaga, T. (2010). Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(1), 32-39. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.002
- [29] Wang, A. Y. C., Chen, C. C., Lai, H. Y., & Lee, S. T. (2013). Balloon test occlusion of the internal carotid artery with stump pressure ratio and venous phase delay technique. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), e533-e540. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.036
- [30] Shimizu, H., Matsumoto, Y., & Tominaga, T. (2010). Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(1), 32-39. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.002
- [31] Kubo, Y., Ogasawara, K., Tomitsuka, N., Otawara, Y., Kakino, S., & Ogawa, A. (2006). Revascularization and parent artery occlusion for giant internal carotid artery aneurysms in the intracavernous portion using intraoperative monitoring of cerebral hemodynamics. *Neurosurgery*, 58(1), 43-50. DOI:10.1227/01.NEU.0000190656.21717.AE
- [32] Tanaka, F., Nishizawa, S., Yonekura, Y., Sadato, N., Ishizu, K., Okazawa, H., ... & Konishi, J. (1995). Changes in cerebral blood flow induced by balloon test occlusion of the internal carotid artery under hypotension. *European journal of nuclear medicine*, 22(11), 1268-1273. DOI:10.1007/BF00801611
- [33] Yamashita, T., Kashiwagi, S., Nakano, S., Takasago, T., Abiko, S., Shiroyama, Y., ... & Ito, H. (1991). The effect of EC-IC bypass surgery on resting cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity studied with stable XE-CT and acetazolamide test. *Neuroradiology*, 33(3), 217-222. ISSN: 0028-3940

- [34] Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J., & Duckwiler, G. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: part 2: preliminary clinical experience. *Journal of Neurosurgery*, 75(1), 8-14. DOI: 10.3171/jns.1991.75.1.0008
- [35] Chalouhi, N., Tjoumakaris, S., Gonzalez, L. F., Dumont, A. S., Starke, R. M., Hasan, D., ... & Jabbour, P. (2014). Coiling of large and giant aneurysms: complications and long-term results of 334 cases. *American Journal of Neuroradiology*, 35(3), 546-552. DOI: 10.3174/ajnr.A3696
- [36] Ashour, R., Johnson, J., Ebersole, K., & Aziz-Sultan, M. A. (2013). "Successful" coiling of a giant ophthalmic aneurysm resulting in blindness: case report and critical review. *Neurosurgical Review*, 36(4), 661-665. DOI: 10.1007/s10143-013-0472-z
- [37] KARANAM L, JOSPEH S. Endovascular Management of Intracranial Giant Aneurysms: Experience on 25 Patients. *Journal Of Clinical & Diagnostic Research [serial online]*. August 2012;6(6):1022-1025. DOI: JCDR/2012/4420:2354
- [38] Wehman, J. C., Hanel, R. A., Levy, E. I., & Hopkins, L. N. (2006). Giant cerebral aneurysms: endovascular challenges. *Neurosurgery*, 59(5), S3-125. doi: 10.1227/01.NEU.0000237330.11482.90
- [39] Familiari, P., Maldaner, N., Kursumovic, A., Rath, S. A., Vajkoczy, P., Raco, A., & Dengler, J. (2015). Cost comparison of surgical and endovascular treatment of unruptured giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 77(5), 733-743. doi: 10.1227/NEU.0000000000000917
- [40] Moret, J., Pierot, L., Boulin, A., & Castaings, L. (1994). Remodelling of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 36(Suppl 1), S83.
- [41] Replogle, R. E. (2005). Endovascular Treatment of Giant Aneurysms: General Principles. *Operative Techniques in Neurosurgery*, 8(2), 67-73. doi: 10.1053/j.otns.2005.09.006
- [42] Wehman, J. C., Hanel, R. A., Levy, E. I., & Hopkins, L. N. (2006). Giant cerebral aneurysms: endovascular challenges. *Neurosurgery*, 59(5), S3-125. doi: 10.1227/01.NEU.0000237330.11482.90
- [43] Higashida, R. T., Smith, W., Gress, D., Urwin, R., Dowd, C. F., Balousek, P. A., & Halbach, V. V. (1997). Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. *Journal of Neurosurgery*, 87(6), 944-949. DOI: 10.3171/jns.1997.87.6.0944
- [44] Lin, N., Brouillard, A. M., Krishna, C., Mokin, M., Natarajan, S. K., Sonig, A., ... & Siddiqui, A. H. (2015). Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 76(2), 142-149. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000579
- [45] Chalouhi, N., Zanaty, M., Whiting, A., Tjoumakaris, S., Hasan, D., Ajiboye, N., ... & Jabbour, P. (2015). Treatment of ruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery*, 76(2), 165-172. doi: 10.1227/NEU.0000000000000586
- [46] Shapiro, M., Becske, T., Sahlein, D., Babb, J., & Nelson, P. K. (2012). Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow-up. *American Journal of Neuroradiology*, 33(1), 159-163. DOI: 10.3174/ajnr.A2719
- [47] Chalouhi, N., Drueding, R., Starke, R. M., Jabbour, P., Dumont, A. S., Gonzalez, L. F., ... & Tjoumakaris, S. (2013). In-stent stenosis after stent-assisted coiling: incidence, predictors and clinical outcomes of 435 cases. *Neurosurgery*, 72(3), 390-396. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828046a6
- [48] Roy, D., Milot, G., & Raymond, J. (2001). Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*, 32(9), 1998-2004. doi: 10.1161/hs0901.095600
- [49] Wong, G. K., Kwan, M. C., Ng, R. Y., Simon, C. H., & Poon, W. S. (2011). Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(6), 737-740. doi: 10.1016/j.jocn.2010.10.011
- [50] Szikora, I. (2010). Presentation of results using Flow Diverter devices: ongoing or reported studies. In 2nd ESMINT Congress—Sept 10th.
- [51] Szikora, I., Berentei, Z., Kulcsar, Z., Marosfoi, M., Vajda, Z. S., Lee, W., ... & Nelson, P. K. (2010). Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *American Journal of Neuroradiology*, 31(6), 1139-1147. DOI: 10.3174/ajnr.A2023
- [52] Lylyk, P., Miranda, C., Ceratto, R., Ferrario, A., Scrivano, E., Luna, H. R., ... & Fiorella, D. (2009). Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*, 64(4), 632-643. doi: 10.1227/01.NEU.0000339109.98070.65
- [53] Cekirge, S. (2010, September). FD or "homemade" FD with multiple stents. In 2nd ESMINT Congress—Sept 10th.
- [54] A.B.Kaliyev. (2016) Endovascular surgery of complex aneurysms of the internal carotid artery [Endovaskuljarnajahirurgijaslozhnyhanevrizmvnutrennejsonnojarterii]. Literature review. *Journal of neurology and neurosurgery of Kazakhstan 1 (In Russian)*
- [55] Gabor Toth MD et al. (2015) Long-term Follow-up of In-stent Stenosis After Pipeline Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms, *Neurosurgery* 0:1-6.
- [56] Gentric, J. C., Darsaut, T. E., Makoyeva, A., Salazkin, I., & Raymond, J. (2014). The success of flow diversion in large and giant sidewall aneurysms may depend on the size of the defect in the parent artery. *American Journal of Neuroradiology*, 35(11), 2119-2124. DOI: 10.3174/ajnr.A4010
- [57] A.B.Kaliyev, A.S.Shpekov. (2014) Surgery of giant arterial aneurysms of the internal carotid artery. [Hirurgija giganitskih arterial'nyh anevrizm vnutrennej sonnoj arterii]. *Journal of neurology and neurosurgery of Kazakhstan 1, 34 (In Russian)*

**С. К. Акшулаков, Е. Т. Махамбетов, А. Б. Калиев, А. С. Шпеков,
Е. Ж. Медетов, З. Б. Ахметжанова, Т. Т. Керимбаев**

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

**ХИРУРГИЯ СЛОЖНЫХ АНЕВРИЗМ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ
С УЧЕТОМ КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Аннотация. Представлен обзор современной литературы по результатам микрохирургического, эндоваскулярного и комбинированного методов лечения сложных артериальных аневризм внутренней сонной артерии, с учетом коллатерального церебрального кровообращения. Анализ литературы указывает на высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности при проведении рентгенэндоваскулярных и открытых методов хирургического лечения по отдельности. Каждый случай сложной аневризмы требует индивидуального подхода, сочетания эндоваскулярных, открытых методов хирургии в сочетании с созданием дополнительных источников ревааскуляризации.

Ключевые слова: сложные аневризмы, внутренняя сонная артерия, экстра-интракраниальный анастомоз, баллон окклюзионный тест, эндоваскулярная эмболизация.

**С. К. Акшулаков, Е. Т. Махамбетов, А. Б. Калиев, А. С. Шпеков,
Е. Ж. Медетов, З. Б. Ахметжанова, Т. Т. Керимбаев**

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

**КОЛЛАТЕРАЛДЫҚ ЦЕРЕБРАЛДЫ ҚАНАЙНАЛЫМ ЕСЕБІНЕН ІШКІ ҰЙҚЫ
АРТЕРИЯЛАРЫНЫҢ КҮРДЕЛІ АРТЕРИАЛДЫҚ АНЕВРИЗМАЛАРЫНЫҢ ХИРУРГИЯСЫ.
ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**

Аннотация. Мақалада коллатералдық церебралды қанайналым есебінен ішкі ұйқы артерияларының күрделі артериалдық аневризмаларын микрохирургиялық, эндоваскулярлық және аралас емдеудің қорытындылары бойынша қазіргі заманғы әдебиетке шолуы ұсынылған. Әдебиеттердегі шолуда жеке жағдай бойынша эндоваскулярлық және ашық хирургиялық емдеу әдісін өткізу кезіндегі операциялық кезеңнің және өлім-жітімнің жоғары көрсеткіштерін көрсетеді. Күрделі аневризманың әрбір жағдайы эндоваскулярлық, хирургияның ашық әдістерін ревааскуляризацияның қосымша көздерін құрумен бірлесіп жеке әдісті талап етеді.

Түйін сөздер: күрделі аневризмалар, ішкі ұйқы артериясы, экстра-интракраниалды анастомоз, баллон окклюзиялық тест, эндоваскулярлы эмболизация.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 19 – 21

UDC 616.98: 615.33: 579.252.55

**Z. K. Ismailov, V. L. Bismilda, B. T. Toksanbaeva, E. A. Berikova,
L. T. Chingissova, A. Sh. Auesov, A. B. Koptleuova, K. M. Soumessinova**

National Center for Tuberculosis Problems, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: bekrat.2405@mail.ru, venerabismilda@mail.ru

**MYCOBACTERIOSES: STUDY OF DRUG RESISTANCE
OF NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA
TO ANTI-TB DRUGS**

Abstract. Non-tuberculosis mycobacteria are widely prevalent in the environment (water, ground, etc.) as saprophytes, but in certain cases they can be agents of serious diseases with heavy course. i.e. mycobacterioses. Differentiation the mycobacteriosis and pulmonary tuberculosis is rather difficult because both diseases have similar clinical and roentgenological manifestations and presence in the sputa acid fast bacteria. Identification of cultures obtained from patients by method GenoType®Mycobacterium CM/AS was conducted, and 68 non-tuberculosis mycobacteria out of 412 cultures investigated. In 58 cases out of them there were isolate the slowly growing non-tuberculosis mycobacteria (*M.celatum* – 54, *M.avium* – 2, *M.malmoense* – 1, *M.lentiflavum* – 1). In 82.3% (56 patients) cases drug sensitivity to anti-TB drugs of the 1st line was preserved, in 18.6% (12 patients) cases drug resistance observed. Out of 12 resistant cultures in 13.2% (9 patients) cases there was multiple drug resistance (to isoniazid, rifampicine, streptomycin, ethambutol), 2.9% (2 patients) cases had the extensive drug resistance (to amikacin, capreomycin, ofloxacin and ethionamid).

Keywords: mycobacteriosis, non-tuberculosis mycobacteria, diagnostics, drug resistance.

Initial reference to the diseases caused by nontuberculous mycobacteria (NTMB) occurs in the first half of the XX century. NTMB were considered as virtually non-pathogenic to humans, and up to 50-ies in the world press have met only sporadic case reports of diseases caused by these organisms [1, 2]. Mycobacteriosis etiological factor is the non-tuberculous mycobacteria. Since then, the situation has changed in the direction of a minor growth of a number of *Mycobacterium* species of the genus, and, consequently, the emergence of patients with mycobacteriosis. NTMB are widely distributed in the environment as saprophytes, but in some cases they may be etiologic factors of severe (even fatal) disease [3-6]. Unlike *Mycobacterium tuberculosis* that are obligate pathogens, NTMB - saprophytes, ordinary residents of different environments, such as water, soil, etc. However, these microorganisms have potential pathogenicity and can cause disease processes in humans.

Antibiotics suppressing the vital activity of the causative agent in the treatment process is not spared drug-sensitive representatives of the normal microflora of the human body. Survivors or trapped outside the drug-resistant bacteria are in favorable conditions and can be cause of disease development. In particular, these microorganisms are NTMB, characterized by a wide range of drug resistance [7].

At the present stage phthisiological service started to increasingly face with the pathology caused by nontuberculous mycobacteria. For example, in Russia in comparison with other countries there are more often lungs mycobacterioses. This clinical and radiographic changes in the lungs are similar to those of tuberculosis. Unfortunately, there is no single clinical feature characteristic of this disease. Symptoms usually do not differ from those of tuberculosis. They are varied and nonspecific chronic productive cough with little sputum predominantly mucous character, coughing up blood, a slight shortness of breath, malaise, fatigue, fever, weight loss, loss of appetite, night sweats [5, 8].

According to the classification proposed in 1959 by E.Runyon, mycobacteria are divided into 4 groups according to their growth rate and ability to form a yellow or orange pigment colonies: 1) photochromogenous (forming carotenoid pigments in light), 2) scotochromogenous (forming carotenoid pigments in dark), 3) nonphotochromogenous (not forming pigment), 4), the fast-growing, acid-fast saprophytes [9].

At present time various aspects of the problem of mycobacteriosis caused by NTMB are studied, in particular, a very important issue is to study the stability of the NTMB to the anti-TB drugs (ATD). According to the literature, NTMB often have a natural resistance to anti-TB drugs. In fact, it may be resistance associated with the use of chemotherapeutic agents at the respective other pathology. It should be borne in mind that for the treatment of mycobacteriosis there are applied not only to products that are used in tuberculosis, so the stability of mycobacteria is known a little [10-12]. To determine the stability of NTMB to chemotherapy drugs it is used in basically the same methods for determining the DST and the environment, as for *Mycobacterium tuberculosis*.

Materials and methods. In the National reference-laboratory of the National Center of TB problem it was investigated resistance of mycobacteria to the ATD of 1 layer (streptomycin, isoniazid, rifampicin and ethambutol) and 2 layer (ofloxacin, amikacin, capreomycin, ethionamide) on solid Lowenstein-Jensen medium by method of proportions and a liquid medium to automated microbiological analyzer BACTEC MGIT-960. For studying it was taken the culture of mycobacteria isolated from different pathological material (sputum, bronchial lavage, pus, etc.).

Results. Totally 412 patients over 3 years (2013-2015) were investigated. Of these, by method of genotyping GenoType®Mycobacterium CM/AS in 83.5% (344 patients) cases it is highlighted *Mycobacterium.complex*, which confirms the presence of tuberculous process, and in 16.5% (68 patients) were identified NTMB: of them *M.celatum* - 13,1% (54 pers.), *M.gordone* - 1,7% (7 pers.), *M.avium*-0,5% (2 pers.), isolated cases of *M.malmoense*, *M.fortuitum*, *M.lentiflavum*, *M.absceccuss*, *M.phlei* - 0,2% (1 pers.).

Among the 54 cultures *M.celatum* (slow-growing NTMs) in 83.3% (45 cases), there is sensitivity to the major ATB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin), in 14.8% (8 cases) - resistance to HRSE, 1 8% (1 case) resistance to HS.

Among the 7 cultures *M.gordone* (scotochromogenous) in 85.7% (5 cases) there is sensitivity to the major ATB drugs (isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin), 14.2% (1 case) - resistance to HRSE, 14,2% (1 case) resistance to S.

Of the 2 cultures *M.avium* 1 culture was sensitive to anti-TB drugs, 1 culture is resistant to isoniazid. The remaining NTMB (slow-growing and fast-growing): *M.malmoense*, *M.fortuitum*, *M.lentiflavum*, *M.absceccuss*, *M.phlei* were sensitive to major ATD of 1 layer.

Also NTM stability to ATD of 2 layer has been studied: amikacin, capreomycin, ethionamide, and ofloxacin. Most of isolated NTM in 96.2% (66 patients) was sensitive to the ATD of 2 layer, and only in 2.9% (2 patients) of representative of slow-growing NTM *M.celatum* was simultaneous resistance to amikacin, capreomycin, ethionamide, and ofloxacin.

Conclusions:

1. Diagnosis of mycobacteriosis is constantly faced with certain difficulties, since NTM cause human disease similar to tuberculosis and require additional identification of mycobacteria isolated molecular genetic tests.

2. Of the 412 cultures studied by genotyping GenoType®Mycobacterium CM/AS, in 83.5% of cases it was highlighted *Mycobacterium.complex*, 16.5% - NTM.

3. In most cases, the NTM (from 83.3% to 96.2%) are sensitive to ATD of 1 and 2 layers respectively.

4. Among the slow-growing NTM *M.celatum* in 14.8% of cases it was mounted simultaneous resistance to all four major ATD of 1 later (isoniazid, rifampicin, ethambutol and streptomycin) and in 1.8% of cases of isoniazid and streptomycin. Also, in 2.9% (2 patients) with NTM *M.celatum* it was simultaneous resistance to second-line drugs: amikacin, capreomycin, ethionamide, and ofloxacin.

REFERENCES

[1] Ellis S.M., Hansell D.M. Imaging of nontuberculosis (atypical) mycobacterial pulmonary infection, *Clin.Radiol*, **2002**, 57,661-669 (in Eng.).

[2] Obrien D.P., Currie B.J., Krause V.L. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin.Infect.Dis.*,**2000**, 31, 985-967(in Eng.).

[3] Litvinov V.I., MakarovaM.V., KrasnovaM.A.Nontuberculousmycobacterial . – M.:MNPCBT,**2008**, 256p (in Russ.).

- [4] Makarova M.V. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria TB patients institutions : Author. *dis.kand.med.nauk .M.*, **2010**, 49p. (in Russ.).
- [5] Otten.T.F., Vasilev A.V. Mycobacterioses - SPb. Medical press, **2005**, 9p. (in Russ.).
- [6] Marras T.K., Wallace R. J. Jr., Koth L.L. et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest*, **2005**, 664-671 (in Eng.).
- [7] Zikov M.P., Ilina T.B. Potentially pathogenic mycobacteria and laboratory diagnosis of mycobacteriosis-M., **1978**, 175 p (in Russ.).
- [8] Brown-Elliot B.A., Wallace R. J. Jr. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In Mandell G.L., Bennett J.E. Dolin R. eds. Principles and practice of infection disease. *Philadelphia, PA: Elsevir Churchill Livingstone*, **2004**, 2909-2916 (in Eng.).
- [9] Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2010**, 14, 6, 665-671 (in Eng.).
- [10] Makarevich N.M. Sensitivity to various atypical mycobacteria TB drugs // Coll. Scien. tr., **1976**, 20, 148-150 (in Russ.).
- [11] Griffith D. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2007**, 20, 198-203 (in Eng.).
- [12] Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories, In Gangadharam P.R. Jenkins P.A. Mycobacteria. Vol.I. *Basic Aspects. New York: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing)*, **1998**, 308-350 (in Eng.).

**Ж. К. Исмаилов, В. Л. Бисмилда, Б. Т. Токсанбаева, Э. А. Берикова,
Л. Т. Чингисова, А. Ш. Ауэзов, А. Б. Коптлеуова, К. М. Сумесинова**

Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы, Казахстан

МИКОБАКТЕРИОЗЫ: ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Аннотация. Нетуберкулезные микобактерии широко распространены в окружающей среде (вода, почва и др.) как сапрофиты и в некоторых случаях могут вызывать тяжело протекающие заболевания – микобактериозы. Дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких бывает весьма сложно, поскольку оба заболевания имеют сходные клинико-рентгенологические проявления и обнаружение в мокроте кислотоустойчивых бактерий. Проведена идентификация культур пациентов методом генотипирования GenoType®Mycobacterium CM/AS, выделено 68 нетуберкулезных микобактерий из 412 исследованных культур. Из них в 58 случаях выделены медленно растущие нетуберкулезные микобактерии (*M. celatum* - 54, *M. avium* - 2, *M. malmoense* 1, *M. lentiflavum*-1). В 82,3% (56 пациентов) случаях сохранена лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам первого ряда, в 18,6% (12 пациентов) – наблюдалась лекарственная устойчивость. Из 12 устойчивых культур в 13,2% (9 пациентов) случаях наблюдалась множественная лекарственная устойчивость (к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу), в том числе в 2,9% (2 пациента) случаев имели широкую лекарственную устойчивость (к амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду).

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лекарственная устойчивость.

**Ж. К. Исмаилов, В. Л. Бисмилда, Б. Т. Токсанбаева, Э. А. Берикова,
Л. Т. Чингисова, А. Ш. Ауэзов, А. Б. Коптлеуова, К. М. Сумесинова**

Туберкулез проблемалары ұлттық орталығы, Алматы, Қазақстан

МИКОБАКТЕРИОЗДАР: ТУБЕРКУЛЕЗ ЕМЕС МИКОБАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕРГЕ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Туберкулез емес микобактериялар қоршаған ортада (су, топырақ) сапрофиттер ретінде кеңінен тараған. Кейде олар ауыр ағыммен өтетін микобактериоз ауруын тудыруы мүмкін. Микобактериоз бен өкпе туберкулезін ажырату қиынға соғады, себебі екеуінің клинико-рентгенологиялық көріністері бірдей және қақырықта қышқылға тұрақты бактериялар табылады. GenoType®Mycobacterium CM/AS генотиптеу әдісімен талдау арқылы науқастардың қақырығынан өсіп шыққан 412 дақылдан 68 туберкулез емес микобактерия бөліп алынды. Олардың ішінде 58 жағдайда жай өсетін туберкулез емес микобактериялар (*M. celatum* - 54, *M. avium* - 2, *M. malmoense* 1, *M. lentiflavum*-1) бөлініп алынды. 82,3% (56 науқас) жағдайда бірінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттарға дәрілік төзімділік сақталған, ал 18,6% (12 науқас) – дәрілік төзімділік сақталмаған. 12 дәріге тұрақты дақылдардың 13,2% (9 науқас) жағдайда көп дәріге тұрақтылық (изониазидке, рифампицинге, стрептомицинге, этамбутолға), соның ішінде 2,9% (2 науқас) жағдайда дәрілерге кеңінен тараған тұрақтылық (амикацинге, капреомицинге, офлоксацинге, этионамидке) байқалған.

Түйін сөздер: микобактериоз, туберкулез емес микобактериялар, диагностика, дәрілерге тұрақтылығы.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 22 – 29

UDC 615.032

**A. Shramko, D. Ibrasheva, D. Idrissova, B. Umbayev,
B. F. Olzhayev, K. Berikkhanova, A. Gulyayev, Sh. Askarova**

National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.
E-mail: alla.shramko@nu.edu.kz

**APPLICATION OF ERYTHROCYTES' GHOSTS
FOR TARGETED DELIVERY OF IMMUNE MODULATING PEPTIDES
INTO LIVER**

Abstract. The overall aim of this research is to investigate a possibility of using erythrocytes' ghosts (pharmacocytes) for liver-targeted delivery of immune modulating peptide pegylated IFN α -2b. We have applied different methods of drug encapsulation: hypo-osmotic hemolysis method, hypotonic pre-swelling method and dialysis method. Dialysis method was found to be the most effective for drug encapsulation into erythrocytes' ghosts, and effectiveness of encapsulation increased with the lower doses of IFN α -2b. For the pharmacokinetic study, single IV injections of either free or encapsulated IFN α -2b were made and the concentration of IFN α -2b in serum samples and tissue homogenates were determined. Encapsulation in erythrocytes' ghosts improved pharmacokinetic profiles of IFN α -2b by increasing the half-life, reducing its clearance, and increasing the deposition of the drug in the liver and spleen – the organs abundant in cells of the reticuloendothelial system. These data support the hypothesis that the erythrocytes' ghosts are effective drug carriers for liver-targeted delivery of immune modulating peptides.

Keywords: targeted delivery, viral hepatitis, erythrocytes' ghosts, pegylated IFN α -2b.

Introduction. Hepatitis B and C are potentially life-threatening infectious diseases that are widespread in all industrialized countries, including Kazakhstan. According to WHO, nowadays two billion people are infected with hepatitis B virus (HBV) worldwide (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>), and about 150 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>). A chronic infection that leads to a high risk of developing cirrhosis and / or liver cancer develop in 20% of infected persons. Every year, about 600 000 people die of the effects of hepatitis B, and more than 350 000 people die of the effects of hepatitis C. While there are many ways the treatment of acute forms of viral hepatitis, the disease remains a clinical challenge. HBV and HCV treatment requires prolonged systemic (oral and parenteral) administration of antiviral agents and immunostimulating drugs, which often causes serious side effects, which lead to premature termination of the therapy and the development of viral resistance [1].

Currently existing methods of treatment of HBV consist of the use of immunomodulators (IM) in combination with nucleoside analogues (NA) [2-4]. IM comprise interferon alpha (IFN- α), interferon alpha 2b (IFN α -2b), pegylated IFN α -2b and thymosin α 1 (T α 1). The aim of IM therapy is to control amplification of T lymphocytes HBV / HCV specific immune response, which help the immune system to protect human from viral infection. NA is directed to inhibition of reverse transcriptase activity / DNA polymerase. The most common treatment of patients with HCV is the use of pegylated IFN-2a in combination with ribavirin [5-8].

Efficacy of anti-HBV and anti-HCV drugs mostly depends on their pharmacokinetics, in particular, their distribution and accumulation in the liver. From this point of view, a targeted delivery of drugs to the liver is one of the most promising approaches for improving the results of treatment of viral hepatitis [3, 9]. On the one hand, it can significantly reduce the toxicity of drugs to the lower therapeutic doses and

low concentrations in the blood. On the other hand, the targeted delivery of drugs may enhance their therapeutic effect due to the higher concentrations in the diseased liver [10].

Earlier it was reported that during the introduction of some chemotherapeutic agents and antibiotics encapsulated in erythrocyte ghosts, there was an increase in the accumulation of drugs in the liver and spleen [11]. Such increased accumulation is associated with the life cycle of red blood cells. Typically, they are circulating in the peripheral blood for 120 days, and after aging and damaging, red blood cells are detected, phagocytosed and destroyed by tissue macrophages mainly in the liver, spleen and bone marrow [12-14]. On this basis, it was assumed that the erythrocyte ghosts can be effective transport systems for targeted delivery of antiviral drugs for the treatment of acute and chronic hepatitis. In this study, we studied erythrocyte ghosts as carriers of pegylated interferon α -2b (pegylated IFN α -2b) for targeted delivery to the liver.

Materials and methods of research. Pegylated IFN α -2b (brand name PegIntron® (Schering - Plough)), lyophilized powder for preparation of solution for injection and solvent into the pen injector (redipen) containing 100 mcg of pegylated IFN α -2b, 0.5 ml solution for injection.

Encapsulation of drugs in the FE using method of hypotonic hemolysis. In order to add drug to autologous EG, 5.0 ml of blood was taken from a vein into a sterile tube containing heparin (25 U/ml) in sterile conditions. The tube was capped with sterile stopper and centrifuged at 3000 rev/min for 5 minutes (1057 g). The supernatant was removed with a sterile pipette. The three tubes were filled by 0.9 ml of erythrocyte sediment. 4.5 ml of saline was added to the erythrocyte sediment and centrifuged under the same conditions to wash the erythrocytes. The procedure was repeated twice. 5 fold volume of distilled water cooled to 0°C was added to the erythrocyte sediment. The resulting suspension was thoroughly stirred and then centrifuged at 8000 rev/min for 20 minutes at 4°C. The supernatant was drained. 10 mcl of required concentration and 90 mcl of distilled water were added to 0.9 ml EG drug. The resulting suspension was incubated for 15-20 minutes at 4°C. Subsequently, 1/9 part of the volume (111 mcl) of 10% sodium chloride was added to this mixture, the suspension was mixed thoroughly and placed in an incubator for 20-30 min at 37°C. After incubation the mixture was centrifuged at 10 minutes, 1000 g.

Cells were washed three times with phosphate buffered saline, and then they were incubated for 30 minutes at 37°C for drug-erythrocyte dissociation. The sample was centrifuged for 10 minutes at 1000 g, the supernatant was removed. To estimate the amount of irreversibly bound drug EG was lysed with distilled water. To this end, two volumes of distilled water were added to 1 volume of EG.

Encapsulation of drugs in EG using method of hypotonic pre-swelling. In order to introduction the drugs in FE by hypotonic pre-swelling method, the model developed by Rechsteiner MC [15] with some modification of Hamidi M. was used [16, 17]. For this purpose, 10 ml of heparinized blood was centrifuged at 1000 g for 10 minutes. The supernatant was removed and sediment erythrocytes were washed 3 times with phosphate buffer. Subsequently, 4 ml of a hypotonic solution of sodium chloride (0.65%) were added to 1 ml of the washed erythrocytes and mixed gently. The mixture was centrifuged at 600 g for 5 minutes and the supernatant was removed. 100 mcl of drug solution dissolved in distilled water or phosphate buffer was added to 0.9 ml of the obtained erythrocytes. For the successful incorporation of drug, 4 ml of a hypertonic sodium chloride solution (1.1%) were added to 1 ml of the resulting suspension. After incubation for 30 minutes at 37°C, the mixture was centrifuged at 1000 g for 10 minutes. Then, 10 ml of phosphate buffer was added to obtained EG, thoroughly mixed and left for 30 minutes at 37°C, then centrifuged for 10 minutes at 1000 g. This procedure was performed three times. To estimate the amount of irreversibly bound drug EG was lysed with distilled water – two volumes of distilled water was added to EG to 1 volume.

Encapsulation of drugs in EG using dialysis method. Venous whole blood samples in a tube with heparin or EDTA has been unscrewed in centrifuge for 10 min at 1900 g, +4°C. Plasma and white blood cells were aspirated, and the sediment erythrocytes were washed twice as followings. A solution of Hepes (10 mM Hepes, 154 mM NaCl, 5 mM glucose, pH 7.4) was added to the erythrocytes so that the final volume was 14 ml. The resulting solution was centrifuged for 10 minutes at 3000 rev/min, 4°C, and the supernatant was removed. During centrifugation, samples of studying drug were prepared in the required concentrations, 2 mM ATP – 0.121 g and 3 mM – 0,0092g were added to diazine buffer (15 mM NaHCO₃, 15 mM NaH₂PO₄, 20 mM glucose, 4 mM MgCl₂). Meanwhile, the dialysis sacs in the required amounts were thoroughly hydrogenated in 50 ml tubes using dialysis buffer (without ATP and GSH).

It should be noted that the dialysis sac was always hydrogenated, and throughout the process it was in the same 50 ml tube with dialysis buffer without ATP and GSH. A tight knot was tied at one end of the sac, 900 mcl of red blood cells and 100 l mcl of the sample were in the sac. The content has been constricted to the knotted end of the dialysis sac, and at the other end, 3 tight knots were tied, leaving a little air. 50 ml of dialysis buffer with ATP and GSH were transferred to new tubes each of 50 ml, the number of new tubes determined by quantity of studied drug concentrations. Dialysis sacs were placed into each tube. Dialysis was carried out in a rotator for 1 hour at a temperature of 4°C. After dialysis, the obtained EG was transferred from the dialysis sacs into new 15 ml tube. The tubes were incubated for 5 min at 37°C. For EG membrane sealing, 100 mcl of PIGPA solution (5 mM adenosine, 100 mM inosine, 100 mM sodium pyruvate, 100 mM Na₃PO₄, 100 mM glucose, 12% (m/w) NaCl) was added to each tube. The content has been thoroughly mixed, after there was a change of EG color, which indicates the successful restoration of the membranes. The tubes were incubated for 30 min at 37°C. Next, the samples were centrifuged for 10 minutes at 500 g, 23°C, and the supernatant was carefully removed. The EG was washed 2 times using Hepes solution (2 volume of solution to 1 volume of the obtained EG) in each tube. The tubes were centrifuged for 10 min at 5500 g, 23°C, and the supernatant was carefully removed. The procedure was repeated one more time. Obtained EG was stored no longer than 24 hours at + 4°C. To estimate the amount of irreversibly bound drug EG was lysed with distilled water – two volumes of distilled water were added to EG 1 volume.

Enzyme immunoassay. The content of pegylated IFN α -2b in erythrocyte samples was measured by using equipment (Abcam) for the quantitative determination of pegylated molecules in the plasma, serum, cell cultures and tissues.

Experimental design in vivo. In order to study the dynamics of content of pegylated IF 2b, lab white mongrel male rats weighing 180-200 g were used. The animals were divided into 2 groups: group 1 received pegylated IFN α -2b at a concentration of 20 mcg/kg i.v.; 2 group received erythrocyte ghost with encapsulated pegylated IFN α -2b at a concentration of 20 mcg/kg. The animals of both groups were taken from the experiment after 15 minutes, 1 hour, 3 hours, 6 hours, 12 hours, 24 hours, 36 hours, 48 hours. In all animals, the internal organs were removed, and the blood was taken. The content of pegylated IFN α -2b was determined using a commercial EIA Abcam kit. Total amount of animals in the experiment were 80. The recovered bodies were subjected to homogenization and the samples were frozen at -80. Pegintron content by EIA (Abcam) was studied in liver homogenates.

Pharmacokinetic studies. For the mathematical modeling of pharmacokinetic processes Borgia 1.03 program was used. The received data characterizing the level of concentration of IFN α -2b in serum after a single intravenous administration of free drug and erythrocyte ghost, approximated within one compartment pharmacokinetic model.

Results of research and their discussion. Three methods of preparation of erythrocyte ghosts (EG) for encapsulation of the drug were used, such as the hypo-osmotic hemolysis method, hypotonic pre-swelling method and dialysis method. For obtaining EG with IFN α -2b we was used lyophilized powder (Schering – Plough), containing 100 mg of active substance. In order to determine the appropriate concentration of the drug for its encapsulation in EG, three different concentrations of IFN α -2b: 10 mcg/ml, 50 mcg/ml and 200 mcg/ml were included in erythrocytes. It was shown that a dialysis method used to incorporate IFN α -2b in erythrocyte ghosts, is suitable method that does not destruct the morphology of erythrocytes and their contents in 1 ml (Figure 1).

In order to study the parameters of IFN α -2b inclusion, we determined the content of IFN α -2b by enzyme immunoassay in the dialysis water and the supernatant (not included preparation), flush water (reversibly bound fraction of drug) in the composition of erythrocytes ghost (irreversibly bound fraction of drug) (Table 1).

The Table shows that the IFN α -2b has a relatively high degree of inclusion in erythrocyte ghosts, thus, inclusion efficiency of IFN α -2b was increased using lower drug concentrations. In this connection, it should be concluded that the concentration of 10 mcg/ml was suitable for carrying out further work on assessing the dynamics of the content of pegylated IFN α -2b in the blood and internal organs of laboratory animals during intravenously administration in erythrocytes ghost.

Pharmacokinetic curves of changes in the concentration of IFN α -2b in the blood of rats after a single intravenous administration of free drug are shown in Figure 2. Since the "concentration - time" curve is a

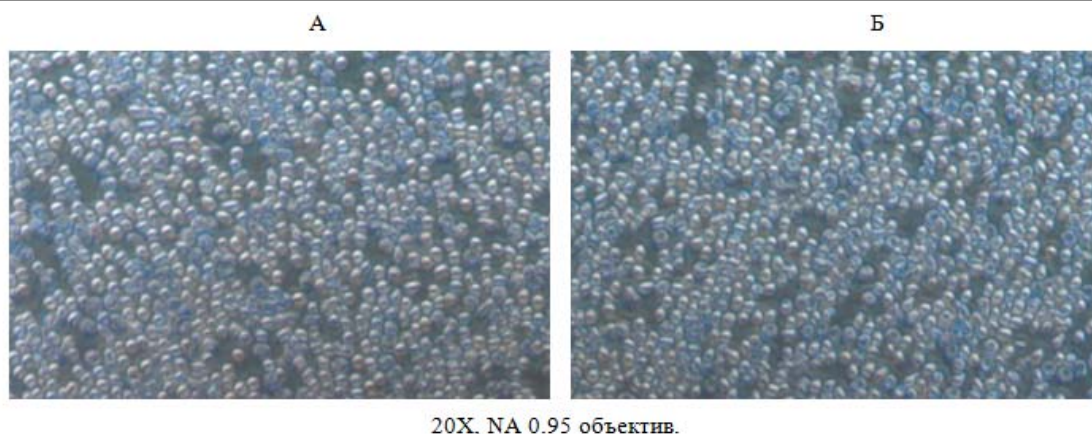


Figure 1 – The micrographs of erythrocytes before (A) and after the inclusion of pegylated IFN α -2b using dialysis method (Б)

Table 1 – Analysis of the effectiveness of the inclusion of IFN α -2b in the erythrocytes ghost

Distribution parameters	IFN α -2b content		
	200 mcg/ml	50 mcg/ml	10 mcg/ml
The degree of bounding (%)	31,9	57,4	77,6
Irreversible bound (%)	60,2	67,1	96,5
The degree of dissociation (%)	39,8	32,9	3,5
Concentration in ghosts (%)	19,2	38,6	74,9
The degree of recovery of erythrocytes (%)	57	27	82

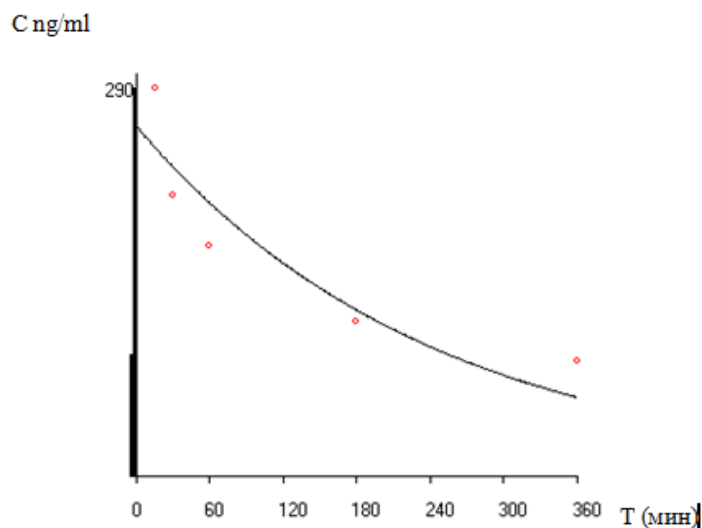


Figure 2 – "Concentration - time" curve in half-life coordinates of IFN α -2b in rats after a single intravenous administration of free drug at a concentration of 10,000 pg/ml of body weight

monotone decreasing curve, we used one compartment pharmacokinetic model with no absorption. Relatively long half-life ($T_{1/2}$) – 167 minutes was determined, which is associated with low total clearance (C_{cl}) (Table 2). A low apparent volume of distribution (V – 3,8ml) shows a slight move of the studying substance from the central chamber into peripheral one and holds the main part of the drug in the extracellular fluid. Taking into account the two-phase curve, one compartment pharmacokinetic model with resorption was used.

Table 2 – Pharmacokinetic parameters of free IFN α -2b encapsulated in EG after single intravenous administration to rats

Parameter, dimension	Free IFN α -2b	IFN α -2b encapsulated in EG
Half-absorbtion period, min	–	13.096
$T_{1/2}$ half-life periof, min	167.270	373.988
Resorption constant	–	0.05292
K_{el} Removal constant	0.00414	0.00185
V_{ss} Volume of distribution, ml	3.82	14.6
CL_{tot} Clearance, ml / min	0.002	0.001
AUC $0-\infty$ Integral area	63117.5	133047.8

Pharmacokinetic curves of changes in the concentration of IFN α -2b in the blood of rats after single intravenous administration of the drug encapsulated in EG are presented in Figure 3. It was shown that at intravenous injection of IFN α -2b deposited in erythrocytes, the half-life ($T_{1/2}$) and integral area under the concentration-time curve compared to the pharmacokinetics of free drug doubles, and accordingly, the elimination constant (C_{el}) and clearance decreases; it uniquely determines the possibility of a more prolonged preservation of drug in the blood and the prolongation of its effect (Table 2). The increase in distribution volume index (V) may be indicative of increasing the ability of a substance to pass from the depot created in the blood to peripheral tissues

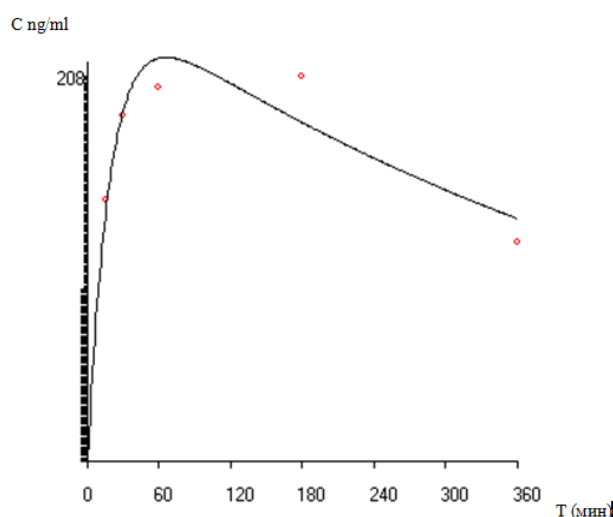


Figure 3 – "Concentration - time" curve semilogarithmic IFN α - 2b in rats after a single intravenous administration of the drug encapsulated in ESP at a concentration 10,000 pg / ml of body weight

The results of studies of pegylated IF 2b dynamics in the liver have shown a statistically significant increase of IFN α -2b in the homogenate of liver tissue of laboratory animals at a single intravenous administration of pegylated IFN α -2b in the form of erythrocytes ghosts, as compared to control (free drug) after 15 minutes of administration, and this dynamic is continued throughout the experiment (Figure 4). Thus, the presence of IFN α -2b was recorded even 48 hours after administration, while in the livers of animals treated with injections of the drug in free form, we used in the liver samples was impossible by IFA to determine IFN α -2b.

At 24 hours after a single intravenous administration of free and deposited in EG IFN α -2b we revealed some amount of the drug and in other peripheral tissues. The results are given in Table 3. As can be seen from the data, during administration of free drug, the highest concentration of IFN α -2b is defined in kidney tissue homogenates, indicating that the final stage of the elimination process. Further, the distribution of the drug goes to the liver, spleen, adipose tissue, heart and lungs. During administration of IFN α -2b in the composition of the EG, the main deposit location in the body becomes the liver and spleen. Some increase in the activity of IFN α -2b fixed in the lungs, subcutaneous fat and heart was not statistically firm.

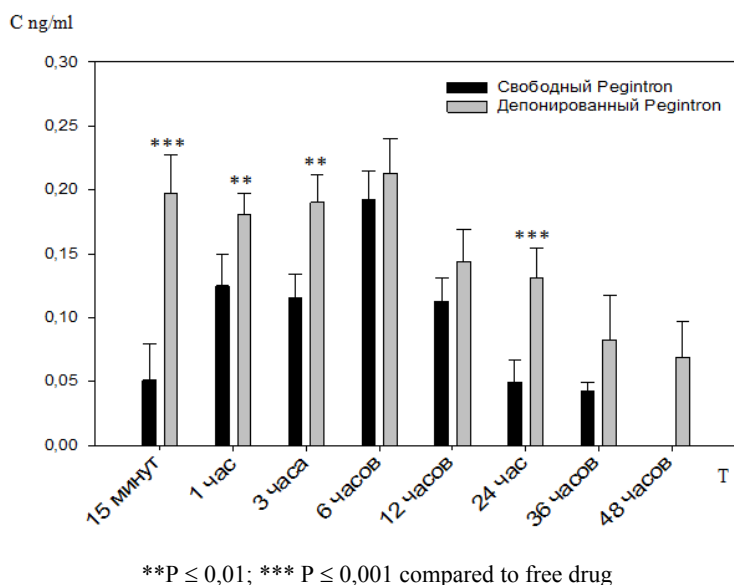


Figure 4 – The content of IFN α -2b in the liver of laboratory rats (ng/mg of total protein)

Table 3 – The concentration level of IFN α -2b in peripheral rat tissues at 24 hours after intravenous administration (ng/mg of total protein)

Tissue homogenate	Free drug	The drug deposited in erythrocytes
Liver	0,049 \pm 0,017	0,13 \pm 0,02***
Kidneys	0,15 \pm 0,046	0,08 \pm 0,01
Spleen	0,025 \pm 0,01	0,09 \pm 0,02*
Heart	0,018 \pm 0,003	0,025 \pm 0,004
Lungs	0,022 \pm 0,006	0,06 \pm 0,03
Adipose tissue	0,023 \pm 0,002	0,035 \pm 0,004

*p < 0.05, ***p < 0.001.

Thus, the results of the study allow us to conclude that EG provides delay elimination of IFN α -2b and cause its redistribution in the body with maximum accumulation in the tissues of the liver and spleen, which are the organs that contain the largest number of cells of the reticuloendothelial system. The results support the hypothesis that the lysis of EG with antivirals and immunomodulators in reticuloendothelium, allows local release of these substances into the liver parenchyma.

The source of funding of research. This research was performed as part of the Grant 0114RK00491 on the theme "Development of methods for targeted delivery of antivirals and immunomodulators for the treatment of viral hepatitis", funded by the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan.

REFERENCES

- [1] Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, & Reddy KR (2005) Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 43(3):425-433. doi:10.1016/j.jhep.2005.04.009
- [2] Ayoub WS & Keeffe EB (2011) Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34(10):1145-1158. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x
- [3] Cuestas ML, Mathet VL, Oubina JR, & Sosnik A (2010) Drug delivery systems and liver targeting for the improved pharmacotherapy of the hepatitis B virus (HBV) infection. *Pharm Res* 27(7):1184-1202. doi:10.1007/s11095-010-0112-z
- [4] Lam YF, Yuen MF, Seto WK, & Lai CL (2011) Current Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Efficacy and Safety. *Curr Hepat Rep* 10(4):235-243. doi:10.1007/s11901-011-0109-z
- [5] Chamuleau RA (2007) Recent developments in the treatment of chronic hepatitis B and C. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde* 114(8):353-356.

- [6] Virovic L, Wu CH, Konishi M, & Wu GY (2005) Novel delivery methods for treatment of viral hepatitis: an update. *Expert Opin Drug Deliv* 2(4):707-717. doi:10.1517/17425247.2.4.707
- [7] Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, & Izumi N (2013) Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 85(3):449-458. doi:10.1002/jmv.23497
- [8] Urquijo JJ, Diago M, Boadas J, Planas R, Sola R, Del Olmo JA, Crespo J, Erdozain JC, Anton MD, Arocena C, Suarez D, Gine J, Barrera JM, Gracia-Samaniego J, Perez R, Dalmau B, & Montoro M (2013) Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol* 12(1):30-35.
- [9] Di Stefano G, Colonna FP, Bongini A, Busi C, Mattioli A, & Fiume L (1997) Ribavirin conjugated with lactosaminated poly-L-lysine: selective delivery to the liver and increased antiviral activity in mice with viral hepatitis. *Biochem Pharmacol* 54(3):357-363.
- [10] Chimalakonda KC, Agarwal HK, Kumar A, Parang K, & Mehvar R (2007) Synthesis, analysis, in vitro characterization, and in vivo disposition of a lamivudine-dextran conjugate for selective antiviral delivery to the liver. *Bioconjug Chem* 18(6):2097-2108. doi:10.1021/bc700193d
- [11] Gutierrez Millan C, Zarzuelo Castaneda A, Gonzalez Lopez F, Sayalero Marinero ML, & Lanao JM (2008) Pharmacokinetics and biodistribution of amikacin encapsulated in carrier erythrocytes. *J Antimicrob Chemother* 61(2):375-381. doi:10.1093/jac/dkm477
- [12] Rajiv K, Saxena SK (2009) Aging and destruction of blood erythrocytes in mice. *CURRENT SCIENCE* 97(04):500-507.
- [13] Otagawa K, Kinoshita K, Fujii H, Sakabe M, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Ikura Y, Ueda M, Arakawa T, Hato F, & Kawada N (2007) Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 170(3):967-980. doi:10.2353/ajpath.2007.060441
- [14] Knutson M & Wessling-Resnick M (2003) Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 38(1):61-88. doi:10.1080/713609210
- [15] Rechsteiner MC (1975) Uptake of proteins by red blood cells. *Experimental Cell Research* 93(2):487-492. doi:http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(75)90478-4
- [16] Tajerzadeh H & Hamidi M (2000) Evaluation of hypotonic preswelling method for encapsulation of enalaprilat in intact human erythrocytes. *Drug Dev Ind Pharm* 26(12):1247-1257. doi:10.1081/ddc-100102306
- [17] Hamidi M, Zarrin AH, Foroozesh M, Zarei N, & Mohammadi-Samani S (2007) Preparation and in vitro evaluation of carrier erythrocytes for RES-targeted delivery of interferon-alpha 2b. *Int J Pharm* 341(1-2):125-133. doi:10.1016/j.ijpharm.2007.04.001

**А. Шрамко, Д. Ибрашева, Д. Идрисова, Б. Умбаев,
Ф. Олжаев, К. Берикханова, А. Гуляев, Ш. Аскарова**

“National Laboratory Astana”, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

ИММУНОРЕТТЕУШІ ПЕПТИДТЕРДІ БАУЫРҒА МАҚСАТТЫ БАҒЫТТАП ЖЕТКІЗУ МАҚСАТЫНДА ЭРИТРОЦИТТЕРДІҢ ҚАПШЫҒЫН ҚОЛДАНУ

Аннотация. Зерттеудің мақсаты – ИФН α -2b пегилирленген иммунореттегіш пептидін бауырға мақсаттап, бағыттап жеткізу мақсатында эритроциттердің қапшығын қолданудың мүмкіндігін зерттеу болып табылады. Зерттеу барысында инкапсуляциялаудың түрлі әдістері қолданылды: гипоосмотық гемолиз әдісі, гипотондық пресвеллинг әдісі және диализ әдісі қолданылды. Жүргізілген зерттеулердің нәтижесіне сүйене отырып, дәрілік препаратты эритроцит қапшығына жүктеуде ең тиімді әдіс болып диализ әдісі таңдалып алынды. Осы әдіс негізінде төмен концентрацияда ИФН α -2b фармакоциттерге жүктелуі жақсы жүрді. Дәрілік препараттың фармакокинетикасын зерттеу мақсатында, бос формадағы және фармакоциттерге жүктелген ИФН α -2b зертханалық жануарларға инъекция жасалынып, белгілі уақыт өлшемімен жануарлардың ішкі ағзаларының гомогенаттары мен қан сарысуындағы препараттың концентрациясы өлшенді. Эритроциттердің қапшығына ИФН α -2b инкапсуляциялаудың төмендегідей артықшылықтары болатыны көрсетілді: инкапсуляциялау жолымен препараттың фармакокинетикасы жақсарды, препараттық клиренсі төмендеді, басқа ішкі ағзаларға таратылуы азайды. Алынған нәтижелер, иммунореттеуші пептидтермен толықтырылған эритроцит қапшықтарының бауырға дәрілік заттарды бағыттап жеткізуде тиімді жүйе гипотезасын растады.

Тірек сөздер: мақсатты бағыттап жеткізу, вирустық гепатит, эритроцит қапшықтары, пегилирленген интерферон α -2b.

**А. Шрамко, Д. Ибрашева, Д. Идрисова, Б. Умбаев,
Ф. Олжаев, К. Берикханова, А. Гуляев, Ш. Аскарлова**

“National Laboratory Astana”, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

**ПРИМЕНЕНИЕ ТЕНЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ
ДЛЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ
ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕЧЕНЬ**

Аннотация. Цель исследования – изучение возможности использования теней эритроцитов (фармакоцитов) в качестве носителей иммунорегуляторного пептида пегилированного ИФН α -2b для целенаправленной доставки в печень. В ходе исследования были использованы различные методы инкапсуляции лекарственных препаратов: метод гипоосмического гемолиза, метод гипотонического пресвеллинга и диализный метод. В результате проведенных исследований диализный метод был признан наиболее оптимальным методом загрузки лекарственных препаратов в фармакоциты; при этом эффективность включения ИФН α -2b увеличивалась с использованием более низких концентраций. Для изучения фармакокинетики производили разовую внутривенную инъекцию свободного или инкапсулированного в фармакоциты ИФН α -2b и измеряли концентрацию препарата в сыворотке крови и гомогенатах внутренних органов. Было показано, что включение ИФН α -2b в тени эритроцитов улучшало его фармакокинетику путем увеличения периода полувыведения, снижения клиренса препарата и перераспределения в организме с максимальным накоплением в тканях печени и селезенки – органах, содержащих наибольшее количество клеток ретикулоэндотелиальной системы. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что тени эритроцитов, наполненные иммунорегуляторными пептидами являются эффективными системами целенаправленной доставки лекарственных средств в печень.

Ключевые слова: целенаправленная доставка, вирусные гепатиты, тени эритроцитов, пегилированный интерферон α - 2b.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 30 – 35

UDC 616.858: 616.89-008.3-089

**S. K. Akshulakov, Ch. S. Shashkin, Y. T. Makhambetov,
B. D. Djamantayeva, V. K. Akhmetzhanov, A. S. Shpekov**

“National Center for neurosurgery” JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, chingiz.shashkin@nmh.kz, erbol.mahambetov@nmh.kz,
botagoz.dzhamentaeva@nmh.kz, vadim.akhmetzhanov@nmh.kz, azat.shpekov@nmh.kz

**DEEP BRAIN STIMULATION
FOR MOVEMENT DISORDERS TREATMENT**

Abstract. Deep brain stimulation (DBS) is the electrical stimulation of the deep nuclei. Electrodes implanted in the desired target and the stimulation parameters can be modified to enhance the positive and to reduce side effects. Mostly often such diseases as Parkinson's disease, essential tremor and dystonia are treated by DBS.

Tremor and rigidity in Parkinson's disease is treatable especially by stimulation of the subthalamic nucleus. Stimulation of the ventral nucleus of the thalamus is the most effective method of treatment of essential tremor. The stimulation of the globus pallidus showed to be effective in primary generalized dystonia, primary segmental dystonia, cervical dystonia, blepharospasm, Merge syndrome, tardive dystonia and certain forms of secondary dystonia.

128 patients with movement disorders were operated in the National Center for neurosurgery in the period from 2013 to 2015. 117 patients out of 128 were operated with the diagnosis of Parkinson's disease, 10 with dystonia, 1 with essential tremor. There were 57 men and 72 women. The average patient age was 51 year. A significant improvement in motor function in patients operated on Parkinson's disease increased by 65% in 2013 and 71% in 2014 to 92% in 2015. DBS treatment of patients with dystonia was significantly effective in spastic torticollis, but it is less effective in patients with secondary generalized and segmentary dystonia.

The National Center for Neurosurgery has been providing the movement disorders surgery program for 3 years.

Keywords: deep brain stimulation, Parkinson's disease, dystonia, tremor, surgical treatment.

Introduction. Surgical treatment of medically refractory forms of movement disorders lay in the destruction of neural structures involved in the process, usually the thalamus or pallidum. Thus small areas destruction is made by chemical degradation, freeze coagulation or electrical. Since a permanent hotbed of destruction developed after these procedures, if it is successful, the effect would be permanent, but if unsuccessful, the side effects would be very severe and irreversible.

Deep brain stimulation (DBS) is a high-frequency electrical stimulation of the underlying nuclei and causes the same therapeutic effect as with destruction. DBS method appeared in the 1960s. In the 1970s, a method was developed and began to be used in the treatment of pain syndromes, epilepsy, movement disorders and cerebral palsy [1, 2]. Currently, the method of DBS treats, in addition to movement disorders, Tourette's syndrome, depression, obsessive-compulsive disorders [3].

DBS has advantages over the destruction due to its adjustability and reversibility. Electrodes are implanted in the desired goal, but the stimulation parameters can be modified to enhance the positive effects and to reduce side. If the treatment is ineffective, the electrodes can be repositioned or removed altogether, without any consequences. In view of the above, the DBS has become the method of choice for the treatment of movement disorders, as compared to the currently used destructive operations [4]. Mostly often Parkinson's disease, essential tremor and dystonia are treated with DBS method.

Parkinson's disease. Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease that affects between 1 and 3% of adults older than 65 years old [5]. The tremor, bradykinesia and rigidity - the main symptoms of Parkinson's disease. In spite of the therapy, in 40% of patients disease symptoms are saved and 28% experience levodopa-induced dyskinesia [6].

Traditional treatment with levodopa gives a positive effect, but long-term use develops side effects. Dyskinesia, a condition where the patient experiences a spontaneous involuntary movements are the most common side effect, and is also a limiting factor of levodopa therapy. DBS of subthalamic nucleus or globus pallidus cropped PD symptoms, leading to a reduction in the dose of levodopa, thereby reduce dyskinesia. The best candidates for DBS are patients with severe motor parkinsonian syndrome in the «off» stage, an improvement from the antiparkinsonian therapy, but with levodopa-induced movement disorders with a history of the disease for more than 5 years. Candidates for DBS should not have rude cognitive impairment or dementia [7-9].

Stimulation of the ventral nucleus of the thalamus (nucleus ventralis intermedius thalami, VIM) is used in a limited number of patients with PD-tremor predominant because it has insufficient effect on rigidity and bradykinesia, the most common symptoms of PD [10,11]. The stimulation of the globus pallidus (globus pallidus interna, GPi) is also effective for the treatment of tremor, but also reduces symptoms of dyskinesia, rigidity and bradykinesia, postural stability somewhat improved [12]. Stimulation of the subthalamic nucleus (subthalamic nucleus, STN) is similar to GPi stimulation in terms of rigidity, bradykinesia and tremor treatment, and also results in reduction in the dose of antiparkinsonian drugs, which reduces dyskinesia pharmacological [13]. STN stimulation is fairly well studied and is therefore a more advanced procedure [14]. Tremor and rigidity is particularly amenable to treatment by STN stimulation, and bradykinesia, gait disturbances, and postural instability. Improvement by 50% motor UPDRS scale after STN stimulation was maintained for 5 years [15]. STN stimulation allows in 50-60% cases to reduce the dose of the dopaminergic agents, thereby reducing dyskinesia in 94% of cases after 12 months of treatment [14,16]. The results of 2 randomized studies comparing best medical therapy with STN and GPi stimulation showed that patients who received STN and GPi stimulation watched in addition more than 4 hours «on» period without medication dyskinesias [17]. Another study compared the stimulation of STN and GPi. They found that in the off-stage rigidity, bradykinesia and tremor were decreased during stimulation of both structures. Dyskinesia is also decreased for 12 months after surgery. However, bradykinesia was better treated by STN stimulation, and these patients have reduced the dose of antiparkinsonian drugs longer than patients who received GPi stimulation [19]. The comparison study of unilateral STN and GPi stimulation found no changes in mood or cognitive abilities [20]. Since PD - progressing disease, reducing of response of treatment may occur with the progression of the disease or as a result of adaptation to stimulation.

Essential tremor. Essential tremor (ET) is also known as benign tremor or familial tremor, is one of the most common movement disorders, affects more than 5% of the population over 60, but can occur at any age [21]. Over time, the ET can significantly reduce quality of life, leading to the fact that patients need help with eating and daily activities.

Drug ET treatment is usually with beta-blocking agent, such as propranolol. Anticonvulsants, ethanol and some benzodiazepines may be effective to reduce tremors. However, 50% of patients with ET do not respond to medical therapy [21]. With the recording microelectrodes it was revealed that cells in "VIM" light at the same frequency with which tremor occurs, and can be regarded as Targeted cells [26]. High frequency stimulation via electrode can suppress the abnormal activity, thereby reducing tremor. Unilateral and bilateral tremor of the extremities, face, vocal cords and tongue may be treated by VIM stimulation. Usually in practice, a bilateral VIM stimulation is used [23,24,25]. Many prospective studies have demonstrated the high efficiency of VIM stimulation in the treatment of ET [23,27,28,29]. Most patients report a significant reduction in tremor in the limbs from 50% to 80%. Although about 9% of patients with radiologically verified correct position of electrodes have no positive result [30,31].

Dystonia. Dystonia – is a movement disorder characterized by prolonged involuntary muscle contractions in the trunk or limbs. Neurophysiological studies indicate that the co-contraction of muscles of agonists and antagonists is responsible for dystonic position [32]. Primary dystonia has a hereditary nature and is associated with DYT genes [33]. Secondary dystonia appears after the well-known reasons. The prevalence of focal dystonia - 29.5 per 100,000 population, primary generalized dystonia 3.4 per 100,000 [34].

Drug treatment of dystonia is in the application of anticholinergic drugs, benzodiazepines and other preparations. However, the success of drug therapy varies from 20% to 40% [35,36]. Medication has a number of side effects such as sedation, Parkinsonism, cognitive dysfunction [37]. Treatment of focal

dystonia forms of botulinum toxin A, which has been the main treatment for dystonia to the 1980s, led to a good clinical effect. However, long-term use of botulinum toxin A is limited due to the follow immuno-resistance thereto and reduce the effect of treatment [37, 38].

DBS for dystonia treatment showed to be effective in improving the symptoms of the disease. The main candidates for DBS - are patients with dystonia, the symptoms of which severely limit normal life, despite taking medication. The main criteria for inclusion in the DBS treatment group: age older than 7 years, primary dystonia, including generalized and segmental form, spasmodic torticollis [39]. The target of DBS is postventral lateral portion of GPi [40]. GPi stimulation showed to be effective in primary generalized dystonia, primary segmental dystonia, cervical dystonia, blepharospasm, Meige syndrome, tardive dystonia and certain forms of secondary dystonia [41].

Materials and methods of research. In the National center for neurosurgery there were operated 128 patients with movement disorders in the period from 2013 to 2015. Among them 117 patients were operated with the diagnosis of Parkinson's disease, 10 with dystonia, 1 with essential tremor. There were 57 men and 72 women. The average patient age was 51. In 116 cases, the aim was to stimulate the subthalamic nucleus (STN), in 12 cases - the globus pallidus (GPi) and in 1 case - the ventral thalamus (VIM). 73 operated patients were observed for more than 1 year.

We have used international criteria for the selection of patients with Parkinson's disease to the DBS. Their clinical status was assessed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. The mean duration of disease was 10 years. Pronounced motor fluctuations and dyskinesias were in 75% of patients.

The main indication for DBS with a view to the globus pallidus was focal dystonia with spasmodic torticollis.

For the implantation of electrodes it was used multipurpose stereotactic frame and G-frame arch (Electa, Sweden) and SurgiPlan software (Elekta, Sweden) [42].

For implantation it was used Activa PC of the company Medtronic (USA, Minneapolis) system for deep brain stimulation, which consists of two electrodes, two extension cables and pulse generator.

The vast majority of implantations (90%) was carried out using the microelectrode recording of the LeadPoint Micro Electrode Recording (MER) system manufactured by Medtronic (USA, Minneapolis).

Results. Significant improvement of motor functions (more than 50% in the Unified Parkinson's Disease Rating Scale) in patients operated on for Parkinson's disease has increased from 65% in 2013 and from 71% in 2014 to 92% in 2015. Postural instability, gait problems and standalone symptoms regressed less. We reduced the dose of dopaminergic drugs by 30-50%, which allowed to neutralize levodopa-induced dyskinesia in all cases. 6 patients were to completely abandon the levodopa therapy.

DBS treatment of patients with dystonia was significantly effective in spastic torticollis, but was less effective in patients with secondary segmentary and generalized dystonia.

Patient with essential tremor got rid of it, but not completely.

In 12 cases, we observed various surgical complications in patients with implanted devices. In 1 case it was symptomatic hemorrhage occurred during the installation of the electrode, which resulted in hemiparesis. In two cases there was asymptomatic hemorrhage. In 7 cases, there was infection contamination of the system that caused the complete removal of the system 4 and partially in 3 cases. Two patients developed a pulmonary embolism, which ended lethally in one patient. The number of complications was reduced as gaining experience and developing a protocol of diagnosis and treatment based on evidence-based medicine. Devices complications not observed.

Conclusion. In the National center for neurosurgery for 3 years it has been held the program of treatment of patients with movement disorders by DBS.

Deep brain stimulation has become an important part of the treatment of movement disorders including Parkinson's disease, essential tremor and dystonia. For patients whose symptoms are not amenable to drug therapy, DBS is the method of choice. The majority of patients who received DBS at the National center of neurosurgery, greatly stopped major disabling symptoms of diseases and increased quality of life. Of great importance is the correct patient selection, which allows to achieve the best outcomes.

REFERENCES

- [1] Cooper, I., 1973. Effect of chronic stimulation of anterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1, -206. doi:10.1016/S0140-6736(73)91338-X
- [2] Cooper, I., et al., 1976. Chronic cerebellar stimulation in cerebral palsy. *Neurology* 26, 744–753. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.26.8.744>
- [3] Lipsman, N., et al., 2007. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: The search for a valid target. *Neurosurgery* 61, 1–11. doi: 10.1227/01.neu.0000279719.75403.f7
- [4] Okun, M., Vitek, J., 2004. Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: update and controversies. *Mov. Disord.* 19, 375–389. DOI: 10.1002/mds.20037
- [5] Twelves, D., Perkins, K.S.M., Counsell, C., 2003. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 18, 19–31. DOI: 10.1002/mds.10305
- [6] Schrag, A., Quinn, N., 2000. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain* 123, 2297–2305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.11.2297> 2297-2305
- [7] Alegret, M., et al., 2001. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 58, 1223–1227. doi:10.1001/archneur.58.8.1223.
- [8] Parsons, T., et al., 2006. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 5, 578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- [9] Saint-Cyr, J.A., et al., 2000. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 10), 2091–2108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.10.2091> 2091-2108
- [10] Kumar, R., et al., 2003. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 61, 1601–1604. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000096012.07360.1C>
- [11] Rehnrcrona, S., et al., 2003. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov. Disord.* 18, 163–170. DOI: 10.1002/mds.10309
- [12] Obeso, J., et al., 2001. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 956–963. DOI: 10.1056/NEJMoa000827
- [13] Limousin, P., et al., 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105–1111. DOI: 10.1056/NEJM199810153391603
- [14] Hamani, C., et al., 2005. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review the clinical literature. *Neurosurgery* 56, 1313–1321. doi: 10.1227/01.NEU.0000159714.28232.C4
- [15] Krack, P., et al., 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934. DOI: 10.1056/NEJMoa035275
- [16] Kleiner-Fisman, G., et al., 2006. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.* 21, S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962
- [17] Deuschl, G., et al., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908. DOI: 10.1056/NEJMx060054
- [18] Weaver, F., et al., 2009. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301, 63–73. doi:10.1001/jama.2008.929
- [19] Anderson, V.C., et al., 2005. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 62, 554–560. doi:10.1001/archneur.62.4.554.
- [20] Okun, M.S., et al., 2009. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE trial. *Ann. Neurol.* 65, 586–595. DOI: 10.1002/ana.21596
- [21] Lyons, K.E., Pahwa, R., 2004. Deep brain stimulation and essential tremor. *J. Clin. Neurophys.* 21, 2–5. <http://journals.lww.com/clinicalneurophys/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=01000&article=00002&type=abstract>
- [22] Carpenter, M.A., et al., 1998. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 50, 796–798. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.796>
- [23] Hariz, G.M., et al., 2008a. Long-term effect of deep brain stimulation for essential tremor on activities of daily living and health-related quality of life. *Acta Neurol. Scand.* 118, 387–394. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01065.x
- [24] Obwegeser, A.A., et al., 2000. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology* 54, 2342–2344. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.12.2342>
- [25] Ondo, W., et al., 2001. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch. Neurol.* 58, 218–222. doi:10.1001/archneur.58.2.218.
- [26] Lenz, F.A., et al., 1994. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain* 117, 531–543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/117.3.531> 531-543
- [27] Limousin, P., et al., 1999. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 289–296. doi:10.1136/jnnp.66.3.289
- [28] Pahwa, R., et al., 2006. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J. Neurosurg.* 104, 506–512. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.2006.104.4.506>

- [29] Schuurman, P.R., et al., 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 342, 461–468. DOI: 10.1056/NEJM200002173420703
- [30] Hariz, M.I., et al., 1999. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 72, 208–218. DOI:10.1159/000029728
- [31] Schuurman, P., et al., 2008. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov. Disord.* 23, 1146–1153. DOI: 10.1002/mds.22059
- [32] Berardelli, A., et al., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121, 1195–1212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/121.7.1195> 1195-1212
- [33] Bressman, S., 2004. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv. Neurol.* 94, 101–107. doi:10.1001/archneur.61.11.1805-a.
- [34] Nutt, J., et al., 1988. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, MN. *Mov. Disord.* 3, 188–194. DOI: 10.1002/mds.870030302
- [35] Burke, R., et al., 1986. Torsion dystonia: a double blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 36, 160–164. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.36.2.160>
- [36] Greene, P., et al., 1988. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. *Adv. Neurol.* 50, 547–556. DOI: 10.1002/mds.870030107
- [37] Jankovic, J., 2006. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 5, 864–872. Kartha, N., 2006. Dystonia. *Clin. Geriatr. Med.* 22, 899–914 vii. doi:10.1016/S1474-4422(06)70574-9
- [38] Mejia, N., et al., 2005. Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. *Mov. Disord.* 20, 592–597. DOI: 10.1002/mds.20376
- [39] Kupsch, A., et al., 2006. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N. Engl. J. Med.* 355, 1978–1990. DOI: 10.1056/NEJMoa063618
- [40] Vidailhet, M., et al., 2005. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med.* 352, 459–467. DOI: 10.1056/NEJMoa042187
- [41] Holloway, K., et al., 2006. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation* 9, 253–261. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2006.00067.x
- [42] Chingiz Shashkin, Berik Zhetpisbayev, R. Abdulguzhina, Eugeny Zhukov, “Stereotactic biopsy of the brain tumors”, *Journal “Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan” №4 (33), 2013. P. 23-25.*

**С. К. Акшулаков, Ч. С. Шашкин, Е. Т. Махамбетов,
Б. Д. Джамантаева, В. К. Ахметжанов, А. С. Шпеков**

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

ҚОЗҒАЛЫС БҰЗЫЛЫСТАРЫН ЕМДЕУДЕ МИДЫ ТЕРЕҢ СТИМУЛЯЦИЯЛАУ

Аннотация. Миды терең стимуляциялау (МТС) тереңде орналасқан ядроларды электр арқылы стимуляциялаудан тұрады. Электродтар қажетті нысанаға ендіріледі, алайда стимуляциялау параметрлері оң әсерлерді арттыру мен жанама әсерлерді азайту үшін өзгертілуі мүмкін. МТС әдісі көбіне Паркинсон ауруы, эссенциалды тремор және дистонияны емдеуде қолданылады. Паркинсон ауруы кезіндегі діріл мен сіреспе әсіресе субталамус ядросын стимуляциялау кезінде емдеуге келеді. Таламустың вендральды ядросын стимуляциялау эссенциалды треморды емдеудің айтарлықтай тиімді әдісі. Бозғылт шарды стимуляциялау өзінің тиімділігін жайылып кеткен бастапқы дистония, бастапқы-сегментарлық дистония, цервикальды дистония, блефароспазма, Мерж синдромы, тардивті дистониялар және екіншілікті дистонияның бірқатар формалары кезінде көрсетті.

Ұлттық нейрохирургия орталығында 2013–2015 жылдар аралығында қозғалыс бұзылыстары бар 128 пациентке операция жасалды. Оның ішінде 10 пациент Паркинсон ауруы, 10-ы дистония, 1-уі эссенциалды тремор диагнозымен операцияға алынды. Еркектер саны 57, әйелдер 72. Пациенттердің орта жасы 51 жасты құрады. Паркинсон ауруы бойынша операция жасалған пациенттердің қимыл – қозғалыс функцияларының айтарлықтай жақсаруы 2013 жылы 65%, 2014 жылы 71%, 2015 жылы 92% дейін артты.

Дистониясы бар пациенттерді МТС емдеу спазмдық қисықмойында айтарлықтай тиімдірек болды, алайда екіншілікті сегментарлық және жайылып кеткен дистонияда тиімділігі айтарлықтай аз болды.

Ұлттық нейрохирургия орталығында 3 жыл бойы МТС әдісімен қозғалыс бұзылыстары бар пациенттерді емдеу бағдарламасы жүргізіліп келеді.

Түйін сөздер: миды терең стимуляциялау, Паркинсон ауруы, дистония тремор, хирургиялық емдеу.

**С. К. Акшулаков, Ч. С. Шашкин, Е. Т. Махамбетов,
Б. Д. Джамантаева, В. К. Ахметжанов, А. С. Шпеков**

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

ГЛУБИННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ЛЕЧЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ

Аннотация. Глубинная стимуляция головного мозга (ГСГМ) заключается в электрической стимуляции глубинных ядер. Электроды вживляются в необходимую цель, однако параметры стимуляции могут изменяться для того, чтобы увеличить положительные эффекты и уменьшить побочные. Наиболее часто методом ГСГМ лечатся болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор и дистония.

Тремор и ригидность при болезни Паркинсона особенно поддается лечению стимуляцией субталамического ядра. Стимуляция вентрального ядра таламуса – наиболее эффективный метод лечения эссенциального тремора. Стимуляция бледного шара показала свою эффективность при первично-генерализованной дистонии, первично-сегментарной дистонии, цервикальной дистонии, блефароспазме, синдроме Мержа, тардивной дистонии и некоторых формах вторичной дистонии.

В Национальном центре нейрохирургии были оперированы 128 пациентов с двигательными расстройствами в период с 2013 по 2015 годы. Из них 117 пациентов было оперировано с диагнозом болезнь Паркинсона, 10 - дистония, 1 - эссенциальный тремор. Мужчин было 57 и 72 женщины. Средний возраст пациента составил 51 год. Значительное улучшение моторных функций у пациентов, оперированных по поводу болезни Паркинсона, увеличилось 65% в 2013 и 71% в 2014 до 92% в 2015. Лечение ГСГМ пациентов с дистонией было значительно эффективно при спастической кривошеей, но менее эффективно у пациентов с вторичной сегментарной и генерализованной дистонией.

В Национальном центре нейрохирургии на протяжении 3 лет проводится программа лечения пациентов с двигательными расстройствами методом ГСГМ.

Ключевые слова: глубинная стимуляция головного мозга, болезнь Паркинсона, дистония, тремор, хирургическое лечение.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 36 – 40

A. Zh. Akbasova, Zh. Zh. Esenbaeva, I. O. Aimbetova, S. K. Kurbanyazov

Scientific Research Institute "Ecology" at the International Kazakh-Turkish University. H. A. Yassawi,
Turkestan, Kazakhstan.

E-mail: janara93.93@bk.ru, science@ayu.edu.kz

**DEVELOPMENT OF A METHOD OF RECYCLING
OF DEPOSITS OBTAINED FROM WASTEWATER TREATMENT**

Abstract. In this article considered on effective recycling of sewage wastes using a biological method, which reduces the negative impact on the environment and obtaining vermicompost for agricultural. The article deals with effective waste water treatment and waste water reservoirs using the biological method for obtaining vermicompost. In the study, kalifornyeyskie red worms several times accelerate the decomposition of organic matter and allow to process organic waste into humus fertilizer. Worms, absorbing bottom sediments or substrates based on them are isolated with a large number of kaprolitami own microflora, enzymes, and other biologically active substances, which have antiseptic properties. They inhibit the development of pathogenic microflora and disinfected. Three months vermicomposting process shown by chemical analysis that the content of humus in the first sample is increased from 1.6 to 4.4%, and in the second sample with 0.3 to 2.2%. In addition, waste filtrate Ca and Cl ions normalized, also revealed that the salt was reduced by 96% and chert samples by 90% in aqueous extracts Koshkorgan samples. As a result, the content of humus in the first sample enriched with 275%, followed by 733%. Scientific results of the work can serve as a basis for obtaining bio-humus, which reduces the negative impact on the environment.

Key words: wastewater, purification, sedimentary, worm s, vermicompost.

ӘОЖ 574.51:66.067

А. Ж. Акбасова, Ж. Ж. Есенбаева, И. О. Аймбетова, С. К. Курбаниязов

Қ. А. Ясауи атындағы ХҚТУ, "Экология" ҒЗИ, Түркістан, Қазақстан

**АҚАБА СУЛАРДЫ ТАЗАЛАУДАН ТҮЗІЛГЕН
СУ СҮЗІНДІ ҚАЛДЫҚТАРДАН БИОГУМУС АЛУДЫҢ
ОҢТАЙЛЫ ЖОЛДАРЫН ЖАСАУ**

Аннотация. Қошқорған, Шерт су қоймаларының су сүзінді қалдықтарын тиімді биологиялық жолмен өңдеу арқылы биогумус алу жолдары қарастырылған. Зерттеу барысында калифорниялық қызыл құрттар вермикомпосттау кезінде суқоймаларындағы су сүзінді қалдықтар мен ақаба судың тұнба қалдықтарын өз денелерінен өткеріп қана қоймай, копролиттерімен бірге біршама мөлшерде өз микрофлорасын, ферменттерін, антисептикалық қасиеттерге ие биологиялық белсенді заттарды бөлетіні жайында анықталынды. Вермикомпосттау үрдісінің үш айға созылып, химиялық талдаулар дәлелдегендей, нәтижесінде алғашқы сынамадағы гумус мөлшері 1,6%-дан 4,4%-ға, екінші сынамада 0,3 %-дан 2,2%-ға артқандығы белгілі болды. Сондай-ақ, тұзданған су сүзінді қалдықтардың құрамындағы Са, СІ-иондары нормаланып, сынаманың ортасы бейтараптанғаны және су сығындысындағы тұздардың мөлшері Қошқорған сынамасында 96%-ға, Шерт сынамасында 90 %-ға төмендегені анықталынды. Жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижесінде су сүзінді қалдықтарындағы гумустық мөлшері Қошқорған сынамасында 275 %-ға, Шерт сынамасында 733 %-ға байытылды. Жұмыстың ғылыми нәтижесі кез келген су қоймаларының су сүзінді қалдықтарын кәдеге жарату мүмкіндігі мен олардың қоршаған ортаға кері әсерін төмендетудің бастамасына негіз бола алады.

Түйін сөздер: ақаба су, тазарту, су сүзінділері, құрттар, вермикомпост.

Суды негізінде ластайтын көздерге өнеркәсіптік және коммуналдық канализациялық ақаба сулары және де басқа өндіріс қалдықтары құрамында болатын әртүрлі агрохимикаттары бар егістік жерлердің шайындысы, суармалы жүйенің дренажды суы, мал шаруашылығының ағындылары, су қоймаларына жауын-шашын арқылы әкелінетін аэрогенді ластағыштар жатады [1].

Әртүрлі мақсатта қолданылған судың 80-85%-тейі ластанған ақаба су түрінде табиғатқа қайтып оралып отырады. Суды ластайтын заттектердің саны 500 мыңның үстінде, ал гидросферадағы ластағыштардың жалпы массасы шамамен 15 млрд.т/жылына құрайды. Олардың ішінде ең қауіптілігі жоғары қосылыстар деп фенолды, мұнай мен мұнай өнімдерінің беттік активті заттар, ауыр металдардың, тұздардың, радионуклидтерді, пестицидтерді және басқа да органикалық және бейорганикалық улы заттарды, биогендерді атауға болады [2].

Дүниежүзілік су қорларының ластануы, бүкіл адамзат қоғамын алаңдатып отыр. Бұл мәселе Қазақстанға да тән.

Сондықтан өндірістік, шаруашылық тұтыну көздерінен шығып жатқан ақаба сулардың және су қоймаларының тұнба қалдық мәселелерін тазарту өзекті жұмыстардың бірі болып табылады.

Ақаба су тұнбасы – ақаба сулардың әуітте, сүзілу алаңында жиналатын, оның түбіне шөгетін әр түрлі тұнбалы заттар мен химиялық элементтердің жиынтығы [3]. Тазалау қондырғыларынан шыққан ақаба сулардың құрамындағы ластанған заттар суда еріген немесе ерімеген күйде болады. Ақаба су құрамындағы органикалық заттардың мөлшері 58-65% аралығында, ал минералды бөлігі 42-35% аралығында болатыны белгілі. Ал ерімеген жағдайдағы органикалық заттар үшін минералдар 74-84% доминанттылықты көрсетеді. Физикалық жағдайы бойынша ақаба су құрамындағы ерімейтін лас заттар мөлшері миллиметр 0,1 мк және коллоидты 0,1-0,001 мк өлшенетін бөлшектерді құрайды [4, 5].

Ақаба су тұнбасы арнайы өңдеуден өткеннен кейін егістік жерлерді тыңайту үшін тыңайтқыш ретінде пайдаланылады. Қазақстан Республикасында жыл сайын су тазарту қондырғыларынан ақаба су қалдықтары миллиондаған тонна түзіліп отыр. Көп мөлшердегі қалыптасқан ақаба сулар қоршаған ортаға өз зардабын тигізеді. Оларды ұзақ мерзімде сақтау үшін арнайы жабдықталған территорияларды қажет етеді [6].

Су нысандарын қорғау мақсатында ластанған ақаба суларды (ауру қоздырғыш бактериялар, вирустар және паразит ағзалар бар) өңдемей қоюға болмайды. Эпидемиологиялық қауіпті санатқа жататын ақаба суларды, сәйкесінше тазалаудан өткеннен кейін ғана тастауға жіберіледі [7].

Ақаба сулардың тұнбаларынан бактериялардың барлық негізгі формаларын: алқа тектес, кокканың шар тәріздес құрамы, цилиндр таяқшалы, спираль тәрізді иілген бактерияларды табуға болады. Белсенді лайда аэробты бактериялардан басқа, зең және ашытқы саңырауқұлақтары кездеседі, одан да басқа әртүрлі жай (түссіз, еркін жүзетін және бекінген цилиаттар) саңырауқұлақтар тұнбалардың негізгі органикалық құрамының ыдырауы (ақуыз, майлар, көміртегі) микроағза формаларының әртүрлі қарқындылығына тәуелді.

Ақаба су тұнбаларын өңдегенде гравитациялық және флотациялық әдістер қолданылады. Гравитациялық қаттау тұндырғыштарда, ал флотациялық – флотация қондырғыларында жүзеге асады. Қаттау үдерісін циклондар мен айналмалы күш арқылы центрифугаларда жүзеге асады. Бұл әдістерден басқа діріл күшімен қаттау қолданады. Бұл әдісте ақаба сулардың тұнбалары сүзгі-легіштермен немесе вибраторлар көмегімен сүзіліп, жинақталады.

Органикалық заттардың тұнбалары биологиялық ыдыраудан кейін тұнбалар тұрақтану үдерісімен жүзеге асады. Тұрақтандыру-тұнбаларды сақтау кезінде ыдырауды тоқтату үшін қолданылады. Олар аэробты және анаэробты жағдайларда іске асады. Ақаба сулардың тұнба қалдықтарын метантенкаларында ыдырату кезінде, үлкен газдар, метан құрамдас (жалпы газдың бөлігі 2/3) және көміртегі диоксиді бөлінеді. Аэробты тұрақтандыру үдерісі аэротенкада, ал анаэробты тұрақтандыру үдерісі метантенкаларда жүзеге асады.

Қазіргі кезде қалдықтарды биологиялық тазалау жолдары экологиялық, экономикалық жағынан да тиімді. Әсіресе, ақаба су құрамындағы органикалық заттардың, азот, фосфор, калий және басқа да қоректік элементтер тыңайтқыш алу үшін таптырмас негіз болып саналады. Бірақ көп жағдайда ақаба су құрамындағы патогенді микрофлора мен ауыр металдар, басқа да токсинді заттардың болуы, олардың санитарлық-гигиеналық талаптарға сай келмейтінін аңғартады.

Осыған орай, біздің ғылыми зерттеу жұмысымыздың мақсаты ақаба суларды тазартудан түзілген қалдықтарды калифорниялық қызыл құрттардың (*Eisenia Foetida*) (1-сурет) көмегімен тиімді кәдеге жарату мүмкіндіктерін көрсету, биогумус алу, өңделген кейінгі қалдықтарды қоршаған ортаға зиянсыз ету.



1-сурет – Калифорниялық қызыл құрттар

Алынған биогумусты деградацияланған жерлерді қайта қалпына келтіретін, аз өнімді жерлердің өнімділігін арттыратын тыңайтқыш ретінде ауыл шаруашылығында қолдануға болады. Келтірілген есептеулер бойынша, жалпы мөлшерде 2-4% азот, 8-10% фосфор және 2% төмен емес калий тыңайтқыштарын үнемдеуге болады [8].

Соңғы жылдары экологиялық мәселелерге ерекше көзқарастағы вермикюльтура экологиялық таза, экономикалық аз шығынды болашақтан үміт күттіретін қалдықсыз технология болып табылады. Биологиялық негізі – ортаның ластану қауіптілігін жояды, ауыр металдардың мөлшерін төмендетеді және қалдық тұнбаларын дегельминттейді.

Калифорниялық қызыл құрттар суқоймаларындағы су сүзінді қалдықтар мен ақаба судың тұнба қалдықтарын өз денелерінен өткізіп қана қоймай, копролиттерімен бірге үлкен мөлшерде өз микрофлорасы, ферменттері бар, антисептикалық қасиеттерге ие биологиялық белсенді заттарды бөледі. Олар улы газдарды жояды, патогенді микрофлораның дамуын тежейді және топырақты залалсыздандырады. Вермикюльтура әдісінде құрттар өз денесінде ауыр металдарды жинақтауға бейім және өсімдіктерге жетімсіз байланысқан формаларға өткізеді.

Калифорниялық қызыл құрттар өз денелерінде, ауыр металдарды жинақтауға бейім. Оларды өсімді ағзаларға зиянсыз етіп, биогумус алуға көмектеседі. Биогумус үлкен адсорбты қасиетпен ерекшелене отырып, ауыр металдардың өсімдік денесінде транслокациялануын тежейді. *Eisenia foetida* культураны сәтті ендіру үшін өңделетін препарат келесі талаптарға жауап беруі тиіс: ылғалдылығы – 75-83 %; рН – 6,5-8,0; аммиак ШРК – 0,5 мг/кг; көмірқышқыл ШРК – 6 %; оттегі 15 % кем емес.

Компосттың жетілу жылдамдығы маусымға тәуелді (бәрінен бұрын ауа температурасына). Жетіле бастаған вермикюмпост кара-қоңыр түсті үгілмелі біркелкі материал түрінде болуы керек. Субстраттың дайын болуының негізгі критерийі – ондағы аммиак иісінің болмауы. Компостау үдерісінің бұзылу байқалғанда нематодтардың массалық көбеюі болады.

Зерттеу жұмыстары үшін шөгінді су тұнбаларының (сынамаға Шерт елді-мекені мен Қошқорған су қоймасының су сүзінді қалдықтары) алынды. Алынған сынамалар арнайы жәшіктерге субстрат ретінде даярланды. Субстрат құрамын өңдеу, тазалау мақсатында калифорниялық қызыл құрттар жіберілді (2-сурет). Біршама мерзімнен соң субстрат көлемі екі есе жоғарылатылды. Үш ай мерзім ішінде субстраттар құрылымы өзгеріп, калифорниялық құрттар көмегімен өңделгені байқалды. Биогумустың пайдалы технологиялық қасиеттері пайда болған: суды ұстап тұратын және кеуектілік параметрлері жақсы, иісі жоқ, оны қолға ұстағанда жағымды. Оның механикалық құрылымы оны төгілмелі құрғақ зат ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

Сонымен қатар жәшіктерді бірінің үстіне бірін қойып, бірінші жәшікке қызыл калифорниялық құрттарды сала отырып, олар ондағы азық таусылғасын жоғарғы жаққа қозғалу арқылы қоректеніп, өзінен кейін дайын биогумустарды қалдырып отырады.



2-сурет – Вермикомпосттың бастапқы көрінісі (а) және құрттармен өңделген көрінісі (б)

Калифорниялық қызыл құрттар көмегімен алынған биогурус, топырақтың алмасу сыйымдылығын арттырады. Вермикомпосттың құрамында қоректік микро- және макроэлементтердің көп болуы тенденциясы сақталады. Биогуруста гумин қышқылдары, фульво қышқылдары және бірқатар басқада органикалық заттар кездеседі. Соның нәтижесінде, өсімдіктердің өнімділігін жоғарылатады. Барлық химиялық талдаулар Қ. А. Ясауи атындағы Халықаралық қазақ-түрік университетінің «Экология» ғылыми-зерттеу институтының «Экологиялық бақылау және химиялық талдау» аккредиттелген аналитикалық зертханасында жүргізілді. Тәжірибелік зерттеу нәтижелері көрсеткендей, Шерт елді-мекені мен Қошқорған су қоймасының су сүзінді қалдықтарының бастапқы құрамы 1-кестеде берілген.

1-кесте – Су сүзінді қалдықтар сынамаларының химиялық және органикалық құрамына талдау нәтижелері

Сынамалар	Ca ²⁺ , мг/дм ³	Кермектілік, моль/дм ³	ph	Cl ⁻ , мг/дм ³	Сулы сығындысының құрғақ қалдығы, мг/дм ³	SO ₄ ²⁻ , мг/дм ³	Органика (гумус), %
Қошқорған су қоймасы	100,2	0,4	7,8	42,54	872,0	138,2	1,6
Шерт	80,16	0,6	7,7	35,45	268,0	74,07	0,3

Калифорниялық қызыл құрттармен өңделген субстрат сынамаларына химиялық талдау нәтижелері 2-кестеде көрсетілген.

2-кесте – Су сүзінді қалдықтар сынамаларының талдау нәтижелері (сынамалар калифорниялық қызыл құрттармен өңделген)

Сынамалар	Ca ²⁺ , мг/дм ³	Кермектілік, моль/дм ³	ph	Cl ⁻ , мг/дм ³	Сулы сығындысының құрғақ қалдығы, мг/дм ³	SO ₄ ²⁻ , мг/дм ³	Органика (гумус), %
Қошқорған су қоймасы	10,0	0,4	7,2	4,8	30,06	4,1	4,4
Шерт	10,1	0,6	7,1	8,3	25,88	2,3	2,2

Зерттеулердің нәтижесінде, су сүзінді қалдықтар құрамындағы органика (гумус) мөлшері 1-, 2-кестелерде көрсетілгендей, алғашқы субстрат құрамындағы органика мөлшері калифорниялық қызыл құрттармен өңделгеннен кейін біршама артқандығы дәлелденген. Вермикультура нәтижесі алғашқы сынамадағы гумус мөлшері 1,6%-дан 4,4%-ға, екінші сынамада 0,3 %-дан 2,2%-ға артып отыр. Жүргізілген зерттеу жұмыстарының нәтижесінде су сүзінді қалдықтарының гумустық мөлшері биологиялық жолмен Қошқорған сынамасында 275 %-ға, Шерт сынамасында 733 %-ға байытылды.

Су қоймаларынан түзілген су сүзінді қалдықтарын өңдеу арқылы биологиялық жолмен гумустық мөлшері байытылған өнімді ауылшаруашылық өсімдіктерінің өнімділігіне біршама қолайлы әсер ететінін дәлелденді. Яғни, түрлі биогенді элементтермен байытылған биогурус топырақтың

құнарлылығын арттыруға, өнімнің мол болуына әсерін тигізеді. Жұмыстың тиімділігін нормативтен жоғары жинақталатын қалдықтардың қоршаған ортаға тигізетін кері әсерлерін болдырмау, экологиялық таза ауылшаруашылық өнімдер алу, топырақтың құнарлылығы және дақылдардың шығымдылығын жоғарылату жағдайлары арқылы сипатталынады. Сонымен қатар тыңайтқыш – мелиоранттық қасиет тән ұсынылып отырған препарат топырақ жүйесінің физикалық-химиялық, биологиялық және де басқа қасиеттерін жақсартады, атап айтқанда, топырақтың бетінде қабықша түзілмейді.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Оспанова Г.С., Бозшатаева Г.Т. Экология. – Алматы: Экономика, 2002. – 403 б.
- [2] Горелов А.А. Экология. Курс лекций. – М.: Центр, 1997. – С. 237.
- [3] https://kk.m.wikipedia.org/wiki/Ақаба_су
- [4] Евилевич А.З. Осадки сточных вод. – Л., 1965. – С. 25.
- [5] Папина Т.С. Транспорт и особенности распределения тяжелых металлов в ряду: вода – взвешенное вещество – донные отложения речных экосистем: Аналит. обзор // ГПНТБ СО РАН; ИВЭП СО РАН. – 2001. – № 3. – С. 8-9.
- [6] Табиғи және ластанған сулардың химиялық құрамы. Ластанудың алдын-алу мәселелері. Су айналымы // <http://helpiks.org> URL: <http://helpiks.org/1-30479.html> (дата обращения: 27.04.2016).
- [7] СанПиН "Жер үсті суын қорғаудың гигиеналық талаптары. Су нысандарын санитарлық қорғау" от 01.01.2001 № 2.1.5. 980-00 // Собрание законодательства Российской Федерации.
- [8] Саинова Г.А., Койшиева Г.Ж., Калдарбек С., Есенбаева Ж., Тинейбай А. Утилизация осадков сточных вод. «XXI ғасырдағы экологияның өзекті мәселелері»: Халықар. ғыл.-тәжіриб. конф.мақалалар жинағы. – Түркістан: Тұран баспаханасы, 2015. – 457 б. – 149 б.

REFERENCES

- [1] Ospanova G.S. Bozshatayeva G.T. Ecology. Almaty: Economy, 2002. 403 p.
- [2] Gorelov A.A. Ecology, Lectures. M.: Centreб 1997. 237 p.
- [3] <https://kk.wikipedia.org/wiki>
- [4] Evilevich A.Z. Sewage sludge. L., 1965. P. 25.
- [5] Papina T.S. Transport and distribution characteristics of heavy metals in the series: water – suspended matter – sediments of river ecosystems: Analytical overview // GPNTB SO RAN; IVJeP SO RAN. 2001. N 3. P. 8-9.
- [6] Chemistry of natural and polluted waters. Water circulation // <http://helpiks.org> URL: <http://helpiks.org/1-30479.html> (data obrashhenija: 27.04.2016).
- [7] SanPiN "hygiene requirements for surface water protection. sanitary protection" from 01.01.2001 № 2.1.5. 980-00 // R.F.
- [8] Sainova G.A., Kojshieva G.Zh., Kaldarbek S., Esenbaeva Zh., Tinejbaj A. Disposal of sewage sludge. «Actual environmental issues of the XXI-st century»: International. Scientific and Practical Conference. Turkistan: publishing house Turan, 2015. 457 p. 149 p.

А. Ж. Акбасова, Ж. Ж. Есенбаева, И. О. Аймбетова, С. К. Курбаниязов

НИИ «Экология» при МКТУ им. Х. А. Ясави, Туркестан, Казахстан

РАЗРАБОТКА СПОСОБА УТИЛИЗАЦИИ ОСАДОЧНЫХ ИЛОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ОЧИСТКЕ СТОЧНЫХ ВОД

Аннотация. Рассматривается эффективная переработка отходов сточных вод и водохранилищ с помощью биологического метода, для получения биогазума. В ходе исследования, калифорнейские красные черви в несколько раз ускоряют разложение органического вещества и позволяют переработать органические отходы в гумусированное удобрение. Черви, поглощая донных отложений или субстраты на их основе, выделяют вместе с капролитами большое количество собственной микрофлоры, ферментов и других биологически активных веществ, которые обладают антисептическими свойствами. Они препятствуют развитию патогенной микрофлоры и обеззараживают. За три месяца процесса вермикомпостирования, показано на основе химических анализов, что содержание гумуса увеличена в первом образце с 1,6 до 4,4%, а во втором образце с 0,3 на 2,2%. Кроме того, в фильтрате отходов ионы Са и Сl нормализованы, также выявлено что соли в водных вытяжках образцов Кошкорган уменьшилось на 96% и образцов Шерт на 90%. В результате содержание гумуса на первом образце обогащены на 275%, на втором 733%. Научные результаты работ может служить основой для получения биогазума, которое снижает негативное воздействия на окружающую среду.

Ключевые слова: сточные воды, очистка, осадочные илы, черви, вермикомпост.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 41 – 51

**S. K. Akshulakov, E. T. Makhambetov, A. B. Kaliyev, A. S. Shpekov,
E. Zh. Medetov, Z. B. Akhmetzhanova, T. T. Kerimbayev**

«National Centre of Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: assylbek789@yahoo.com, assylbek.kaliyev@nmh.kz, azat.shpekov@nmh.kz,
erkin.medetov@nmh.kz, zauresh.akhmetzhanova@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz

**SURGERY OF COMPLEX ANEURYSM OF THE INTERNAL
CAROTID ARTERY REGARDING COLLATERAL BLOOD FLOW.
REVIEW OF THE LITERATURE**

Abstract. This article provides an overview of contemporary literature on the results of microsurgery, endovascular and combined treatment of complex arterial aneurysms of the internal carotid artery, taking into account the collateral cerebral circulation. Analysis of the literature shows high rates of postoperative morbidity and mortality during endovascular and open surgical techniques separately. Each case of complex aneurysm requires an individual approach, a combination of endovascular and open surgical techniques, combined with the creation of additional sources of revascularization.

Keywords: complex aneurysm, internal carotid artery, extra-intracranial bypass, balloon occlusion test, endovascular embolization.

УДК 616.133.33-007.64

**С. К. Акшулаков, Е. Т. Махамбетов, А. Б. Калиев, А. С. Шпеков,
Е. Ж. Медетов, З. Б. Ахметжанова, Т. Т. Керимбаев**

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

**ХИРУРГИЯ СЛОЖНЫХ АНЕВРИЗМ ВНУТРЕННЕЙ
СОННОЙ АРТЕРИИ С УЧЕТОМ КОЛЛАТЕРАЛЬНОГО
ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

Аннотация. Представлен обзор современной литературы по результатам микрохирургического, эндоваскулярного и комбинированного методов лечения сложных артериальных аневризм внутренней сонной артерии, с учетом коллатерального церебрального кровообращения. Анализ литературы указывает на высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности при проведении рентгенэндоваскулярных и открытых методов хирургического лечения по отдельности. Каждый случай сложной аневризмы требует индивидуального подхода, сочетания эндоваскулярных, открытых методов хирургии в сочетании с созданием дополнительных источников ревааскуляризации.

Ключевые слова: сложные аневризмы, внутренняя сонная артерия, экстра-интракраниальный анастомоз, баллон окклюзионный тест, эндоваскулярная эмболизация.

Артериальные аневризмы сосудов головного мозга – локальное расширение стенки артериального сосуда. Частота аневризм сосудов головного мозга составляет около 5% в популяции [1]. Из них сложные аневризмы головного мозга – это крупно- и гигантские аневризмы, с широкой шейкой аневризмы, с атеросклеротическими изменениями несущего сосуда и самой шейки аневризмы, с отхождением функционально значимого артериального сосуда от аневризмы, наличием

тромботических масс в полости аневризмы, а также труднодоступной, глубокой локализацией на основании черепа, с невозможностью одномоментной, прямой хирургической или эндоваскулярной окклюзии аневризмы [2-8]. Встречаемость сложных аневризм от общего числа артериальных аневризм головного мозга составляет от 3 до 11% [9]. Сложные аневризмы внутренней сонной артерии (ВСА) составляют от 60 до 80% от всех сложных аневризм головного мозга [10]. Пик встречаемости сложных аневризм приходится на возраст между 40 и 60 годами жизни с преобладанием у женского пола.

Клиническое течение сложных аневризм представлено внутричерепными кровоизлияниями, сдавлением структур головного мозга, ишемическими осложнениями, связанными с тромбообразованием и окклюзией несущего сосуда и перфорантов.

Частота субарахноидальных аневризматических кровоизлияний при разрыве аневризм составляет от 5,3 до 13,3% в год [11]. Частота повторного разрыва в течение последующих 14 дней составляет до 18% [12]. Смертность при повторном разрыве составляет 60% в течение двух лет, 80% пациентов погибают либо становятся тяжелыми инвалидами в течении последующих пяти лет. В 65-85% встречается сдавление структур головного мозга аневризмой, ишемические осложнения, связанные с эпизодами тромбоэмболии, тромбообразованием и окклюзией несущего сосуда и перфорантов встречаются в 5% случаев [13].

Хирургическое лечение сложных аневризм направлено на профилактику разрывов аневризм, уменьшение масс-эффекта, вызванного аневризмой, профилактику тромбоэмболических и ишемических осложнений [14].

В настоящее время хирургическое лечение сложных аневризм представлено микрохирургической техникой, эндоваскулярными операциями и комбинированными методами.

Микрохирургические методы лечения:

- лигирование ВСА;
- лигирование ВСА с наложением экстра-интракраниального анастомоза;
- прямое клипирование аневризмы;
- трэппинг аневризмы.

Рентгенэндоваскулярное хирургическое лечение сложных аневризм включает [2, 3, 5, 14]:

- рентгенэндоваскулярная эмболизация аневризмы с помощью микроспиралей;
- рентгенэндоваскулярная эмболизация аневризмы микроспиральями с установкой стентов, баллон ассистенцией и т.д.

Комбинированные методы хирургического лечения:

- рентгенэндоваскулярная эмболизация аневризмы в сочетании с наложением экстра-интракраниального анастомоза.
- окклюзия ВСА в сочетании с наложением экстра-интракраниального анастомоза.

Хирургические методы лечения. С внедрением в нейрохиргию принципов микрохирургии открытая хирургия церебральных аневризм получила значительное развитие [15-17]. Прямое клипирование аневризмы с резекцией аневризматического мешка актуально в случаях гигантских размеров аневризмы, вызывающих масс эффект и грубые неврологические симптомы [18].

Учитывая развитие и совершенствование эндоваскулярной нейрохирургии, микрохирургические методы лечения сложных аневризм становятся менее актуальными. Основным преимуществом эндоваскулярной хирургии является малоинвазивность лечения, более ранние сроки послеоперационной реабилитации. Однако, по некоторым данным, результаты эндоваскулярной хирургии указывают на более высокие показатели реканализации аневризмы, повторного субарахноидального кровоизлияния (САК) и летальности [19].

В таблице 1 представлены результаты микрохирургического лечения сложных аневризм ВСА.

Как видно из таблицы 1, высокие показатели осложнений и смертности представлены при прямом клипировании аневризм, тогда как по данным Louiset al. при трэппинге смертность составила 0%. Таким образом, несмотря на современную микрохирургическую технику, высокие показатели осложнений и смертности отмечены при микрохирургических методах оперативного лечения без учета коллатерального кровообращения.

Главным показанием к созданию микрососудистых анастомозов при хирургии сложных аневризм является потенциальный риск окклюзии несущего сосуда. При определении показаний к

Таблица 1 – Результаты микрохирургического лечения сложных аневризм

Автор	Метод	Количество случаев	Осложнения, %	Смертность, %
Bhawani Shankar Sharma et al. [9]	Прямоеклипирование аневризмы	107	32	9
Dolencet al [20]	Прямоеклипирование аневризмы, трэппинг	107	6	3
Giampaoloetal [21]	Прямоеклипирование аневризмы	99	22,2	6,9
Shekhtman et al [10]	Прямоеклипирование аневризмы, трэппинг	93	14,8	7,5
Bai-nan Xu et al [22]	Прямоеклипирование аневризмы, трэппинг, лигирование ВСА	51	9	4
Hiroyuki et al [23]	Прямое клипирование, трэппинг	27	18	1
Louiset al [24]	Трэппинг	20	35	0
JinLi et al [25]	Прямое клипирование, трэппинг	15	27	7
Cantoreetal. [26]	Прямое клипирование, трэппинг	52	22,2	8

наложению анастомоза важную роль играет правильный отбор пациентов, у которых имеется недостаточность коллатерального кровотока и риск развития неврологических симптомов. Основными методами оценки коллатерального церебрального кровообращения являются баллон-окклюзионный тест, КТ, МРТ перфузия, позитронно-эмиссионная томография, электрофизиологический мониторинг.

Доступным методом оценки коллатерального церебрального кровообращения является баллон-окклюзионный тест (БОТ) [27, 28]. БОТ выполняется с помощью двух диагностических катетеров, путем временной окклюзии просвета артерии с помощью баллона и выполнения церебральной ангиографии. Процедура выполняется в условиях рентген-операционной, внутривенно вводится 5000 ЕД гепарина, направляющий катетер вводится через общую бедренную артерию и далее катетеризируется необходимый сосуд, направляющий катетер с микрокатетер-баллоном устанавливается в просвет каменистого отдела ВСА. Далее производится раздувание баллона до полной окклюзии просвета ВСА. В течение 30 минут проводится оценка общего самочувствия пациента, оценка неврологического статуса. Одновременно проводится оценка венозной фазы в обоих полушариях, что является косвенным признаком оценки адекватности коллатерального церебрального кровотока. БОТ считается положительным в случае толерантности пациента к окклюзии ВСА, отсутствии изменения в самочувствии и в неврологическом статусе в течение 30 минут с момента окклюзии. Отрицательный БОТ считается, если в течение 30 минут наблюдаются очаговые неврологические симптомы. При задержке венозной фазы на стороне окклюзии баллоном более чем на 2 секунды БОТ также считается отрицательным [29]. В некоторых случаях, даже несмотря на положительный БОТ, отсроченные ишемические нарушения встречаются в 2-22% случаев[30].

При отрицательном БОТ и наличии признаков недостаточности коллатерального кровообращения первым этапом проводится операция наложения экстра-интракраниального анастомоза (ЭИКМА). Выбор метода ревазуляризации основывается на оценке церебральной перфузии с помощью БОТ, радиологических и электрофизиологических методов исследования [27, 28, 30]. Низкопоточный ЭИКМА выполняется для покрытия бассейна одной артерии, тогда как высокопоточный ЭИКМА (high-flowbypass) показан пациентам при изменении неврологической картины при выполнении БОТ с возможностью покрытия двух бассейнов [30,31].

Метододнофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ)заключается в оценке объема остаточного кровотока. Результат ОФЭКТ менее 70-75% остаточного кровотока является показанием к высоко-поточному ЭИКМА, между 70-75 и 90% показанием к наложению низкопоточному ЭИКМА между поверхностной височной артерией и ветвью средней мозговой артерии. При остаточном кровотоке более 90% анастомоз не показан[20]. Оценка коллатерального церебрального кровотока в комбинации БОТ и ОФЭКТ удается значительно снизить риск послеоперационных ишемических осложнений и летальности [19, 32, 33].

Рентгенэндоваскулярные методы лечения включают в себя эмболизацию аневризм с помощью микроспиралей, эмболизацию микроспиральями с баллон ассистенцией или установку внутрисо-

судистого стента, установку стента перераспределителя потока на уровне шейки аневризмы, в некоторых случаях в сочетании с применением микроспиралей.

Рентгенэндоваскулярная эмболизация с помощью микроспиралей. В 1991 году впервые была выполнена рентгенэндоваскулярная эмболизация аневризмы сосуда головного мозга микроспиралами [9, 34]. Метод заключается в проведении в полость аневризмы через просвет микрокатетера микроспирали, после тотальной эмболизации аневризмы микроспираль отделяется. Данный метод особенно актуален для небольших аневризм, с узкой шейкой и мешотчатой конфигурацией аневризмы. Однако при крупных и гигантских аневризмах внутренней сонной артерии эмболизация микроспиралами не всегда является методом выбора. Так, эмболизация крупных и гигантских аневризм, особенно в широкой шейкой только с помощью микроспиралей очень часто сопряжена с высоким риском выпадения спирали в просвет несущего сосуда. Для тотальной эмболизации аневризм требуется большое количество микроспиралей, что может усугубить уже имеющийся масс-эффект. Кроме того, риск реканализации и необходимость повторной операции после эмболизации сложных аневризм ВСА микроспиралами остается на высоком уровне. Так, по данным N. Chalouhietal. Эмболизация микроспиралами при крупных и гигантских аневризмах ВСА сопровождалась осложнениями в 9,8% случаев. Период послеоперационного наблюдения в среднем составил 25 месяцев. В 39% случаев отмечалась реканализация аневризм, 33% случаев потребовали повторных операций. Смертность составила 5,3 % [35].

Сложные, крупных и гигантские аневризмы, расположенные выше дурального кольца, могут вызвать поражения черепно-мозговых нервов и другие грозные осложнения вследствие нарастания масс эффекта аневризмой [36,37]. По некоторым данным, смертность при эмболизации микроспиралами вследствие нарастания масс эффекта достигает 11% [38]. Необходимо отметить и экономическую составляющую эмболизации микроспиралами. Так, тотальная эмболизация сложных аневризм требует значительных затрат в связи с необходимостью применения большого количества микроспиралей [38, 39].

Тотальная эмболизация сложных аневризм микроспиралами с хорошими исходами требуют тщательного анализа результатов радиологических методов исследования, выбора подходящей проекции во время операции, подбора необходимых расходных материалов [38]. Описанные в литературе неудовлетворительные результаты лечения требуют поиска и выбора альтернативных рентгенэндоваскулярных методов лечения сложных аневризм ВСА.

Рентгенэндоваскулярная эмболизация микроспиралами с применением баллонного микрокатетера. Баллонный микрокатетер впервые популяризировал Moretetal. в 1994 году [40]. Операция заключается в проведении баллона на уровень шейки аневризмы. Баллон раздувается при введении микроспиралей в полость аневризмы, что позволяет предотвратить миграцию и дистальную эмболию спиралами в просвет несущего сосуда. Кроме того, баллонная ассистенция позволяет моделировать микроспирали по форме аневризмы. Важным этапом во время операции является необходимость периодического сдувания баллона для возобновления тока крови в артерии, это особенно важно при отсутствии адекватного коллатерального церебрального кровообращения. После тотальной эмболизации аневризмы баллон сдувается и удаляется [41].

В наши дни рентгенэндоваскулярная эмболизация сложных аневризм ВСА с применением баллонного микрокатетера применяется редко, в экстренных случаях, в остром периоде разрыва аневризм, когда введение антиагрегантных препаратов и установка стента сопряжена с высоким риском повторного кровоизлияния [42].

Рентгенэндоваскулярная эмболизация микроспиралами со стентассистенцией. V. V. Halbach etal, в 1997 году впервые выполнили установку внутрисосудистого стента в просвет церебральной артерии при эмболизации церебральной аневризмы [43]. Установка стента при эмболизации сложных аневризм позволяет ремоделировать несущий сосуд и шейку аневризмы, снизить риск миграции микроспиралей в просвет несущего сосуда. Важно отметить, что после эмболизации аневризмы с применением внутрисосудистого стента снижается риск реканализации аневризмы. Операция заключается в эмболизации аневризмы микроспиралами с предварительным или последующим раскрытием стента на уровне шейки аневризмы. Кроме того, стент может использоваться в нестандартных ситуациях, при миграции спиралей в просвет сосуда и необходимости прижать спирали к стенке артерии. На сегодняшний день представлены самораскрывающиеся стенты различной модификации, формы и размеров.

Эмболизация аневризмы с установкой внутрисосудистого стентатребует проведение предоперационной подготовки с помощью антиагрегантных лекарственных средств. Назначается ацетилсалициловая кислота в дозе 325 мг внутрь один раз в сутки и клопидогрель 75 мг один раз в сутки внутрь, не менее чем за три дня до операции [44]. В экстренных случаях пациентам назначается так называемая нагрузочная доза, состоящая из 600 мг клопидогреля и 650 мг ацетилсалициловой кислоты не менее чем за 8 часов до операции [45]. После операции пациенты продолжают прием клопидогреля в дозе 75 мг один раз в сутки и ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг в сутки в течение 6 месяцев.

Группа исследователей во главе с Vikram Huded провели 9 операций по поводу сложных аневризм ВСА с помощью микроспиралей с установкой внутрисосудистого стента. Результат исследования указывает на отсутствие осложнений и смертности при данной методике, однако необходимо отметить малое количество случаев [18]. По данным обзора литературы, 45% аневризм были эмболизированы тотально с первой попытки, осложнения при эмболизации аневризм с установкой внутрисосудистого стента достигают 19%, смертность 2,1% [46]. Стеноз в области расположения стента после операции наблюдается в 2,5% случаев [47,48].

Рентгенэндоваскулярное стентирование стентом перераспределителем потока. Рентгенэндоваскулярная эмболизация сложных аневризм с применением микроспиралей, с установкой внутрисосудистого стента или баллон ассистенцией являются эффективными и безопасными методами, тем не менее, по данным литературы, осложнения и реканализация аневризм встречаются нередко. Немаловажен и экономический аспект, так как тотальная эмболизация сложных аневризм микроспиралами в сочетании с той или иной методикой требует значительного количества расходного материала. Стенты перераспределители потока (СПП), являются реконструктивным методом, основанным на изменении гемодинамических показателей несущего сосуда, стагнации крови в полости аневризмы с последующим тромбозом и неинтимальным процессом на уровне стента [49]. СПП представляет собой трубку, состоящую из платины, кобальта и никеля. Строение стента заключается в крайне малом размере ячеек (0,02-0,05 мм²). Операция заключается в проведении стента с помощью специального катетера на уровень шейки аневризмы с последующим выведением стента из катетера и его окончательной установкой. С целью индукции тромбоза аневризмы в некоторых случаях применяется сочетание рыхлой эмболизации микроспиралами с установкой СПП.

В настоящее время завершены ряд клинических исследований касательно эффективности и безопасности СПП.

Безопасность и эффективность СПП Pipeline (eV3, Irvine, CA, USA) были продемонстрированы в исследовании PITA, которое включало 31 пациента с неразрывавшимися аневризмами, период наблюдения составил 6 месяцев. В 52% случаев были применены СПП в сочетании с микроспиралами, в 48% изолированный СПП. В 93,3% случаях была отмечена тотальная окклюзия аневризм. В течение 6 месяцев смертность составила 0%, осложнения были отмечены в 6,5% [50]. Исследования в Будапеште показали схожие результаты. 19 крупных и гигантских сложных аневризм у 18 пациентов были включены в исследование. Церебральная ангиография, проведенная через 6 месяцев после операции, показала тотальную окклюзию аневризму 17 пациентов. Осложнения составили 5,5%, один случай завершился летальным исходом [51].

P. Lylyk et al в исследовании Buenos Aires включало 53 пациента с 63 аневризмами. Ангиографическая картина тотальной окклюзии аневризмы была достигнута в 95% через 12 месяцев. В 5% случаев гигантских аневризм были отмечены осложнения в виде дополнительного неврологического дефицита. Смертность составила 0% [52].

Группа специалистов из Университета Хаджетепе (Анкара, Турция) опубликовала результаты лечения 129 пациентов с интракраниальными аневризмами. Во всех случаях был применен СПП. Тотальная окклюзия аневризм составила 95% через 12 месяцев. Осложнений возникли 3,2% случаев, смертность составила 0,8% [53].

Несмотря на высокие показатели тотальной окклюзии аневризм, существует ряд осложнений при применении СПП.

В таблице 2 представлены осложнения оперативного лечения сложных церебральных аневризм с применением СПП [54].

Таблица 2 – Осложнения при применении СПП

Осложнение	Lylyketal. 2009	Szikoraetal. 2010	Nelsonetal. 2011	Lubiczetal. 2011	Fischeretal. 2012	Всего
Масс эффект	3	0	0	0	0	3
Тромбоз просвета стента	0	1	0	1	2	3
Окклюзия перфорантов	0	0	1	0	0	1
Тромбоэмболические осложнения	0	2	0	0	0	2
Интракраниальные кровоизлияния	0	1	1	2	4	8
Осложнения, n (%)	3(5)	3(16,6)	2(6,4)	1(5)	4(4,5)	13(5,7)
Смертность, n (%)	0	1(5,5)	0	1(5)	2(2,2)	4(1,9)

По данным Tothetal, в ряде случаев отмечается гиперплазия интимы несущего сосуда в проекции СПП. Так, через 6 месяцев после эндоваскулярного лечения с помощью СПП стеноз в проекции стента составил 9,8%. Все стенозы были бессимптомными и не требовали дополнительной хирургической коррекции[55].

Сложные аневризмы внутренней сонной артерии подразумевают не только крупные и гигантские размеры, но также учитывается размер шейки аневризмы. В исследовании СПП Raymondetal. были показаны деформации СПП и худшие ангиографические результаты в случаях широкой шейки аневризмы [56]. Таким образом, стратегия хирургии при широкой шейки аневризмы является на стадии обсуждения.

Разумеется, маленькая когорта пациентов в исследованиях не дает основание делать окончательные выводы касательно результатов лечения с помощью СПП.

Закключение. Таким образом, даже в эру современных методов в нейрохирургии и интервенционной нейрорадиологии лечение сложных аневризм головного мозга остается актуальной и сложной проблемой. Анализ литературы показывает на высокие показатели послеоперационных осложнений и летальности при проведении интервенционных и хирургических методов лечения сложных аневризм по отдельности. Высокий риск развития ишемических осложнений диктует необходимость детального исследования коллатерального кровообращения. Каждый случай сложной аневризмы требует индивидуального подхода, сочетания эндоваскулярных, открытых методов операций в сочетании с созданием дополнительных источников реваскуляризации [57].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Mark S. Greenberg. Handbook of neurosurgery. Seventh edition. Thieme 2010. ISBN 978-1-60406-326-4
- [2] Ricardo A. Hanel, Robert F. Spetzler. (2008) Surgical Treatment Of Complex Intracranial Aneurysms. Neurosurgery, SHC1289–SHC1299. doi: 10.1227/01.NEU.0000318092.86562.F
- [3] S.C. Jin, D.H. Kwon, Y.Song, H.J. Kim, J.S.Ahn, B.D. Kwun. (2008) Multimodal Treatment for Complex Intracranial Aneurysms. Clinical Research. J Korean NeurosurgSoc 44: 314-319. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.5.314
- [4] N.Andaluz, M.Zuccarello. (2011) Treatment Strategies for Complex Intracranial Aneurysms: Review of a 12-Year Experience at the University of Cincinnati. Skull Base, 21:233–242. DOI: 10.1055/s-0031-1280685
- [5] Hoh, B. L., Putman, C. M., Budzik, R. F., Carter, B. S., & Ogilvy, C. S. (2001). Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. Journalofneurosurgery, 95(1), 24-35.DOI: 10.3171/jns.2001.95.1.0024
- [6] Barrow, D. L., &Cawley, C. M. (2004). Surgical management of complex intracranial aneurysms. NeurologyIndia, 52(2), 156. ISSN:0028-3886
- [7] Choudhri, O., Mukerji, N., Steinberg, M. D., & Gary, K. (2013). Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. Frontiersinneurology, 4, 108.doi: 10.3389/fneur.2013.00108
- [8] Velioglu, M., Kizilkilic, O., Selcuk, H., Kocak, B., Tureci, E., Islak, C., &Kocer, N. (2012). Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. Neuroradiology, 54(12), 1355-1365. DOI: 10.1007/s00234-012-1051-7
- [9] Sharma, B. S., Gupta, A., Ahmad, F. U., Suri, A., & Mehta, V. S. (2008). Surgical management of giant intracranial aneurysms. Clinical neurology and neurosurgery, 110(7), 674-681. doi:10.1016/j.clineuro.2008.04.001
- [10] O.D. Shekhtman et al. (2013) Long-Term Results of Treatment of Patients with Large and Giant Intracranial Aneurysms of the Internal Carotid Artery. N.N. Burdenko journal of neurosurgery 3.ISSN:0042-8817
- [11] Spetzler RF, Fukushima T, Martin N, Zabramski JM. (1990) Petrous carotid-to-intradural carotid saphenous vein graft for intracavernous giant aneurysm, tumor, and occlusive cerebrovascular disease. J Neurosurg, 73:496-501). ISSN:00223085

- [12] Lawton MT, Spetzler RF. (1995) Surgical management of giant intracranial aneurysms: experience with 171 patients. *ClinNeurosurg*, 42:245–66. ISSN:0069-4827
- [13] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [14] Gonzalez, N. R., Duckwiler, G., Jahan, R., Murayama, Y., & Viñuela, F. (2006). Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 59(5), S3-113. doi: 10.1227/01.NEU.0000237559.93852.F1
- [15] Yasargil MG. Giant intracranial aneurysms. *Microneurosurgery*, vol. 2. New York: Springer-Verlag; 1984. p. 296–304.
- [16] KIKUTA, K. I., MIYAMOTO, S., SATOW, T., KATAOKA, H., & HASHIMOTO, N. (2005). Large Paraclinoid Aneurysm With a Calcified Neck Treated by Tailored Multimodality Procedures-Case Report. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(4), 196-200. doi: 10.2176/nmc.45.196
- [17] Davies, J. M., & Lawton, M. T. (2014). Advances in open microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 74, S7-S16. doi: 10.1227/NEU.0000000000000193
- [18] Blanc, R., Weill, A., Piotin, M., Ross, I. B., & Moret, J. (2001). Delayed stroke secondary to increasing mass effect after endovascular treatment of a giant aneurysm by parent vessel occlusion. *AmericanJournalofNeuroradiology*, 22(10), 1841-1843. ISSN: 0195-6108
- [19] Extracranial-Intracranial Bypass For Giant Aneurysms, And Skull Base Tumours: Indications, Operative Technique, Results And Complications. C. Scamoni¹, A. Dario, M. Picano, P. Castelli, G. Tomei. *New Technologies in Surgery*, 2009; 1(1)/
- [20] Dolenc V: Intracavernous aneurysms, in Kaye A, Black P (eds): *Operative Neurosurgery*, Vol 2. New York: Harcourt, 2000.
- [21] Surdell, D., & Batjer, H. H. (2008). Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: Current viewpoint: Commentary. *Neurosurgery*, 63(4 SUPPL.). doi:10.1227/01.NEU.0000313122.58694.91
- [22] Xu, B. N., Sun, Z. H., Romani, R., Jiang, J. L., Wu, C., Zhou, D. B., ... & Li, B. M. (2010). Microsurgical management of large and giant paraclinoid aneurysms. *World neurosurgery*, 73(3), 137-146. doi:10.1016/j.surneu.2009.07.042
- [23] Nakase, H., Shin, Y., Kanemoto, Y., Ohnishi, H., Morimoto, T., & Sakaki, T. (2006). Long-term outcome of unruptured giant cerebral aneurysms. *Neurologia medico-chirurgica*, 46(8), 379-386. doi: 10.2176/nmc.46.379
- [24] Kim, L. J., Tariq, F., Levitt, M., Barber, J., Ghodke, B., Hallam, D. K., & Sekhar, L. N. (2014). Multimodality treatment of complex unruptured cavernous and paraclinoid aneurysms. *Neurosurgery*, 74(1), 51-61. doi: 10.1227/NEU.0000000000000192
- [25] Li, J., Lan, Z. G., Liu, Y., He, M., & You, C. (2012). Large and giant ventral paraclinoid carotid aneurysms: surgical techniques, complications and outcomes. *Clinicalneurologyandneurosurgery*, 114(7), 907-913. doi:10.1016/j.clineuro.2012.01.039
- [26] Cantore, G., Santoro, A., Guidetti, G., Delfinis, C. P., Colonnese, C., & Passacantilli, E. (2008). Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: current viewpoint. *Neurosurgery*, 63(4), 279-290. doi: 10.1227/01.NEU.0000313122.58694.91
- [27] Anon, V. V., Aymard, A., Gobin, Y. P., Casasco, A., Ruffenacht, D., Khayata, M. H., ... & Merland, J. J. (1992). Balloon occlusion of the internal carotid artery in 40 cases of giant intracavernous aneurysm: technical aspects, cerebral monitoring, and results. *Neuroradiology*, 34(3), 245-251. DOI: 10.1007/BF00596347
- [28] Shimizu, H., Matsumoto, Y., & Tominaga, T. (2010). Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clinicalneurologyandneurosurgery*, 112(1), 32-39. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.002
- [29] Wang, A. Y. C., Chen, C. C., Lai, H. Y., & Lee, S. T. (2013). Balloon test occlusion of the internal carotid artery with stump pressure ratio and venous phase delay technique. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), e533-e540. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.036
- [30] Shimizu, H., Matsumoto, Y., & Tominaga, T. (2010). Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clinicalneurologyandneurosurgery*, 112(1), 32-39. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.002
- [31] Kubo, Y., Ogasawara, K., Tomitsuka, N., Otawara, Y., Kakino, S., & Ogawa, A. (2006). Revascularization and parent artery occlusion for giant internal carotid artery aneurysms in the intracavernous portion using intraoperative monitoring of cerebral hemodynamics. *Neurosurgery*, 58(1), 43-50. DOI:10.1227/01.NEU.0000190656.21717.AE
- [32] Tanaka, F., Nishizawa, S., Yonekura, Y., Sadato, N., Ishizu, K., Okazawa, H., ... & Konishi, J. (1995). Changes in cerebral blood flow induced by balloon test occlusion of the internal carotid artery under hypotension. *European journal of nuclear medicine*, 22(11), 1268-1273. DOI:10.1007/BF00801611
- [33] Yamashita, T., Kashiwagi, S., Nakano, S., Takasago, T., Abiko, S., Shiroyama, Y., ... & Ito, H. (1991). The effect of EC-IC bypass surgery on resting cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity studied with stable XE-CT and acetazolamide test. *Neuroradiology*, 33(3), 217-222. ISSN: 0028-3940
- [34] Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J., & Duckwiler, G. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: part 2: preliminary clinical experience. *Journalofneurosurgery*, 75(1), 8-14. DOI: 10.3171/jns.1991.75.1.0008
- [35] Chalouhi, N., Tjoumakaris, S., Gonzalez, L. F., Dumont, A. S., Starke, R. M., Hasan, D., ... & Jabbour, P. (2014). Coiling of large and giant aneurysms: complications and long-term results of 334 cases. *AmericanJournalofNeuroradiology*, 35(3), 546-552. DOI: 10.3174/ajnr.A3696
- [36] Ashour, R., Johnson, J., Ebersole, K., & Aziz-Sultan, M. A. (2013). "Successful" coiling of a giant ophthalmic aneurysm resulting in blindness: case report and critical review. *Neurosurgicalreview*, 36(4), 661-665. DOI: 10.1007/s10143-013-0472-z
- [37] KARANAM L, JOSPEH S. Endovascular Management of Intracranial Giant Aneurysms: Experience on 25 Patients. *Journal Of Clinical & Diagnostic Research* [serial online]. August 2012;6(6):1022-1025. DOI: JCDR/2012/4420:2354

- [38] Wehman, J. C., Hanel, R. A., Levy, E. I., & Hopkins, L. N. (2006). Giantcerebralaneyrsm: endovascularchallenges. *Neurosurgery*, 59(5), S3-125. doi: 10.1227/01.NEU.0000237330.11482.90
- [39] Familiari, P., Maldaner, N., Kursumovic, A., Rath, S. A., Vajkoczy, P., Raco, A., &Dengler, J. (2015). Cost comparison of surgical and endovascular treatment of unruptured giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 77(5), 733-743. doi: 10.1227/NEU.0000000000000917
- [40] Moret, J., Pierot, L., Boulin, A., &Castaings, L. (1994). Remodelling of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 36(Suppl 1), S83.
- [41] Replogle, R. E. (2005). Endovascular Treatment of Giant Aneurysms: General Principles. *Operative Techniques in Neurosurgery*, 8(2), 67-73. doi:10.1053/j.ots.2005.09.006
- [42] Wehman, J. C., Hanel, R. A., Levy, E. I., & Hopkins, L. N. (2006). Giant cerebral aneurysms: endovascular challenges. *Neurosurgery*, 59(5), S3-125. doi: 10.1227/01.NEU.0000237330.11482.90
- [43] Higashida, R. T., Smith, W., Gress, D., Urwin, R., Dowd, C. F., Balousek, P. A., &Halbach, V. V. (1997). Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. *Journalofneurosurgery*, 87(6), 944-949. DOI: 10.3171/jns.1997.87.6.0944
- [44] Lin, N., Brouillard, A. M., Krishna, C., Mokin, M., Natarajan, S. K., Sonig, A., ...& Siddiqui, A. H. (2015). Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 76(2), 142-149. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000579
- [45] Chalouhi, N., Zanaty, M., Whiting, A., Tjoumakaris, S., Hasan, D., Ajiboye, N., ...&Jabbour, P. (2015). Treatment of ruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery*, 76(2), 165-172. doi: 10.1227/NEU.0000000000000586
- [46] Shapiro, M., Becske, T., Sahlein, D., Babb, J., & Nelson, P. K. (2012). Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow-up. *AmericanJournalofNeuroradiology*, 33(1), 159-163. DOI: 10.3174/ajnr.A2719
- [47] Chalouhi, N., Drueding, R., Starke, R. M., Jabbour, P., Dumont, A. S., Gonzalez, L. F., ...&Tjoumakaris, S. (2013). In-stent stenosis after stent-assisted coiling: incidence, predictors and clinical outcomes of 435 cases. *Neurosurgery*, 72(3), 390-396. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828046a6
- [48] Roy, D., Milot, G., & Raymond, J. (2001). Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*, 32(9), 1998-2004. doi: 10.1161/hs0901.095600
- [49] Wong, G. K., Kwan, M. C., Ng, R. Y., Simon, C. H., & Poon, W. S. (2011). Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *Journalofclinicalneuroscience*, 18(6), 737-740. doi:10.1016/j.jocn.2010.10.011
- [50] Szikora, I. (2010). Presentation of results using Flow Diverter devices: ongoing or reported studies. In2nd ESMINT Congress–Sept 10th.
- [51] Szikora, I., Berentei, Z., Kulcsar, Z., Marosfoi, M., Vajda, Z. S., Lee, W., ...& Nelson, P. K. (2010). Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *AmericanJournalofNeuroradiology*, 31(6), 1139-1147. DOI:10.3174/ajnr.A2023
- [52] Lylyk, P., Miranda, C., Ceratto, R., Ferrario, A., Scrivano, E., Luna, H. R., ...&Fiorella, D. (2009). Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*, 64(4), 632-643. doi: 10.1227/01.NEU.0000339109.98070.65
- [53] Cekirge, S. (2010, September). FD or “homemade”FD with multiple stents. In2nd ESMINT Congress–Sept 10th.
- [54] A.B.Kaliyev. (2016) Endovascular surgery of complex aneurysms of the internal carotid artery [Endovaskuljarnajahirurgijaslozhnyhanevrizm vnutrennej sonnoj arterii]. Literature review. *Journal of neurology and neurosurgery of Kazakhstan 1* (In Russian)
- [55] Gabor Toth MD et al. (2015) Long-term Follow-up of In-stent Stenosis After Pipeline Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms, *Neurosurgery* 0:1–6.
- [56] Gentric, J. C., Darsaut, T. E., Makoyeva, A., Salazkin, I., & Raymond, J. (2014). The success of flow diversion in large and giant sidewall aneurysms may depend on the size of the defect in the parent artery. *AmericanJournalofNeuroradiology*, 35(11), 2119-2124. DOI: 10.3174/ajnr.A4010
- [57] A.B.Kaliyev, A.S.Shpekov. (2014) Surgery of giant arterial aneurysms of the internal carotid artery. [Hirurgija gigantskih arterial'nyh anevrizm vnutrennej sonnoj arterii]. *Journal of neurology and neurosurgery of Kazakhstan 1*, 34 (In Russian)

REFERENCES

- [1] Mark S. Greenberg. Handbook of neurosurgery. Seventh edition. Thieme 2010. ISBN 978-1-60406-326-4
- [2] Ricardo A. Hanel, Robert F. Spetzler. (2008) Surgical Treatment Of Complex Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery*, SHC1289–SHC1299. doi: 10.1227/01.NEU.0000318092.86562.F
- [3] S.C. Jin, D.H. Kwon, Y.Song, H.J. Kim, J.S.Ahn, B.D. Kwun. (2008) Multimodal Treatment for Complex Intracranial Aneurysms. *Clinical Research. J Korean NeurosurgSoc* 44: 314-319. DOI: 10.3340/jkns.2008.44.5.314
- [4] N.Andaluz, M.Zuccarello. (2011) Treatment Strategies for Complex Intracranial Aneurysms: Review of a 12-Year Experience at the University of Cincinnati. *Skull Base*, 21:233–242. DOI: 10.1055/s-0031-1280685
- [5] Hoh, B. L., Putman, C. M., Budzik, R. F., Carter, B. S., & Ogilvy, C. S. (2001). Combined surgical and endovascular techniques of flow alteration to treat fusiform and complex wide-necked intracranial aneurysms that are unsuitable for clipping or coil embolization. *Journalofneurosurgery*, 95(1), 24-35. DOI: 10.3171/jns.2001.95.1.0024
- [6] Barrow, D. L., &Cawley, C. M. (2004). Surgical management of complex intracranial aneurysms. *NeurologyIndia*, 52(2), 156. ISSN:0028-3886

- [7] Choudhri, O., Mukerji, N., Steinberg, M. D., & Gary, K. (2013). Combined endovascular and microsurgical management of complex cerebral aneurysms. *Frontiers in neurology*, 4, 108. doi: 10.3389/fneur.2013.00108
- [8] Velioglu, M., Kizilkilic, O., Selcuk, H., Kocak, B., Tureci, E., Islak, C., & Kocer, N. (2012). Early and midterm results of complex cerebral aneurysms treated with Silk stent. *Neuroradiology*, 54(12), 1355-1365. DOI: 10.1007/s00234-012-1051-7
- [9] Sharma, B. S., Gupta, A., Ahmad, F. U., Suri, A., & Mehta, V. S. (2008). Surgical management of giant intracranial aneurysms. *Clinical neurology and neurosurgery*, 110(7), 674-681. doi:10.1016/j.clineuro.2008.04.001
- [10] O.D. Shekhtman et al. (2013) Long-Term Results of Treatment of Patients with Large and Giant Intracranial Aneurysms of the Internal Carotid Artery. N.N. Burdenko journal of neurosurgery 3. ISSN:0042-8817
- [11] Spetzler RF, Fukushima T, Martin N, Zabramski JM. (1990) Petrous carotid-to-intradural carotid saphenous vein graft for intracavernous giant aneurysm, tumor, and occlusive cerebrovascular disease. *J Neurosurg*, 73:496-501. ISSN:00223085
- [12] Lawton MT, Spetzler RF. (1995) Surgical management of giant intracranial aneurysms: experience with 171 patients. *Clin Neurosurg*, 42:245-66. ISSN:0069-4827
- [13] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [14] Gonzalez, N. R., Duckwiler, G., Jahan, R., Murayama, Y., & Viñuela, F. (2006). Challenges in the endovascular treatment of giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 59(5), S3-113. doi: 10.1227/01.NEU.0000237559.93852.F1
- [15] Yasargil MG. Giant intracranial aneurysms. *Microneurosurgery*, vol. 2. New York: Springer-Verlag; 1984. p. 296-304.
- [16] KIKUTA, K. I., MIYAMOTO, S., SATOW, T., KATAOKA, H., & HASHIMOTO, N. (2005). Large Paraclinoid Aneurysm With a Calcified Neck Treated by Tailored Multimodality Procedures-Case Report. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(4), 196-200. doi: 10.2176/nmc.45.196
- [17] Davies, J. M., & Lawton, M. T. (2014). Advances in open microsurgery for cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 74, S7-S16. doi: 10.1227/NEU.0000000000000193
- [18] Blanc, R., Weill, A., Piotin, M., Ross, I. B., & Moret, J. (2001). Delayed stroke secondary to increasing mass effect after endovascular treatment of a giant aneurysm by parent vessel occlusion. *American Journal of Neuroradiology*, 22(10), 1841-1843. ISSN: 0195-6108
- [19] Extracranial-Intracranial Bypass For Giant Aneurysms, And Skull Base Tumours: Indications, Operative Technique, Results And Complications. C. Scamoni¹, A. Dario, M. Picano, P. Castelli, G. Tomei. *New Technologies in Surgery*, 2009; 1(1)/
- [20] Dolenc V: Intracavernous aneurysms, in Kaye A, Black P (eds): *Operative Neurosurgery*, Vol 2. New York: Harcourt, 2000.
- [21] Surdell, D., & Batjer, H. H. (2008). Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: Current viewpoint: Commentary. *Neurosurgery*, 63(4 SUPPL.). doi:10.1227/01.NEU.0000313122.58694.91
- [22] Xu, B. N., Sun, Z. H., Romani, R., Jiang, J. L., Wu, C., Zhou, D. B., ... & Li, B. M. (2010). Microsurgical management of large and giant paraclinoid aneurysms. *World neurosurgery*, 73(3), 137-146. doi:10.1016/j.surneu.2009.07.042
- [23] Nakase, H., Shin, Y., Kanemoto, Y., Ohnishi, H., Morimoto, T., & Sakaki, T. (2006). Long-term outcome of unruptured giant cerebral aneurysms. *Neurologia medico-chirurgica*, 46(8), 379-386. doi: 10.2176/nmc.46.379
- [24] Kim, L. J., Tariq, F., Levitt, M., Barber, J., Ghodke, B., Hallam, D. K., & Sekhar, L. N. (2014). Multimodality treatment of complex unruptured cavernous and paraclinoid aneurysms. *Neurosurgery*, 74(1), 51-61. doi: 10.1227/NEU.0000000000000192
- [25] Li, J., Lan, Z. G., Liu, Y., He, M., & You, C. (2012). Large and giant ventral paraclinoid carotid aneurysms: surgical techniques, complications and outcomes. *Clinical neurology and neurosurgery*, 114(7), 907-913. doi:10.1016/j.clineuro.2012.01.039
- [26] Cantore, G., Santoro, A., Guidetti, G., Delfino, C. P., Colonnese, C., & Passacantilli, E. (2008). Surgical treatment of giant intracranial aneurysms: current viewpoint. *Neurosurgery*, 63(4), 279-290. doi: 10.1227/01.NEU.0000313122.58694.91
- [27] Anon, V. V., Aymard, A., Gobin, Y. P., Casasco, A., Ruffenacht, D., Khayata, M. H., ... & Merland, J. J. (1992). Balloon occlusion of the internal carotid artery in 40 cases of giant intracavernous aneurysm: technical aspects, cerebral monitoring, and results. *Neuroradiology*, 34(3), 245-251. DOI: 10.1007/BF00596347
- [28] Shimizu, H., Matsumoto, Y., & Tominaga, T. (2010). Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(1), 32-39. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.002
- [29] Wang, A. Y. C., Chen, C. C., Lai, H. Y., & Lee, S. T. (2013). Balloon test occlusion of the internal carotid artery with stump pressure ratio and venous phase delay technique. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(8), e533-e540. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.05.036
- [30] Shimizu, H., Matsumoto, Y., & Tominaga, T. (2010). Parent artery occlusion with bypass surgery for the treatment of internal carotid artery aneurysms: clinical and hemodynamic results. *Clinical neurology and neurosurgery*, 112(1), 32-39. doi:10.1016/j.clineuro.2009.10.002
- [31] Kubo, Y., Ogasawara, K., Tomitsuka, N., Otawara, Y., Kakino, S., & Ogawa, A. (2006). Revascularization and parent artery occlusion for giant internal carotid artery aneurysms in the intracavernous portion using intraoperative monitoring of cerebral hemodynamics. *Neurosurgery*, 58(1), 43-50. DOI:10.1227/01.NEU.0000190656.21717.AE
- [32] Tanaka, F., Nishizawa, S., Yonekura, Y., Sadato, N., Ishizu, K., Okazawa, H., ... & Konishi, J. (1995). Changes in cerebral blood flow induced by balloon test occlusion of the internal carotid artery under hypotension. *European journal of nuclear medicine*, 22(11), 1268-1273. DOI:10.1007/BF00801611
- [33] Yamashita, T., Kashiwagi, S., Nakano, S., Takasago, T., Abiko, S., Shiroshima, Y., ... & Ito, H. (1991). The effect of EC-IC bypass surgery on resting cerebral blood flow and cerebrovascular reserve capacity studied with stable XE-CT and acetazolamide test. *Neuroradiology*, 33(3), 217-222. ISSN: 0028-3940

- [34] Guglielmi, G., Viñuela, F., Dion, J., & Duckwiler, G. (1991). Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach: part 2: preliminary clinical experience. *Journal of Neurosurgery*, 75(1), 8-14. DOI: 10.3171/jns.1991.75.1.0008
- [35] Chalouhi, N., Tjoumakaris, S., Gonzalez, L. F., Dumont, A. S., Starke, R. M., Hasan, D., ... & Jabbour, P. (2014). Coiling of large and giant aneurysms: complications and long-term results of 334 cases. *American Journal of Neuroradiology*, 35(3), 546-552. DOI: 10.3174/ajnr.A3696
- [36] Ashour, R., Johnson, J., Ebersole, K., & Aziz-Sultan, M. A. (2013). "Successful" coiling of a giant ophthalmic aneurysm resulting in blindness: case report and critical review. *Neurosurgical Review*, 36(4), 661-665. DOI: 10.1007/s10143-013-0472-z
- [37] KARANAM L, JOSPEH S. Endovascular Management of Intracranial Giant Aneurysms: Experience on 25 Patients. *Journal Of Clinical & Diagnostic Research [serial online]*. August 2012;6(6):1022-1025. DOI: JCDR/2012/4420:2354
- [38] Wehman, J. C., Hanel, R. A., Levy, E. I., & Hopkins, L. N. (2006). Giant cerebral aneurysms: endovascular challenges. *Neurosurgery*, 59(5), S3-125. doi: 10.1227/01.NEU.0000237330.11482.90
- [39] Familiari, P., Maldaner, N., Kursumovic, A., Rath, S. A., Vajkoczy, P., Raco, A., & Dengler, J. (2015). Cost comparison of surgical and endovascular treatment of unruptured giant intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 77(5), 733-743. doi: 10.1227/NEU.0000000000000917
- [40] Moret, J., Pierot, L., Boulin, A., & Castaings, L. (1994). Remodelling of the arterial wall of the parent vessel in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 36(Suppl 1), S83.
- [41] Replogle, R. E. (2005). Endovascular Treatment of Giant Aneurysms: General Principles. *Operative Techniques in Neurosurgery*, 8(2), 67-73. doi: 10.1053/j.otsn.2005.09.006
- [42] Wehman, J. C., Hanel, R. A., Levy, E. I., & Hopkins, L. N. (2006). Giant cerebral aneurysms: endovascular challenges. *Neurosurgery*, 59(5), S3-125. doi: 10.1227/01.NEU.0000237330.11482.90
- [43] Higashida, R. T., Smith, W., Gress, D., Urwin, R., Dowd, C. F., Balousek, P. A., & Halbach, V. V. (1997). Intravascular stent and endovascular coil placement for a ruptured fusiform aneurysm of the basilar artery: case report and review of the literature. *Journal of Neurosurgery*, 87(6), 944-949. DOI: 10.3171/jns.1997.87.6.0944
- [44] Lin, N., Brouillard, A. M., Krishna, C., Mokin, M., Natarajan, S. K., Sonig, A., ... & Siddiqui, A. H. (2015). Use of coils in conjunction with the pipeline embolization device for treatment of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 76(2), 142-149. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000579
- [45] Chalouhi, N., Zanaty, M., Whiting, A., Tjoumakaris, S., Hasan, D., Ajiboye, N., ... & Jabbour, P. (2015). Treatment of ruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *Neurosurgery*, 76(2), 165-172. doi: 10.1227/NEU.0000000000000586
- [46] Shapiro, M., Becske, T., Sahlein, D., Babb, J., & Nelson, P. K. (2012). Stent-supported aneurysm coiling: a literature survey of treatment and follow-up. *American Journal of Neuroradiology*, 33(1), 159-163. DOI: 10.3174/ajnr.A2719
- [47] Chalouhi, N., Drueding, R., Starke, R. M., Jabbour, P., Dumont, A. S., Gonzalez, L. F., ... & Tjoumakaris, S. (2013). In-stent stenosis after stent-assisted coiling: incidence, predictors and clinical outcomes of 435 cases. *Neurosurgery*, 72(3), 390-396. doi: 10.1227/NEU.0b013e31828046a6
- [48] Roy, D., Milot, G., & Raymond, J. (2001). Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*, 32(9), 1998-2004. doi: 10.1161/hs0901.095600
- [49] Wong, G. K., Kwan, M. C., Ng, R. Y., Simon, C. H., & Poon, W. S. (2011). Flow diverters for treatment of intracranial aneurysms: current status and ongoing clinical trials. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(6), 737-740. doi: 10.1016/j.jocn.2010.10.011
- [50] Szikora, I. (2010). Presentation of results using Flow Diverter devices: ongoing or reported studies. In 2nd ESMINT Congress—Sept 10th.
- [51] Szikora, I., Berentei, Z., Kulcsar, Z., Marosfoi, M., Vajda, Z. S., Lee, W., ... & Nelson, P. K. (2010). Treatment of intracranial aneurysms by functional reconstruction of the parent artery: the Budapest experience with the pipeline embolization device. *American Journal of Neuroradiology*, 31(6), 1139-1147. DOI: 10.3174/ajnr.A2023
- [52] Lylyk, P., Miranda, C., Ceratto, R., Ferrario, A., Scrivano, E., Luna, H. R., ... & Fiorella, D. (2009). Curative endovascular reconstruction of cerebral aneurysms with the pipeline embolization device: the Buenos Aires experience. *Neurosurgery*, 64(4), 632-643. doi: 10.1227/01.NEU.0000339109.98070.65
- [53] Cekirge, S. (2010, September). FD or "homemade" FD with multiple stents. In 2nd ESMINT Congress—Sept 10th.
- [54] A.B.Kaliyev. (2016) Endovascular surgery of complex aneurysms of the internal carotid artery [Endovaskuljarnajahirurgijaslozhnyhanevrizmvnutrennejsonnojarterii]. Literature review. *Journal of neurology and neurosurgery of Kazakhstan 1 (In Russian)*
- [55] Gabor Toth MD et al. (2015) Long-term Follow-up of In-stent Stenosis After Pipeline Flow Diversion Treatment of Intracranial Aneurysms, *Neurosurgery* 0:1-6.
- [56] Gentric, J. C., Darsaut, T. E., Makoyeva, A., Salazkin, I., & Raymond, J. (2014). The success of flow diversion in large and giant sidewall aneurysms may depend on the size of the defect in the parent artery. *American Journal of Neuroradiology*, 35(11), 2119-2124. DOI: 10.3174/ajnr.A4010
- [57] A.B.Kaliyev, A.S.Shpekov. (2014) Surgery of giant arterial aneurysms of the internal carotid artery. [Hirurgijagigantskiharterial'nyhanevrizmvnutrennejsonnojarterii]. *Journal of neurology and neurosurgery of Kazakhstan 1, 34 (In Russian)*

**С. К. Акшулаков, Е. Т. Махамбетов, А. Б. Калиев, А. С. Шпеков,
Е. Ж. Медетов, З. Б. Ахметжанова, Т. Т. Керимбаев**

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

**КОЛЛАТЕРАЛДЫҚ ЦЕРЕБРАЛДЫ ҚАНАЙНАЛЫМ ЕСЕБІНЕН ІШКІ ҰЙҚЫ
АРТЕРИЯЛАРЫНЫҢ КҮРДЕЛІ АРТЕРИАЛДЫҚ АНЕВРИЗМАЛАРЫНЫҢ ХИРУРГИЯСЫ.
ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ**

Аннотация. Мақалада коллатералдық церебралды қанайналым есебінен ішкі ұйқы артерияларының күрделі артериалдық аневризмаларын микрохирургиялық, эндоваскулярлық және аралас емдеудің қорытындылары бойынша қазіргі заманғы әдебиетке шолуы ұсынылған. Әдебиеттердегі шолуда жеке жағдай бойынша эндоваскулярлық және ашық хирургиялық емдеу әдісін өткізу кезіндегі операциялық кезеңнің және өлім-жітімнің жоғары көрсеткіштерін көрсетеді. Күрделі аневризманың әрбір жағдайы эндоваскулярлық, хирургияның ашық әдістерін ревааскуляризацияның қосымша көздерін құрумен бірлесіп жеке әдісті талап етеді.

Түйін сөздер: күрделі аневризмалар, ішкі ұйқы артериясы, экстра-интракраниалды анастомоз, баллон окклюзиялық тест, эндоваскулярлы эмболизация.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 52 – 59

**Zh. K. Ismailov, K. D. Yerimbetov, M. M. Adenov,
B. U. Bektursinov, Zh. A. Ibrayev, K. U. Khalikov**

National Center of Tuberculosis Problems, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: 72zhuma@mail.ru, k.d.erimbetov@mail.ru, m.adenov@ncpt.kz,
bakhytzhan85@inbox.ru, zhasmedik@mail.ru, khalykov_k@mail.ru

**THE VALVE BRONCHOBLOCKATION AND SILICONE IMPLANT
AT COLLAPSO-SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS
WITH EXTENSIVELY RESISTANT TUBERCULOSIS (XDR TB)**

Abstract. In this article the outcomes of collapse-surgical treatment of 32 patients with extensive drug resistant tuberculosis (XDR TB) were analyzed. The surgical interventions, including thoracoplasty with extrapleural filling with silicone implant and with preliminary performed valve bronchoblockation of the draining bronchus of the injured lung segment (lobe) in the main group from 13 patients were implemented, while the remained 19 patients (the control group) had operative interventions including extrapleural thoracomyoplasty only. The analysis of outcomes showed that the collapse-surgical interventions in both groups had virtually equal effectiveness: in the main group it constituted 61.5%, in the control one it was 63.1%. Despite the equal treatment effectiveness, there were determined the advantages of the collapse-surgical method with use of silicone implant versus conventional method of thoracoplasty: a) absence of the cosmetic defect of the chest wall (OR-32, $P<0.000$) after operation; b) disturbances of the locomotory functions in the humeral articulation (OR - 32; $P<0.000$); c) posture did not change; d) to obtain the lung lobe collapse it is sufficient to conduct the resection of 4-5 ribs only (OR-5.4; $P<0.02$). The developed method of thoracoplasty with implementation of the silicone implant is the alternative for choosing the surgical way to treat the young patients with XDR TB.

Keywords: tuberculosis with extensive drug resistance, collapse-surgical intervention, thoracomyoplasty, silicone implant, valve bronchoblocator.

УДК 616.24-002.5-089

**Ж. К. Исмаилов, К. Д. Еримбетов, М. М. Аденов,
Б. У. Бектурсинов, Ж. А. Ибраев, К. У. Халыков**

Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы, Казахстан

**КЛАПАННАЯ БРОНХОБЛОКАЦИЯ
И СИЛИКОНОВЫЙ ИМПЛАНТ
ПРИ КОЛЛАПСОХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С ШИРОКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ**

Аннотация. Анализированы результаты коллапсохирургического лечения 32 больных с широкой лекарственной устойчивостью.

Из них у 13 больных с широкой лекарственной устойчивостью (основная группа) выполнены хирургические вмешательства, включающие лечебную торакопластику с экстраплевральной пломбировкой силиконовым имплантом с предварительной клапанной бронхоблокацией, дренирующего бронха пораженного сегмента (доли) легкого, у остальных 19 больных (контрольная группа) выполнены оперативные вмешательства, включающие только лечебную экстраплевральную торакомиопластику.

Анализ результатов установил, что проведенные коллапсохирургические вмешательства в обеих группах показали практически равную эффективность: в основной группе она составила 61,5%, и в контрольной – она достигнута у 63,1% больных. Несмотря на равную эффективность лечения, определены преимущества использования коллапсохирургического способа лечения с применением силиконового импланта против традиционных способов торакопластики: а) отсутствие у больных после операций косметического дефекта грудной стенки (OR - 32; $p < 0,000$); б) нет нарушений со стороны двигательных функций в плечевом суставе (OR - 32; $p < 0,000$); в) не нарушается осанка больного (OR - 32; $p < 0,000$); г) для достижения коллапса доли легкого и шестого сегмента достаточно резекции только 4-5 ребер (OR - 5,4; $p < 0,02$).

Разработанный способ торакопластики с использованием силиконового импланта является альтернативой при выборе хирургического способа лечения больных с ТБ ШЛУ молодого возраста.

Ключевые слова: туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью, коллапсохирургическое вмешательство, торакомиопластика, силиконовый имплант, клапанный бронхоблокатор.

Введение. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (ТБ ШЛУ) является самым опасным и практически не поддающимся химиотерапевтическому лечению заболеванием и, как правило, при длительно существующей такой форме туберкулеза наступающие патоморфологические изменения в легких и другие факторы, обусловленные неэффективностью предшествующей химиотерапии, делают дальнейшее лечение бесперспективным.

В таких случаях наиболее показанной для излечения данной категории больных являются хирургические методы лечения [1-3].

Но и при хирургических вмешательствах эффективность лечения больных с ШЛУ ТБ находится в зависимости от развития фиброзных изменений в легочной ткани, снижения защитных сил организма, ухудшения функционального состояния жизненно важных органов и от высокого спектра лекарственной устойчивости МТ к применяемым АБП [4-6].

Эффективность хирургических методов лечения при мультирезистентном туберкулезе составляет 74,2-82,7%, при летальности 7,4%, а по сообщению ряда авторов, особенно у больных с ШЛУ ТБ послеоперационные осложнения достигают 50% с летальностью 20-26% [7-12].

Доказано, что при применении резекционного метода у больных с широкой лекарственной устойчивостью, который позволяет быстрому и одномоментному удалению основного источника инфекции послеоперационные осложнения возникают у 27,2% больных с летальностью до 20% [7, 13].

Учитывая вышеизложенное, у данной категории больных целесообразно использовать коллапсохирургические способы лечения, которые позволяют достигнуть эффективности до 75% стойкого излечения [14, 15].

Немаловажным значением для достижения высоких показателей эффективности коллапсохирургических вмешательств является химиотерапия, на фоне которой выполняются хирургические вмешательства. Применение хирургических методов лечения на фоне химиотерапии антибактериальными препаратами второго и третьего ряда у больных с ТБ ШЛУ позволяет достигнуть конверсии мазка мокроты в 65,5% [7].

Существует множество способов коллапсохирургического лечения больных туберкулезом легких. Основной целью этих вмешательств является создание селективного коллапса пораженного участка легкого. Наиболее известным является способ экстраплеврального пневмолиза с интраоперационной пломбировкой при лечении деструктивных форм туберкулеза легких [15].

В целях пломбировки было предложено использовать более 50 различных материалов, а именно: жировую ткань, парафин, вазелин, целлюлозу, полиакрилат, поролон, йодолипол, полистан и др. [16-18].

Большое число, значительно различающиеся по физико-химическим и биологическим свойствам предложенных и внедренных в практику аллогенных материалов, не привело к улучшению непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения больных туберкулезом легкого, что обусловлено частым кровотечением, образованием плотных фиброзных шварт с дальнейшим развитием плевропневмоциррозоклабированного легкого.

Продолжая развивать идею сдавления (коллапса) определенных участков легкого, в проекции каверны нами разработан способ выполнения различных модификаций торакопластики в сочетании с экстраплевральным пневмолизом, а в качестве пломбировочного материала использован силиконовый имплант [19].

В настоящее время медицина, на основе современных технологий, располагает различными видами силиконовых изделий медицинского назначения, среди которых широкое распространение имеют импланты молочной железы.

Для улучшения качества коллапса легкого данный способ хирургического вмешательства дополнен клапанной бронхоблокацией дренирующего каверну бронха, который позволяет усилить в течение длительного периода времени и удерживать в состоянии гиповентилиации или ателектаза сдавленный сегмент (долю) легкого. В качестве клапанного бронхоблокатора использовался бронхоблокатор фирмы «Медланг» Россия, преимуществом которого от других существующих бронхоблокаторов является его простота установки в устье дренирующего бронха и наличие функции обратного клапана [20].

Цель исследования – достижение стабилизации специфического процесса в легких и прекращение бактериовыделения путем выполнения клапанной бронхоблокации в сочетании с лечебной торакопластикой с экстраплевральной пломбировкой силиконовым имплантом у больных с широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной задачи нами анализированы результаты коллапсохирургического лечения 32 больных с широкой лекарственной устойчивостью.

Из них основную группу составили 13 больных с широкой лекарственной устойчивостью, которым выполнены хирургические вмешательства, включающее лечебную торакопластику с экстраплевральной пломбировкой силиконовым имплантом с предварительной клапанной бронхоблокацией дренирующего бронха пораженного сегмента (доли) легкого.

Контрольную группу составили 19 больных с широкой лекарственной устойчивостью, которым выполнены оперативные вмешательства, включающие только лечебную экстраплевральную торакомиопластику.

В анализируемых группах преобладали больные женского пола: в основной группе было 5 (38,5%) мужчин, женщин - 8 (61,5%), а в контрольной: женщин - 13 (68,4%), мужчин - 6 (31,6%). В обеих группах были лица молодого возраста, от 30 до 39 лет, удельный вес их составил по 54,0% и 52,6% соответственно.

У всех 32 анализируемых больных был установлен фиброзно-кавернозный туберкулез с подтвержденным бактериологическим тестом на широкую лекарственную устойчивость.

В основной группе правосторонняя локализация патологического процесса была у 7 (54,0%), левосторонняя была у 6 (46,0%) больных (таблица 2). В контрольной - патологический процесс располагался справа у 8 (42,0%), слева - у 11 (58,0%) больных.

В основной и контрольной группах преобладали долевыми поражениями: 77,0 и 73,7% соответственно. Удельный вес поражений шестого сегмента (S6) и нижележащих отделов легкого как справа, так и слева в обеих группах практически не превышали 26,0%.

Из анамнеза заболевания выяснено, что до оперативного лечения пациенты обеих групп страдали в течение от 2 до 10 лет.

Фибробронхоскопия выявила у 3 больных основной группы и у 4 больных контрольной группы активный туберкулез верхнедолевых бронхов на стороне поражения.

Всем больным анализируемых групп проведены бактериологические исследования мокроты до оперативного лечения:

1. Во всех 32 случаях методом микроскопии обнаружены микобактерии туберкулеза с градацией 3+, 4+.

2. Культуральное исследование мокроты выявило: в основной группе у 8 (61,5%), а в контрольной группе у 7 (37,0%) больных тотальную устойчивость ко всем антибактериальным препаратам (АБП) основного и резервного ряда. У остальных больных обеих групп выявила сохраненную чувствительность микобактерий туберкулеза (МБТ) к одному до 3 АБП.

По типу заболевания все пациенты были с неудачами в лечении, связанными с отсутствием эффекта от консервативного предыдущего лечения.

Показанием для хирургического вмешательства всем 32 больным явилось наличие множественных деструктивных изменений (каверны, поликаверноз), преимущественно в верхних отделах одного легкого без признаков обратного развития и с наличием массивного бактериовыделения.

Больным основной группы после бронхологических исследований, при отсутствии поражения бронхов специфическим и неспецифическим процессом за 2 недели до оперативного вмешательства устанавливались клапанные бронхоблокаторы.

Клапанные бронхоблокаторы устанавливались эндоскопическим путем соответственно диаметру дренирующего бронха пораженной патологическим процессом доли или сегмента легкого.

У 6 больных данной группы клапанный бронхоблокатор установлен справа в устье верхнедолевого бронха. У одного из них, в связи туберкулезным поражением промежуточного бронха, клапанный бронхоблокатор в устье S6 справа не установлен.

У 7 больных клапанный бронхоблокатор установлен в устье левого верхнедолевого бронха, а также у 2 из них – в устье шестого сегмента слева.

Больным основной группы в различные сроки интенсивной фазы химиотерапии после предварительной клапанной бронхоблокации дренирующих бронхов пораженных отделов легких выполнены коллапсохирургические вмешательства по разработанной нами методике.

Суть способа хирургического вмешательства заключается в использовании силиконового импланта молочной железы в качестве пломбировочного материала при выполнении различных способов торакопластики. Экстраплевральное установление силиконового импланта совместно с действием клапанного бронхоблокатора позволяет более качественно и эффективно создать коллапс пораженного отдела легкого.

У 19 больных контрольной группы выполнены традиционные способы торакопластики без использования клапанной бронхоблокации и силиконового импланта.

Хирургические вмешательства в анализируемых группах выполнены в течение первого года (12 месяцев) лечения, в период интенсивной фазы химиотерапии.

В связи с различным по распространенности туберкулезного процесса в легком применялись различные по объему коллапсохирургические вмешательства.

Для эффективного коллапса легкого, в основной группе в 61,0% случаях производилась торакопластика с резекцией и удалением 4 и 5 ребер, а в контрольной группе в 52,6% случаях была выполнена 7 - реберная торакомиопластика.

В послеоперационном периоде у больных контрольной группы для эффективного коллапса легкого выполнялось давящее тугое бинтование грудной клетки с целью вдавления лопатки в проекции удаленных ребер в течение 1-2-3 месяцев.

У больных основной группы вышеописанное тугое бинтование не производилось.

Всем больным проводилось ежемесячно рентгенологическое наблюдение за состоянием каверн в коллабированном легком, ежемесячно забор мокроты на наличие МБТ методом микроскопии и бактериологическим посевом, кроме этого в основной группе проводилось бронхологическое наблюдение за состоянием клапанных бронхоблокаторов. Бронхоблокаторы у больных основной группы удалены в течение одного года наблюдения после операции.

Оценку эффективности хирургического лечения больных анализируемых групп определяли:

– по результатам исследования мокроты на микобактерии туберкулеза методом микроскопии и бактериологического посева на среду Левенштейна-Йенсена

– по закрытию полости распада (каверны) при рентгеномографических исследованиях (в динамике)

– по наличию или отсутствию косметического дефекта грудной клетки.

Результаты. После проведенных хирургических вмешательств в анализируемых группах и проведения динамичного наблюдения течение 2 лет получены следующие результаты:

Как видно из рисунка 1, после завершения лечения и наблюдения в течение 2 лет, в основной группе из 13 анализируемых пациентов исход «вылечен» установлен у 8 (61,5%), у 4 (30,7%) больных установлена «неудача лечения», умер один (7,6%) больной.

В контрольной группе исход «вылечен» установлен у 12 (63,1%) больных, «неудача лечения» - у 6 (31,6%) больных, умер - 1 (5,2%) больной.

Контрольные микробиологические исследования показали следующие результаты (таблица 1).

Как видно из таблицы, за период наблюдения после завершения лечения методом микроскопии анализы мокроты были отрицательными у всех 13 больных основной группы, но при культу-

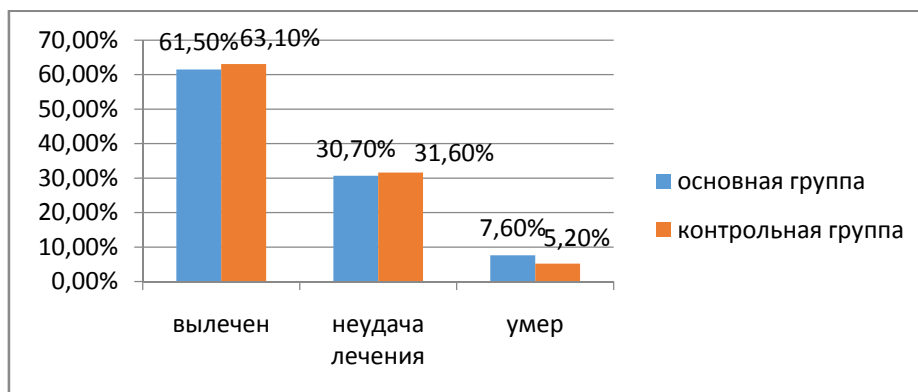


Рисунок 1 – Исходы лечения больных основной и контрольной групп после 2 лет наблюдения

Таблица 1 – Отдаленные результаты микробиологических исследований больных ТБ ШЛУ основной и контрольной групп

Группа	Микробиологическое исследование мокроты							
	До операции				После операции			
	микроскопия		бакпосев		микроскопия		бакпосев	
	МБТ+	МБТ-	МБТ+	МБТ-	МБТ+	МБТ-	МБТ+	МБТ-
Основная	13	–	13		–	13	5 (38,5%)	8 (61,5%)
Контрольная	19	–	19		2	17	7 (36,8%)	12 (63,1%)

ральном исследовании МБТ обнаружены у 8 (61,5%) больных, а в контрольной группе при двух положительных результатах микроскопии на МБТ, у 12 (63,1%) больных методом бакпосева получены положительные результаты роста МБТ.

Всем больным обеих групп выполнены контрольные рентгеномографические исследования (рисунок 2).

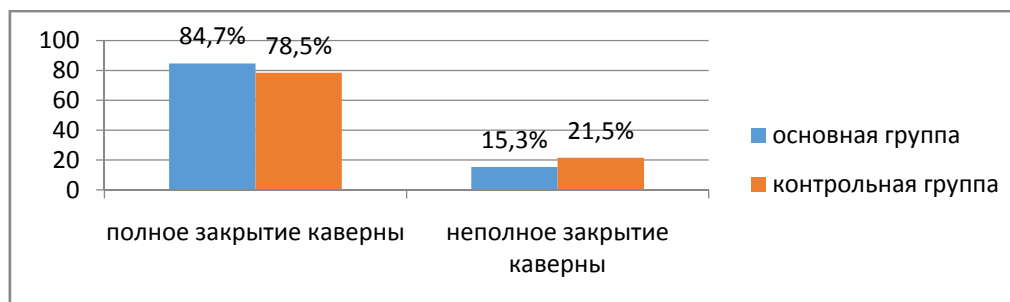


Рисунок 2 – Контрольные рентгеномографические исследования легких в основной и контрольной группах

Как видно на рисунке 2, у большинства оперированных больных двух групп произошло закрытие кавернозных изменений, при этом у 15,3% основной и 21,5% больных контрольной группы закрытие каверн было неполным.

У больных с положительными результатами культурального исследования были проведены бронхологические исследования, при котором у 1 (7,6%) больного основной группы и у 2 (10,5%) больных контрольной группы обнаружены сохраняющийся активный туберкулез бронхов.

Анализ полученных результатов показал, что в обеих группах проведенные коллапсохирургические вмешательства показали практически равную эффективность: в основной группе с применением силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокацией она составила 61,5%, и в контрольной – после традиционных коллапсохирургических вмешательств она достигнута у 63,1% больных.

Изучение контрольных исследований показало, что на продолжение бактериовыделения у 4 (30,6%) больных основной группы и у 6 (31,6%) пациентов контрольной группы повлияло неполное закрытие каверны в коллабированном легком. Одним из немаловажных факторов для неудачи лечения у одного больного основной группы и у 2 больных контрольной группы было обнаружение в бронхах продолжающегося активного туберкулезного процесса.

Другим фактором неудачи лечения в обеих группах явилось развитие у одного больного в раннем послеоперационном периоде острой застойной пневмонии и у одной больной из контрольной группы развитие острой тромбоэмболии легочной артерии, что повлекло за собой летальность больной.

Между тем, несмотря на равную эффективность лечения в обеих группах, контрольные исследования показали преимущества использования коллапсохирургического способа лечения с применением силиконового импланта:

Во-первых, основным преимуществом применения коллапсохирургического вмешательства с использованием силиконового импланта является отсутствие у больных основной группы после операций косметического дефекта грудной стенки, без нарушения осанки и движений в плечевом суставе против всех 19 пациентов контрольной группы, у которых сохраняются косметические дефекты в лопаточной зоне, а также асимметрия грудной клетки с нарушением движения в плечевом поясе на стороне операции (рисунок 3).



Рисунок 3 – А – вид грудной клетки у больных основной группы;
Б – вид грудной клетки у больных контрольной группы

Во-вторых, для достижения коллапса в основной группе при поражении доли легкого и шестого сегмента чаще использовались резекции только 4-5 ребер, а у аналогичных больных контрольной группы были применены 7-8- реберные торакопластики. Данное преимущество безусловно отражается на ранней реабилитации больных после операции.

По результатам логистического анализа установлены следующие значимые критерии, определяющие преимущество торакопластики с использованием силиконовых имплантов против традиционной торакопластики у больных с легочной формы ШЛУ ТБ: отсутствие косметического дефекта (СШ - 32; $p < 0,000$); нарушение функции плечевого сустава (СШ - 32; $p < 0,000$); нарушение осанки (СШ - 32; $p < 0,000$); резекция ребер (СШ - 5,4; $p < 0,02$).

Таким образом, сравнительный анализ коллапсохирургических вмешательств с применением силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокацией и традиционных способов торакопластики без применения силиконового импланта показал равный результат эффективности. Прекращение бактериовыделения, закрытия полости распада в 61,5 % случаях достигнута у больных основной группы, а у больных контрольной группы она составила 63,1%, при летальности 7,6% и 5,2% соответственно. Причинами неудач лечения в обеих групп явились неполное закрытие каверн и наличие активных туберкулезных изменений в бронхах.

Учитывая эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в мире и связанную с ней увеличения числа больных молодого возраста с широкой лекарственной устойчивостью становится актуальной проблемой излечение этого контингента больных с применением традиционных коллапсохирургических вмешательств, при которых после операции остаются косметические дефекты грудной клетки. От таких способов лечения молодые больные зачастую отказываются и продолжают консервативное лечение, эффективность которой остается до настоящего времени недостаточно высокой. И в таких случаях способ торакомиопластики с использованием силиконового импланта в сочетании с клапанной бронхоблокацией при котором отсутствует косметический дефект грудной стенки с сохранением движений в плечевом поясе, резецируется минимальное количество ребер является альтернативой при выборе способа коллапсохирургического вмешательства при лечении больных ШЛУ ТБ.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Богуш Л.К. Хирургическое лечение туберкулеза легких. – М.: Медицина, 1979. – 296 с.
- [2] Перельман М.И. Фтизиохирургия сегодня и завтра // X всесоюзный съезд фтизиатров: Тез. докл. – Киев, 1986. – С. 132-133.
- [3] Iseman M.D., Madsen L.A., Goble M., Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant mycobacterium tuberculosis // *Am. Rev. Respir. Dis.* **1990**, 141, 623-625 (in Eng.).
- [4] Джурусбеков А.Д. Резекция легких у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза: Автореф. ... канд. мед. наук. – М., 1964. – 19 с.
- [5] Еримбетов К.Д. Повышение эффективности лечения больных мультирезистентным туберкулезом легких при сочетании хирургических методов с адекватной химиотерапией // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 4. – С. 39-41.
- [6] Фролов Г.А., Попкова Н.Л., Калашников А.В. Результаты хирургического лечения больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью // *Пробл. туберкулеза.* – 2002. – № 7. – С. 15-18.
- [7] Yerimbetov K., Abildaev T., Alenova A., Zetov A. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensively resistant tuberculosis // *Medical and Health Science Journal.* – 2011. – 5. – P. 84-87.
- [8] Репин Ю.М., Аветисян А., Елькин А.В., и др. Значение лекарственной устойчивости микобактерий в хирургии туберкулеза легких // *Пробл. туберкулеза.* – 2001. – № 9. – С. 6-10.
- [9] Мишкинис К., Каминская А., Пурванецкене Б. Результаты лечения полирезистентного туберкулеза по данным республиканской туберкулезной больницы Сантаришкес // *Пробл. туберкулеза.* – 1999. – № 1. – С. 30-31.
- [10] Грищенко Н.Г., Краснов В.А., Андренко А.А. и др. Роль хирургических методов в лечении больных фиброзно-кавернозным туберкулезом легких // *Туберкулез – старая проблема в новом тысячелетии: Междунар. конф.* – Новосибирск, 2002. – С. 60.
- [11] Somocurcio J., Sotomayor A., et al. MDR-TB surgical treatment, Lima, Peru. *Int. J. of Tuberc. Lung Dis.* **2004**, 11, 136 (in Eng.).
- [12] Ravindra Kumar Dewan M.Ch., Himanshu Pratap M.S. Surgical interventions in multidrug-resistant tuberculosis // *Retrospective analysis of 74 patients treated at a tertiary level care centre, IJTCVS*, **2006**, 22, 15-18 (in Eng.).
- [13] Shiraishi Y., Nakajima Y., Katsuragy N., et al. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multi-drug resistant tuberculosis // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – 128. P. 523-528 (in Eng.).
- [14] Левин А.В., Кагаловский Г.М. Щадящая коллапсохирургия. – Барнаул, 2000. – 175 с.
- [15] Пушкаренко Б.Т. Об уменьшении плевральной полости при частичных резекциях легкого // *Грудная хирургия.* – 1971. – № 6. – С. 75-77.
- [16] Кекин Е.С. Экстраплевральная пломбировка гемиторакса сухим фибриногеном после резекции легкого у больных туберкулезом // *Пробл. туберкулеза.* – 1983. – № 1. – С. 52-55.
- [17] Петрунин А.Г. Новый способ коррекции гемиторакса при резекциях легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1980. – 23 с.
- [18] Ямпольская В.Д. Экстраплевральный пневмоторакс и олеоторакс при туберкулезе легких. – М.: Медгиз, 1963. – 203 с.
- [19] А.с. 80971 от 18.04. Астана. А.Б. Способ коллапсохирургического лечения деструктивных форм туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью при локализации процесса в верхней доле и 6-м сегменте / Еримбетов К.Д., Фирсов В.И., Бектурсинов Б.У., Садыков С.Ж., Арымбаева.
- [20] Левин А.В., Цеймах Е.А., Самулейнков А.М., Зимонин П.Е., Омельченко С.А., Чуканов И.В. Клапанная бронхоблокация в лечении больных распространенным лекарственно-устойчивым туберкулезом легких // *Пробл. Туберкулеза.* – 2007. – № 4. – С. 13-16.

REFERENCES

- [1] Bogush L.K. Surgical treatment of pulmonary tuberculosis. M.: Medicina, **1979**, 29 6 p. (in Russ.)
- [2] Perelman M.I. Phthisisurgery today and tomorrow. 10th Soviet Union Congress of Phthisiaters, Collection of abstracts, Kiev, **1986**, 132-133 (in Russ.).
- [3] Iseman M.D., Madsen L.A., Goble M., Pomerantz M. Surgical intervention in the treatment of pulmonary disease caused by drug-resistant mycobacterium tuberculosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **1990**, 141, 623-625(in Eng)

- [4] Dzhunusbekov A.D. Lung resection in patients with M. tuberculosis drug resistance. Synopsis of Ph Dissertation. M., 1964, 19 p. (in Russ.).
- [5] Yerimbetov K.D. Enhancement of surgical treatment effectiveness in patients with multidrug resistant pulmonary tuberculosis associated with adequate chemotherapy. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, 2003, 4, 39-41 (in Russ.).
- [6] Frolov G.A., Popkova N.L., Kalashnikov A.V. Outcomes of the surgical treatment of patients with drug resistant tuberculosis. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, 2002, 7, 15 – 18 (in Russ.).
- [7] Yerimbetov K., Abildaev T., Alenova A., Zetov A. The experience of surgical treatment of patients with pulmonary extensively resistant tuberculosis. Medical and Health Science Journal, 2011, 5, 84-87. (in Eng.).
- [8] Repin Yu.M., Avetissyan A., Yelkin A.V. et al. Significance of M. tuberculosis drug resistance for lung phthisiosurgery. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, Moscow, 2001, 9, 6-10. (In Russ.).
- [9] Mishkinis K., Kaminskayte A., Purvanetzken B. Outcomes of treatment of Santarishkes. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, Moscow, 1999, 1, 30-31. (In Russ.).
- [10] Grischenko N.G., Krasnov V.A., Andrenko A.A. et al.: Role of surgical methods in treatment of patients with fibrocavernous pulmonary tuberculosis/ Tuberculosis - an old problem in the new Millenium: International conference. Collection book, Novosibirsk, Russian Federation, 2002, 60p. (In Russ.).
- [11] Somocurcio J., Sotomayor A., et al. MDR-TB surgical treatment, Lima, Peru. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. 2004, 11, 136 p. (in Eng.).
- [12] Ravindra Kumar Dewan M.Ch., Himanshu Pratap MS. Surgical interventions in multidrug-resistant tuberculosis. Retrospective analysis of 74 patients treated at a tertiary level care centre, IJTCSV, 2006, 22, 15-18 (in Eng.).
- [13] Shiraishi Y, Nakajima Y, Katsuray N, et al. Resectional surgery combined with chemotherapy remains the treatment of choice for multi-drug resistant tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg., 2004, 128, 523-528 (in Eng.).
- [14] Levin A.V., Kagalovskiy G.M. Organ sparing collapsosurgery Barnaul, Russian Federation, 2000, 175 p. (in Russ.).
- [15] Pushkarenko B.T. About diminishment of the pleural cavity at partial lung resections. Journ. Chest Surgery, 1971, 6, 75-77 (in Russ.).
- [16] Kekin E.S. Extrapleural filling of hemithorax with dry fibrinogen after lung resection in patients with tuberculosis. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, Moscow, 1983, 1, 52-55 (in Russ.).
- [17] Petrunin A.G. A new method of hemithorax correction at lung resections. Synopsis of Ph. Dissertation, Moscow, 1980, 23 p. (in Russ.).
- [18] Yampolskaya V.D. Extrapleural pneumothorax and oleothorax at pulmonary tuberculosis, Moscow, Edit. Medicina, 1963, 203p. (in Russ.).
- [19] Yerimbetov K.D., Firsov V.I., Bektursinov B.U., Sadykov S.Zh., Arymbayeva A.B. Method of collapsosurgical treatment of destructive forms of tuberculosis with extensive drug resistance at location of TB process in lung upper lobe and 6th segment. Invention, Patent n. 80971 Astana, Kazakhstan, 18.04.2013 (in Russ.).
- [20] Levin A.V., TseyekhYe.A., Samuylenkov A.M., Zimonin P.E., Omelchenko S.A., Chukanov I.V. Valve bronchoblocation in treatment of patients with advanced drug resistant pulmonary tuberculosis. Journ. Problems of Tuberculosis and Lung Diseases, MDiseases, Moscow, 2007, 4, 13-16 (in Russ.).

**Ж. К. Исмаилов, К. Д. Еримбетов, М. М. Аденов,
Б. У. Бектурсинов, Ж. А. Ибраев, К. У. Халыков**

АТуберкулез проблемаларының Ұлттық орталығы, Алматы, Қазақстан

КЕҢЕЙТІЛГЕН КӨП ДӘРІГЕ ТӨЗІМДІ ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ КОЛЛАПСОХИРУРГИЯЛЫҚ ЕМІНДЕ КЛАПАНДЫ БРОНХОБЛОКАЦИЯ ЖӘНЕ СИЛИКОНДЫ ИМПЛАНТТЫ ҚОЛДАНУ

Аннотация. Кеңейтілген көп дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын 32 науқастың коллапсохирургиялық ем нәтижелері сарапталды. Оның ішінде кеңейтілген көп дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын 13 науқасқа (негізгі топ) зақымдалған сегменттің қолқасын алдын ала клапанды бронхоблокациямен қоса силиконды имплантты орнатумен емдік торакопластиканы қамтитын экстраплевральды пломбиротасу, қалған 19 науқасқа (бақылау тобы) тек қана емдік экстраплевральды торакомиопластиканы қамтитын хирургиялық оталары жасалды. Нәтижелерді талдау барысында, жасалған коллапсохирургиялық оталар екі топта да бірдей тиімді болғаны байқалды: негізгі топта 61,5%, бақылау тобында 63,1% науқастарда тиімділік көрсетті. Екі әдістің тиімділігінің бірдей болуына қарамастан дәстүрлі торакопластикамен салыстырғанда силиконды имплантты қолданатын коллапсохирургиялық әдістің артықшылығы анықталды: а) отадан кейін науқастардың кеуде торында косметикалық дефекттің болмауы; б) иық буынында кимыл-қозғалыстың бұзылысының болмауы; в) өкпенің бір бөлігінің және 6 сегмент коллапсқа жетуі үшін 4-5 қабырғаның резекциясы жеткілікті. Силиконды имплант қолданумен торакопластиканың жетілдірілген әдісі кеңейтілген көп дәріге төзімді туберкулезбен ауыратын жас буынды науқастарға хирургиялық ем таңдаудағы балама әдіс болып табылады.

Түйін сөздер: кеңейтілген көп дәріге төзімді туберкулез, коллапсохирургиялық ем, торакомиопластика, силиконды имплант, клапанды бронхоблокатор.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 60 – 66

**S. K. Akshulakov, Ch. S. Shashkin, Y. T. Makhambetov,
B. D. Djamantayeva, V. K. Akhmetzhanov, A. S. Shpekov**

“National Center for neurosurgery” JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, chingiz.shashkin@nmh.kz, erbol.mahambetov@nmh.kz,
botagoz.dzhamentaeva@nmh.kz, vadim.akhmetzhanov@nmh.kz, azat.shpekov@nmh.kz

**DEEP BRAIN STIMULATION
FOR MOVEMENT DISORDERS TREATMENT**

Abstract. Deep brain stimulation (DBS) is the electrical stimulation of the deep nuclei. Electrodes implanted in the desired target and the stimulation parameters can be modified to enhance the positive and to reduce side effects. Mostly often such diseases as Parkinson's disease, essential tremor and dystonia are treated by DBS.

Tremor and rigidity in Parkinson's disease is treatable especially by stimulation of the subthalamic nucleus. Stimulation of the ventral nucleus of the thalamus is the most effective method of treatment of essential tremor. The stimulation of the globus pallidus showed to be effective in primary generalized dystonia, primary segmental dystonia, cervical dystonia, blepharospasm, Merge syndrome, tardive dystonia and certain forms of secondary dystonia.

128 patients with movement disorders were operated in the National Center for neurosurgery in the period from 2013 to 2015. 117 patients out of 128 were operated with the diagnosis of Parkinson's disease, 10 with dystonia, 1 with essential tremor. There were 57 men and 72 women. The average patient age was 51 year. A significant improvement in motor function in patients operated on Parkinson's disease increased by 65% in 2013 and 71% in 2014 to 92% in 2015. DBS treatment of patients with dystonia was significantly effective in spastic torticollis, but it is less effective in patients with secondary generalized and segmentary dystonia.

The National Center for Neurosurgery has been providing the movement disorders surgery program for 3 years.

Keywords: deep brain stimulation, Parkinson's disease, dystonia, tremor, surgical treatment.

УДК 616.858 : 616.89-008.3-089

**С. К. Акшулаков, Ч. С. Шашкин, Е. Т. Махамбетов,
Б. Д. Джамантаева, В. К. Ахметжанов, А. С. Шпеков**

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

**ГЛУБИННАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА
В ЛЕЧЕНИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ**

Аннотация. Глубинная стимуляция головного мозга (ГСГМ) заключается в электрической стимуляции глубинных ядер. Электроды вживляются в необходимую цель, однако параметры стимуляции могут изменяться для того, чтобы увеличить положительные эффекты и уменьшить побочные. Наиболее часто методом ГСГМ лечатся болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор и дистония.

Тремор и ригидность при болезни Паркинсона особенно поддается лечению стимуляцией субталамического ядра. Стимуляция вентрального ядра таламуса – наиболее эффективный метод лечения эссенциального тремора. Стимуляция бледного шара показала свою эффективность при первично-генерализованной дистонии, первично-сегментарной дистонии, цервикальной дистонии, блефароспазме, синдроме Мержа, тардивной дистонии и некоторых формах вторичной дистонии.

В Национальном центре нейрохирургии были оперированы 128 пациентов с двигательными расстройствами в период с 2013 по 2015 годы. Из них 117 пациентов было оперировано с диагнозом болезнь

Паркинсона, 10 - дистония, 1 - эссенциальный тремор. Мужчин было 57 и 72 женщины. Средний возраст пациента составил 51 год. Значительное улучшение моторных функций у пациентов, оперированных по поводу болезни Паркинсона, увеличилось 65% в 2013 и 71% в 2014 до 92% в 2015. Лечение ГСГМ пациентов с дистонией было значительно эффективно при спастической кривошеей, но менее эффективно у пациентов с вторичной сегментарной и генерализованной дистонией.

В Национальном центре нейрохирургии на протяжении 3 лет проводится программа лечения пациентов с двигательными расстройствами методом ГСГМ.

Ключевые слова: глубинная стимуляция головного мозга, болезнь Паркинсона, дистония, тремор, хирургическое лечение.

Введение. Хирургическое лечение медикаментозно рефрактерных форм двигательных расстройств заключалось в деструкции нервных структур, вовлеченных в процесс, обычно паллидума или таламуса. При этом деструкция небольших зон производилась путем химического разрушения, замораживания или электрической коагуляции. Так как после этих процедур развивался постоянный очаг деструкции, если она была выполнена успешно, то эффект был постоянным, но если неудачно, то побочные эффекты были очень серьезными и необратимыми.

Глубинная стимуляция головного мозга (ГСГМ) заключается в высокочастотной электрической стимуляции глубинных ядер и вызывает такой же лечебный эффект, как и при деструкции. Метод ГСГМ появился в 1960-х годах прошлого столетия. В 1970-х годах метод развился и стал применяться в лечении болевых синдромов, эпилепсии, двигательных расстройств и ДЦП [1, 2]. В настоящее время методом ГСГМ поддаются лечению, помимо двигательных расстройств, синдром Туретта, депрессии, обсессивно-конвульсивные расстройства [3].

ГСГМ имеет преимущества перед деструкцией ввиду своей регулируемости и обратимости. Электроды вживляются в необходимую цель, однако параметры стимуляции могут изменяться для того, чтобы увеличить положительные эффекты и уменьшить побочные. Если лечение неэффективно, то электроды могут быть переставлены или удалены вовсе, причем без каких-либо последствий. В виду вышесказанного, ГСГМ стала методом выбора для лечения двигательных расстройств, по сравнению с применяющимися в настоящее время деструктивными операциями [4]. Наиболее часто методом ГСГМ лечатся болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор и дистония.

Болезнь Паркинсона, Болезнь Паркинсона (БП) является второй самой распространенной нейродегенеративной болезнью, которая поражает от 1% до 3% взрослого населения старше 65 лет [5]. Тремор, брадикинезия и ригидность – основные симптомы болезни Паркинсона. Несмотря на терапию, у 40% пациентов сохраняются симптомы заболевания, а 28% испытывают леводопаминдуцированную дискинезию [6].

Традиционное лечение леводопой дает положительный эффект, но при длительном применении развиваются побочные эффекты. Дискинезии, состояния, когда пациент испытывает спонтанные произвольные движения являются наиболее частым побочным эффектом, а также является ограничивающим фактором лечения леводопой. ГСГМ субталамического ядра или бледного шара купируют симптомы БП, приводит к уменьшению дозы леводопы, тем самым уменьшают дискинезию. Самыми лучшими кандидатами для ГСГМ являются пациенты с тяжелым паркинсоническим двигательным синдромом в стадии «off», улучшением от противопаркинсонической терапии, но имеющие леводопаминдуцированные двигательные расстройства с историей заболевания более 5 лет. Кандидаты на ГСГМ не должны иметь грубые когнитивные расстройства или деменцию [7-9].

Стимуляция вентрального ядра таламуса (*nucleus ventralis intermedius thalami*, VIM) применяется у ограниченного количества пациентов с тремор-предоминантной БП, потому как имеет недостаточный эффект на ригидность и брадикинезию, наиболее частые симптомы БП [10,11]. Стимуляция бледного шара (*globus pallidus interna*, GPi) также эффективно для лечения тремора, но также снижает проявления дискинезии, ригидности и брадикинезии, несколько улучшает поструральную стабильность [12]. Стимуляция субталамического ядра (*subthalamic nucleus*, STN) аналогична стимуляции GPi в плане лечения ригидности, брадикинезии и тремора, и также приводит к снижению дозы противопаркинсонических препаратов, что приводит к уменьшению медикаментозных дискинезий [13]. Стимуляция STN довольно хорошо изучена и поэтому является более развитой процедурой [14]. Тремор и ригидность особенно поддается лечению стимуляцией STN, а также брадикинезия, нарушения походки и поструральная неустойчивость. Улучшение на 50% по

UPDRS двигательной шкале после стимуляции STN поддерживалось на протяжении 5 лет [15]. Стимуляция STN позволяет в 50-60% случаев снизить дозу допаминергических средств, вследствие чего уменьшаются дискинезии в 94% случаев через 12 месяцев после лечения [14, 16]. Результаты 2-х рандомизированных исследований, сравнивающих наилучшую медикаментозную терапию со стимуляцией STN и GPi показали, что пациенты, получившие стимуляцию STN и GPi наблюдали дополнительно более 4 часов «on» периода без медикаментозной дискинезии [17]. Другое исследование сравнило стимуляцию STN и GPi. Они выявили, что в off-стадии ригидность, брадикинезия и тремор уменьшились при стимуляции обеих структур. Дискинезии также уменьшились в течение 12 месяцев после хирургии. Однако брадикинезия была лучше пролечена стимуляцией STN, и эти пациенты уменьшили дозу противопаркинсонических препаратов больше, чем пациенты, получившие стимуляцию GPi [19]. В исследовании сравнения стимуляций унилатерального STN и GPi не выявили изменений в настроении или когнитивных способностях [20]. Так как БП прогрессирующая болезнь, снижение ответа от лечения может проявляться с прогрессированием болезни или в результате адаптации к стимуляции.

Эссенциальный тремор. Эссенциальный тремор (ЭТ) также известен как доброкачественный тремор или семейный тремор, является одним из часто встречающихся двигательных расстройств, поражает более 5% населения старше 60 лет, однако может наблюдаться в любом возрасте [21]. Со временем ЭТ может значительно снижать качество жизни, приводя к тому, что пациентам необходима помощь при приеме пищи и повседневных делах.

Лекарственное лечение ЭТ обычно заключается в лечении бетаадреноблокаторами, такими как пропранолол. Антиконвульсанты, этанол и некоторые бензодиазепины могут быть эффективными по снижению тремора. Однако 50% пациентов с ЭТ не откликаются на медикаментозную терапию [21]. С помощью записи микроэлектродами было выявлено, что клетки в VIM «загораются» с той же частотой, с которой происходит тремор и могут быть расценены как таргетные клетки [26]. Высокочастотная стимуляция с помощью электродов может подавлять эту патологическую активность, тем самым снижая тремор. Унилатеральный и билатеральный тремор в конечностях, лице, голосовых связках и языке может быть лечен стимуляцией VIM. Обычно в практике применяется билатеральная стимуляция VIM [23-25]. Множество проспективных исследований продемонстрировали высокую эффективность стимуляции VIM в лечении ЭТ [23,27,28,29]. Большинство пациентов отмечают значительное уменьшение тремора в конечностях от 50% до 80%. Хотя около 9% пациентов, у которых радиологически подтверждено правильное положение электродов, не имеют положительного результата [30,31].

Дистония. Дистония – это двигательное расстройство, характеризующееся продолжительными непроизвольными мышечными сокращениями в туловище или конечностях. Нейрофизиологические исследования указывают, что совместное сокращение мышц агонистов и антагонистов ответственно за дистоническое положение [32]. Первичная дистония имеет наследственную природу и связана с генами DYT [33]. Вторичная дистония появляется после известных причин. Распространенность фокальной дистонии – 29,5 на 100 000 населения, первичной генерализованной дистонии 3,4 на 100000 человек [34].

Лекарственное лечение дистонии заключается в применении антихолинэргических препаратов, бензодиазепинов и других препаратов. Однако успех медикаментозной терапии варьирует от 20 до 40% [35, 36]. Прием лекарственных препаратов имеет ряд побочных эффектов, таких как седатация, паркинсонизм, когнитивные дисфункции [37]. Лечение фокальных форм дистонии ботулинотоксином А, которое было главным лечением дистонии с 1980-х годов, приводило к хорошему клиническому эффекту. Однако длительное применение ботулинотоксина А ограничено из-за последующей иммунорезистентности к нему и снижению эффекта от лечения [37, 38].

ГСГМ для лечения дистонии показала свою эффективность в улучшении симптомов заболевания. Основные кандидаты для ГСГМ – это пациенты с дистонией, симптомы которой значительно ограничивают нормальную жизнь, несмотря на прием медикаментов. Основные критерии включения в группу лечения ГСГМ: возраст старше 7 лет, первичная дистония, включая генерализованную и сегментарную формы, спастическая кривошея [39]. Мишенью ГСГМ является задне-вентральная латеральная порция GPi [40]. Стимуляция GPi показала свою эффективность при первично-генерализованной дистонии, первично-сегментарной дистонии, цервикальной дистонии,

блефароспазме, синдроме Мержа, тардивной дистонии и некоторых формах вторичной дистонии [41].

Материалы и методы исследований. В Национальном центре нейрохирургии были оперированы 128 пациентов с двигательными расстройствами в период с 2013 по 2015 год. Из них 117 пациентов было оперировано с диагнозом болезнь Паркинсона, 10 дистония, 1 эссенциальный тремор. Мужчин было 57 и 72 женщины. Средний возраст пациента составил 51 год. В 116 случаях целью стимуляции явилось субталамическое ядро (STN), в 12 случаях – бледный шар (GPi) и в 1 случае – вентральный таламус (VIM). 73 оперированных пациента наблюдались более 1 года.

Мы использовали международные критерии отбора пациентов с болезнью Паркинсона на ГСГМ. Их клинический статус оценивался с помощью Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона. Средняя длительность заболевания составила 10 лет. Выраженные моторные флюктуации и дискинезии имели 75% пациентов.

Основным показанием для проведения ГСГМ с целью в бледном шаре была фокальная дистония со спастической кривошеей.

Для имплантации электродов использовалась многоцелевая стереотаксическая рама и арка G-frame (Electa, Sweden) and программное обеспечение SurgiPlan (Elekta, Sweden) [42].

Для имплантации использовалась система для глубокой стимуляции головного мозга Activa PC компании Medtronic (USA, Minneapolis), которая состоит из двух электродов, двух удлинительных кабелей и пульсгенератора.

Абсолютное большинство имплантаций (90%) проводилось с использованием микроэлектрод-записи системой LeadPoint Micro Electrode Recording (MER) производства компании Medtronic (USA, Minneapolis).

Результаты. Значительное улучшение моторных функций (более чем на 50% по Унифицированной рейтинговой шкалы болезни Паркинсона) у пациентов, оперированных по поводу болезни Паркинсона, увеличилось 65% в 2013 и 71% в 2014 до 92% в 2015. Постуральная нестабильность, проблемы с походкой и автономные симптомы регрессировали в меньшей степени. Мы уменьшили дозу допаминергических препаратов на 30-50%, что позволило купировать леводопоиндуцированную дискинезию во всех случаях. У 6 пациентов удалось полностью отказаться от терапии леводопой.

Лечение ГСГМ пациентов с дистонией было значительно эффективно при спастической кривошеей, но менее эффективно у пациентов со вторичной сегментарной и генерализованной дистонией.

Пациент с эссенциальным тремором избавился от тремора, но не полностью.

В 12 случаях наблюдались различные хирургические осложнения у пациентов с имплантированными устройствами. В 1 случае произошло симптомное кровоизлияние по ходу установки электрода, которое привело к гемипарезу. В двух случаях произошло асимптомное кровоизлияние. В 7 случаях произошло инфицирование системы, послужившее причиной полного удаления системы в 4 и частичного в 3 случаях. У двоих пациентов развилась тромбоэмболия легочной артерии, закончившаяся летально у одного пациента. Количество осложнений сокращалось по мере приобретения опыта и разработки протокола диагностики и лечения, основанного на доказательной медицине. Осложнений с устройствами не наблюдались.

Заключение. В Национальном центре нейрохирургии на протяжении 3 лет проводится программа лечения пациентов с двигательными расстройствами методом ГСГМ.

Глубинная стимуляция головного мозга стала важной частью лечения двигательных расстройств, включая болезнь Паркинсона, эссенциальный тремор и дистонию. Для пациентов, у которых симптомы заболевания не поддаются медикаментозной терапии, ГСГМ является методом выбора. У большинства пациентов, получивших ГСГМ в Национальном центре нейрохирургии, значительно купировались основные инвалидизирующие симптомы заболеваний и увеличился уровень качества жизни. Большое значение имеет правильный отбор пациентов, который позволяет добиться лучших результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Cooper, I., 1973. Effect of chronic stimulation of anterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1, -206. doi:10.1016/S0140-6736(73)91338-X

[2] Cooper, I., et al., 1976. Chronic cerebellar stimulation in cerebral palsy. *Neurology* 26, 744–753. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.26.8.744>

- [3] Lipsman, N., et al., 2007. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: The search for a valid target. *Neurosurgery* 61, 1–11. doi: 10.1227/01.neu.0000279719.75403.f7
- [4] Okun, M., Vitek, J., 2004. Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: update and controversies. *Mov. Disord.* 19, 375–389. DOI: 10.1002/mds.20037
- [5] Twelves, D., Perkins, K.S.M., Counsell, C., 2003. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 18, 19–31. DOI: 10.1002/mds.10305
- [6] Schrag, A., Quinn, N., 2000. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain* 123, 2297–2305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.11.2297> 2297-2305
- [7] Alegret, M., et al., 2001. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 58, 1223–1227. doi:10.1001/archneur.58.8.1223.
- [8] Parsons, T., et al., 2006. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 5, 578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- [9] Saint-Cyr, J.A., et al., 2000. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 10), 2091–2108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.10.2091> 2091-2108
- [10] Kumar, R., et al., 2003. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 61, 1601–1604. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000096012.07360.1C>
- [11] Rehn Crona, S., et al., 2003. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov. Disord.* 18, 163–170. DOI: 10.1002/mds.10309
- [12] Obeso, J., et al., 2001. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 956–963. DOI: 10.1056/NEJMoa000827
- [13] Limousin, P., et al., 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105–1111. DOI: 10.1056/NEJM199810153391603
- [14] Hamani, C., et al., 2005. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review the clinical literature. *Neurosurgery* 56, 1313–1321. doi: 10.1227/01.NEU.0000159714.28232.C4
- [15] Krack, P., et al., 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934. DOI: 10.1056/NEJMoa035275
- [16] Kleiner-Fisman, G., et al., 2006. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.* 21, S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962
- [17] Deuschl, G., et al., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908. DOI: 10.1056/NEJMx060054
- [18] Weaver, F., et al., 2009. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301, 63–73. doi:10.1001/jama.2008.929
- [19] Anderson, V.C., et al., 2005. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 62, 554–560. doi:10.1001/archneur.62.4.554.
- [20] Okun, M.S., et al., 2009. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE trial. *Ann. Neurol.* 65, 586–595. DOI: 10.1002/ana.21596
- [21] Lyons, K.E., Pahwa, R., 2004. Deep brain stimulation and essential tremor. *J. Clin. Neurophys.* 21, 2–5. <http://journals.lww.com/clinicalneurophys/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=01000&article=00002&type=abstract>
- [22] Carpenter, M.A., et al., 1998. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 50, 796–798. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.796>
- [23] Hariz, G.M., et al., 2008a. Long-term effect of deep brain stimulation for essential tremor on activities of daily living and health-related quality of life. *Acta Neurol. Scand.* 118, 387–394. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01065.x
- [24] Obwegeser, A.A., et al., 2000. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology* 54, 2342–2344. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.12.2342>
- [25] Ondo, W., et al., 2001. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. *Arch. Neurol.* 58, 218–222. doi:10.1001/archneur.58.2.218.
- [26] Lenz, F.A., et al., 1994. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: tremor-related activity in functionally identified cells. *Brain* 117, 531–543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/117.3.531> 531-543
- [27] Limousin, P., et al., 1999. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 66, 289–296. doi:10.1136/jnnp.66.3.289
- [28] Pahwa, R., et al., 2006. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J. Neurosurg.* 104, 506–512. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.2006.104.4.506>
- [29] Schuurman, P.R., et al., 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N. Engl. J. Med.* 342, 461–468. DOI: 10.1056/NEJM200002173420703
- [30] Hariz, M.I., et al., 1999. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 72, 208–218. DOI:10.1159/000029728
- [31] Schuurman, P., et al., 2008. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. *Mov. Disord.* 23, 1146–1153. DOI: 10.1002/mds.22059
- [32] Berardelli, A., et al., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 121, 1195–1212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/121.7.1195> 1195-1212
- [33] Bressman, S., 2004. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. *Adv. Neurol.* 94, 101–107. doi:10.1001/archneur.61.11.1805-a.
- [34] Nutt, J., et al., 1988. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, MN. *Mov. Disord.* 3, 188–194. DOI: 10.1002/mds.870030302

- [35] Burke, R., et al., 1986. Torsion dystonia: a double blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology* 36, 160–164. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.36.2.160>
- [36] Greene, P., et al., 1988. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. *Adv. Neurol.* 50, 547–556. DOI: 10.1002/mds.870030107
- [37] Jankovic, J., 2006. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol.* 5, 864–872. Kartha, N., 2006. Dystonia. *Clin. Geriatr. Med.* 22, 899–914 vii. doi:10.1016/S1474-4422(06)70574-9
- [38] Meija, N., et al., 2005. Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. *Mov. Disord.* 20, 592–597. DOI: 10.1002/mds.20376
- [39] Kupsch, A., et al., 2006. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. *N. Engl. J. Med.* 355, 1978–1990. DOI: 10.1056/NEJMoa063618
- [40] Vidailhet, M., et al., 2005. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. *N. Engl. J. Med.* 352, 459–467. DOI: 10.1056/NEJMoa042187
- [41] Holloway, K., et al., 2006. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. *Neuromodulation* 9, 253–261. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2006.00067.x
- [42] Chingiz Shashkin, Berik Zhetpisbayev, R. Abdulguzhina, Eugeny Zhukov, “Stereotactic biopsy of the brain tumors”, *Journal “Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan” №4 (33), 2013. P. 23-25.*

REFERENCES

- [1] Cooper, I., 1973. Effect of chronic stimulation of anterior cerebellum on neurological disease. *Lancet* 1, -206. doi:10.1016/S0140-6736(73)91338-X
- [2] Cooper, I., et al., 1976. Chronic cerebellar stimulation in cerebral palsy. *Neurology* 26, 744–753. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.26.8.744>
- [3] Lipsman, N., et al., 2007. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive compulsive disorder: The search for a valid target. *Neurosurgery* 61, 1–11. doi: 10.1227/01.neu.0000279719.75403.f7
- [4] Okun, M., Vitek, J., 2004. Lesion therapy for Parkinson's disease and other movement disorders: update and controversies. *Mov. Disord.* 19, 375–389. DOI: 10.1002/mds.20037
- [5] Twelves, D., Perkins, K.S.M., Counsell, C., 2003. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 18, 19–31. DOI: 10.1002/mds.10305
- [6] Schrag, A., Quinn, N., 2000. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community-based study. *Brain* 123, 2297–2305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.11.2297> 2297-2305
- [7] Alegret, M., et al., 2001. Effects of bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 58, 1223–1227. doi:10.1001/archneur.58.8.1223.
- [8] Parsons, T., et al., 2006. Cognitive sequelae of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 5, 578–588. doi:10.1016/S1474-4422(06)70475-6
- [9] Saint-Cyr, J.A., et al., 2000. Neuropsychological consequences of chronic bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Brain* 123 (Pt 10), 2091–2108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/123.10.2091> 2091-2108
- [10] Kumar, R., et al., 2003. Long-term follow-up of thalamic deep brain stimulation for essential and parkinsonian tremor. *Neurology* 61, 1601–1604. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000096012.07360.1C>
- [11] Rehn Crona, S., et al., 2003. Long-term efficacy of thalamic deep brain stimulation for tremor: double-blind assessments. *Mov. Disord.* 18, 163–170. DOI: 10.1002/mds.10309
- [12] Obeso, J., et al., 2001. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 345, 956–963. DOI: 10.1056/NEJMoa000827
- [13] Limousin, P., et al., 1998. Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105–1111. DOI: 10.1056/NEJM199810153391603
- [14] Hamani, C., et al., 2005. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review the clinical literature. *Neurosurgery* 56, 1313–1321. doi: 10.1227/01.NEU.0000159714.28232.C4
- [15] Krack, P., et al., 2003. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925–1934. DOI: 10.1056/NEJMoa035275
- [16] Kleiner-Fisman, G., et al., 2006. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov. Disord.* 21, S290–S304. DOI: 10.1002/mds.20962
- [17] Deuschl, G., et al., 2006. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 355, 896–908. DOI: 10.1056/NEJMx060054
- [18] Weaver, F., et al., 2009. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 301, 63–73. doi:10.1001/jama.2008.929
- [19] Anderson, V.C., et al., 2005. Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 62, 554–560. doi:10.1001/archneur.62.4.554.
- [20] Okun, M.S., et al., 2009. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: The COMPARE trial. *Ann. Neurol.* 65, 586–595. DOI: 10.1002/ana.21596
- [21] Lyons, K.E., Pahwa, R., 2004. Deep brain stimulation and essential tremor. *J. Clin. Neurophys.* 21, 2–5. <http://journals.lww.com/clinicalneurophys/pages/articleviewer.aspx?year=2004&issue=01000&article=00002&type=abstract>
- [22] Carpenter, M.A., et al., 1998. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 50, 796–798. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.796>
- [23] Hariz, G.M., et al., 2008a. Long-term effect of deep brain stimulation for essential tremor on activities of daily living and health-related quality of life. *Acta Neurol. Scand.* 118, 387–394. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01065.x
- [24] Obwegeser, A.A., et al., 2000. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients. *Neurology* 54, 2342–2344. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.54.12.2342>

- [25] Ondo, W., et al., 2001. Thalamic deep brain stimulation: comparison between unilateral and bilateral placement. Arch. Neurol. 58, 218–222. doi:10.1001/archneur.58.2.218.
- [26] Lenz, F.A., et al., 1994. Single-unit analysis of the human ventral thalamic nuclear group: tremor-related activity in functionally identified cells. Brain 117, 531–543. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/117.3.531> 531-543
- [27] Limousin, P., et al., 1999. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 66, 289–296. doi:10.1136/jnnp.66.3.289
- [28] Pahwa, R., et al., 2006. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J. Neurosurg. 104, 506–512. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/jns.2006.104.4.506>
- [29] Schuurman, P.R., et al., 2000. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. N. Engl. J. Med. 342, 461–468. DOI: 10.1056/NEJM200002173420703
- [30] Hariz, M.I., et al., 1999. Tolerance and tremor rebound following long-term chronic thalamic stimulation for Parkinsonian and essential tremor. Stereotact. Funct. Neurosurg. 72, 208–218. DOI:10.1159/000029728
- [31] Schuurman, P., et al., 2008. Long-term follow-up of thalamic stimulation versus thalamotomy for tremor suppression. Mov. Disord. 23, 1146–1153. DOI: 10.1002/mds.22059
- [32] Berardelli, A., et al., 1998. The pathophysiology of primary dystonia. Brain 121, 1195–1212. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/121.7.1195> 1195-1212
- [33] Bressman, S., 2004. Dystonia genotypes, phenotypes and classification. Adv. Neurol. 94, 101–107. doi:10.1001/archneur.61.11.1805-a.
- [34] Nutt, J., et al., 1988. Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, MN. Mov. Disord. 3, 188–194. DOI: 10.1002/mds.870030302
- [35] Burke, R., et al., 1986. Torsion dystonia: a double blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. Neurology 36, 160–164. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.36.2.160>
- [36] Greene, P., et al., 1988. Experience with high dosages of anticholinergic and other drugs in the treatment of torsion dystonia. Adv. Neurol. 50, 547–556. DOI: 10.1002/mds.870030107
- [37] Jankovic, J., 2006. Treatment of dystonia. Lancet Neurol. 5, 864–872. Kartha, N., 2006. Dystonia. Clin. Geriatr. Med. 22, 899–914 vii. doi:10.1016/S1474-4422(06)70574-9
- [38] Meija, N., et al., 2005. Long-term botulinum toxin efficacy, safety and immunogenicity. Mov. Disord. 20, 592–597. DOI: 10.1002/mds.20376
- [39] Kupsch, A., et al., 2006. Pallidal deep-brain stimulation in primary generalized or segmental dystonia. N. Engl. J. Med. 355, 1978–1990. DOI: 10.1056/NEJMoa063618
- [40] Vidailhet, M., et al., 2005. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N. Engl. J. Med. 352, 459–467. DOI: 10.1056/NEJMoa042187
- [41] Holloway, K., et al., 2006. Deep brain stimulation for dystonia: a meta-analysis. Neuromodulation 9, 253–261. DOI: 10.1111/j.1525-1403.2006.00067.x
- [42] Chingiz Shashkin, Berik Zhetpishbayev, R. Abdulguzhina, Eugeny Zhukov, “Stereotactic biopsy of the brain tumors”, Journal “Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan” №4 (33), 2013. P. 23-25.

**С. К. Акшулаков, Ч. С. Шашкин, Е. Т. Махамбетов,
Б. Д. Джамантаева, В. К. Ахметжанов, А. С. Шпеков**

«Ұлттық нейрохирургия орталығы»АҚ, Астана, Қазақстан

ҚОЗҒАЛЫС БҰЗЫЛЫСТАРЫН ЕМДЕУДЕ МИДЫ ТЕРЕҢ СТИМУЛЯЦИЯЛАУ

Аннотация. Миды терең стимуляциялау (МТС) тереңде орналасқан ядроларды электр арқылы стимуляциялаудан тұрады. Электродтар қажетті нысанаға ендіріледі, алайда стимуляциялау параметрлері оң әсерлерді арттыру мен жанама әсерлерді азайту үшін өзгертілуі мүмкін. МТС әдісі көбіне Паркинсон ауруы, эссенциалды тремор және дистонияны емдеуде қолданылады. Паркинсон ауруы кезіндегі діріл мен сіреспе әсіресе субталамус ядросын стимуляциялау кезінде емдеуге келеді. Таламустың вендральды ядросын стимуляциялау эссенциалды треморды емдеудің айтарлықтай тиімді әдісі. Бозғылт шарды стимуляциялау өзінің тиімділігін жайылып кеткен бастапқы дистония, бастапқы-сегментарлық дистония, цервикальды дистония, блефароспазма, Мерж синдромы, тардивті дистониялар және екіншілікті дистонияның бірқатар формалары кезінде көрсетті.

Ұлттық нейрохирургия орталығында 2013–2015 жылдар аралығында қозғалыс бұзылыстары бар 128 пациентке операция жасалды. Оның ішінде 10 пациент Паркинсон ауруы, 10-ы дистония, 1-уі эссенциалды тремор диагнозымен операцияға алынды. Еркектер саны 57, әйелдер 72. Пациенттердің орта жасы 51 жасты құрады. Паркинсон ауруы бойынша операция жасалған пациенттердің қимыл – қозғалыс функцияларының айтарлықтай жақсаруы 2013 жылы 65%, 2014 жылы 71%, 2015 жылы 92% дейін артты.

Дистониясы бар пациенттерді МТС емдеу спазмдық қисықмойында айтарлықтай тиімдірек болды, алайда екіншілікті сегментарлық және жайылып кеткен дистонияда тиімділігі айтарлықтай аз болды.

Ұлттық нейрохирургия орталығында 3 жыл бойы МТС әдісімен қозғалыс бұзылыстары бар пациенттерді емдеу бағдарламасы жүргізіліп келеді.

Түйін сөздер: миды терең стимуляциялау, Паркинсон ауруы, дистония тремор, хирургиялық емдеу.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 67 – 72

A. K. Kurbaniyazov

International Kazakh-Turkish University named H. A. Yasavi, Turkestan, Kazakhstan.

E-mail: abilgazi@mail.ru

**PROCESSES OF MODERN HALOGENESIS
AND GEOMORPHOLOGY ARAL SEA THE XXI CENTURY**

Abstract. This article discusses the latest geological processes of the Western Aral Sea, seen from the reduction of the Aral sea level. It is now established that due to the increased salinity (80–90 g/l) Aral Sea turns into halmeic pool. There is accumulation of gypsum in the future by increasing the salinity meree will precipitate readily soluble salt (mirabilite, Astrakhan, halite and others.). As a result of the Alpine tectonic movements (possibly later) it was formed by the shaft of the Archangel (Malvinas Lazarev, Renaissance). The sea was divided into two parts – the western and the eastern deep water filled redeposited material shallow.

Keywords: geology, the Aral Sea, sand and gravel material, a conglomerate, abrasion, marl.

УДК 550.84

А. К. Курбаниязов

Международный казахско-турецкий университет им. Х. А. Ясави, Туркестан, Казахстан

**ПРОЦЕССЫ СОВРЕМЕННОГО ГАЛОГЕНЕЗА
И ГЕОМОРФОЛОГИИ АРАЛЬСКОГО МОРЯ XXI ВЕКА**

Аннотация. Рассмотрены новейшие геологические процессы Западного Арала, замеченные с понижением уровня Аральского моря. В настоящее время установлено, что в связи с увеличением солености (80–90 г/л) Аральское море превращается в солеродный бассейн. Происходит накопление гипса, в дальнейшем по мере увеличения солености будут осажаться легкорастворимые соли (мирабилит, астраханит, галит и др.). В результате альпийских тектонических движений (возможно более поздних) был сформирован вал Архангельского (о-ва Лазарева, Возрождения). Море разделилось на две части – западную глубоководную и восточную, заполненную переотложенным материалом, мелководную.

Ключевые слова: геология, Аральское море, песчано-галечный материал, конгломерат, абразия, мергеля.

Аридно-столовый ландшафт Приаралья приурочен к восточной части Устюрта. В строении этого района участвуют меловые и третичные отложения известняково-мергелистого состава. Рельеф плато Устюрт равнинный, абсолютные высоты 200–250 м, местами рельеф его осложняется слабо выраженными грядами и западинами. Ограничивая Арал, Устюрт образует ровную слабо-изрезанную, абразионную береговую линию. Морфологический облик района обуславливается, главным образом, участками коренных берегов, обычно слегка выпуклыми в плане. Последним свойственны клифы высотой в несколько десятков метров. Различие в высотах объясняется оползнями. Образовавшиеся на береговом склоне оползневые террасы придают ему характер своеобразной лестницы. У подножия клифа этого берега, как правило, располагается узкий песчано-галечный пляж. В ряде случаев абразионные участки, где нет оползней, имеют аридно-денудационный облик (значительное овражно-балочное расчленение, следы выветривания и завал обломочного материала).

Участки ровного коренного берега с клифом типично абразионного вида здесь редки. Местами на коренных берегах, особенно на вогнутых участках, сохранились останцы морской древнеаральской террасы четвертичного возраста. Сложены террасы песчано-галечным материалом. В строении структур принимают участие известняково-мергелистые и песчано-глинистые отложения мелового и, главным образом, третичного возраста. Четвертичные осадки представлены здесь слабо. В береговой зоне эти осадки выражены верхнечетвертичными отложениями (преимущественно глинистые мелкозернистые пески с раковинами *Cardium edule* и часто прослоем гальки) или современными песками и гальками морского происхождения.

Экспедиционные исследования проводились между мысами Улькентумсык и Дуана. Самая глубокая часть подводного желоба Западного Приаралья в пределах района располагается между мысом Дуана и урочищем Кассарма и на сегодняшний день имеет глубину около 30 м. Аральское море переживает регрессивную стадию своего развития. Уровень моря, начиная с 1965 года, понизился почти на 35 метра. Острова Лазарева, Возрождения, Барса – Кельмес и Кокарал соединились с сушей, стали полуостровами. Все южные и восточные заливы, кроме северного залива Чернышева, высохли. Большое море разделилось по валу Архангельского на две части: Западную и Восточную, которые соединяются узким проливом. Берега Аральского моря в современной стадии развития характеризуются выровненным контуром, в отличие от берегов, существовавших до начала регрессии моря. Южный и восточный берега частично представлены аккумулятивными и дельтовыми отложениями. Поскольку в Большое море из Амударьи почти не поступает вода, дельтовые берега можно считать отмершими. Западный, северо-западный берега – абразионные, абразионно-оползневые и абразионно-аккумулятивные, в настоящее время также относятся к отмершим. В настоящее время в результате понижения уровня моря на 30 м береговая линия переместилась более, чем на 1–2 км вглубь моря. На некоторых участках коренные породы (палеоген-неогеновые глины) подходят вплотную к береговой линии и подводно-береговой склон, сложенный ими (мыс Кеинчияк, Джидали-булак и др.), перемывается, и происходит их переотложение при нагонно-сгонных явлениях. Под воздействием последних у береговой линии происходит дифференциация осадков, как по гранулометрическому, так и по минералогическому составу. В настоящее время в связи с увеличением солености (80–90 г/л) Аральское море превращается в солеродный бассейн. Происходит накопление гипса, в дальнейшем по мере увеличения солености будут осаждаться легкорастворимые соли (мирабилит, астраханит, галит и др.).

Установлено несогласное залегание конгломератов (N–Q) возраста на глинисто-алевритовые отложения палеогена. Абсолютная отметка обнажения ≈ 140 м, координаты точки наблюдения (т.н.) 1 – сев. ш.: $45^{\circ}06,786'$; вост. долг.: $58^{\circ}19,877'$ (определение проведено докт. физ.-мат. н. Амбросимовым А.К., Институт океанологии РАН) (т.н. 1, рисунок 1).

Конгломераты сложены крупно (плоские глыбы мощностью до 10–15 м, длиной до 1,2 м), средне и мелкообломочный материалом, представленным: песчаниками, мергелями, глинами алевритистыми, гипсами (редкие обломки до 10 см длиной). Обломки остроугольные, без следов переотложения. Цемент конгломератов глинисто-мергелистый, цвет (на пологих обнажениях) – светлый, белый, за счет преобладания в составе цемента белых мергелей. Мощность конгломератов 0,8–2,8 м; азимут падения 140° , угол – 25 – 28° . Выход конгломератов прослеживается на расстоянии около 50 м. В С-С-В направлении, по простиранию от выхода конгломератов в т.н. 1, на расстоянии около 80 м, на вертикально обнаженной стенке (останец выхода палеогеновых отложений) обнажается блок пород в виде нашлапки размером $1,5 \times 1,5$ м, также сложенный конгломератами (т.н.2). Породы, подобно конгломератам, обнажающимся в т.н. 1, но только более мелкообломочные, а цвет их зеленовато-серый.

Останец сложен (снизу-вверх):

1) пестроцветными глинисто-алевритистыми глинами с субгоризонтальной слоистостью, аналогичными обнажающимся в т.н. 1. Мощность выхода глин 1,2 м.

2) песчаниками мелкозернистыми, горизонтально слоистыми, бледно, светло-коричневыми, крепкими, мощностью около 3,5–4 м. Азимут падения пород 100° , $\angle 15^{\circ}$. Характерной особенностью песчаников является наличие на вертикально обнаженной стенке их выхода, обращенного в восточном направлении в сторону моря, неясно выраженных впадин, углубляющихся в породе на глубину 10–15 см. Форма впадин, их заглубленность, характерны для обнажений клифа –



Рисунок 1 – Несогласное залегание конгломератов

прибрежного уступа, морского или океанского происхождения. (К одной из этих впадин и прикреплен выход нашлапки конгломератов).

3) глинами пестроцветными алевритистыми, мощностью до 0,5 м.

4) гравелитами, сложенными хорошо окатанной галькой. Мощность гравелитов около 1 м.

Общая высота останца около 6–6,5 м.

Итак, конгломераты, обнажающиеся в т.н. 1 и 2, представляют собой фрагменты единого пласта, прослеженного по простиранию на расстояние около 80 м и мощностью до 2,8 м. По характеру залегания конгломератов в т.н. 2, в виде вертикально залегающей нашлапки, прикрепленной нижней частью к пестроцветным глинисто-алевритистым осадкам, а верхней – к углублениям в песчаниках, форме выхода последних – впадины на вертикально обнаженной поверхности песчаников, можно полагать, что обнажение в т.н. 2, представляет собой фрагмент древнего берегового клифа Приарала. От т.н. 2, вниз по склону обнажаются выходы пестроцветных-темно-зеленых гидрослюдисто-монтмориллонитовых глин палеогенового возраста. Далее они перекрываются сползшими глыбами, плитами песчаников, др. пород, вновь выныривают из под обломков и вновь перекрываются ими.

На отметке около 70 м выход пласта окатанных конгломератов, залегающих без видимых следов размыва на палеогеновых глинах (рисунок 2).

Конгломераты сложены уплощенными – гальками, окатанными глыбами (мощность до 5–10 см, длина до 1 м) известковистых песчаников, песчаников (редко), единичной полуокатанной галькой кварца светло-серого цвета и бурыми включениями оксидов железа. Мощность конгломератов около 0,5–0,8 м. Залегают окатанные конгломераты строго горизонтально и параллельно слоистости зеленых глин палеогена без нарушения их последовательности. В зоне контакта конгломератов и глин прослеживается темная, почти черная корочка вторичных карбонатов, мощностью до 1 см. Размеры выходов кровли пласта конгломератов на дневную поверхность составляют в ширину до 5–6 м. Возраст конгломератов 4–5 тыс. лет (устное высказывание докт. г.-м. н. Б. И. Пинхасова, 12-XI-2003 г). К вопросу о происхождении окатанных конгломератов, обнажающихся в т.н. 3 рисунок 1). Представляется, что окатанные конгломераты (обнажение в т.н. 3, рисунок 1) были образованы в результате морской абразии неокатанных, грубообломочных конгломератов, выход которых был зафиксирован в т.н. 1, 2 (рисунок 1). История их происхождения неразрывно связана с древней (постнеогеновой) историей развития Аральского бассейна.



Рисунок 2 – Пласты окатанные конгломератами

На первом, древнем, этапе дно моря представляло собой полого-круто (до 25°) наклонную, в восточном направлении, поверхность, сложенную песчаниками и др. породами, слагающими нынешнюю поверхность чинка Устюрта. В прибрежной части моря формировались грубообломочные конгломераты, сцементированные глинами, мергелями и др. породами. Одно из таких обнажений показано на рисунке 2. В результате морской абразии глины, мергели и пр. слабо сцементированные породы, подстилающие либо перекрывающие песчаники, разрушались и размывались. Тонкая фракция глин, мергелей и более крупнозернистая часть разрушенных песчаников, переотлагалась, в восточном направлении, в открытую часть моря. Здесь происходила постепенная аккумуляция дисперсных глинисто-карбонатных осадков с примесью более грубозернистого материала (кварца, слюд, др. минералов)- продуктов разрушения песчаников, пр. пород.

В волноприбойной зоне моря и на некотором удалении от нее, вынос глин, мергелей, др. слабо сцементированных пород, подстилающих пласты песчаников, способствовал разламыванию и обрушению последних, хаотичному сползанию, нагромождению и торошению плит, глыб этих пород на дне моря. (В настоящее время пространство, занятое руинами этих глыб, расположено, примерно, между обрывами чинка, но ближе к отметке в 140–150 м (район т.н. 1,2) и, точно, у отметки в 70 м, на глубину в 250–350 м. Область скопления плит, глыб создает обманчивое впечатление формирования их при современных оползневых процессах). Поселившиеся, на этой подводной части моря, камнеточцы-сверлильщики (морские закрепленные организмы), способствовали образованию многочисленных дырок, пустот в тонких плитах песчаников, выступавших на дне моря. (При дальнейших работах следует выявить поля подобных дырчатых песчаников, глубину их продвижения в сторону суши и пр.). В прибрежной части моря в результате морской абразии, грубообломочные конгломераты перетирались, окатывались и постепенно сползали по зеленым глинам палеогена, выстилая, на некоторой глубине, порядка 50–60 м, береговой уступ дна моря. Этим и объясняется налегание плит, глыб, окатанных конгломератов, гальки, без видимых следов размыва, на глины палеогена вблизи отметки 70 м (рисунок 2).

На всем протяжении этого отрезка времени продолжалась аккумуляция терригенных осадков в восточной части моря и ее постепенное заполнение переотложенным материалом. Следует отметить, что в 50 км к югу от мыса Кейинчик в районе мыса Кассарма Д. П. Ишниязовым, А. К. Курбаниязовым и А. А. Колдаевым было отмечено субгоризонтальное налегание окатанных конгло-

мератов на палеогеновые глины. Однако, здесь можно видеть многочисленные просадки в глинах, их дробление на блоки, куски, проникновение в них по трещинам на глубину до 3–4 м, блоков, обломков грубообломочных известковистых песчаников и др. пород, что может свидетельствовать о большей близости этой части дна моря к береговой отметке или о более значительной крутизне берега).

Дальнейшая история развития морского бассейна связана с постепенным вздыманием морского дна. В результате альпийских тектонических движений (возможно более поздних) был сформирован вал Архангельского (о-ва Лазарева, Возрождения). Море разделилось на две части – западную глубоководную и восточную, заполненную переотложенным материалом, мелководную.

С этого времени начинается современная история развития морского бассейна Аральского моря, постепенно сменившаяся его новейшей историей в XXI веке.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Аладин Н.В., Плотников И.С. Высыхание Аральского моря и возможные пути реабилитации и консервации его северной части // Труды Зоологического института РАН. – 1995. – Т. 262. – С. 3.
- [2] Аладин Н.В., Плотников И.С. Современная фауна остаточных водоемов, образовавшихся на месте бывшего Аральского моря // Труды Зоологического института РАН. – 2008. – Т. 312, № 1-2. – С. 145-154.
- [3] Boomer I., Aladin N.V., Plotnikov I.S., Whatley R. 2000. The Palaeolimnology of the Aral Sea: A Review // Quaternary Science Reviews. – 19. – P. 1259-1278.
- [4] Daneliya M., Petryashov V. Redescription of three species and a subspecies of the mysid genus *Paramysis* (Mysida, Mysidae) from the ponto-caspian basin // Crustaceana. – 2011. – 84 (7). – P. 797-829.
- [5] Griffiths H.I., Holmes J.A. Non-marine ostracods and Quaternary palaeoenvironments (pp. 1-188) // Quaternary Research Association. 2000.
- [6] Андреева С.И., Андреев Н.И. Эволюционные преобразования двустворчатых моллюсков Аральского моря в условиях экологического кризиса // Палеонтологический институт РАН. – Изд-во Омского государственного педагогического университета, 2003.
- [7] Плотников И.С. Изменение видового состава фауны свободноживущих Беспозвоночных (Metazoa) Аральского моря // Труды Зоологического института РАН. – Приложение № 3. – 2013. – С. 41-54.
- [8] Plotnikov I.S., Aladin N.V., Keyser D., Ermakhanov Z.K. Transformation of aquatic animal biodiversity in the Aral Sea. It is not dying, but transforming in accordance with water availability and its salinity. In: Towards a Sustainable Society in Central Asia: An Historical Perspective on the Future. – 2012. – P. 1-26.
- [9] Рубанов И.В., Пинхасов Б.И., Курбаниязов А.К., Процессы соленакопления в акватории Аральского моря // В сб. Проблемы освоения пустынь. – 1998. – № 3-4. – С. 31-37.

REFERENCES

- [1] Aladin N.V., Plotnikov I.S. Drying of the Aral Sea and possible ways of rehabilitation and preservation of his northern part // Works of Zoological institute of RAS. 1995. Vol. 262. P. 3.
- [2]. Aladin N.V., Plotnikov I.S. Modern fauna of the residual reservoirs formed on the place of the former Aral Sea // Works of Zoological institute of RAS. 2008. Vol. 312, N 1-2. P. 145-154.
- [3] Boomer I., Aladin N.V., Plotnikov I.S., Whatley R. The Palaeolimnology of the Aral Sea: A Review. Quaternary Science Reviews. 2000. 19. P. 1259-1278.
- [4] Daneliya M., Petryashov V. Redescription of three species and a subspecies of the mysid genus *Paramysis* (Mysida, Mysidae) from the ponto-caspian basin. Crustaceana. 2011. 84 (7). P. 797-829.
- [5] Griffiths H.I., Holmes J.A. Non-marine ostracods and Quaternary palaeoenvironments (pp. 1-188). Quaternary Research Association. 2000.
- [6] Andreyeva S.I., Andreyev N.I. Evolutionary transformations of clams of the Aral Sea in the conditions of ecological crisis // Paleontologic Institute of RAS, Publishing house of the Omsk state pedagogical universitet. 2003.
- [7] Plotnikov I.S. Change of specific structure of fauna of free living Metazoa of the Aral Sea // Works of Zoological institute of RAS. The appendix. 2013. N 3. P. 41-54.
- [8] Plotnikov I.S., Aladin N.V., Keyser D., Ermakhanov Z.K. Transformation of aquatic animal biodiversity in the Aral Sea. It is not dying, but transforming in accordance with water availability and its salinity. In: Towards a Sustainable Society in Central Asia: An Historical Perspective on the Future. 2012. P. 1-26.
- [9] Rubanov I.V., Pinkhasov B.I., Kurbaniyazov A.K. Processes of a solenakopleniye in the water area of the Aral Sea. In сб. Problems of development of deserts. 1998. N 3-4. P. 31-37.

А. К. Курбаниязов

Қ. А. Ясауи атындағы халықаралық қазақ-түрік университеті, Түркістан, Қазақстан

**XXI ҒАСЫРДАҒЫ АРАЛ ТЕҢІЗІНІҢ ГАЛОГЕНЕЗ
ЖӘНЕ ГЕОМОРФОЛОГИЯНЫҢ ҚАЗІРГІ ҮДЕРІСТЕРІ**

Аннотация. Арал Теңізі деңгейінің төмендеуінен Батыс беткейіндегі Аралдың жаңашыл геологиялық үдерістері байқалғандығы жөніндегі мәліметтер келтірілген. Қазіргі уақытта Арал теңізінің тұздылығы жоғарлағандықтан (80–90 г/л) ол тұзды су алабына айналғандығы байқалынып отыр. Бұл жерде гипстің жинақталуы, тұздылықтың ұлғаюынан жеңіл еритін тұздардың шөгуі (мирабилит, астраханит, галит және т.б.) орын алуда. Альпілық тектоникалық қозғалыстардың нәтижесінде (соңғы уақыттағы) Архангельск шұңқыры (Лазарев аралы, Возрождение) түзілген. Теңіз екі бөлікке бөлінген – батыстағы терең сулы және шығыстағы шөгінділерден тұратын таязды сулы.

Түйін сөздер: геология, Арал теңізі, құмды-галенді материал, конгломерат, абразия, мергелия.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 73 – 76

**Z. K. Ismailov, V. L. Bismilda, B. T. Toksanbaeva, E. A. Berikova,
L. T. Chingissova, A. Sh. Auesov, A. B. Koptleuova, K. M. Soumessinova**

National Center for Tuberculosis Problems, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: bekrat.2405@mail.ru, venerabismilda@mail.ru

MYCOBACTERIOSES: STUDY OF DRUG RESISTANCE OF NON-TUBERCULOSIS MYCOBACTERIA TO ANTI-TB DRUGS

Abstract. Non-tuberculosis mycobacteria are widely prevalent in the environment (water, ground, etc.) as saprophytes, but in certain cases they can be agents of serious diseases with heavy course. i.e. mycobacterioses. Differentiation the mycobacteriosis and pulmonary tuberculosis is rather difficult because both diseases have similar clinical and roentgenological manifestations and presence in the sputa acid fast bacteria. Identification of cultures obtained from patients by method GenoType®Mycobacterium CM/AS was conducted, and 68 non-tuberculosis mycobacteria out of 412 cultures investigated. In 58 cases out of them there were isolate the slowly growing non-tuberculosis mycobacteria (*M.celatum* – 54, *M.avium* – 2, *M.malmoense* – 1, *M.lentiflavum* – 1). In 82.3% (56 patients) cases drug sensitivity to anti-TB drugs of the 1st line was preserved, in 18.6% (12 patients) cases drug resistance observed. Out of 12 resistant cultures in 13.2% (9 patients) cases there was multiple drug resistance (to isoniazid, rifampicine, streptomycin, ethambutol), 2.9% (2 patients) cases had the extensive drug resistance (to amikacin, capreomycin, ofloxacin and ethionamid).

Keywords: mycobacteriosis, non-tuberculosis mycobacteria, diagnostics, drug resistance.

УДК 616.98: 615.33: 579.252.55

**Ж. К. Исмаилов, В. Л. Бисмилда, Б. Т. Токсанбаева, Э. А. Берикова,
Л. Т. Чингисова, А. Ш. Ауэзов, А. Б. Коптлеуова, К. М. Сумесинова**

Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы, Казахстан

МИКОБАКТЕРИОЗЫ: ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫХ МИКОБАКТЕРИЙ К ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Аннотация. Нетуберкулезные микобактерии широко распространены в окружающей среде (вода, почва и др.) как сапрофиты и в некоторых случаях могут вызывать тяжело протекающие заболевания – микобактериозы. Дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких бывает весьма сложно, поскольку оба заболевания имеют сходные клинико-рентгенологические проявления и обнаружение в мокроте кислотоустойчивых бактерий. Проведена идентификация культур пациентов методом генотипирования GenoType®MycobacteriumCM/AS, выделено 68 нетуберкулезных микобактерий из 412 исследованных культур. Из них в 58 случаях выделены медленно растущие нетуберкулезные микобактерии (*M.celatum* - 54, *M. avium* - 2, *M. malmoense* 1, *M.lentiflavum*-1). В 82,3% (56 пациентов) случаях сохранена лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам первого ряда, в 18,6% (12 пациентов) – наблюдалась лекарственная устойчивость. Из 12 устойчивых культур в 13,2% (9 пациентов) случаях наблюдалась множественная лекарственная устойчивость (к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу), в том числе в 2,9% (2 пациента) случаев имели широкую лекарственную устойчивость (к амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду).

Ключевые слова: микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, диагностика, лекарственная устойчивость.

Первоначальное упоминание о заболеваниях, вызванных нетуберкулезными микобактериями (НТМБ) встречается в первой половине XX века. НТМ считались практически непатогенными для человека, и до 50-х годов прошлого века в мировой печати встречались только единичные описания случаев заболеваний, вызванных этими микроорганизмами [1, 2]. Этиологическим фактором микобактериозов являются нетуберкулезные микобактерии. С тех пор ситуация изменилась в сторону незначительного роста числа представителей рода *Mycobacterium*, а, следовательно, и появления больных с микобактериозами. НТМ широко распространены в окружающей среде как сапрофиты, однако в некоторых случаях они могут быть этиологическими факторами тяжелой (вплоть до смертельной) патологии [3-6]. В отличие от микобактерий туберкулеза, которые являются облигатными патогенами, НТМ-сапрофиты, обычные обитатели различных сред, таких как вода, почва и т.д. Однако эти микроорганизмы обладают потенциальной патогенностью и могут вызвать патологические процессы в организме человека.

Антибиотики, подавляя жизнедеятельность возбудителя заболевания, в процессе лечения не щадят лекарственночувствительных представителей нормальной микрофлоры организма человека. Выжившие или попавшие извне лекарственно-устойчивые микроорганизмы оказываются в благоприятных условиях и могут вызвать развитие заболевания. В частности, такими микроорганизмами являются НТМ, характеризующиеся широким спектром лекарственной устойчивости [7].

На современном этапе фтизиатрическая служба стала все чаще сталкиваться с патологией, вызванной нетуберкулезными микобактериями. Так, в России по сравнению с другими странами чаще встречаются микобактериозы легких. При этом клинические и рентгенологические изменения в легких сходны с таковыми при туберкулезе. К сожалению, нет какого-либо одного клинического признака, характерного для этого заболевания. Симптомы обычно не отличаются от таковых при туберкулезе. Они разнообразны и неспецифичны: хронический продуктивный кашель с небольшим количеством мокроты преимущественно слизистого характера, кровохарканье, незначительная одышка, недомогание, слабость, лихорадка, снижение массы тела, потеря аппетита, ночные поты [5, 8].

По классификации, предложенной в 1959 г. E. Runyon, выделяются 4 группы микобактерий в соответствии с их скоростью роста и способностью образовывать желтый или оранжевый пигмент колоний: 1) фотохромогенные (образующие каротиноидные пигменты на свету), 2) скотохромогенные (формирующие каротиноидные пигменты в темноте), 3) нефотохромогенные, (не образующие пигмента), 4) быстрорастущие, кислотоустойчивые сапрофиты [9].

В настоящее время исследуются различные аспекты проблемы развития микобактериозов, вызванных НТМ, в частности, очень важным вопросом является изучение устойчивости НТМ к противотуберкулезным препаратам (ПТП). По литературным данным, НТМ часто обладают природной устойчивостью к ПТП. На самом деле это может быть устойчивость, связанная с применением соответствующих химиопрепаратов при другой патологии. Следует иметь в виду, что для лечения микобактериозов применяются не только препараты, которые используются при туберкулезе, поэтому об устойчивости к ним микобактерий известно мало [10-12]. Для определения устойчивости НТМ к химиопрепаратам применяют в основном те же методы определения ТЛЧ и среды, что и для микобактерий туберкулеза.

Материалы и методы. В Национальной референс-лаборатории Национального центра проблем туберкулеза изучена устойчивость микобактерий к ПТП 1 ряда (стрептомицину, изониазиду, рифампицину и этамбутолу) и 2 ряда (офлоксацину, амикацину, капреомицину, этионамиду) на плотной среде Левенштейна-Йенсена методом пропорций и на жидкой среде на автоматизированном микробиологическом анализаторе ВАСТЕС MGIT-960. Для изучения взяты культуры микобактерий, выделенных из различного патологического материала (мокроты, бронхиальных смывов, гноя и др.).

Результаты. Всего изучено 412 пациентов за 3 года (2013-2015 гг.). Из них методом генотипирования GenoType® *Mycobacterium* CM/ASv 83,5% (344 пациентов) случаях выделен *Mycobacterium* complex, что подтверждает наличие туберкулезного процесса, а в 16,5% (68 пациентов) идентифицированы НТМ: из них *M. celatum* - 13,1% (54 чел.), *M. gordona* - 1,7% (7 чел.), *M. avium* - 0,5% (2 чел.), единичные случаи *M. malmoense*, *M. fortuitum*, *M. lentiflavum*, *M. abscessus*, *M. phlei* - 0,2% (по 1 чел.).

Из 54 культур *M.celatum* (медленнорастущие НТМ) в 83,3% (45 случаев) наблюдается чувствительность к основным ПТП (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу), в 14,8% (8 сл) - устойчивость к HRSE, в 1,8% (1 сл) устойчивость к HS.

Из 7 культур *M.gordone* (скотохромогенные) в 85,7% (5 случаев) наблюдается чувствительность к основным ПТП (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу), в 14,2% (1 сл) - устойчивость к HRSE, в 14,2% (1 сл) устойчивость к S.

Из 2 культур *M.avium* 1 культура была чувствительна к ПТП, 1 культура устойчива к изониазиду. Остальные НТМБ (медленнорастущие и быстрорастущие): *M.malmoense*, *M.fortuitum*, *M.lentiflavum*, *M.abscessus*, *M.phlei* были чувствительны к основным ПТП 1 ряда.

Также была изучена устойчивость НТМ к ПТП 2 ряда: амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду. Большая часть выделенных НТМ у 96,2% (66 пациентов) была чувствительна к ПТП 2 ряда, и только в 2,9% (2 пациента) представителя медленнорастущих НТМ *M.celatum* была одновременная устойчивость к амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду.

Выводы:

1. Диагностика микобактериозов постоянно сталкивается с определенными трудностями, так как НТМ вызывают у человека заболевания, сходные с туберкулезом и требуют дополнительной идентификации выделенных микобактерий молекулярно-генетическими тестами.

2. Из 412 культур, исследованных методом генотипирования GenoType® *Mycobacterium* CM/AS, в 83,5% случаях выделен *Mycobacterium* compl., в 16,5% - НТМ.

3. В большинстве случаев НТМ (от 83,3% до 96,2%) чувствительны к ПТП 1 и 2 ряда соответственно.

4. Среди медленнорастущих НТМ *M.celatum* в 14,8% случаев установлена одновременная устойчивость ко всем четырем основным ПТП 1 ряда (изониазиду, рифампицину, стрептомицину и этамбутолу) и в 1,8% случаев к изониазиду и стрептомицину. Также в 2,9% (2 пациента) с НТМ *M.celatum* была одновременная устойчивость к препаратам второго ряда: амикацину, капреомицину, офлоксацину и этионамиду.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Ellis S.M., Hansell D.M. Imaging of nontuberculosis (atypical) mycobacterial pulmonary infection // *Clin. Radiol.* – 2002. – № 57. – P. 661-669.

[2] O'Brien D.P., Currie B.J., Krause V.L. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – № 31. – P. 985-967.

[3] Литвинов В.И., Макарова М.В., Краснова М.А. Нетуберкулезные микобактерии. – М.: МНПЦБТ, 2008. – 256 с.

[4] Макарова М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 49 с.

[5] Оттен Т.Ф., Васильев А.В. Микобактериоз. – СПб.: Медицинская пресса, 2005. – 49 с.

[6] Marras T.K., Wallace R.J.Jr., Koth L.L. et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to *Mycobacterium avium* in household water // *Chest.* – 2005. – P. 664-671.

[7] Зыков М.П., Ильина Т.Б. Потенциально-патогенные микобактерии и лабораторная диагностика микобактериозов. – М., 1978. – 175 с.

[8] Brown-Elliott B.A., Wallace R.J.Jr. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In Mandell G.L., Bennett J.E. Dolin R. eds. Principles and practice of infection disease // Philadelphia PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004. – P. 2909-2916.

[9] Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2010. – N 14. – P. 665-671.

[10] Макаревич Н.М. Чувствительность атипичных микобактерий к различным противотуберкулезным препаратам // Сб. научн. тр. – 1976. – Т. 20. – С. 148-150.

[11] Griffith D. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – N 20. – P. 198-203.

[12] Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories / In Gangadharam P.R. Jenkins P.A. Mycobacteria. // Vol. I. Basic Aspects. – New York: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing). 1998. – P. 308-350.

REFERENCES

[1] Ellis S.M., Hansell D.M. Imaging of nontuberculosis (atypical) mycobacterial pulmonary infection, *Clin.Radiol*, **2002**, 57,661-669 (in Eng.).

[2] O'Brien D.P., Currie B.J., Krause V.L. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin.Infect.Dis.*,**2000**, 31, 985-967(in Eng.).

[3] Litvinov V.I., Makarova M.V., Krasnova M.A. Nontuberculous mycobacterial. M.:MNPCTB, **2008**, 256p (inRuss.).

- [4] Makarova M.V. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria TB patients institutions: Author. dis. kand. med. nauk. M., **2010**, 49 p. (in Russ.).
- [5] Otten T.F., Vasilev A.V. Mycobacterioses. SPb. Medical press, **2005**, 9 p. (in Russ.).
- [6] Marras T.K., Wallace R. J. Jr., Koth L.L. et al. Hypersensitivity pneumonitis reaction to Mycobacterium avium in household water. *Chest*, **2005**, 664-671 (in Eng.).
- [7] Zikov M.P., Ilna T.B. Potentially pathogenic mycobacteria and laboratory diagnosis of mycobacteriosis. M., **1978**. 175 p (in Russ.).
- [8] Brown-Elliot B.A., Wallace R. J. Jr. Infections caused by nontuberculous mycobacteria. In Mandell G.L., Bennett J.E. Dolin R. eds. Principles and practice of infection disease. Philadelphia, PA: Elsevir Churchill Livingstone, **2004**, 2909-2916 (in Eng.).
- [9] Daley C.L., Griffith D.E. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2010**, 14, 6, 665-671 (in Eng.).
- [10] Makarevich N.M. Sensitivity to various atypical mycobacteria TB drugs // Coll. Scien. tr., **1976**, 20, 148-150 (in Russ.).
- [11] Griffith D. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, **2007**, 20, 198-203 (in Eng.).
- [12] Heifets L., Jenkins P. Speciation of micobacteria in clinical laboratories, In Gangadharam P.R. Jenkins P.A. Mycobacteria. Vol.I. *Basic Aspects. New York: Chapman a Hall (Inf. Thompson Publishing)*, **1998**, 308-350 (in Eng.).

**Ж. К. Исмилов, В. Л. Бісмілда, Б. Т. Токсанбаева, Э. А. Берикова,
Л. Т. Чингисова, А. Ш. Ауэзов, А. Б. Коптлеуова, К. М. Сумесинова**

Туберкулез проблемалары ұлттық орталығы, Алматы, Қазақстан

МИКОБАКТЕРИОЗДАР: ТУБЕРКУЛЕЗ ЕМЕС МИКОБАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ДӘРІЛЕРГЕ ТҰРАҚТЫЛЫҒЫН ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Туберкулез емес микобактериялар қоршаған ортада (су, топырақ) сапрофиттер ретінде кеңінен тараған. Кейде олар ауыр ағыммен өтетін микобактериоз ауруын тудыруы мүмкін. Микобактериоз бен өкпе туберкулезін ажырату қиынға соғады, себебі екеуінің клинико-рентгенологиялық көріністері бірдей және қақырықта қышқылға тұрақты бактериялар табылады. GenoType®Mycobacterium CM/AS генотиптеу әдісімен талдау арқылы науқастардың қақырығынан өсіп шыққан 412 дақылдан 68 туберкулез емес микобактери бөліп алынды. Олардың ішінде 58 жағдайда жай өсетін туберкулез емес микобактерилер (*M. celatum* - 54, *M. avium* - 2, *M. malmoense* 1, *M. lentiflavum*-1) бөлініп алынды. 82,3% (56 науқас) жағдайда бірінші қатардағы туберкулезге қарсы препараттарға дәрілік төзімділік сақталған, ал 18,6% (12 науқас) – дәрілік төзімділік сақталмаған. 12 дәріге тұрақты дақылдардың 13,2% (9 науқас) жағдайда көп дәріге тұрақтылық (изониазидке, рифампицинге, стрептомицинге, этамбутолға), соның ішінде 2,9% (2 науқас) жағдайда дәрілерге кеңінен тараған тұрақтылық (амикацинге, капреомицинге, офлоксацинге, этионамидке) байқалған.

Түйін сөздер: микобактериоз, туберкулёз емес микобактериялар, диагностика, дәрілерге тұрақтылығы.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 77 – 84

**S. K. Akshulakov, N. A. Ryskeldiyev, A. Zh. Doskaliyev,
R. Zh. Auezova, D. K. Teltayev, Kh. A. Mustafin, M. A. Tleubergenov,
A. Ye. Moldabekov, N. A. Sygai, K. K. Akhmetov, N. S. Mustafina**

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, nurzhan.ryskeldiev@nmh.kz, aidos.doskaliyev@nmh.kz,
raushan.auezova@nmh.kz, daniyar.teltaev@nmh.kz, halit.mustafin@nmh.kz, muratbek.tleubergenov@nmh.kz,
aidos.moldabekov@nmh.kz, nurzat.sygay@nmh.kz, kanat.ahmetov@nmh.kz, nazerke.mustafina@nmh.kz

FLUORESCENCE-GUIDED SURGICAL TREATMENT METHOD FOR THE REMOVAL OF HIGH GRADE GLIAL TUMORS

Abstract. Modern achievements in neurosurgery and chemoradiotherapy for the past 10 years have significantly improved the understanding of the biology and genetics of tumors; however, the prognosis for patients with cancerous gliomas remains unfavourable. According to the data of previous studies, it was revealed that total removal of tumors was only achieved in less than 20-30% of patients. The fluorescence of tumor tissue increases the quality of visualization during surgery using modified microscope. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is a drug that leads to accumulation of fluorescent protoporphyrins in cancerous glial cells. The first intraoperative fluorescent navigation in Kazakhstan was used in the Department of Pathology of the central nervous system (PCNS) of National Center of Neurosurgery (NCN). In this article we present the results of 9 treated cases.

Materials and methods. In cases with suspected cancerous glioma, the removal of tumors with fluorescence was performed by microsurgical method. Patients received 5-ALA (Gliolan) two hours before surgery. All patients had a postoperative computer tomography or cerebral magnetic resonance imaging scan within 72 hours to evaluate residual tumor volume.

Results. 9 patients with cancerous gliomas underwent microsurgical removal of tumors with fluorescence. Maximum and total resection was achieved in 7 cases (77.8%), subtotal resection in 2 cases (22.2%).

Conclusion. The intraoperative navigation fluorescence increases total removal of high grade glial brain tumors. However, the number of cases does not allow conducting a comparative analysis with other studies.

Keywords: gliomas, resection, neuronavigation, fluorescence.

ӘОЖ 616-006.484-089

**С. К. Акшулаков, Н. А. Рыскельдиев, А. Ж. Доскалиев,
Р. Ж. Ауэзова, Д. К. Тельтаев, Х. А. Мустафин, М. А. Тлеубергенев,
А. Е. Молдабеков, Н. А. Сыгай, К. К. Ахметов, Н. С. Мустафина**

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

ФЛУОРЕСЦЕНТТІ НАВИГАЦИЯ ТӘСІЛІ АРҚЫЛЫ ҚАТЕРЛІЛІГІ ЖОҒАРҒЫ ДЕҢГЕЙДЕГІ ГЛИАЛЬДІ ІСІКТЕРДІ ЕМДЕУ

Аннотация. Нейрохирургиядағы және химиялық сәулемен емдеудегі соңғы онжылдықтағы жетістіктерге, сонымен қатар ісіктердің биологиясы мен генетикасы туралы түсініктің айтарлықтай жақсарғаны қатерлі глиомалары бар пациенттер үшін сауығудың болжамдары көңіл көншітерліктей емес. Алдыңғы зерттеулер ісіктердің пациенттердің 20–30%-нан аз мөлшерінде ғана түбегейлі алынатындығын көрсетті. Ісік жасушасының флуоресценциясы модификацияланған микроскоптың қолданылуымен операция барысында визуализациясының сапасын көтереді. 5-аминолевулин қышқылы (5-ALA) қатерлі глиомалардың жасушала-

рында люминесцентті протопорфириндердің қордалауына әкеледі. Қазақстанда алғаш рет интраоперациялық флуоресцентті навигацияны қолдану «Ұлттық нейрохирургия орталығы» (ҰНО) орталық жүйке жүйесінің патологиясы бөлімшесінде (ОЖЖП) басталды. Осы мақалада біз өңделген 9 жағдайларды нәтижелерін ұсынамыз.

Материалдар мен әдістер. Флуоресцентті шолу жасалған ісіктерді микрохирургиялық жолмен алып тастау қатерлі глиомаларға күдіктенген жағдайларда ғана жүргізілді. Операциядан 2 сағат бұрын пациенттер 5-ALA (глиолан) қабылдады. Ісіктің қалған көлемін анықтау үшін операциядан кейінгі 72 сағат ішінде компьютерлік немесе магнитті-резонансты томография жасалды.

Нәтижелері. Қатерлі глиомалары бар флуоресцентті навигацияны қолдану кезінде түбегейлі және барынша резекциялауға 7 жағдайда (77,8%), субтотальды резекцияға 2 жағдайда (22,2%) қол жеткізілді.

Қорытынды. Интраоперациялық флуоресцентті навигацияны қолдану мидағы қатерлілігі жоғарғы деңгейдегі глиальді ісіктерді түбегейлі алып тастауды арттырады. Алайда, жасалған операциялардың саны басқа да зерттеулердің деректерімен салыстырмалы талдау жасауға мүмкіндік бермейді.

Түйін сөздер: глиомалар, резекция, нейронавигация, флуоресценция.

Кіріспе. Нейроэпителиальді ісіктер орталық жүйке жүйесінің глиальді жасушаларынан туындайды, көбіне глиомалармен (олигодендроглиомалар, астроцитомалар және глиобластомалар) көрсетіледі және мидың айтарлықтай кең таралған бастапқы ісіктері болып табылады. Олар гистологиялық типі, қатерлілік деңгейі, орналасуы, молекулалық-генетикалық сипаттамасы және жүргізілген ем нәтижелілігі бойынша ерекшеленеді [1].

Дүниежүзілік Денсаулық сақтау Ұйымының (ДДСҰ) 2007 жылғы классификациясы негізінде, гистологиялық критерийлердің ескерілуімен нейроэпителиальді ісіктер қатерсіз және қатерлі ісіктерге бөлінеді [2]. Қатерлі ісіктері бар пациенттердің сауығу болжамы өте нашар. Бүгінгі күні мұндай жағдайларды емдеу қайталама хирургиялық араласулар мен химиялық сәулемен емдеумен шектеледі.

Қатерлілігі жоғарғы деңгейдегі глиомалар миды қоршайтын паренхималардың диффузды инфильтрациясымен сипатталады [4]. Айтарлықтай агрессиялы жолмен алып тастау үдемесіз тірі қалудың көптігін көрсетеді және ісікті субтотальді және ішінара резекциялаумен салыстырғанда жалпы тірі қалудың айтарлықтай артатындығын болжайды [5]. Түбегейлі алып тастау аталған ісіктің масс-әсерін төмендетеді, бұл пациенттің функциональды статусын жақсартады, сонымен қатар гистологиялық диагноз қою үшін қажетті тін көлемін алуға септігін тигізеді. Бұған қарамастан, миды қоршаған паренхимаға ісік жасушалардың микроскоппен кіргізілуімен пайда болған ісік жиектерінің айқын еместігінен операция толық сауықтыруға алып келмейді [6].

Бұдан өзге, хирургиялық ену жолы мен резекция деңгейі функциональды маңызды аумақтарға ісіктің жақын орналасуына да байланысты. Алдыңғы зерттеулер ісіктердің пациенттердің 20–30%-нан аз мөлшерінде ғана түбегейлі алынатындығын көрсетті [7-9]. Инфильтрациялы түрде өсуші ісік жасушаларын операция уақытында ми тінінен ажырату күрделі, бұл ісіктің қалған көлемін бағалауды қиындатады. Функциональды маңызды аумақтарға жақын орналасқан глиомалар үшін ісіктің барынша үлкен көлемін неврологиялық тапшылықтың туындау қатерін мейлінше азайтумен қалай алып тастау мүмкіндігі туралы сұрақ туындайды [10-12].

Соңғы онжылдықта операциялық емдеудің нәтижелерін жақсарту үшін нейронавигация [13], интраоперациялық магнитті-резонансты томография [14, 15], интраоперациялық ультрадыбыстық навигация [16] және т.б. енгізілгендігіне қарамастан осы операцияларды қолдану кезінде хирургиялық емдеу тиімділігінің анализіне арналған рандомезирленген бақыланатын зерттеулер орындалған жоқ.

5-ALA гемоглобиннің табиғи түрдегі биохимиялық негізін қалаушы болып табылады және флуоресцентті порфириндердің синтезі мен қордалануын туындатады. Аталған қасиет қатерлі глиомаларды жоюға арналған метаболикалық маркер ретінде пайдаланылды [17-19]. Порфирин флуоресценциясына көк фильтрлі операциялық микроскопты қолданумен көзбен шолу жасауға болады. ҰНО-ның ОЖЖП бөлімшесінде Қазақстанда алғаш рет қатерлі глиомаларды операциялық емдеу кезінде флуоресцентті навигацияға арналған түрлі-түсті фильтрлі бар операциялық микроскопты қолдану басталды. Бұл мақалада біз өз тәжірибемізді сипаттаймыз.

Материалдар мен әдістер. Флуоресцентті навигацияның көмегімен оперативті емдеу үшін қатерлі глиомалардың болуына күдік туындаған пациенттер іріктеліп алынды.

Магнитті-резонансты томография (МРТ) жүргізу кезінде контраст жинақталмайтын ортаңғы линияда орналасқан, базальді ганглияларда, мишықта, ми діңгегінде орналасқан ісік жағдайлары, сонымен қатар ісік тінінің биопсиясы қарастырылған жоқ.

Барлық пациенттер жазбаша ақпараттандырылған келісім берді және оларға операцияға дейін мидың МРТ зерттеуі және компьютерлік томография (КТ) жасалды.

Осы деректер бойынша ісіктің функциональды маңызды аумақтарға қатысты орналасуы бағаланды. Операциядан 2 сағат бұрын пациенттер 50 мл стерильді суда ерітілген 1500 мг 5-ALA қабылдады (ұсынылатын доза 20 мг/кг құрайды). Флуоресцентті навигация үшін кіріккен көк фильтрлі микроскоп: Zeiss-Pentero 900 (1-сурет) қолданылды. Операция уақытында гистопатологиялық зерттеулер үшін ісік тіндерінің үлгілері алынды.



1-сурет – Операция флуоресцирленуші тіннің айқын көрінуі үшін күнгірт операция жасау бөлмесінде орындалуда.
«ҰНО»АҚ Операция жасау бөлмесі

Операциядан кейінгі асқынуларды көзбен шолу және ісік қалдығының көлемін бағалау үшін пациенттерге операциядан кейінгі 72 сағат ішінде компьютерлік немесе магнитті-резонансты томография жасалды. Алып тастау деңгейі келесі өлшемдер бойынша бағаланды: түбегейлі жою (ісік тінінің қалдығы 2% төмен), барынша резекция (10% аз) және субтотальды алып тастау (10-нан 30%-ға дейін). Барлық деректер, соның ішінде гистологиялық зерттеулердің нәтижелері, операцияға дейінгі және кейінгі функциональды статус деректер базасына енгізілді.

Нәтижелері. Флуоресцентті навигацияны қолданумен ісіктерді алып тастау бойынша 9 операция жасалды. Барлық жағдайлар кестеге енгізілген. Пациенттердің орта жасы 47,2 жасты құрады. Көзбен шолу деректері бойынша алты жағдайда ісік функциональды маңызды аумақтарға тікелей жақын жерде орналасқан. Түбегейлі резекцияға 9 жағдайдың 5-де қол жеткізілді (55,6%). Ісіктің қалдық көлемін 5-ALA қолданумен жүргізілген бастапқы зерттеулерде алынған деректермен салыстыруға болады. Түбегейлі және барынша резекциялауға 77,8% жағдайда қол жеткізілді.

Пациенттердің функциональды жағдайы (Карновский индексі) операциядан кейін нашарлаған жоқ, ал кейбір жағдайларда жақсарғандығы байқалды. Сенсорлы афазия элементтері бар бір пациентте оперативті емдеуге дейін ісік Вернике орталығына тікелей жақын жерде орналасқан болатын. Операциядан кейінгі кезеңде сенсорлы афазия күшейе түсті, алайда ісікке қарсы терапия

Пациенттер туралы жалпы мәлімет

№	Ісіктерді оқшаулау	Пациенттің жасы және жынысы	Жынысы	Операцияға дейінгі/н кейінгі Карновский шкаласы бойынша жағдайы	Флуоресценция	Алынып тасталған ісіктің көлемін бағалау	Операциядан кейінгі пайда болған неврологиялық дефицит	Гистологиялық зерттеулер нәтижесі
1	Сол жақ самай бөлігі	54	Ә	70/70	бозғылт қызғылт	субтотальді алып тастау	Моторлық афазия элементтері	АО
2	Оң жақ самай бөлігі	40	Е	70/70	ашық қызғылт	барынша алып тастау	жоқ	АОА
3	Оң жақ маңдай-төбе-самай бөлігі	54	Ә	50/50	ашық қызғылт	субтотальді алып тастау	жоқ	Глиобластома
4	Сол жақ маңдай бөлігі	38	Ә	70/70	бозғылт қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	АО
5	Сол жақ самай бөлігі	38	Ә	60/60	ашық қызғылт	барынша алып тастау	жоқ	АО
6	Оң жақ самай бөлігі	53	Ә	70/80	ашық қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	Глиобластома
7	Сол жақ маңдай-самай бөлігі	58	Ә	70/80	ашық қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	Глиобластома
8	Оң жақ төбе бөлігі	46	Ә	70/70	ашық қызғылт	барынша алып тастау	гемипарез	Глиобластома
9	Оң жақ самай бөлігі	44	Е	60/80	ашық қызғылт	түбегейлі алып тастау	жоқ	АА

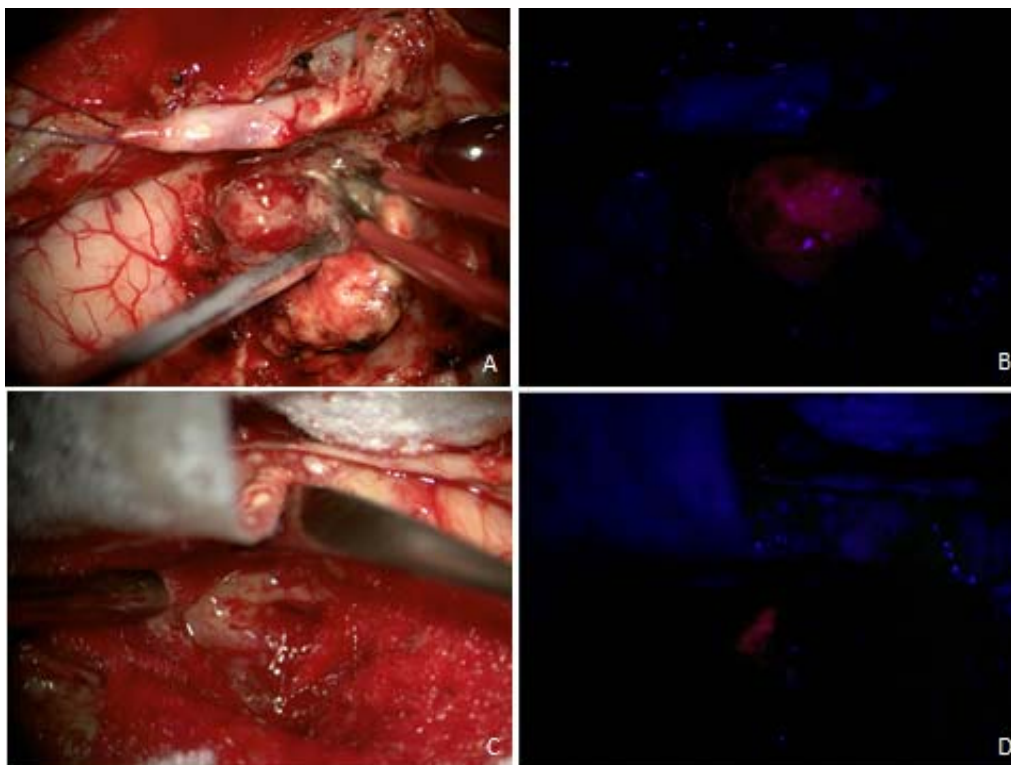
АО = Анапластикалық олигодендроглиома.
 АОА = Анапластикалық олигоастроцитома.
 АА = Анапластикалық астроцитома.

аясында симптоматика едәуір төмендеді. Бір пациентте метастаздалған ісіктің флуоресцентті агентінің қордаланғандығы байқалды, бұл жағдай біздің тарапымыздан қарастырылмады. Барлық пациентте ісік тіні операция кезінде флуоресцирленді. Екі жағдайда жарқырау айтарлықтай анық болмады (2- және 3-сурет). Бірде-бір пациентте жанама әсерлер байқалмады, мұны оперативті емдеуден кейінгі жасалған қанның биохимиялық талдауы растады.

Талқылау. Түбегейлі және барынша резекция 77,8% жағдайға жетті, бұл ертеректе алынған нәтижелерге жақындады. Алайда, операциялардың саны бірінші зерттеулермен 5-ALA В.Штуммердің [20] салыстыруды өткізу үшін жеткілікті емес, түбегейлі және барынша резекция бірінші ретте 88% пациентте болатын.

Жақында жасалған зерттеулер II деңгейге жатады және қатерлі глиомаларды [20-22] операциялық емдеудің барынша циторедуктивті хирургиясының болжалды маңыздылығын растайды. Дегенмен, бүгінгі күні барлық зерттеулер хирургияның түбегейлі маңыздылық деңгейі туралы қорытындыларға келе бермейді. Соның ішінде контраст жинақтаған ісіктің қай бөлігі болжамға қаншалықты әсер беретіндігі және резецирленген болуы керектігі түсініксіз болып қалады. 2011 жылы Journal of Neurosurgery [23] глиобластомалар диагностикаланған 500 пациенттің зерттеулері жаңа маңызды қорытындыларға әкелді. Тірі қалудың барынша басымдылығы ісіктердің 78% резекциясы деңгейімен субтоталды резекцияларда байқалды, ал ал тірі қалудың сатылық жақсаруы 95–100% диапазонында көрінді. Бірінші рет В.Штуммердің 5-ALA зерттеуінде және басқа да ұқсас мәліметтердің келесі талдауларында ісіктерді флуоресцентті алып тастау қауіпсіз екендігі көрсетілді және сол уақытта неврологиялық бұзылыстардың [20, 23] уақытша ұлғайғандығы жоғары қауіп-қатерді алып жүреді. Әсіресе неврологиялық дефициттері бар пациенттер үшін. Әлдебір қорытындыларды жасау үшін бізбен жасалған операциялар өте аз, бірақ ол неврологиялық тапшылығы бар пациенттерге қарағанда жиірек, операциядан кейін неврологиялық нашарлаудың даму қаупін растайды.

Бұл ісіктерді алып тастау кезінде нақты визуальды нақтылану мүмкіндігі бар, түпкі нәтижесінде ісіктің түбегейлі резекциясын өткізуге мүмкіндік беретін операторлардың аса батыл іс-әрекеттері бойынша болуы ықтимал.



2-сурет – Флуоресцентті навигациямен ісіктерді микрохирургиялық алып тастау: А – түрлі-түсті фильтрсыз микроскоп арқылы ісіктердің интраоперациялық түрі; В – ісік тінінің ашық-кызғылт флуоресценциясы; С – Алынып тасталған ісік ұясының түбінде қалдық ісіктері бар ми тінінің ісінуі; D – қалдық ісік тіндерінің флуоресценциясы

Рандомизирлік зерттеу көрсеткендей, 5-ALA флуоресцентті навигацияны қолданумен қатерлі глиомаларды алып тастау ісіктердің түбегейлі резекциясы бар науқастардың санын арттырады және 6 айға [20] дейін асқынусыз өміршеңдік көрсеткіштерін жақсартады. Дегенмен, қатерлі глиомаларды алып тастау кезінде флуоресценцияны кеңінен қолдануды шектейтін кейбір себептер бар. Соның ішінде препаратты анестезия басталғанға дейін 2–4 сағат бұрын ішуге беру қажет, келесі 24 сағат бойы терінің жоғары сезімталдығына [24] байланысты жарық бөлме сәулесімен немесе күн сәулесі бар пациенттермен тікелей қарым-қатынаста болудан қашық болу қажет, сондай ақ 5-ALA препараты әжептәуір қымбат.

Қатерлі глиомаларды флуоресцентті навигацияның көмегімен алып тастаудың тағы бір мүмкіндігі флуоресцеин бояғышын пайдалану болып табылады. Флуоресцеин натриясы едәуір арзан тұрады және аз жанама әсерімен [25-28] көздің ішкі тор қабығына ангиография кезінде венаішілік енгізудегі офтольмология саласының диагностикалық аспабы ретінде қолданылады. Гематоэнцефалиялық тосқауылы [29] бұзылған мидың патологиялық тініне ену қасиетінің арқасында миішілік ісіктердің ашық биопсиясы кезінде оны қолдану 1948 жылдан бастап зерттеле басталды. Бірнеше баяндамаларда флуоресцентті навигацияны қолданумен қатерлі глиомаларды [30] алып тастау кезінде флуоресцеинді пайдалану ұсынылған болатын. Алайда, гематоэнцефалиялық тосқауылы бұзылған мидың патологиялық тініне флуоресцеиннің ену қасиеті мүмкіндігіне байланысты ісіктерді бояп қана қоймайды, тіпті қалыпты тіндер де шамалы зақымдалғаннан кейін 5-ALA қарағанда порфориннің флуоресценциясын сол ісік жасушасынан [31] да тікелей бояйды.

Қорытынды. Түбегейлі және барынша резекция 77,8% пациентте жетті. Флуоресцентті навигациясы бар өткізілген операциялардың саны салыстырмалы талдау жасауға мүмкіндік бермейді, бірақ біздің қорытындыларымыздың ертеректе зерттеу институттарындағы алынған нәтижеге жақын екендігін көрсетеді. Соңғы басылымдарда қатерлі глиомалары бар пациенттерде агрессивті циторедуктивті хирургияның рөліне дәлелдер көп. Қатерлі глиомаларды алып тастау кезінде флуоресцентті навигация үшін флуоресцеин натриясын қолдану ісік тінінің дәл визуальді нақтылануына мүмкіндік бермейді.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Ohgaki H, Kleihues P. (2009) Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*, 100:2235-2241. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. (2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*, 114:97-109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
- [3] Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. (2012) Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*, 3:709-722. ISSN: 1949-2553
- [4] Grimm SA, Pfiffner TJ. (2013) Anaplastic astrocytoma. *Curr Treat Options Neurol*, 15:302-315. DOI: 10.1007/s11940-013-0228-7
- [5] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*, 26:1338-1345. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9337
- [6] Grier JT, Batchelor T. (2006) Low-grade gliomas in adults. *Oncologist*, 11:681-693. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-681
- [7] Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*, 34:45-60; discussion 60-41. ISSN: 0148-396X
- [8] Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. (1990) The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:466-471. doi:10.1136/jnnp.53.6.466.
- [9] Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al. (1997) Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery*, 41:1028-1036; discussion 1036-1028. DOI: 10.1097/00006123-199711000-00004
- [10] Johnson DR, Galanis E. (2013) Incorporation of prognostic and predictive factors into glioma clinical trials. *Curr Oncol Rep*, 15:56-63. DOI: 10.1007/s11912-012-0279-z
- [11] Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. (2011) Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:587-594. DOI: 10.3171/2010.8.JNS1081
- [12] Dützmann S, Geßler F, Bink A, Quick J, Franz K, Seifert V, et al. (2012) Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures. *J Neurooncol* 2012, 107:599-607. DOI: 10.1007/s11060-011-0784-1
- [13] Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. (2000) The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res*, 22:354-360. ISSN: 0161-6412
- [14] Kubben PL, terMeulen KJ, Schijns OE, terLaak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. (2011) Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol*, 12:1062-1070. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70130-9
- [15] Nimsy C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. (2006) Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neurol Res*, 28:482-487. DOI: 10.1179/016164106X115125
- [16] Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, NagelhusHernes TA. (2002) Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*, 50:804-812; discussion 812. DOI: 10.1097/00006123-200204000-00022
- [17] Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*, 93:1003-1013. DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003
- [18] Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, et al. (1998) In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J Photochem Photobiol B*, 45:160-169. DOI: 10.1016/S1011-1344(98)00176-6
- [19] Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. (1998) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*, 42:518-525; discussion 525-516. DOI: 10.1097/00006123-199803000-00017
- [20] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*, 7:392-401. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
- [21] Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*, 62:564-576; discussion 564-576. DOI: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17
- [22] Stummer W, Kamp MA. (2009) The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*, 22:645-649. ISSN: 13507540
- [23] Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. (2011) Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:613-623. DOI: 10.3171/2010.3.JNS097
- [24] Tonn JC, Stummer W. (2008) Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg*, 55:20-26. ISSN: 0069-4827
- [25] Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. (2006) Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol*, 34:33-38. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01136.x
- [26] Kwitrovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. (1991) Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*, 98:1139-1142. ISSN: 0161-6420

- [27] Novotny HR, Alvis DL. (1961) A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*,24:82-86. doi: 10.1161/01.CIR.24.1.82
- [28] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. (1986) Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*,93:611-617.ISSN: 0161-6420
- [29] Moore GE, Peyton WT. (1948) The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg*,5:392-398. ISSN: 0022-3085
- [30] Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. (1998) Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: a technical note and preliminary report. *Surg Neurol*,50:41-48; discussion 48-49.ISSN: 0090-3019
- [31] Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wölfer J. (2015) Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *ActaNeurochir (Wien)*,157:877-879.DOI: 10.1007/s00701-015-2401-0

REFERENCES

- [1] Ohgaki H, Kleihues P. (2009) Genetic alterations and signaling pathways in the evolution of gliomas. *Cancer Sci*,100:2235-2241.DOI: 10.1111/j.1349-7006.2009.01308.x
- [2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al.(2007) The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*,114:97-109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
- [3] Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, Rasheed AB, Heaphy CM, de Wilde RF, et al. (2012) Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget*,3:709-722.ISSN: 1949-2553
- [4] Grimm SA, Pfiffner TJ. (2013) Anaplastic astrocytoma. *Curr Treat Options Neurol*,15:302-315. DOI: 10.1007/s11940-013-0228-7
- [5] Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. (2008) Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*,26:1338-1345. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9337
- [6] Grier JT, Batchelor T. (2006) Low-grade gliomas in adults. *Oncologist*,11:681-693. doi: 10.1634/theoncologist.11-6-681
- [7] Albert FK, Forsting M, Sartor K, Adams HP, Kunze S. (1994) Early postoperative magnetic resonance imaging after resection of malignant glioma: objective evaluation of residual tumor and its influence on regrowth and prognosis. *Neurosurgery*,34:45-60; discussion 60-41.ISSN: 0148-396X
- [8] Vecht CJ, Avezaat CJ, van Putten WL, Eijkenboom WM, Stefanko SZ. (1990) The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 53:466-471doi:10.1136/jnnp.53.6.466.
- [9] Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al. (1997) Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas. *Neurosurgery*,41:1028-1036; discussion 1036-1028.DOI: 10.1097/00006123-199711000-00004
- [10] Johnson DR, Galanis E. (2013) Incorporation of prognostic and predictive factors into glioma clinical trials. *CurrOncol Rep*, 15:56-63.DOI: 10.1007/s11912-012-0279-z
- [11] Chaichana KL, Chaichana KK, Olivi A, Weingart JD, Bennett R, Brem H, et al. (2011) Surgical outcomes for older patients with glioblastoma multiforme: preoperative factors associated with decreased survival. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:587-594.DOI: 10.3171/2010.8.JNS1081
- [12] Dützmann S, Geßler F, Bink A, Quick J, Franz K, Seifert V, et al. (2012) Risk of ischemia in glioma surgery: comparison of first and repeat procedures. *J Neurooncol* 2012,107:599-607.DOI: 10.1007/s11060-011-0784-1
- [13] Wirtz CR, Albert FK, Schwaderer M, Heuer C, Staubert A, Tronnier VM, et al. (2000) The benefit of neuronavigation for neurosurgery analyzed by its impact on glioblastoma surgery. *Neurol Res*,22:354-360.ISSN: 0161-6412
- [14] Kubben PL, terMeulen KJ, Schijns OE, terLaak-Poort MP, van Overbeeke JJ, van Santbrink H. (2011) Intraoperative MRI-guided resection of glioblastoma multiforme: a systematic review. *Lancet Oncol*,12:1062-1070. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70130-9
- [15] Nimsky C, Ganslandt O, Buchfelder M, Fahlbusch R. (2006) Intraoperative visualization for resection of gliomas: the role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI. *Neurol Res*,28:482-487.DOI: 10.1179/016164106X115125
- [16] Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, NagelhusHernes TA. (2002) Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*,50:804-812; discussion 812.DOI: 10.1097/00006123-200204000-00022
- [17] Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. (2000) Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*, 93:1003-1013.DOI: 10.3171/jns.2000.93.6.1003
- [18] Stummer W, Stocker S, Novotny A, Heimann A, Sauer O, Kempfski O, et al. (1998) In vitro and in vivo porphyrin accumulation by C6 glioma cells after exposure to 5-aminolevulinic acid. *J PhotochemPhotobiol B*,45:160-169.DOI: 10.1016/S1011-1344(98)00176-6
- [19] Stummer W, Stocker S, Wagner S, Stepp H, Fritsch C, Goetz C, et al. (1998) Intraoperative detection of malignant gliomas by 5-aminolevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *Neurosurgery*,42:518-525; discussion 525-516.DOI: 10.1097/00006123-199803000-00017
- [20] Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. (2006) Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*,7:392-401.DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70665-9
- [21] Stummer W, Reulen HJ, Meinel T, Pichlmeier U, Schumacher W, Tonn JC, et al. (2008) Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*,62:564-576; discussion 564-576. DOI: 10.1227/01.neu.0000317304.31579.17

- [22] Stummer W, Kamp MA. (2009) The importance of surgical resection in malignant glioma. *Curr Opin Neurol*, 22:645-649. ISSN: 13507540
- [23] Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. (2011) Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. *Clinical article. J Neurosurg*, 114:613-623. DOI: 10.3171/2010.3.JNS097
- [24] Tonn JC, Stummer W. (2008) Fluorescence-guided resection of malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid: practical use, risks, and pitfalls. *Clin Neurosurg*, 55:20-26. ISSN: 0069-4827
- [25] Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. (2006) Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol*, 34:33-38. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2006.01136.x
- [26] Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP, Schachat AP, Bressler NM, Bressler SB, et al. (1991) Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology*, 98:1139-1142. ISSN: 0161-6420
- [27] Novotny HR, Alvis DL. (1961) A method of photographing fluorescence in circulating blood in the human retina. *Circulation*, 24:82-86. doi: 10.1161/01.CIR.24.1.82
- [28] Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Costanza MA, Shields W, et al. (1986) Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 93:611-617. ISSN: 0161-6420
- [29] Moore GE, Peyton WT. (1948) The clinical use of fluorescein in neurosurgery; the localization of brain tumors. *J Neurosurg*, 5:392-398. ISSN: 0022-3085
- [30] Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. (1998) Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: a technical note and preliminary report. *Surg Neurol*, 50:41-48; discussion 48-49. ISSN: 0090-3019
- [31] Schwake M, Stummer W, Suero Molina EJ, Wölfer J. (2015) Simultaneous fluorescein sodium and 5-ALA in fluorescence-guided glioma surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 157:877-879. DOI: 10.1007/s00701-015-2401-0

**С. К. Акшулаков, Н. А. Рыскельдиев, А. Ж. Доскалиев, Р. Ж. Ауэзова,
Д. К. Тельтаев, Х. А. Мустафин, М. А. Глеубергенов,
А. Е. Молдабеков, Н. А. Сыгай, К. К. Ахметов, Н. С. Мустафина**

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

МЕТОД ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ НАВИГАЦИИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Аннотация. Современные достижения за последние десятилетия в нейрохирургии и химиолучевой терапии значительно улучшили понимание биологии и генетики опухолей, однако прогноз для пациентов со злокачественными глиомами остается неблагоприятным. По данным мировых исследований выявлено, что тотально опухоль удаляется менее чем у 20–30% пациентов. Флуоресценция опухолевой ткани повышает качество визуализации в ходе операции с использованием модифицированного микроскопа. 5-аминолевулиновая кислота (5-ALA) является препаратом, который приводит к накоплению люминесцентных протопорфиринов в клетках злокачественных глиом. Впервые интраоперационная флуоресцентная навигация в Казахстане была применена на базе отделения патологии центральной нервной системы (ПЦНС) Национального центра нейрохирургии. В статье мы представляем результаты 9 пролеченных случаев.

Материалы и методы. Микрохирургическое удаление опухолей с флуоресцентной визуализацией было проведено в тех случаях, когда подозревались злокачественные глиомы. За два часа до оперативного лечения пациенты получали 5-ALA (глиолан). Для того чтобы оценить остаточный объем опухоли, в течение 72 часов после операции была проведена компьютерная или магнитно-резонансная томография.

Результаты. При применении флуоресцентной навигации со злокачественными глиомами тотальная и максимальная резекция были достигнуты в 7 случаях (77,8%), субтотальная резекция в 2 случаях (22,2%).

Заключение. Применение интраоперационной флуоресцентной навигации увеличивает тотальность удаления глиальных опухолей головного мозга высокой степени злокачественности. Однако количество проведенных операций не позволяет провести сравнительный анализ с данными других исследований.

Ключевые слова: глиомы, резекция, нейронавигация, флуоресценция.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 85 – 93

**A. Shramko, D. Ibrasheva, D. Idrissova, B. Umbayev,
B. F. Olzhayev, K. Berikkhanova, A. Gulyayev, Sh. Askarova**

National Laboratory Astana, Nazarbayev University, Astana, Kazakhstan.
E-mail: alla.shramko@nu.edu.kz

APPLICATION OF ERYTHROCYTES' GHOSTS FOR TARGETED DELIVERY OF IMMUNE MODULATING PEPTIDES INTO LIVER

Abstract. The overall aim of this research is to investigate a possibility of using erythrocytes' ghosts (pharmacocytes) for liver-targeted delivery of immune modulating peptide pegylated IFN α -2b. We have applied different methods of drug encapsulation: hypo-osmotic hemolysis method, hypotonic pre-swelling method and dialysis method. Dialysis method was found to be the most effective for drug encapsulation into erythrocytes' ghosts, and effectiveness of encapsulation increased with the lower doses of IFN α -2b. For the pharmacokinetic study, single IV injections of either free or encapsulated IFN α -2b were made and the concentration of IFN α -2b in serum samples and tissue homogenates were determined. Encapsulation in erythrocytes' ghosts improved pharmacokinetic profiles of IFN α -2b by increasing the half-life, reducing its clearance, and increasing the deposition of the drug in the liver and spleen – the organs abundant in cells of the reticuloendothelial system. These data support the hypothesis that the erythrocytes' ghosts are effective drug carriers for liver-targeted delivery of immune modulating peptides.

Keywords: targeted delivery, viral hepatitis, erythrocytes' ghosts, pegylated IFN α -2b.

УДК 615.032

**А. Шрамко, Д. Ибрашева, Д. Идрисова, Б. Умбаев,
Ф. Олжаев, К. Берикханова, А. Гуляев, Ш. Аскарова**

“National Laboratory Astana”, Назарбаев Университет, Астана, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕНЕЙ ЭРИТРОЦИТОВ ДЛЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫХ ПЕПТИДОВ В ПЕЧЕНЬ

Аннотация. Цель исследования – изучение возможности использования теней эритроцитов (фармакоцитов) в качестве носителей иммунорегуляторного пептида пегилированного ИФН α -2b для целенаправленной доставки в печень. В ходе исследования были использованы различные методы инкапсуляции лекарственных препаратов: метод гипоосмотического гемолиза, метод гипотонического пресвеллинга и диализный метод. В результате проведенных исследований диализный метод был признан наиболее оптимальным методом загрузки лекарственных препаратов в фармакоциты; при этом эффективность включения ИФН α -2b увеличивалась с использованием более низких концентраций. Для изучения фармакокинетики производили разовую внутривенную инъекцию свободного или инкапсулированного в фармакоциты ИФН α -2b и измеряли концентрацию препарата в сыворотке крови и гомогенатах внутренних органов. Было показано, что включение ИФН α -2b в тени эритроцитов улучшало его фармакокинетику путем увеличения периода полувыведения, снижения клиренса препарата и перераспределения в организме с максимальным накоплением в тканях печени и селезенки – органах, содержащих наибольшее количество клеток ретикулоэндотелиальной системы. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что тени эритроцитов, наполненные имму-

норегуляторными пептидами являются эффективными системами целенаправленной доставки лекарственных средств в печень.

Ключевые слова: целенаправленная доставка, вирусные гепатиты, тени эритроцитов, пегилированный интерферон α -2b.

Введение. Гепатиты В и С являются потенциально опасными для жизни инфекционными заболеваниями, которые широко распространены во всех промышленно развитых странах, включая Казахстан. По данным ВОЗ, на данный момент два миллиарда человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита В (HBV) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>), и около 150 миллионов человек инфицированы вирусом гепатита С (HCV) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>). У 20% инфицированных людей развивается хроническая инфекция, что приводит к высокому риску развития цирроза печени и/или рака печени. Ежегодно около 600 000 человек умирают из-за последствий гепатита В, и более 350 000 человек – из-за последствий гепатита С. Несмотря на то, что существует множество способов лечения острой формы вирусного гепатита, болезнь остается клинической проблемой. Лечение HBV и HCV требует длительного системного (парентерального и перорального) введения противовирусных препаратов и иммуностимулирующих средств, что зачастую вызывает серьезные побочные эффекты, которые приводят к преждевременному прекращению терапии и развитию резистентности вируса [1].

Существующие на данный момент методы лечения HBV заключаются в применении иммуномодуляторов (ИМ) в комбинации с аналогами нуклеозидов (АН) [2-4]. ИМ, используемые для лечения HBV: интерферон альфа (ИФН- α), интерферон альфа 2b (ИФН α -2b), пегилированный ИФН α -2b и тимозин α 1 (T α 1). Целью ИМ-терапии является усиление регулируемого Т-лимфоцитами HBV/HCV специфического иммунного ответа, который помогает иммунной системе защитить человека от вирусной инфекции. АН направлены на подавление деятельности обратной транскриптазы/ДНК-полимеразы. Наиболее распространенным методом лечения пациентов с диагнозом HCV является применение пегилированного ИФН-2a в сочетании с рибавирином [5-8].

Эффективность анти-HBV и анти-HCV препаратов в значительной степени зависит от их фармакокинетики, в частности, их распространения и накопления в печени. С этой точки зрения, целенаправленная доставка лекарств в печень является одним из наиболее перспективных подходов для улучшения результатов лечения вирусных гепатитов [3, 9]. С одной стороны, это может существенно снизить токсичность препаратов из-за более низкой терапевтической дозы и пониженной концентрации в крови. С другой стороны, целенаправленная доставка лекарственных средств может увеличить их терапевтический эффект за счет более высокой концентрации в пораженной печени [10].

Ранее сообщалось, что при введении некоторых химиотерапевтических средств и антибиотиков, инкапсулированных в тени эритроцитов (фармакоциты), происходило повышенное аккумулялирование этих препаратов в печени и селезенке [11]. Такое повышенное накопление связано с жизненным циклом эритроцитов. Как правило, они циркулируют в периферической крови около 120 дней, и после старения или повреждения, эритроциты распознаются, фагоцитируются и разрушаются тканевыми макрофагами в основном в печени, селезенке и костном мозге [12-14]. Исходя из этого, было сделано предположение, что тени эритроцитов могут быть эффективными транспортными системами для целенаправленной доставки противовирусных лекарств при лечении острого и хронического гепатита. В данном исследовании мы изучали фармакоциты в качестве носителей пегилированного интерферон α -2b (пегилированный ИФН α -2b) для целенаправленной доставки в печень.

Материалы и методы исследования. Пегилированный ИФН α -2b (торговое название ПегИнтрон® (Schering – Plough)), лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций и растворитель в шприц – ручке (редипен), содержащий 100 мкг пегилированного ИФН α -2b в 0,5 мл раствора для инъекций.

Инкапсуляция лекарственных препаратов в ЭФ методом гипоосмического гемолиза. Для включения лекарственного препарата в аутологичные ЭФ в стерильных условиях забирали 5,0 мл крови из вены в стерильную пробирку с гепарином (25 Ед/мл). Пробирку закрывали стерильной

пробкой и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин (1057 g). Надосадок был удален стерильной пипеткой. В три пробирки было внесено по 0,9 мл осадка эритроцитов. К осадку эритроцитов добавляли 5-ти кратный объем (4,5 мл) физиологического раствора и центрифугировали при тех же условиях для отмывания эритроцитов. Процедуру повторяли дважды. К осадку эритроцитов добавляли 5-ти кратный объем дистиллированной воды, охлажденной до 0°C. Полученную суспензию тщательно перемешивали, после чего центрифугировали при 8000 об/мин в течение 20 минут, при 4°C. Надосадок был слит. Далее к 0,9 мл ЭФ добавляли 10 мкл препарата в необходимой концентрации и 90 мкл дистиллированной воды. Полученную суспензию инкубировали в течение 15–20 минут при 4°C. После чего к смеси была добавлена 1/9 часть этого объема (111 мкл) 10% хлористого натрия, взвесь тщательно была перемешана и помещена в термостат на 20–30 мин при 37°C. После инкубации смесь центрифугировали при 10 минут при 1000g. Клетки были трижды промыты фосфатным буферным раствором, после чего они были инкубированы в течение 30 минут при 37°C для диссоциации комплекса препарат-эритроцит. Далее образец центрифугировали 10 минут в течение 1000g, а супернатант был удален. Для оценки количества необратимо связанного лекарственного препарата ЭФ лизировали дистиллированной водой. Для этого к 1 объему ЭФ добавлялось 2 объема дистиллированной воды.

Инкапсуляция лекарственных препаратов в ЭФ методом гипотонического пресвеллинга. Для включения лекарственных препаратов в ЭФ методом гипотонического пресвеллинга использовалась модель, разработанная Rechsteiner MC [15] с некоторой модификацией Hamidi M.[16] [17]. Для этого 10 мл забранной гепаринизированной крови центрифугировали при 1000g в течение 10 минут. Супернатант был удален, а осажженные эритроциты были отмыты 3 раза фосфатным буфером. После чего к 1 мл отмытых эритроцитов добавляли 4 мл гипотонического раствора натрия хлорида (0,65%) и осторожно перемешивали. Смесь центрифугировали при 600g в течение 5 минут, а супернатант был удален. К 0,9 мл полученных эритроцитов добавили 100 мкл раствора лекарственного препарата, растворенного в дистиллированной воде либо фосфатном буфере. Для успешного включения лекарственного препарата к 1 мл полученной суспензии было добавлено 4 мл гипертонического раствора натрия хлорида (1,1%). После инкубации в течение 30 минут при 37°C смесь центрифугировали при 1000g в течение 10 минут. Затем к полученным ЭФ добавляли 10 мл фосфатного буфера, тщательно перемешивали и оставляли на 30 минут при 37°C, после чего 10 минут центрифугировали при 1000g. Данную процедуру проводили трижды. Для оценки количества необратимо связанного лекарственного препарата ЭФ лизировали дистиллированной водой – к 1 объему ЭФ добавлялось 2 объема дистиллированной воды.

Инкапсуляция лекарственных препаратов в ЭФ диализным методом. Забранная цельная венозная кровь в пробирке с гепарином либо EDTA была откручена на центрифуге в течение 10 мин при 1900g, +4°C. Плазма и лейкоциты были аспирированы, а осажженные эритроциты были дважды промыты следующим образом. К эритроцитам был добавлен рабочий раствор Hepar (10 mM Hepar, 154 mM NaCl, 5 mM глюкоза, pH 7.4) так, чтобы итоговый объем составил 14 мл. Полученный раствор центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об/мин, 4°C, а надосадок был удален. Во время центрифугирования образцы исследуемого препарата были приготовлены в необходимых концентрациях, и к диазиному буферу (15 mM NaHCO₃, 15 mM NaH₂PO₄, 20 mM глюкоза, 4 mM MgCl₂) были добавлены 2 mM ATP - 0,121 г и 3 mM – 0,0092 г. Тем временем, диализные мешки в необходимом количестве были тщательно гидрированы в пробирках объемом 50 мл диализным буфером (без ATP, без GSH). Следует отметить, что диализный мешок был всегда гидрирован, и в течение всей процедуры находился в одной и той же пробирке объемом 50 мл с диализным буфером без ATP, без GSH. На одном конце мешка был завязан тугий узел, а непосредственно в сам мешок было внесено 900 мкл эритроцитов и 100 мкл исследуемого образца. Содержимое было сдавлено к завязанному концу диализного мешка, а на другом конце, оставив немного воздуха, было завязано 3 тугих узла. 50 мл диализного буфера с ATP и GSH было перенесено в каждую из новых пробирок объемом 50 мл, количество новых пробирок определялось количеством исследуемых концентраций лекарственного вещества. Диализные мешки были помещены в каждую из пробирок. Диализ был проведен в ротаторе в течение 1 часа и при температуре 4 °C. После диализа полученные ЭФ были перенесены из диализных мешков в новые пробирки объемом 15 мл. Затем пробирки инкубировали в течение 5 мин при 37°C. Для запаивания мембран ЭФ было

добавлено 100 мкл раствора PIGPA (5 mM аденозин, 100 mM инозин, 100 mM пируват натрия, 100 mM Na_3PO_4 , 100 mM глюкоза, 12% (m/w) NaCl) в каждую из пробирок. Содержимое было тщательно перемешано, после чего наблюдалось изменение цвета ЭФ, что свидетельствует об успешном восстановлении мембран. Пробирки инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Далее образцы были отцентрифугированы в течение 10 минут при 500g, 23°C, а супернатант был аккуратно удален. Вслед за этим ЭФ отмывали 2 раза. Для этого к ним был добавлен раствор Нерес (2 объема раствора на 1 объем полученных ЭФ) в каждую пробирку. Пробирки отцентрифугированы в течение 10 мин при 5500g, 23°C, а надосадок был аккуратно удален. Процедуру повторяли еще 1 раз. Полученные загруженные ЭФ хранили не более 24 ч при +4°C. Для оценки количества необратимо связанного лекарственного препарата ЭФ лизировали дистиллированной водой - к 1 объему ЭФ добавлялось 2 объема дистиллированной воды.

Иммуноферментный анализ. Содержание пегилированного ИФН α -2b в образцах эритроцитов измерялось с помощью набора (Abscam) для количественного определения пегилированных молекул в плазме, сыворотке и клеточных культурах, тканях.

Схема экспериментов *in vivo*. Для изучения динамики содержания пегилированного ИФН α -2b в крови и во внутренних органах были использованы белые беспородные лабораторные крысы самцы с массой тела 180-200 г. Животные были разделены на 2 группы: 1 группа получала пегилированный ИФН α -2b в концентрации 20 мкг/кг внутривенно, 2 группа получала тени эритроцитов, в которые был инкапсулирован пегилированный ИФН α -2b в концентрации 20 мкг/кг. Животных обеих групп выводили из эксперимента через 15 минут, 1 час, 3 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов. У всех животных были извлечены внутренние органы, и была взята кровь. Содержание пегилированного ИФН α -2b определяли с помощью коммерческого ИФА набора Abscam. Всего в эксперименте было использовано 80 животных. Извлеченные органы были подвергнуты гомогенизации и полученные образцы были заморожены при -80. В гомогенатах печени было изучено содержание Pegintron с помощью ИФА набора (Abscam).

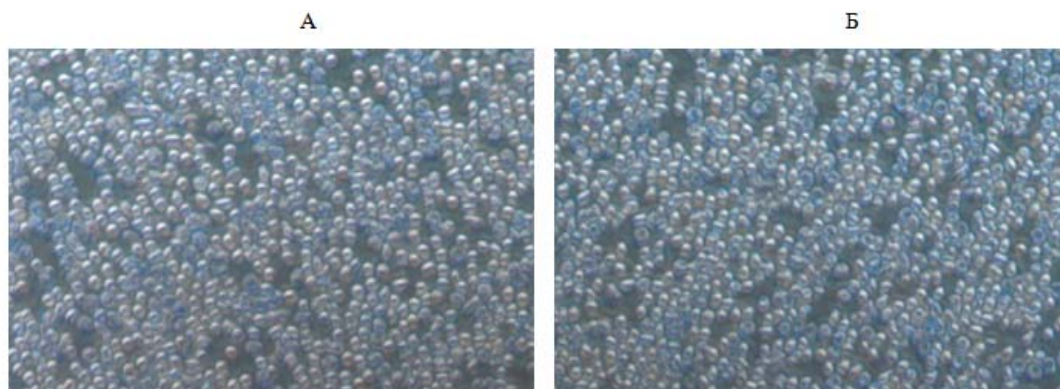
Фармакокинетические исследования. Для математического моделирования фармакокинетических процессов использовали программу Borgia 1.03. Полученные данные, характеризующие уровень концентрации ИФН α -2b в сыворотке крови после однократного внутривенного введения свободного препарата и фармакоцитов, аппроксимировали в рамках однокамерной фармакокинетической модели.

Результаты исследований и их обсуждение. Было отработано три метода подготовки теней эритроцитов фармакоцитов (ЭФ) для инкапсуляции препарата: метод гипоосмического гемолиза, метод гипотонического пресвеллинга, диализный метод. Для получения ЭФ с ИФН α -2b использовали лиофилизированный порошок (Schering – Plough), содержащий 100 мкг активного вещества. В целях определения оптимальной концентрации препарата для его инкапсуляции в ЭФ, в эритроциты включали 3 различные концентрации ИФН α -2b: 10 мкг/мл, 50 мкг/мл и 200 мкг/мл. Было показано, что диализный метод, применявшийся для включения ИФН α -2b в тени эритроцитов, является щадящим методом, не нарушающим морфологию эритроцитов и их содержание в 1 мл раствора (рисунок 1).

Для изучения параметров включения ИФН α -2b определяли содержание ИФН α -2b с помощью иммуноферментного анализа в диализных водах и супернатанте (невключившийся препарат), смывных водах (обратно связанная фракция препарата) и в составе фармакоцитов (необратно связанная фракция препарата) (таблица 1).

Из полученных данных видно, что для ИФН α -2b характерна относительно высокая степень включения в тени эритроцитов (фармакоциты), при этом эффективность включения ИФН α -2b увеличивалась с использованием более низких концентраций препарата. В связи с чем следует заключить, что концентрация 10 мкг/мл являлась наиболее оптимальной для проведения дальнейших работ по оценке динамики содержания пегилированного ИФН α -2b в крови и внутренних органах лабораторных животных при внутривенном введении в виде фармакоцитарных эритроцитов.

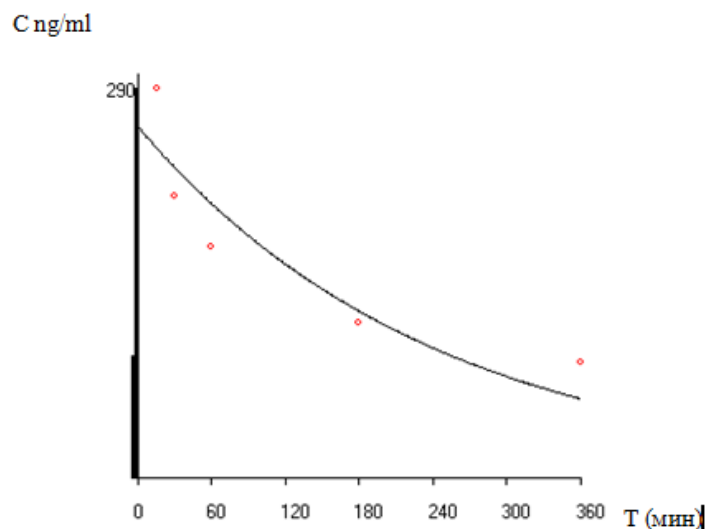
Фармакокинетические кривые изменения концентрации ИФН α -2b в крови крыс после однократного внутривенного введения крысам свободного препарата представлены на рисунке 2. Поскольку кривая «концентрация – время» имеет вид монотонно снижающейся кривой, была



20X, NA 0.95 объектив.

Рисунок 1 – Микрофотографии эритроцитов перед (А) и после включения пегилированного ИФН α -2b диализным методом (Б)Таблица 1 – Анализ эффективности включения ИФН α -2b в тени эритроцитов

Параметры распределения	Содержание ИФН α -2b		
	200 мкг/мл	50 мкг/мл	10 мкг/мл
Степень связывания, %	31,9	57,4	77,6
Необратимая связь, %	60,2	67,1	96,5
Степень диссоциации, %	39,8	32,9	3,5
Содержание в теньях, %	19,2	38,6	74,9
Степень восстановления эритроцитов, %	57	27	82

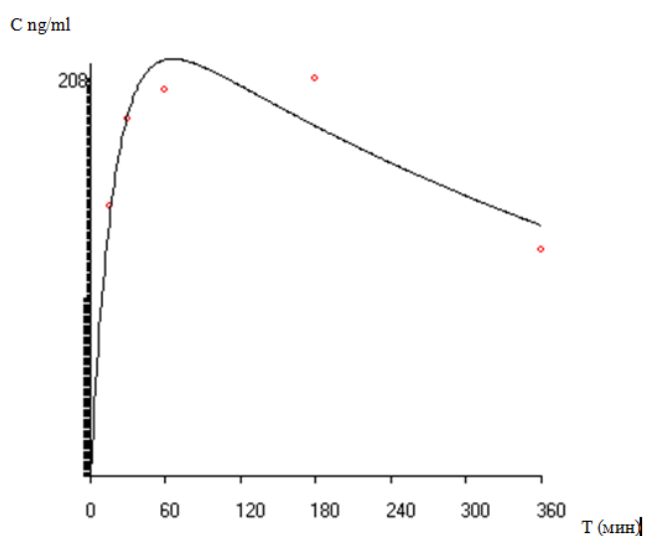
Рисунок 2 – Кривая «концентрация – время» в полулогарифмических координатах ИФН α -2b у крыс после однократного внутривенного введения свободного препарата в концентрации 10 000 μ g/ml массы тела

использована однокамерная фармакокинетическая модель без всасывания. Определён относительно длительный период полувыведения ($T_{1/2}$) – 167 минут, что связано с низким тотальным клиренсом (C_{cl}) (таблица 2). Низкий показатель кажущегося объёма распределения (V – 3,8 мл) свидетельствует о незначительном переходе исследуемой субстанции из центральной камеры в периферические и удерживании основной части препарата во внеклеточной жидкости. Ввиду двухфазности фармакокинетической кривой была использована однокамерная модель с ресорбцией.

Таблица 2 – Фармакокинетические параметры свободного и инкапсулированного в ЭФ ИФН α -2b после однократного внутривенного введения крысам

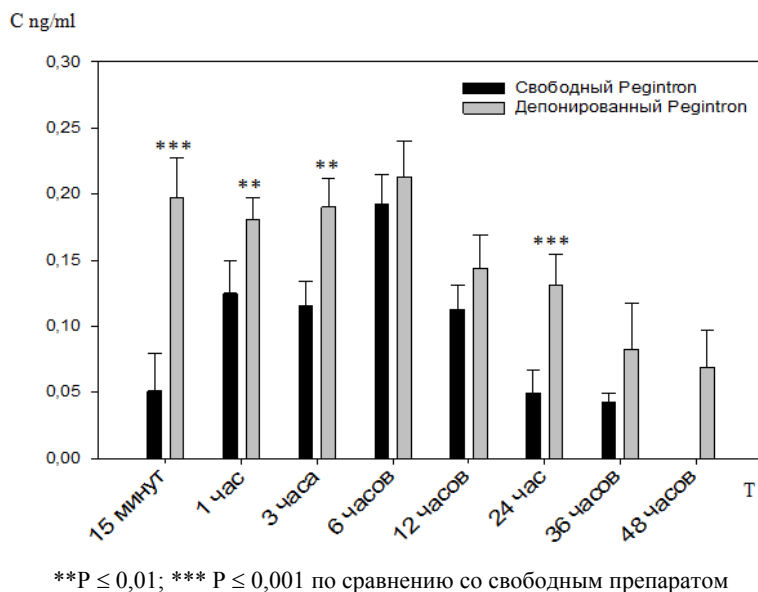
Параметр, размерность	Свободный ИФН α -2b	Инкапсулированный в ЭФ ИФН α -2b
Период полувсасывания, мин	–	13.096
$T_{1/2}$ Период полувыведения, min	167.270	373.988
Константа ресорбции	–	0.05292
K_{el} Константа выведения	0.00414	0.00185
V_{ss} Объем распределения, мл	3.82	14.6
CL_{tot} Клиренс, мл/мин	0.002	0.001
AUC 0- ∞ Интегральная площадь	63117.5	133047.8

Фармакокинетические кривые изменения концентрации ИФН α -2b в крови крыс после однократного внутривенного введения крысам инкапсулированного в ЭФ препарата представлены на рисунке 3. Было показано, что при внутривенном введении депонированного в эритроцитах ИФН α -2b, период полувыведения ($T_{1/2}$) и интегральная площадь под фармакокинетической кривой (AUC) по сравнению с фармакокинетикой свободного препарата возрастает вдвое, соответственно, снижается константа элиминации и клиренс (C_{el}), что однозначно предопределяет возможность более длительного сохранения препарата в крови и пролонгирования его эффекта (таблица 2). Увеличение показателя объема распределения (V) может свидетельствовать о повышении способности субстанции переходить из депо, созданного в крови, в периферические ткани.

Рисунок 3 – Кривая «концентрация – время» в полулогарифмических координатах ИФН α -2b у крыс после однократного внутривенного введения инкапсулированного в ЭФ препарата в концентрации 10 000 μ g/ml массы тела

Результаты исследования динамики содержания пегилированного ИФН 2b в печени показали, что при однократном внутривенном введении пегилированного ИФН α -2b форме фагоцитоза наблюдается статистически достоверное увеличение содержания ИФН α -2b в гомогенате ткани печени лабораторных животных по сравнению с контролем (свободный препарат) уже через 15 минут после введения, и данная динамика сохранялась на протяжении всего эксперимента (рисунок 4). При этом присутствие ИФН α -2b фиксировалось даже через 48 часов после введения препарата, в то время как в образцах печени животных, получавших инъекцию препарата в свободной форме, определить ИФН α -2b в образцах печени использованным методом ИФА оказалось невозможно.

Через 24 часа после однократного внутривенного введения свободного и депонированного в ЭФ ИФН α -2b некоторое количество препарата выявилось и в других периферических тканях.

Рисунок 4 – Содержание ИФН α – 2b в печени лабораторных крыс (нг/мг общего белка)Таблица 3 – Уровень концентрации ИФН α -2b в периферических тканях крыс через 24 часа после внутривенного введения (нг/мг общего белка)

Гомогенат ткани	Свободный препарат	Препарат, депонированный в эритроцитах
Печень	0,049 \pm 0,017	0,13 \pm 0,02***
Почки	0,15 \pm 0,046	0,08 \pm 0,01
Селезенка	0,025 \pm 0,01	0,09 \pm 0,02*
Сердце	0,018 \pm 0,003	0,025 \pm 0,004
Легкие	0,022 \pm 0,006	0,06 \pm 0,03
Подкожно-жировая клетчатка	0,023 \pm 0,002	0,035 \pm 0,004
*p < 0.05, *** p < 0.001.		

Результаты исследований представлены в таблице 3. Как видно из полученных данных, при введении свободного препарата наибольшая концентрация ИФН α -2b определяется в гомогенате тканей почек, что свидетельствует о завершающей стадии процесса элиминации. Далее, по убывающей распределение препарата идёт в ткани печени, селезёнки, подкожно-жировой клетчатки, легких и сердца. При введении ИФН α -2b в составе ЭФ, основным местом депонирования препарата в организме становится печень и селезёнка. Некоторое увеличение активности ИФН α -2b зафиксировано в легких, подкожно-жировой клетчатке и сердце статистически недостоверно.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют сделать заключение о том, что ЭФ обеспечивают задержку элиминации ИФН α -2b и вызывают его перераспределение в организме с максимальным накоплением в тканях печени и селезёнки – органах, содержащих наибольшее количество клеток ретикулоэндотелиальной системы. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что лизис ЭФ с противовирусными препаратами и иммуномодуляторами в РЭС позволяет обеспечить локальное высвобождение данных веществ в паренхиме печени.

Источник финансирования исследований. Работа выполнена в рамках Гранта 0114РК00491 по теме «Разработка методов целенаправленной доставки противовирусных препаратов и иммуномодуляторов для лечения вирусных гепатитов», финансируемой МОН РК.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, & Reddy KR (2005) Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 43(3):425-433.doi:10.1016/j.jhep.2005.04.009
- [2] Ayoub WS & Keeffe EB (2011) Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34(10):1145-1158.doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x
- [3] Cuestas ML, Mathet VL, Oubina JR, & Sosnik A (2010) Drug delivery systems and liver targeting for the improved pharmacotherapy of the hepatitis B virus (HBV) infection. *Pharm Res* 27(7):1184-1202.doi:10.1007/s11095-010-0112-z
- [4] Lam YF, Yuen MF, Seto WK, & Lai CL (2011) Current Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Efficacy and Safety. *Curr Hepat Rep* 10(4):235-243.doi:10.1007/s11901-011-0109-z
- [5] Chamuleau RA (2007) Recent developments in the treatment of chronic hepatitis B and C. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde* 114(8):353-356.
- [6] Virovic L, Wu CH, Konishi M, & Wu GY (2005) Novel delivery methods for treatment of viral hepatitis: an update. *Expert Opin Drug Deliv* 2(4):707-717.doi:10.1517/17425247.2.4.707
- [7] Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, & Izumi N (2013) Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 85(3):449-458.doi:10.1002/jmv.23497
- [8] Urquijo JJ, Diago M, Boadas J, Planas R, Sola R, Del Olmo JA, Crespo J, Erdozain JC, Anton MD, Arocena C, Suarez D, Gine J, Barrera JM, Gracia-Samaniego J, Perez R, Dalmau B, & Montoro M (2013) Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol* 12(1):30-35.
- [9] Di Stefano G, Colonna FP, Bongini A, Busi C, Mattioli A, & Fiume L (1997) Ribavirin conjugated with lactosaminated poly-L-lysine: selective delivery to the liver and increased antiviral activity in mice with viral hepatitis. *Biochem Pharmacol* 54(3):357-363.
- [10] Chimalakonda KC, Agarwal HK, Kumar A, Parang K, & Mehvar R (2007) Synthesis, analysis, in vitro characterization, and in vivo disposition of a lamivudine-dextran conjugate for selective antiviral delivery to the liver. *Bioconjug Chem* 18(6):2097-2108.doi:10.1021/bc700193d
- [11] Gutierrez Millan C, Zarzuelo Castaneda A, Gonzalez Lopez F, Sayalero Marinero ML, & Lanao JM (2008) Pharmacokinetics and biodistribution of amikacin encapsulated in carrier erythrocytes. *J Antimicrob Chemother* 61(2):375-381.doi:10.1093/jac/dkm477
- [12] Rajiv K, Saxena SK (2009) Aging and destruction of blood erythrocytes in mice. *CURRENT SCIENCE* 97(04):500-507.
- [13] Otagawa K, Kinoshita K, Fujii H, Sakabe M, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Ikura Y, Ueda M, Arakawa T, Hato F, & Kawada N (2007) Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 170(3):967-980.doi:10.2353/ajpath.2007.060441
- [14] Knutson M & Wessling-Resnick M (2003) Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 38(1):61-88.doi:10.1080/713609210
- [15] Rechsteiner MC (1975) Uptake of proteins by red blood cells. *Experimental Cell Research* 93(2):487-492.doi:http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(75)90478-4
- [16] Tajerzadeh H & Hamidi M (2000) Evaluation of hypotonic preswelling method for encapsulation of enalaprilat in intact human erythrocytes. *Drug Dev Ind Pharm* 26(12):1247-1257.doi:10.1081/ddc-100102306
- [17] Hamidi M, Zarrin AH, Foroozesh M, Zarei N, & Mohammadi-Samani S (2007) Preparation and in vitro evaluation of carrier erythrocytes for RES-targeted delivery of interferon-alpha 2b. *Int J Pharm* 341(1-2):125-133.doi:10.1016/j.ijpharm.2007.04.001

REFERENCES

- [1] Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, & Reddy KR (2005) Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol* 43(3):425-433.doi:10.1016/j.jhep.2005.04.009
- [2] Ayoub WS & Keeffe EB (2011) Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 34(10):1145-1158.doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04869.x
- [3] Cuestas ML, Mathet VL, Oubina JR, & Sosnik A (2010) Drug delivery systems and liver targeting for the improved pharmacotherapy of the hepatitis B virus (HBV) infection. *Pharm Res* 27(7):1184-1202.doi:10.1007/s11095-010-0112-z
- [4] Lam YF, Yuen MF, Seto WK, & Lai CL (2011) Current Antiviral Therapy of Chronic Hepatitis B: Efficacy and Safety. *Curr Hepat Rep* 10(4):235-243.doi:10.1007/s11901-011-0109-z
- [5] Chamuleau RA (2007) Recent developments in the treatment of chronic hepatitis B and C. *Nederlands tijdschrift voor tandheelkunde* 114(8):353-356.
- [6] Virovic L, Wu CH, Konishi M, & Wu GY (2005) Novel delivery methods for treatment of viral hepatitis: an update. *Expert Opin Drug Deliv* 2(4):707-717.doi:10.1517/17425247.2.4.707
- [7] Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, Sakamoto N, Enomoto N, Matsuura K, Asahina Y, Nakagawa M, Watanabe M, Sakamoto M, Maekawa S, Tokunaga K, Mizokami M, & Izumi N (2013) Model incorporating the ITPA genotype identifies patients at high risk of anemia and treatment failure with pegylated-interferon plus ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Med Virol* 85(3):449-458.doi:10.1002/jmv.23497

- [8] Urquijo JJ, Diago M, Boadas J, Planas R, Sola R, Del Olmo JA, Crespo J, Erdozain JC, Anton MD, Arocena C, Suarez D, Gine J, Barrera JM, Gracia-Samaniego J, Perez R, Dalmau B, & Montoro M (2013) Safety and efficacy of treatment with pegylated interferon alpha-2a with ribavirin in chronic hepatitis C genotype 4. *Ann Hepatol* 12(1):30-35.
- [9] Di Stefano G, Colonna FP, Bongini A, Busi C, Mattioli A, & Fiume L (1997) Ribavirin conjugated with lactosaminated poly-L-lysine: selective delivery to the liver and increased antiviral activity in mice with viral hepatitis. *Biochem Pharmacol* 54(3):357-363.
- [10] Chimalakonda KC, Agarwal HK, Kumar A, Parang K, & Mehvar R (2007) Synthesis, analysis, in vitro characterization, and in vivo disposition of a lamivudine-dextran conjugate for selective antiviral delivery to the liver. *Bioconjug Chem* 18(6):2097-2108.doi:10.1021/bc700193d
- [11] Gutierrez Millan C, Zarzuelo Castaneda A, Gonzalez Lopez F, Sayalero Marinero ML, & Lanao JM (2008) Pharmacokinetics and biodistribution of amikacin encapsulated in carrier erythrocytes. *J Antimicrob Chemother* 61(2):375-381.doi:10.1093/jac/dkm477
- [12] Rajiv K. Saxena SK (2009) Aging and destruction of blood erythrocytes in mice. *CURRENT SCIENCE* 97(04):500-507.
- [13] Otagawa K, Kinoshita K, Fujii H, Sakabe M, Shiga R, Nakatani K, Ikeda K, Nakajima Y, Ikura Y, Ueda M, Arakawa T, Hato F, & Kawada N (2007) Erythrophagocytosis by liver macrophages (Kupffer cells) promotes oxidative stress, inflammation, and fibrosis in a rabbit model of steatohepatitis: implications for the pathogenesis of human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol* 170(3):967-980.doi:10.2353/ajpath.2007.060441
- [14] Knutson M & Wessling-Resnick M (2003) Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 38(1):61-88.doi:10.1080/713609210
- [15] Rechsteiner MC (1975) Uptake of proteins by red blood cells. *Experimental Cell Research* 93(2):487-492.doi:http://dx.doi.org/10.1016/0014-4827(75)90478-4
- [16] Tajerzadeh H & Hamidi M (2000) Evaluation of hypotonic preswelling method for encapsulation of enalaprilat in intact human erythrocytes. *Drug Dev Ind Pharm* 26(12):1247-1257.doi:10.1081/ddc-100102306
- [17] Hamidi M, Zarrin AH, Foroozesh M, Zarei N, & Mohammadi-Samani S (2007) Preparation and in vitro evaluation of carrier erythrocytes for RES-targeted delivery of interferon-alpha 2b. *Int J Pharm* 341(1-2):125-133.doi:10.1016/j.ijpharm.2007.04.001

**А. Шрамко, Д. Ибрашева, Д. Идрисова, Б. Умбаев,
Ф. Олжаев, К. Берикханова, А.Гуляев, Ш. Аскарова**

“National Laboratory Astana”, Назарбаев Университеті, Астана, Қазақстан

ИММУНОРЕТТЕУШІ ПЕПТИДТЕРДІ БАУЫРҒА МАҚСАТТЫ БАҒЫТТАП ЖЕТКІЗУ МАҚСАТЫНДА ЭРИТРОЦИТТЕРДІҢ ҚАПШЫҒЫН ҚОЛДАНУ

Аннотация. Зерттеудің мақсаты – ИФН α -2b пегилірленген иммунореттегіш пептидін бауырға мақсаттап, бағыттап жеткізу мақсатында эритроциттердің қапшығын қолданудың мүмкіндігін зерттеу болып табылады. Зерттеу барысында инкапсуляциялаудың түрлі әдістері қолданылды:гипоосмотық гемолиз әдісі, гипотондық пресвеллинг әдісі және диализ әдісі қолданылды. Жүргізілген зерттеулердің нәтижесіне сүйене отырып, дәрілік препаратты эритроцит қапшығына жүктеуде ең тиімді әдіс болып диализ әдісі таңдалып алынды. Осы әдіс негізінде төмен концентрацияда ИФН α -2b фармакоциттерге жүктелуі жақсы жүрді. Дәрілік препараттың фармакокинетикасын зерттеу мақсатында, бос формадағы және фармакоциттерге жүктелген ИФН α -2b зертханалық жануарларға инъекция жасалынып, белгілі уақыт өлшемімен жануарлардың ішкі ағзаларының гомогенаттары мен қан сарысуындағы препараттың концентрациясы өлшенді. Эритроциттердің қапшығына ИФН α -2b инкапсуляциялаудың төмендегідей артықшылықтары болатыны көрсетілді: инкапсуляциялау жолымен препараттың фармакокинетикасы жақсарды, препараттың клиренсі төмендеді, басқа ішкі ағзаларға таратылуы азайды. Алынған нәтижелер, иммунореттеуші пептидтермен толықтырылған эритроцит қапшықтарының бауырға дәрілік заттарды бағыттап жеткізуде тиімді жүйе гипотезасын растады.

Тірек сөздер: мақсатты бағыттап жеткізу, вирустық гепатит, эритроцит қапшықтары, пегилірленген интерферон α - 2b.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 94 – 98

B. I. Abilov, T. T. Barakbayev, G. M. Ablaysanova

«Kazakh Scientific Research Institute of Fishery», Almaty, Kazakhstan.

E-mail: b.i.abilov@mail.ru

FORMATION OF COMMERCIAL FISH FAUNA OF KAPSHAGAY RESERVOIR

Abstract. Kazakhstan is a country rich for its natural resources. All conditions for development of fisheries are created. To provide reservoirs with valuable fish species, fishery hatcheries have been built. One of them is located in the south east Kazakhstan (Kapchagay reservoir). This reservoir has one of the largest fishery values in the country.

The Kapchagay reservoir has been formed in the middle of the river Ili on the territory of Almaty district. The filling of the reservoir started in 1970. Project features: area 1850 km², volume 28,14 km³, length 180 km, maximum width 22 km, mean depth 15,2 m, maximum depth 45 m [1]

Contemporary list of fish fauna of the reservoir and the river Ili includes 33 fish species. From the mentioned list of fish species 16 have commercial value. Nowadays, only 10 commercial species can be encountered. The remained 6 species are in the Red Book and considered to be near extinction.

Keywords: fish community, fish fauna, ecosystem, concentration, population, biomass, fatness, export, eggs, fertility, sample, reservoir.

ӘОЖ 597

Б. И. Әбілов, Т. Т. Барақбаев, Г. М. Аблайсанова

«Қазақ балық шаруашылығы ғылыми-зерттеу институты» ЖШС, Алматы, Қазақстан

ҚАПШАҒАЙ СУҚОЙМАСЫНДАҒЫ КӘСІПТІК ИХТИОФАУНАНЫҢ ҚАЛЫПТАСУЫ

Аннотация. Қазақстан табиғи су қорына бай мемлекет. Сонымен қатар, елімізде балық шаруашылығының дамуы үшін қолайлы жағдайлар жасалған. Халқымызды балықпен қамтамасыз ету үшін табиғи суқоймалардағы кәсіптік балық аулау саласы еліміздің әрбір суқоймалық өңірлерінде кәсіптік жұмыс ретінде жасалып жатырған жайы бар. Сол суқоймалардың бірі еліміздің Оңтүстік-шығысында орналасқан Қапшағай суқоймасы. Аталмыш суайдыны Қазақстан суқоймаларының ішінде балық шаруашылығы жағынан ірі су қоймалардың бірі болып табылады.

Қапшағай суқоймасы Іле өзенінің орта ағысында, Алматы облысының территориясында салынған. Жобалық сипаттамалары: ауданы 1850 км², көлемі 28,14 км³, ұзындығы 180 км, ені 22 км, орташа тереңдігі 15,2 м, ең терең жері – 45 м [1].

Қазіргі таңда суқоймадағы ихтиофаунаның жалпы түрлік құрамы 33 түрді құрайды. Оның ішінде кәсіптік маңызы бар деп есептелетін 14 түрі бар. Қазіргі кезде тек 10 түрі ғана кәсіптік мақсатта ауланады. 4 түр қызыл кітапқа енген және саны азайған түрлер болып есептеледі.

Түйін сөздер: ихтиоценоз, ихтиофауна, экожүйе, шоғырлану, популяция, биосалмақ, жерсіндіру, экспорт, уылдырық, дернәсіл.

Кіріспе. Қапшағай суқоймасының іргетасы 1969-1970 жылдары су электр станциясы және кәсіптік балық шаруашылығын дамыту мақсатында қаланған болатын. Осыған орай, суқоймаға су толтырыла бастаған кезден бастап, барлық бағыттар бойынша көптеген зерттеу жұмыстары

жүргізіле бастады. Ихтиоценоздың қалыптасуы үшін алғашқы жылдардан бастап-ақ суқойманың қоректік қорын жақсарту және сапалы кәсіптік балықтар (сазан, тыран, көксерке, ақмарқа) құрамын құру мақсатында ұсыныстар жасала бастады. Қапшағай суқоймасы салынған жылдары Балқаш – Іле суалабының ихтиофаунасы таулы-азия фаунистикасына тән бірнеше ғана балық түрлерінен құралды, олар: талма балық, балқаш алабұғасы, қара балық және көкбас [1].

Зерттеу материалдары. Зерттеу материалдары ретінде суқойманың іргетасы қаланған жылдары басталған көптеген ғалымдардың еңбектері пайдаланылды. Атап айтқанда, Митрофанов В.П., Дукравец Г.М., Ерещенко В.И., Баимбетов А.А., Серов Н.П., Селезнев В.В., Мусина Н.А. т.б секілді ғалымдардың жасаған еңбектері мен жазылған дереккөздерін және де соңғы жылдардағы зерттелген мәліметтерді негізге ала отырып мақала жазылды.

Зерттеу нәтижелері. Көптеген ғалымдар біршама тәжірбиелерге сүйене отырып, балық түрлерінің популяцияларының болашақтағы жағдайларына сенімді болжамдар жасай бастады. Дегенменде, сол алғашқы жылдары жүргізген ихтиолог-ғалымдардың зерттеулерінің барлығы бірдей экожүйенің қалыптасуына оң нәтижесін бермеген сыңайлы. Себебі, кейбір іле қара балығы секілді балық түрлерінің болашағына сенімді болжамдар жасалмады [2].

Суқойма суға толтырылғаннан кейін жерсіндірілген бағалы балық түрлерінің қорытындысын және ихтиофаунаның көпжылдық даму динамикасын талдау кезеңі басталды. Талдау қорытындысында су пайдалану жүйесі шарттарына сәйкес суқоймадағы биокорларды қарқынды пайдалану жөнінде тәжірбиелік ұсыныстар жасалды [3]. Суқойма жағдайларына сәйкес кәсіптік балық түрлерінің нақты саны ұсынылды. Суқоймадағы ихтиофаунаның қалыптасу жүйесінің негізгі кезеңі яғни, онда көрсетілген негізгі кәсіптік балықтардың биологиялық ерекшеліктерінің көпжылдық динамикасына талдау жүргізілді [4].

Сонымен қатар ихтиологтар Қапшағай суқоймасының Балқаш бассейнінің балық қорына тигізетін әсерін зерттеді. Бұл зерттеу жұмыстары негізінен ГЭС бөгеті арқылы өтетін жас шабақтар шығынына байланысты жасалды. Нәтижесінде нақты шығын көлемі анықталды. Суқоймадан Іле өзенінің төменгі бөлігіне су жіберілген кезде шығын келтіріп, балық қорына теріс әсерін тигізетіні анықталды. Сазан популяциясының тұрақтылық жағдайы және түрлі сапалық көрсеткіштері анықталды [5].

Қапшағай суқоймасы гидробиоценозының жағдайын бақылаған мәліметтерге сүйене отырып, математикалық модельдер құрыла бастады. Осындай алғашқы жұмыс негізінен саны жағынан көбірек балық түрлеріне тыран, ақмарқа, көксеркеге жасалды. Осы үш балықтың биомассасына планктон және бентостық организмдердің әсерінің өзгерісі анықталды. Ақмарқа популяциясының аздаған тұрақтылығы жайлы қорытынды жасалды. Балық шабақтарының және уылдырықтардың табиғи өлімінің бірінші дәрежелік маңыздылығын зерттеу анықталды [6].

Суқоймада шабақтардың таралуын зерттеу жұмыстары көптеген жылдар бойы жүргізілді. Зерттеулер суқойманың экожүйе моделінің негізгі көрсеткіштерін анықтау бағытын жоспарлауға мүмкіндік берді.

Балықтар популяциясында тағы бір үлкен назар аудартқан жұмыс ол яғни, фенотиптің қалыптасуын анықтайтын зерттеу жұмыстары болды. Алғашқы жылдарда-ақ Қапшағай ақмарқа балығы мен Балқаш көлі ақмарқа балығы арасындағы айырмашылық байқалған, яғни суқоймада тек жартылай өткінші формалары кезіккен.

Көксеркенің суқоймаға жерсіндірілуі кезеңінде санының көбеюі және осыған байланысты белгілерінің өзгергіштігінің кеңдік диапазоны анықталды. Осыған байланысты Қапшағайдағы көксеркенің популяциялық фенотипі бойынша формасы Жайық өзеніндегі көксеркенің формасына сәйкес келеді. Қаракөз балығын жерсіндіргеннен кейін де өзгерістер байқалған, яғни ол өзінің солтүстік каспий қаракөзіне емес, белгілері бойынша арал тортасына жақындығы анықталған.

Қазақстанда негізінен тыран балығы (*Abramis brama*) Каспий және Арал теңізі бассейндерінде абориген түр болып саналады. Әр түрлі жастағы тыран балығы суқоймаға екі кезеңмен яғни, 1971–1973 жылдары және 1982–1983 жылдары Іле мен Билікөл көлдерінен жіберілді. Қазіргі таңда тыран суқоймадағы кәсіптік балықтардың арасында саны жағынан ең басым түр болып саналады [7].

1971–1973 жж. Іле өзенінен жалпы құрамы 49,201 мың дана әр түрлі жастағы ақмарқа балықтары (*Aspius aspius*) Қапшағай суқоймасына жіберілген [8]. Суқойма акваториясында сирек таралған. Дегенмен ақмарқаның қоректену түрі эврифаг болғандықтан Қапшағай суқоймасы бойынша

коректік қоры тұрақты ұзындық және салмақтық өсімін және оның популяциясының толығына себепші болуы мүмкін. Қазіргі таңда негізгі кәсіптік балықтардың бірі болып саналады.

1970 жылы Қапшағай суқоймасына Ақ амур балығының (*Ctenopharingodon idella*) әр түрлі жастағы жас шабақтары жіберілген. 1971–1987 жылдыр аралығында 4223 мың дана бір жылдық шабақтары және 5,94 мың дана екі жылдық шабақтары жіберіледі [9]. Осы түр үшін бұл көрсеткіш жеткілікті көлемде болатын. 1973 жылдан бастап 1987 жылдар аралығында ақ дөңмаңдай балығының (*Hypophthalmichthys molitrix*) 4825 мың дернәсілін және 674 мың әр түрлі жастағы дарақтары жіберілген Қарқынды балықтандырудың арқасында суқоймада бұл түрдің саны соңғы жылдары қалыпты деңгейде. Сондай-ақ, суқоймаға ақ дөңмаңдайды жіберу барысында шұбар дөңмаңдайдың (*Aristichthys nobilis*) аздаған дарақтары кездейсоқ жіберілген болуы керек [9]. Сонымен қатар, қазіргі таңда балықшылардың ауларында кездесіп тұрады.

Солтүстік каспий қаракөзі (*Rutilus rutilus caspicus*). Жамбыл облысының көлдеріне (Талас өзені бассейні) Орал өзенінің сағасынан (Дукравец 1964) Билікөл көліне 1958 жылы 284 данасы жерсіндірілді, сонымен қатар Билікөл көлінен 1965 жылы Балқаш – Іле бассейніне жерсіндірілді. Екі бассейнге де қаракөз еркін жерсінді. Балқаш көлі мен Іле өзені, сонымен қоса Қапшағай суқоймасы бойынша кеңінен таралды.

1972 жылы суқоймаға Іле өзенінен көксерке балығының (*Sunder lucioperca*) 931 дана көбеюші дарақтарын, сонымен қатар, 1973 жылы әр түрлі жастағы 340 дарақтары жіберілген [10]. Бірақта, көксерке қорының құрылымы туралы әр түрлі пікірлер айтыла бастаған. Соңғы жылдары көксеркенің биоморфологиялық көрсеткіштерінің арта бастағанын аңғаруға болады. Дегенменде, қазіргі таңда көксерке балығы көптеген сұранысқа ие бола бастағаннан соң қорының бірқалыпты деңгейде қалғандығы байқалады.

Күміс мөңке (*Carassius auratus*). Балқаш-Алакөл бассейніне салыстырмалы түрде жақын арада жерсіндірілді. 1946 жылы Алтай өлкесінен Қаратал өзендер жүйесі тоғандарына және 1950 жылы осы өзеннен Үштөбеге жеткен. Ал Н. П. Серов күміс мөңкенің Қаратал өзенінде пайда болуын 1954 жылмен байланыстырады [11]. 1959 жылдан кейін күміс мөңке популяциясы жыл сайын Алматы тоған шаруашылықтарының балықтарымен толығып отырды. Сол жылдардан бастап Қапшағай суқоймасында оның саны көбейе бастаған. Мөңке жыртқыш балықтардың, әсіресе, жайынның қорегі болып табылады. Қапшағай акваториясы бойынша сирек және өзеннің сағалары мен таяз сулы шөп басқан құярлықтарында кездеседі. Саны тұрақты, бірақ жоғары емес.

1971 жылы суқоймаға сазан балығының (*Cyprinus carpio*) 31,102 мың көбеюші дарақтары және 1972 жылы 12,996 әр түрлі жастағы дарақтары жіберілді [12]. Осы уақытқа дейін сазанның табиғи көбеюімен қатар қолдан балықтандыру шаралары жүргізіліп келе жатыр. Дегенменде, соған қарамастан сазан соңғы жылдары саны жағынан жоғары деңгейлерге жеткен емес.

1974–1975 жылдары Іле өзенінен Қапшағай суқоймасына әр түрлі жастағы пілмай (*Acipenser nudiventris*) жерсіндірілген болатын [13]. Нәтижесі алғашқы бақыланған он жылдықта біршама жақсы деңгейде болған. Бірақта, шамадан тыс игерудің салдарынан 1996 жылдан бастап Қызыл кітапқа енген түр болып есептеледі.

1971 және 1974 жылдары екі рет Түрген балық питомнигінен құбылмалы бахтақ (*Oncorhynchus mykiss*) балығының дернәсілдерін және де 1300 мың дана Ыстықкөл бахтағының (*Salmo ischchan*) дернәсілдерін Қапшағай суқоймасына жіберген. Осыдан кейін бұл бахтақ балықтары соңғы рет 1975 жылы ғана кездескен, одан кейін жоғалып кеткен [14].

1971 жылы Петропавл инкубатор цехынен суқоймаға 1,6 млн ақсаха (*Coregonus peled*) балығының дернәсілдерін жерсіндірген. Өкінішке орай, соңғы жылдары бұл балық суқоймада кездеспейді.

1972–1973 жылдары Іле өзенінен суқоймаға 1,418 мың арал қаязының (*Barbus brachycephalus*) өндірушілері жерсіндірілген [15]. Бірақта, соңғы жылдары пілмай балығы секілді қаяз Қызыл кітапқа енгізілген. Сондай-ақ, бұл балықты сақтап қалу және санын арттыру бойынша іс шаралар мен ұсыныстарды және де ғылыми зерттеу жұмыстарын жүргізуге мүмкіндік болмады.

1971–1972 жылдары суқоймаға Іле өзенінен әр түрлі жастағы Балқаш қара балығының (*Schizothorax argentatus argentatus*) 7,659 мың дана дарақтары, 1973 жылы Қаратал өзенінен әр түрлі жастағы 915 дана, 1974 жылы 1304 өндіруші дарақтарын тағы да Қаратал өзенінен әкеліп жерсіндірген [15]. Өкінішке орай барлық үміттендірген саны мен жеткілікті жасына қарамастан бұл

балық та саны аз балықтардың қатарында болады. Сондай-ақ алғашқы жылдарда суқоймадан Іле қара балығы да (*Schizothorax argentatus pseudaksaiensis*) кездескен. Соңғы рет 1990 жылы Қапшағай суқоймасынан 85 км аралықта, Іле өзенінің жоғарғы бөлігінен ұсталған. Қазіргі кезде бұл түр Қызыл кітапқа енгізілген болып саналады.

Қазіргі таңда Қапшағай суқоймасы 4 кәсіптік аудандарға бөлінген. Суқойманың барлық аудандарында саны жағынан ең көп ауланатын доминанты түр ол тыран балығы болып саналады. Дегенменде, Қапшағай суқоймасы еліміздегі басқа суқоймалармен салыстырғанда кәсіптік балық түрлеріне бай болып келеді. Қазіргі таңда суқоймада кездесетін кәсіптік мақсатта ауланатын балықтардың 10 түрі анықталған (кесте).

Қазіргі кездегі кездесетін кәсіптік мақсатта ауланатын балықтардың түрлік құрамы

№	Түр атаулары		
	латынша	қазақша	орысша
1	<i>Abramis brama</i> (Linnaeus, 1758)	Тыран	Лещ
2	<i>Aspius aspius</i> (Linnaeus, 1758)	Ақмарқа	Жерех
3	<i>Carassius auratus</i> (Linnaeus, 1758)	Күміс мөңке	Серебряный карась
4	<i>Ctenopharingodon idella</i> (Valenciennes, 1844)	Ақ амур	Белый амур
5	<i>Cyprinus carpio</i> (Linnaeus, 1758)	Сазан	Сазан, карп
6	<i>Hypophthalmichthys molitrix</i> (Valenciennes, 1844)	Ақ дөңмәңдай	Белый толстолобик
7	<i>Rutilus rutilus caspicus</i> (Jakowlew, 1870)	Қаракөз	Вобла
8	<i>Silurus glanis</i> Linnaeus, 1758	Кәдімгі жайын	Обыкновенный сом
9	<i>Channa argus</i> (Cantor, 1842)	Жыланбас	Змееголов
10	<i>Sander lucioperca</i> (Linnaeus, 1758)	Көксерке	Обыкновенный судак

Қорытынды. Сонымен, Қапшағай суқоймасының іргетасы қаланған жылдардан бастап қазіргі кезге дейінгі кәсіптік мақсатта ауланатын балықтардың ихтиофауналық құрамы белгілі болды. Өкінішке орай, кейбір бағалы кәсіптік балық түрлерінің экожүйеге жерсінбей саны азайып немесе жоғалып кеткен жайы да бар. Бұл жағдайларға балықтардың өзара қоректік бәсекелестігі, антропогенді факторлар т.б жағдайлар себепкер болуы мүмкін.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Биологическое обоснование: Определение рыбопродуктивности рыбохозяйственных водоемов и/или их участков, разработка биологических обоснований предельно допустимых объектов изъятия рыбных ресурсов и других водных животных и выдача рекомендаций по режиму и регулированию рыболовства на водоемах международного, республиканского и местного значений Балхаш-Алакольского бассейна. Раздел: Капчагайское водохранилище, река Иле. КазНИИРХ. – Алматы, 2013. – 126 б.
- [2] Ерещенко В.И., Серов Н.П., Селезнев В.В., Мусина Н.А. Формирование ихтиофауны Капчагайского водохранилища в первые годы его наполнения // Биол. основы рыбн. Хоз-ва респ. Ср. азии и Казахстана. – Ташкент, Фергана, 1972. – С. 191-193.
- [3] Митрофанов В.П., Дукравец Г.М., Состояние и перспективы развития рыбного хозяйства в водоемах р. Или // Прогноз компл. и рацион. использования природных ресурсов, их охран перспективы развития производит. сил бас. Оз. Балхаш в период до 1990–2000 гг. – Алма-Ата: Наука, 1982. – Ч. 2. – С. 94-106.
- [4] Дукравец Г.М. Динамика состава и численности ихтиофауны Капчагайского водохранилища на реке Или. – Алматы: НИИ проблем биологии и биотехнологии при КазГУ, 1994. – 10 с. – Деп. в КазгосИНТИ 06.06.94..№ 50
- [5] Терещенко А.М., Орлова И.В., Мурадов Х.А., Минеев Р. Покатная миграция молоди рыб в нижнем бьефе плотины Капчагайской ГЭС // Сб. Научных трудов КазНИИРХ. – Алматы, 1993. – С. 71-78.
- [6] Никитин О.Л., Дмитриев В.М., Митрофанов В.П. Опыт построения математической модели сообщества рыб Капчагайского водохранилища // Изучение зоопродукторов в водоемах бас. р. Или: Сб. науч. тр. – Алма-Ата: КазГУ, 1982. – С. 157-167.
- [7] Серов Н.П. Акклиматизация рыб в бассейне озера Балхаш // Изв. ГосНИОРХ. – 1975. – Т. 103. – С. 172-174.
- [8] Баимбетов А.А. Систематика и биология жереха Капчагайского водохранилища // Биол. науки. – Алма-Ата: КазГУ, 1975. – Вып. 9. – С. 66-71.
- [9] Мельников В.А., Якубовский С.Е. Растительноядные рыбы в Капчагайском водохранилище // Биол. основы и производств. опыт рыбовод. и мелиорат. использования дальневосточных растительноядных рыб. – М., 1984. – С. 158-159.
- [10] Дукравец Г.М. Динамика численности и биология плотвы и судака Капчагайского водохранилища // Изучение зоопродукторов в водоемах реки Или: Сб. науч. тр. – Алма-Ата: КазГУ, 1982. – С. 86-99.

- [11] Серов Н.П. О находке серебряного карася в р.Каратал // Изв. АН КазССР. Серия биол. – 1957. – № 2(14). – С. 87-88.
- [12] Митрофанов В.П., Дукравец Г.М., Баймбетов А.А. Систематика и биология сазана бассейна р. Или // Биол. науки. – Алма-Ата: КазГУ, 1975. – Вып. 9. – С. 82-98.
- [13] Дукравец Г.М., Митрофанов В.П., Баймбетов А.А. Особенности формирования ихтиофауны Капчагайского водохранилища на р. Или // Всесоюзная конф. по теории формирования численности и рац. использования стад пром. рыб. – М.: ВНИРО, 1982. – С. 123-125.
- [14] Дукравец Г.М. Динамика состава и численности ихтиофауны Капчагайского водохранилища на реке Или. – Алматы: НИИ проблем биологии и биотехнологии при КазГУ, 1994. – 10 с. – Деп. в КазгосИНТИ 06.06.94..№ 5050-Ка-94.
- [15] Современное экологическое состояние бассейна озера Балхаш / Под ред. Т. К. Кудекова. – Алматы: Издательство «Казанат», 2002. – С. 118-131.

REFERENCES

- [1] Biological ground: Determination of ryboproductivnosti of fishery reservoirs and/or their areas, development of biological grounds maximum of possible objects of withdrawal of fish resources and other water animals and delivery of recommendations on the mode and adjusting of fishing on reservoirs international, republican and local values of Balkhash-Alakol of pool. Section: Kapchagay storage pool, river Ile. KazNIIRH. Almaty, 2013. 100 p. (in Russ.).
- [2] Erechenko V.I., Cerov N.P., Celeznev. V.V., Musina N.A., Formirovanieictiofaunafrom Kapshagai reservoirv perviegodiego napolnenie // Boil. osnovyrybhoz 1972. P. 191-193.
- [3] Mitrofanov V.P., Dukraves G.M., State and prospects of development of fish industry in reservoirs Ili // Prognosis of and ration. Uses of natural resources,their guards of prospect of development produces. Forcesbass. Lake Balkhash in aperiod 1990–2000 to is Alma-Ata: Science, 1982. P. 94-106.
- [4] Dukraves G.M. Dynamics of composition and quantity of fish fauna of Kapchagayof storage pool on the river Ili. Almaty: NII of problems biologists and biotechnologies at KazGU, 1994. 10 p.
- [5] Terechenko A.M., Orlova I.V., Myradov X.A., Mineev. Pokatnaya migration of molodi of fishes in lower of weir of Kapchagayhydroelectric power PLANT. Almaty, 1993. P. 71-78.(inRuss.).
- [6] Nikitin O.L., Dmirteev V.M. Opit of construction of mathematical model of associationof fishes of Kapchagayof storage pool // Study of zoo in reservoirs bass. Alma-Ata: KazGU, 1982. P. 157-167.
- [7] Cerov N.P. Acclimatization of fishes in the pool of lake Balkhash. 1975. P. 172-174.
- [8] Baimbetov A.A. Systematization and biology of aspiousKapchagayare storage pools // of Biol. sciencesare. Alma-Ata: KazGU, 1975. Vip. 9. P. 66-71.
- [9] Melnikov V.A., Yakubovskii C.E. Rastitelnoyadnie fishes in Kapchagaystorage pool // of Biol. Basis and productions. Experience of pybhoz. And meliorat. Uses of Far-Eastern fishes. M., 1984. P. 158-159.
- [10] Dukraves G.M. Dynamics of quantity and biology of roach and pikeperch Kapchagay storage pools // Study of zoo in the reservoirs of the river. Alma-Ata: KazGU, 1982. P. 86-99.
- [11] Cerov N.P. About the find of the silver European carpin p. Karatal. 1957. N 2(14). P. 87-88 (in Russ.).
- [12] Mitrofanov V.P., Dukraves G.M., BaimbetovA.A. Systematization and biology of cyprinuscarpio of pool Or // Biol. nauk are. Alma-Ata: KazGU, 1975. Vip. 9. P. 82-98.
- [13] Dukraves G.M., Mitrofanov V.P., BaimbetovA.A. Features of forming of fish fauna of Kapchagayof storage pool on Or // All-union konf. onhe the ory of forming of quantity and ras. Uses ofherds of prom. fishes. M.: VNIIRO, 1982. P. 123-125 (in Russ.).
- [14] Dukraves G.M. Dynamics of composition and quantity of fish fauna of Kapchagayof storage pool on the river Or. Almaty: NII of problems biologists and biotechnologies at KazGU, 1994. 10 p. (in Russ.).
- [15] The modern ecological state of pool of lake is Balkhash. Almaty: Publishing house "Kaganat", 2002. P. 119-125 p. (in Russ.).

ФОРМИРОВАНИЯ ПРОМЫСЛОВОЙ ИХТИОФАУНЫ КАПШАГАЙСКОГО ВОДОХРАНИЛИЩА

Б. И. Абилов, Т. Т. Баракбаев, Г. М. Аблайсанова

ТОО «Казахский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства», Алматы, Казахстан

Аннотация. Республика Казахстан богата своими естественными водоемами. Наряду с этим, для развития рыбного хозяйства в нашей стране созданы все условия. Чтобы обеспечить людей рыбой на всех естественных рыбохозяйственных водоемах, развивается промысловое рыболовство и созданы определенные условия. Один из этих водоемов – Капчагайское водохранилище, которое расположено в юго-восточном Казахстане. Данное водохранилище является одним из крупнейших рыбохозяйственных водоемов Казахстана.

Водохранилище Капчагай образовано в среднем течении р. Иле на территории Алматинской области. Заполнение водохранилища Капчагай началось в 1970 г. Проектные характеристики: площадь 1850 км², объём 28,14 км³, длина 180 км, наибольшая ширина 22 км, средняя глубина 15,2 м, максимальная – 45 м. [1].

Список современного видового состава ихтиофауны водохранилища Капчагай и реки Иле включает 33 видов рыб. Из указанного видового состава 14 видов рыб являются промысловыми. В настоящее время из них только 10 являются промысловыми. Остальные 4 вида рыб занесены в Красную книгу РК и считаются находящимися под угрозой исчезновения.

Ключевые слова: ихтиоценоз, ихтиофауна, экосистема, концентрация, популяция, биомасса, акклиматизация, экспорт, икра, личинка.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 99 – 105

B. N. Mynbayeva¹, S. M. Dzhamilova¹, G. A. Sadyrova², K. K. Musdybaeva¹¹Abai Kazakh National Pedagogical University, Almaty, Kazakhstan,²Institute of Botany and Phytointroduction of CS MES, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: bmynbayeva@gmail.com, sauka70@mail.ru, mkk77@mail.ru, gulbanu-s@mail.ru

**WOODY PLANTS OF ALMATY CITY'S CENTRAL PARK
OF CULTURE AND RECREATION**

Abstract. The Central Park of Culture and Recreation (Central Park) is the main “oasis” by its areas, and the number of plants in Almaty city. In this article the historical stages of development and formation of the Central Park of Culture and Recreation in Almaty city is presented. Construction and function of the Central Park has changed since 1856, previously the park had an area of 100 hectares and was called “Official Garden”, serving as a nursery area. Nowadays its area is 42 hectares and serves as a place of rest for citizens. The purpose of these studies is the description of the main tree species in Central Park, their inventory and taxonomic analysis through the implementation of several tasks was solved. It is shown that the native species of trees such as oak, elm and others are growing in Central Park. This article describes types of tree plantations which have been identified as a result of taxonomic analysis. According to the research of tree plantations and their taxonomic analysis, it is showed that nowadays 71 species woody plants, related to 20 families and 38 genera are growing in Central Park. The dominant forms are 2 families: pine and pink.

Keywords: city, park, species of the woody plants.

УДК574/577:581.5:58.002

Б. Н. Мынбаева¹, С. М. Джамилова¹, Г. А. Садырова², К. К. Муздыбаева¹¹Казахский национальный педагогический университет им. Абая, Алматы, Казахстан,²Институт ботаники и фитоинтродукции КН МОН РК, Алматы, Казахстан**ДРЕВЕСНЫЕ РАСТЕНИЯ
ЦЕНТРАЛЬНОГО ПАРКА КУЛЬТУРЫ И ОТДЫХА
Г. АЛМАТЫ**

Аннотация. В г. Алматы Центральный парк культуры и отдыха (ЦПКиО) является основным «оазисом» как по занимаемой площади, так и по количеству насаждений. В данной статье представлены исторические этапы развития и становления Центрального парка культуры и отдыха г. Алматы. Обустройство и функции парка менялись с 1856 г., ранее парк имел площадь свыше 100 га, носил название «Казенный сад» и выполнял функции питомника. В настоящее время площадь составляет 42 га и выполняет функции места отдыха горожан. Цель данных исследований – описание основных видов древесных растений ЦПКиО, их инвентаризация и таксономический анализ, была решена через осуществление нескольких задач. Показано, что в ЦПКиО произрастают аборигенные виды деревьев, таких как дуб, карагач и др. В статье описаны виды древесных насаждений, которые были выявлены в результате таксономического анализа. По результатам исследований древесных насаждений и их таксономического анализа показано, что в ЦПКиО в настоящее время произрастают 71 вид древесных растений, отнесенных к 20 семействам и 38 родам. Доминантными формами явились 2 семейства: сосновых и розовых.

Ключевые слова: город, парк, виды древесных растений.

Введение. Объектом исследования явились: Центральный парк культуры и отдыха (ЦПКиО), расположенный в г. Алматы, а также древесные насаждения, произрастающие на его территории. Город Алматы, расположенный в одном из районов предгорий Тянь-Шаня, по климатическим показателям относится к степной, полупустынной и пустынной зонам. Посадка и выращивание зеленых насаждений всегда была сложной проблемой в городе в силу неблагоприятных климатических условий. Исследователи XIX века подчеркивали, что зеленых насаждений в оседлых территориях Семиречья и Южного Казахстана было немного [1].

Как указывают некоторые исследователи [2], расположение г. Алматы в долине смягчало влияние неблагоприятного климата и располагало к произрастанию всевозможных плодовых, декоративных и лесных культур. Ранее эти преимущества были подмечены и приняты на вооружение первым военным губернатором Семиреченской области А. Г. Колпаковским. Он в своем письме к Туркестанскому генерал-губернатору К. П. фон Кауфману указывал «...многие территории в крае, расположенные у подножья гор в южной части области по плодородию почвы своей, обилию воды и теплomu климату представляют собой благоприятные условия для произрастания самых разнообразных древесных пород теплых стран. Лучшая из таких территорий – Алматинская долина, где обосновался г. Верный» [2].

ЦПКиО в настоящее время административно принадлежит Медеускому району г. Алматы. Он был заложен в 1856 году и первоначально назывался «Казенный сад». В настоящее время занимает территорию в 42 га. В парке произрастают основные аборигенные виды деревьев, такие как карагач, дуб, осина, клен, сосна, ель, тополь, берёза. На территории парка созданы искусственные водоёмы, функционируют аттракционы, аквапарк, кинотеатр «Родина», спортивный комплекс (стадион «Спартак», велотрек), площадки культурно-массового назначения, предприятия общественного питания.

Цель данной исследовательской работы: инвентаризация и таксономический анализ древесных насаждений ЦПКиО.

Задачи: изучить историю создания парка; проанализировать современное состояние дендропарка; установление таксономического положения древесных растений, произрастающих в парке.

Метод исследования. Таксономический анализ древесных растений центрального парка изучен по общепринятому морфолого-географическому методу. Для определения видов растений использовались определители «Флора СССР» [3], «Флора Казахстана» [4] и «Иллюстрированный определитель растений Казахстана» [5].

История ЦПКиО. «Казенный сад» (или ныне ЦПКиО) был создан в г. Верном (ныне г. Алматы) в 1856 г. на площади в 40 десятин для становления садоводства и промышленных растений, но для его для полного его процветания недоставало еще многого [6]. Это явилось причиной, которая помогла в последующем планомерному озеленению города. Сад, расположенный на юго-восточной окраине города, находился вначале под руководством ученого-садовода М. Крештопенко, а затем Ю. А. Рушчица, ученых садоводов А. М. Фетисова и семиреченского областного лесничего Э. О. Баума. По содержанию вначале сад проектировался в статусе питомника. Питомник стал местом для выращивания декоративных и плодовых насаждений, для большего поощрения населения к занятию «древоводством» и к разведению садов нужный посадочный материал (семена, черенки плодовых деревьев и пр.) до 1887 г. отпускался из Верненского казенного сада [7].

Кроме древесных посадок (тополь, клен, ясень, вяз), в питомнике произрастали табачные и тутовые плантации (для развития шелкопрядства); и посадки многих сельскохозяйственных культур (клевер, клещевина, индиго, мореко, корго, конопля, подсолнечники, овощи), яблоневые, грушевые, персиковые, абрикосовые насаждения, культивировался виноград, а также цветники.

История самого Парка культуры и отдыха начинается с 30-х г. XX века во времена Казахской ССР.

10 октября 1934 г. был утвержден проект парка культуры и отдыха за рекой Кіші Алматы, составленный Госзеленстроем и утвержден план работ по строительству парка на 1934–1935 гг. На территории будущего парка находился сельскохозяйственный институт, сотрудники которого способствовали развитию парка.

Уже в 1935 г. началось устройство освещения парка и строительство стадиона, созданы аллеи и организована сельскохозяйственная выставка с постройкой павильонов. Научная часть благо-

устройства ЦПКиО состояла в организации борьбы с сельскохозяйственными вредителями. В то время ЦПКиО имел определенного хозяина и подчинялся коммунальному отделу Фрунзенского райсовета г. Алматы [8].

Далее был составлен план реконструкции зеленого массива с проектами парковых сооружений и мероприятий по его благоустройству в 1936–1937 гг. Провели озеленительные работы, асфальтирование, водоснабжение и полное освещение.

После этого в 1939 г. для получения статуса «Центральный» парк был превращен в масштабное, оздоровительно-культурное учреждение через дополнительные озеленительные работы, построен зеленый театр, произведена высадка штамбовых деревьев, декоративных кустарников, роз в количестве 3500 штук, формовой зелени и устройство газонов на площади 1,5 га, разбивка цветников на площади 4 тыс. м². Для проведения митингов политических организаций, зрелищных мероприятий проектировалось сооружение массового политцентра в виде огромной открытой аудитории, рассчитанной на 4 тыс. чел. [9].

Однако основные работы по благоустройству озер и территории ЦПКиО и его зеленому и цветочному наряду сделаны в 60 гг. XX века, а также построены большая спортивная база, свыше 20 крупных механических аттракционов и танцевальных площадок.

Состояние ЦПКиО в настоящее время. ЦПКиО – это часть нашего древнего города, сейчас на его территории можно увидеть деревья, чей возраст насчитывает 200–300 лет. Один из старейших парков г. Алматы функционирует и в настоящее время.

Сегодня парк является местом массовой культуры и отдыха, выполняет важную задачу приобщения населения к культурным достижениям (рисунок, а, б, в).

К сожалению, ошибки в проектировании садово-парковых объектов и недостаточный уход за ними приводят к обеднению видового состава аборигенной флоры и интродуцентов, ухудшению санитарного состояния насаждений, к снижению эстетических характеристик, и в целом, к уменьшению рекреационной привлекательности [8].

Зеленый фонд ЦПКиО был значительным. В нем произрастали основные породы таких деревьев, как карагач, дуб, осина, клен, сосна, ель, тополь, береза и другие, которые были завезены из Никитского ботанического сада и Ташкентского ботанического сада. Летом 2013 г. в парке стали вырубать деревья, свыше 2000 единиц. В парке в настоящее время не работает поливная арычная система, из-за этого деревья в парке высыхают. Парковая территория распродается под жилищное строительство. Массово строятся аттракционы и кафе. Также на территории парка спокойно разъезжают автомобили. Из-за элементарного отсутствия полива и ухода погибли сотни дубов. Сегодня парк находится в запущенном состоянии [9].

В настоящее время изучением древесной растительности ЦПКиО никто не занимается. Представленные в статье исследования являются первой флористической работой в Казахстане. По результатам изучения древесных насаждений будут сделаны рекомендации как руководству ЦПКиО, так и АО «Зеленстрой» и акимату г. Алматы.

В течение весеннего, летнего и осеннего периодов нами был проведен таксономический анализ деревьев, произрастающих в парке на данный момент времени. В результате исследования выявлен 71 вид древесных растений, произрастающих в ЦПКиО и относящихся к различным семействам, родам и видам (таблица).

Из видов деревьев, растущих в ЦПКиО, преобладают два семейства: 1) семейство Сосновые (*Pinaceae*), которые представлены следующими видами: елью канадской, елью колючей, елью колючей стланиковой, елью обыкновенной, елью сибирской, елью Шренка, елью Энгельмана, сосной крымской, сосной обыкновенной, лиственницей даурской, тсугой канадской, псевдотсугой Мензиса, пихтой сибирской. Второе – семейство Розовые (*Rosaceae*), куда входят представители древесных насаждений: абрикос обыкновенный, боярышник кроваво-красный, боярышник Максимовича, боярышник страшный, вишня обыкновенная, груша лохолистная, груша обыкновенная, рябина обыкновенная, рябина сибирская, слива домашняя, слива растопыренная (альча), черёмуха обыкновенная, яблоня домашняя, яблоня сливолистная.

Изучение древесных растений ЦПКиО показало, что они представлены 71 видами, относящихся к 20 семействам и 38 родам. Преобладание семейства розоцветных и семейства сосновых свидетельствуют о том, что сейчас флора древесных насаждений парка является синантропной.



а



б



в

Центральный парк культуры и отдыха:
а – главный вход в парк, б – аквапарк, в – аттракционы для детей

Древесные растения, произрастающие в ЦПКиО Медеуского района г. Алматы

№	Название вида на русском языке	Название вида на латинском языке	Число видов
1	2	3	4
Древесные породы			
1	Абрикос обыкновенный	<i>Armeniaca vulgaris</i> L.	1
2	Айлант высочайший	<i>Ailanthus altissima</i> (Mill.) Swingle	1
3	Акация белая	<i>Acacia alba</i> Delile	1
4	Бархат амурский	<i>Phellodendron amurense</i> Rupr.	1
5	Береза бородавчатая	<i>Betula pendula</i> Roth.	1
6	Биота восточная	<i>Platyclusus orientalis</i> (L.) Franco	1
7	Боярышник кроваво-красный	<i>Crataegus sanguinea</i> Pall.	1
8	Боярышник Максимовича	<i>Crataegus maximowiczii</i> C.K. Schneid. <i>Crataegus</i>	1
9	Боярышник страшный	<i>Crataegus horrida</i> Medik.	
10	Гимнокладус двудомный (Бундук)	<i>Gymnocladus dioica</i> (L.) K. Koch.	1
11	Вяз Андросова	<i>Ulmus androssowii</i> Litv.	1
12	Вяз гладкий	<i>Ulmus laevis</i> Pall.	1
13	Вяз приземистый	<i>Ulmus pumila</i> L.	1
14	Вяз шершавый	<i>Ulmus glabra</i> Huds.	1
15	Вишня обыкновенная	<i>Cerasus vulgaris</i> Mill.	1
16	Гледичия обыкновенная	<i>Gleditsia triacanthos</i> L.	1
17	Глирицидия заборная	<i>Gliricidia sepium</i> (Jacq.) Kunth ex Walp.	1
18	Груша лохолистная	<i>Pyrus elaeagnifolia</i> Pall.	1
19	Груша обыкновенная	<i>Pyrus communis</i> L.	1
20	Дуб черешчатый	<i>Quercus robur</i> L.	1
21	Ель канадская	<i>Picea glauca</i> (Moench) Voss.	1
22	Ель колючая	<i>Picea pungens</i> Engelm.	1
23	Ель колючая стланиковая	<i>Picea pungens</i> f. <i>glauca</i>	1
24	Ель обыкновенная	<i>Picea abies</i> (L.) H. Karst.	1
25	Ель сибирская	<i>Picea obovata</i> Ledeb.	
26	Ель Шренка	<i>Picea schrenkiana</i> Fisch. & C.A. Mey.	1
27	Ель Энгельмана	<i>Picea engelmannii</i> Parry ex Engelm.	1
28	Ива вавилонская	<i>Salix babylonica</i> L.	1
29	Ива древовидная (белая)	<i>Salix alba</i> L.	1
30	Катальпа обыкновенная	<i>Catalpa bignonioides</i> Walter	1
31	Катальпа прекрасная	<i>Catalpa speciosa</i> (Warder ex) Warder ex Engelm.	1
32	Каштан конский	<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	1
33	Клен гиннала	<i>Acer ginnala</i> Maxim.	1
34	Клен ложноплатановый, белый	<i>Acer pseudoplatanus</i> L.	1
35	Клен моно	<i>Acer mono</i> Maxim.	1
36	Клен остролистный	<i>Acer platanoides</i> L.	1
37	Клен полевой	<i>Acer campestre</i> L.	1
38	Клен серебристый	<i>Acer saccharinum</i> L.	1
39	Клен татарский	<i>Acer tataricum</i> L.	1
40	Клен ясенелистный	<i>Acer negundo</i> L.	1
41	Липа мелколистная	<i>Tiliacordata</i> Mill.	1

Продолжение таблицы			
1	2	3	4
42	Лиственница даурская	<i>Larixgmelinii</i> (Rupr.) Rupr.	1
43	Лох серебристый	<i>Elaeagnusargentea</i> Pursh.	
44	Можжевельник виргинский	<i>Juniperusvirginiana</i> L.	1
45	Можжевельник обыкновенный	<i>Juniperuscommunis</i> L.	1
46	Орех грецкий	<i>Juglansregia</i> L.	1
47	Осина дрожащая	<i>Populustremula</i> L.	1
48	Пихта сибирская	<i>Abiessibirica</i> Ledeb.	1
49	Псевдотсуга Мензиса	<i>Pseudotsugamenziesii</i> (Mirb.) Franco	1
50	Рябина обыкновенная	<i>Sorbusaucuparia</i> L.	1
51	Рябина сибирская	<i>Sorbussibirica</i> Hedl.	1
52	Скүмпия обыкновенная	<i>Cotinuscogygia</i> Scop.	1
53	Слива растопыренная (альча)	<i>Prunusceraifera</i> Ehrh.	1
54	Слива домашняя	<i>Prunusdomestica</i> L.	1
55	Сосна крымская	<i>Pinuspallasiana</i> D. Don.	1
56	Сосна обыкновенная	<i>Pinussylvestris</i> L.	1
57	Сумах гладкий	<i>Rhusglabra</i> L.	1
58	Тополь белый	<i>Populusalba</i> L.	1
59	Тополь пирамидальный	<i>Populusitalica</i> (Du Roi) Moench.	1
60	Тополь черный	<i>Populusnigra</i> L.	1
61	Тсуга канадская	<i>Tsugacanadensis</i> Carrière	1
62	Туя западная	<i>Thujaoccidentalis</i> L.	1
63	Черемуха обыкновенная	<i>Padusavium</i> Mill.	1
64	Шелковица белая	<i>Morusalba</i> L.	1
65	Шелковица черная	<i>Morusnigra</i> L.	1
66	Яблоня домашняя	<i>Malusdomestica</i> Borkh.	1
67	Яблоня сливолистная	<i>Malusprunifolia</i> (Willd.) Borkh.	1
68	Ясень зеленый	<i>Fraxinuslanceolata</i> Borkh.	1
69	Ясень мелколистный	<i>Fraxinusrotundifolia</i> Mill.	1
70	Ясень обыкновенный	<i>Fraxinusexcelsior</i> L.	1
71	Ясень чарынский	<i>Fraxinussogdiana</i> Bunge	1

Таким образом, в г. Алматы был развит и сформирован самый большой парк города. За годы функционирования ЦПКиО зеленый фонд менялся. В последние годы изучением флоры и ее экологическим состоянием ученые ботаники не занимались. По результатам исследований древесных насаждений и их таксономического анализа показано, что в ЦПКиО в настоящее время произрастает 71 вид древесных растений.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Мальцев С.Н. К истории озеленения Семиречья и г. Алматы // Вестн. сельскохоз. науки. – 2001. – С. 115-118.
 [2] Парки и скверы города Алматы 1868-1916 годов; сб. архивных документов и материалов // Сост. С. Г. Сарсенова, Ж. К. Ботанова. – Алматы, 2004. – С. 15-17.
 [3] Комаров В.А. Флора СССР» (Т. 1-30). – Алма-Ата: Бот. ин-т Акад. наук СССР, 1934–1964 гг. – 400 с.
 [4] Павлов Н.В. Флора Казахстана (Т. 1-9 гг.). – Алма-Ата: Акад. наук Казахской ССР, 1956–1966. – 470 с.
 [5] Голоскоков В.П. Иллюстрированный определитель растений Казахстана (Т. 1-2). – Алма-Ата, Наука Казахской ССР. – 650, 570 с.
 [6] <https://ru.wikipedia.org/wiki/Алматы>
 [7] almaty.kz/page.php. Официальный интернет-ресурс г. Алматы.

[8] <http://portal.goszakup.gov.kz/> Сайт акимата Медеуского района.

[9] Город Алматы: энциклопедия / Под ред. Е. К. Ауэзова. – Алматы: Credo, 2009. – 423 с.

REFERENCES

- [1] Mal'cev S.N. K istorii ozeleneniya Semirech'ya i g. Almaty // Vestn. sel'skhoz. nauki. **2001**. P.115-118 (in Russ.).
- [2] Parki i skvery goroda Almaty 1868-1916 godov; sb. arhivnyh dokumentov i materialov // Sost. S. G. Sarsenova, Zh. K. Botanova. Almaty, **2004**. P. 15-17 (in Russ.).
- [3] Komarov V.A. Flora SSSR» (Vol. 1-30). Alma-Ata: Bot. in-t Akad. nauk SSSR, **1934-1964**. 400 p. (in Russ.).
- [4] Pavlov N.V. Flora Kazahstana (Vol. 1-9). Alma-Ata: Akad. nauk Kazahskoj SSR, **1956-1966**. 470 p. (in Russ.).
- [5] Goloskokov V.P. Illjustrirovannyj opredelitel' rastenij Kazahstana (Vol. 1-2). Alma-Ata: Nauka Kazahskoj SSR. 650, 570 p. (in Russ.).
- [6] <https://ru.wikipedia.org/wiki/Almaty>(in Russ.).
- [7] almaty.kz/page.php. Ofical'nyj internet resurs g. Almaty (in Russ.).
- [8] http://portal.goszakup.gov.kz/Sajt_akimata_Medeuskogo_rajona (in Russ.).
- [9] Gorod Almaty: jenciklopedija / Pod red. E. K. Aujezova. Almaty: Credo, **2009**. 423 p. (in Russ.).

Б. Н. Мыңбаева¹, С. М. Джамилова¹, Г. А. Садырова², К. К. Муздыбаева¹

¹Абай атындағы Қазақ ұлттық педагогикалық университеті, Алматы, Қазақстан,

²Ботаника және фитоинтродукция институты, Алматы, Қазақстан

АЛМАТЫ Қ. ОРТАЛЫҚ МӘДЕНИЕТ ЖӘНЕ ДЕМАЛЫС БАҒЫНДА АҒАШ ТҰҚЫМДАС ӨСІМДІКТЕРІ

Аннотация. Алматы қ. Орталық мәдениет және демалыс бағының (ОМЖДБ) алып жатқан ауданы және көшеттер саны бойынша негізгі «оазис» болып табылады. Берілген мақалада Алматы қ. Орталық мәдениет және демалыс бағы тарихының даму кезеңдері мен қалыптасуы көрсетілген. Бақтың құрылысы мен қызметі 1856 ж. бастап өзгерген, ертеде бақтың ауданы 100 га артық болып «Қазыналық бақ» аталып питомник қызметін атқарған. Қазіргі уақытта ауданы 42 га құрайды және тұрғындардың демалыс орны қызметін атқарады. Зерттеудің мақсаты-ОМЖДБ-ның ағаш тұқымдас өсімдіктер түрлерін сипаттау, оларды тізімге алу және таксономиялық талдау бірнеше міндеттерді қою арқылы шешілді. ОМЖДБ-да емен, қарағаш т.б. байырғы түрлердің өсетіні көрсетілген. Мақалада таксономиялық талдау нәтижесінде анықталған ағаш көшеттерінің түрлері көрсетілген. Зерттеу нәтижесінде ОМЖДБ-да қазіргі уақытта 20 тұқымдас және 38 туысқа жататын 71 ағаш өсімдігінің түрі өсетіні көрсетілген. Доминантты түрге 2 тұқымдасқа жататындары: қарағай және раушан гүлділер.

Түйін сөздер: қала, бақ, ағаш тұқымдас өсімдіктердің түрлері.

Сведения об авторах:

1. Мынбаева Б.Н., профессор, КазПНУ им. Абая, e-mail: bmynbayeva@gmail.com
2. Джамилова С.М., магистрант, КазПНУ им. Абая, e-mail: sauka70@mail.ru
3. Садырова Г.А., д.б.н., Институт ботаники и фитоинтродукции КН МОН РК, gulbanu-s@mail.ru
4. mkk77@mail.ru

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 106 – 112

S. K. Akshulakov, T. T. Kerimbayev, V. G. Aleinikov

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz, viktor.aleynikov@nmh.kz

**THE ANALYSIS OF MODERN METHODS
OF INJURED SPINAL CORD CONDUCTANCE RESTORATION
BY COMBINING WAYS OF RECOVERY AND STIMULATION
OF AXONAL REGENERATION**

Abstract. According to the modern world literature, nowadays there is an increased growth of interests towards the problem of damaged spinal cord areas rehabilitation. Thereby, publications describing the results of recovery of injured spinal cord areas using various auto transplants and regeneration factors arose. Axonal regeneration is inhibited by different mechanisms in the adult central nervous system. While neurotrophic factors have contributed to stimulate axonal growth in numerous animal models of nervous system injury, a lack of suitable growth substrates, an insufficient activation of neuron-intrinsic regenerative programs and extracellular inhibitors of regeneration limit the efficacy of neurotrophic factor delivery for anatomical and functional recovery after spinal cord injury. We will review the rationale for combinatorial treatments in axonal regeneration and summarize some recent progress in promoting axonal regeneration in the injured CNS using such approaches.

Keywords: neurotrophic factors, gene therapy, axonal regeneration, spinal cord injury, cell transplantation.

ӘОЖ 616.832-001 : 616.71-003.93

С. К. Акшулаков, Т. Т. Керимбаев, В. Г. Алейников

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

**АКСОНДАРДЫҢ РЕГЕНЕРАЦИЯСЫН СТИМУЛЯЦИЯЛАУ МЕН
ЗАҚЫМДАЛҒАН ЖЕРДІ ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУДІҢ
ҚҰРАМДАСТЫРЫЛҒАН ЖОЛДАРЫН ҮЙЛЕСТІРУ АРҚЫЛЫ
ЖҰЛЫННЫҢ ЗАҚЫМДАЛҒАН ЖЕРІНІҢ СЕЗГІШТІГІН
ҚАЛПЫНА КЕЛТІРУ ӘДІСТЕРІНІҢ АНАЛИЗІ**

Аннотация. Қазіргі заманғы әлемдік әдебиет көздерінің мәліметтеріне сәйкес соңғы кездері жұлынның жарақатталған аймағын қалпына келтіру мәселесіне қызығушылықтың артуы байқалады. Осыған байланысты әртүрлі ауотрансплантанттардың және регенерация факторлардың көмегімен жұлынның жарақатталған аймағын қалпына келтірудің нәтижелері сипаттайтын публикациялар пайда болды. Орталық жүйке жүйесі аксондарының регенерациясы адам ағзасындағы көптеген механизмдермен ингибириленеді. Нейротрофиялық факторларды қолдануға қарамастан, жануарларға жүргізілген көптеген тәжірибелік жұмыстарда аксондық регенерациядағы нейрон бағдарламаларының ішкі регенеративті белсенділіктің жеткіліксіздігі және жасушадан тыс регенерация ингибиторлары жарақаттан кейінгі жұлынның анатомиялық және функционалдық регенерациясы үшін нейротрофиялық факторларды жеткізу тиімділігін шектеуге себепші болды. Осыған байланысты, аксондардың өсуін тездететін факторларды аксондық регенерация басымдылығын барынша пайдалану үшін регенеративті терапияның басқа да әдістерімен араластыру маңызды. Бұдан басқа, нейротрофиялық факторлардың концентрациясы және босатылу уақыты биологиялық белсенді концентрация жетістігі, бұл аксондық өсуді және өсу факторлары концентрациясының шектен тыс керексіз тиімділігін

реттеу үшін бақылануы тиіс. Мақалада біз аксондық регенерацияны жақсарту үшін аралас терапияның тиімділігін қарастырамыз және аталған әдісті қолдана отырып жұлынның зақымдалған аймағындағы аксондық өсу ынталандыру прогресін зерттейміз.

Түйін сөздер: нейротроптық факторлар, гендік терапия, аксондық регенерация, жұлын жарақаты, жасушалы трансплантация.

Кіріспе. Соңғы жылдары омыртқаның асқынған зақымының жиі кездесуі мен ауыртпалығы жұлын функциясын қалпына келтіру мәселесінің өзектілігінайқындайды. Науқастар арасындағы өлім-жітім мен мүгедектікке шалдығу көрсеткіштерінің жоғарылығы, емдеу мен оңалтудың қымбаттылығы экономикалық шығынға алып келеді және зақымнан кейін жоғалған жұлын функциясын қалпына келтіру мүмкіндіктері туралы мәліметтерді іздеуді талап етеді [1].

Жұлын функциясын қалпына келтірудің теориялық мәселелеріндегі соңғы онжылдықтағы орасан ғылыми өрлеуге және жануарларда жасалған тәжірибелердің оң нәтижелеріне қарамастан, олар іс жүзінде клиника практикасында қолданылмайды десе де болады.

Соңғы жылдары жүргізіліп жатқан инвиво және инвитро зерттеулер ересек сүтқоректілердің орталық жүйке жүйесінің аксондық регенерациясын жақсарту жолында шешілуі тиіс негізгі мәселелерді айқындады. Аксондық өсудің ингибиторлары регенерация үшін қолайсыз орта жасауда үлкен мәнге ие екендігі туралы жеткілікті дәлелдер бар [1, 2]. Жарақатқа деген глиалды тіннің рекациясы және реактивті қабынуы аксондық регенерация үшін қолайсыз орта жасауға алып келеді [3-5]. Жарақат кезінде жойылған нейрондар мен глиа тіндері бағаналық жасушаның өзіндік қорынан толықтай қалпына келтіріле алмайды жәнеликворлық сарысулы ісіктің пайда болуымен жұлынның дегенерациясына себепші болады, бұл аксон өсуі үшін жарақат өзегі арқылы субтратты жасауды талап етеді.

Бір де бір тәжірибелік зерттеу осы факторлардың бәрін ескере алмайды және аксон өсуінің жақсаруына тек шектеулі әсер етеді. Зақымдалған перифериялық жүйке жүйесінде аксондардың регенерациясы және өсуі кезінде көптеген механизмдер бақыланатын және тиімді аксон өсуі үшін өзара әрекеттеседі. Аксон өсуінің бағытын қамтамасыз ететін және жасушадан тыс матриксстердің өсуіне ықпал ететін физиологиялық механизмдер аксон өсуінің бағытын келтіру үшін әрекеттеседі. Оған қоса, морфологиялық жағдайына қарай нейрондардың өздері жоғары аксондық өсу қабілетіне ие [6, 7].

Жұлын жарақатын емдеудегі қарапайым әдіс тиімсіздігінің жоғарыда аталған мысалдары аксон өсуіндегі кедергілерді жоюда бірнеше факторларға әсер етудің қажеттілігін айқындайды. Алынған нәтижелер жұлынды қалпына келтіру бойынша хирургиялық оталарды клиникалық практикада кеңінен қолдануға және ем нәтижесін жақсартуға мүмкіндік береді.

Жұлын регенерациясы әдістеріне шолу. Әдебиеттерде зақымдалған жұлынның қимылдық және сезімталдық функцияларын қалпына келтіру бойынша көптеген тәжірибелік мәліметтер сипатталады. Егеуқұйрықтардың орталық жүйке жүйесінің аксондары регенерация қабілетіне ие, адамдардағы бұл қабілет көптеген физиологиялық механизмдердің әсерінен, сондай-ақ аксондардың өсіп шығуы үшін қажетті нысаналардың рецепторларына дейінгі үлкен арақашықтық себебінен жойылады. Жұлындағы аксондардың көптігі аксондардың 90%-нан көбі зақымдалғанның өзінде бірқатар жойылған функцияларды қалпына келтіруге мүмкіндік береді. Мысықтарда жасалған тәжірибелердің көрсетуінше, жұлын аксондарының зақымдалуынан кейін қалыпты аксондар санының 5–10% ғана сақталғанның өзінде жоғалған қимылдардың қалпына келуі көрініс тапқан. Адам жұлынындағы ақ заттың жіңішке бөлігі ғанабүлінбей қалған зақымдардың өзінде қимылдың ішінара қалпына келуі туралы мәліметтер де әдібиеттерде кездеседі. Осылайша, жоғалған функцияларды қалпына келтіру үшін аксондардың шағын бөлігінің регенерациясы қажет.

Жұлынның сәтті регенерациясы үшін ортаның маңыздылығын ең алдымен Aguayo және әріптестер сипаттады, олар ми мен жұлын нейрондары перифериялық жүйкенің имплантацияланған трансплантатында аксон өсімін беретіндігін көрсетті [1, 2]. Аксондардың перифериялық жүйкеде сәтті регенерацияланатындығы белгілі, бұдан орталық жүйке жүйесінің және перифериялық жүйкенің зақымдалған аксонының анастомозы регенерация үшін басты бағыт болып табылады деуге болады. Бұл жағдайда сәтті регенерация үшін аксон өсуіне глиалды жасушалар ферменттерінің тежеуші рөлінде тұрған бірқатар мәселелерді шешу қажет. Зақымдалмаған орталық жүйке жүйесінде аксондар астроциттермен және олигодендроциттермен байланыста болады. Зақымнан

кейін жасушалық мембраналардың көптеген ферменттерінің бөлінуі жүреді және астроциттердің мөлшерден тыс бөлінуі, глиалды жиектің құрылуы, миеланның бұзылуы, микроглия мен олигодендроцит бастамашыларының бөлінуі мен миграциясы стимуляцияланады. Сондықтан зақым ошағы төрт басты жасушалық типті қамтиды: астроциттер, олигодендроциттер, олигодендроцит пен микроглия бастамашылары. Өкінішке орай, осы жасушалардың барлығы аксондық өсуді баяулатады [1-3].

Трансплантациялық технологияны сәтті қолданудың тағы бір көрінісі эмбриондық тінді, сондай-ақ өсірілген нейробластарды ауыстырып салу болып табылады. Ауыстырып салынған эмбриобластар өсімнің жоғары әлеуетіне ие және бірқатар жағдайларда жоғалған функцияларды қалпына келтіруге алып келеді. Ауыстырып салынған жасушалардың ұласып кететіндігі, дифференциацияланатыны және өсетіні, реципиенттің өмір бойына дерлік сақталып, иесінің жүйке жүйесімен тығыз функционалдық және морфологиялық байланысқа түсетіндігі анықталған [3, 4]. Ұзын жолдардың өсуші аксондары эмбриондық трансплантатқа регенерацияланады және онымен байланыс орнатады, бірақ олар эмбриондық жасушалар арқылы жұлынның алшақ бөлігіне өсіп шыға алмайды. Бұл жағдайда эмбриондық трансплантат аралық коллектор ретінде қызмет етеді: иесінің аксондары трансплантат нейрондарымен байланыс орнатады, ал соңғылары өз кезегінде тиісті өсуші аксондардың көмегімен біршама қашықтықта жаңа синапстерді құрады [4]. Трансплантаттың реципиент миына әсер етуінің басқа да механизмдері қарастырылады: нейротрофиялық өскіндік факторлардың бөлінуі, нейрогормондар мен нейротрансмиттерлердің секрециясы, трансплантатты нейриттердің өсуі үшін матрица ретінде қолдану, реципроктық инневация және трансплантаттың реципиент жұлынның өзіндік өткізуші жолдарына интеграциясы [5]. Аксон өсуінің факторлары – бұл пептидтер тобы, олардың әрекет ету механизмі нуклеиндік қышқылдардың синтезін стимуляциялау және тиісті гендерді индукциялау арқылы жанамаланады. Өскіндік факторлар нейрондар регенерациясын және глиалды жасушалардың пролиферациясын стимуляциялайды. Жұлынның барлық дерлік жасушаларында өсу факторларының рецепторлары бар және олардың әрқайсысы онтогенездің белгілі бір уақытында, сондай-ақ жұлынның зақымдалу кезінде экспрессияланады. Өсу факторларының және морфогенетикалық индукторлардың толық жиынтығы бар өсуші эмбриондық тінді ауыстырып салу арқылы ми жаракаты аймағындағы регенерациялық үрдісті күшейтуге болады [6, 7]. Жұлынға ауыстырып салу үшін жүйке тінінің өсу факторларының продуценттері ретінде эмбриондық мидың көптеген бөлімдері қолданылады: неокортекс, симпатикалық тізбектің нейрондары, ішектің жүйке ганглиалары, GNF секрециясына гендік модификацияланған фибробластар, ісік тіндері – феохромоцитомалар. Миелин көзі ретінде трансплантат жаракатталған жерден өтетін демиелинизацияланған талшықтарды миелинизациялай алады немесе қиылыспағанымен импульсті өткізу мүмкіндігінен айрылған талшықтардың айналасын өзгертіп, функциясын қалпына келтіруге мүмкіндік бере алады – мұны дәлелдейтін және жоққа шығаратын мәліметтер бар [8-10].

Бұл зерттеулер трансплантат ретінде перифериялық жүйкенің қасиеттерін имитациялайтын немесе тіпті одан да жақсы ортаны қамтамасыз ете алатын жасушалық немесе жасушасы жоқ матрицаларды іздеуді стимуляциялайды. Фибробластардан, сүйек кемігінің стромалық жасушаларынан, шванномалық жасушалардан, ольфакторлық шұңқырлардан, бағаналық жасушалардан және эмбриондық тіндерден тұратын жасушалық трансплантаттар бұл осы контекстте тестіленген субтраттар болып табылады cells [10-15]. Дегенмен, бір ғана жасушалық трансплантат өсу факторларысыз тиімділікті көрсетпеді. Зерттеулердің көрсетуінше, өсу факторлары жоғалтылған жануарларда регенерация үрдісі тоқтатылады [16, 17]. Шванномалық жасушалар жүйкелердің өсу факторларының, бас миы шығаратын нейротрофиялық факторды, глианың нейротрофиялық факторын және аксондардың алшақ бөліктеріндегі факторлар санының көбеюімен сипатталатын таза нейротрофиялық факторлардың экспрессиясын реттейді. Реиннервациядан кейін нейротрофиялық факторлардың саны төмендейді declines [18, 19]. Жүйке өсуінің факторлары мен бас миында шығарылатын өсу факторлары жүйке жүйесі жаракатының әр түрлі фазаларында активтендірілетіндігі туралы дәлелді мәліметтер бар [20, 21]. Осылайша, әр түрлі нейротрофиялық факторлардың экспрессиясын уақыттық контекстте қарастыру қажет.

Жаракаттан кейін нейротрофиялық факторлардың кеңістіктік және уақыттық бөлінуі аксондар өсуінің бағытына себепші болады. Олар зақымдалған тіндегі аксондардың регенерациясына бағыт-

талған реакциялар тізбегін қоздырады [22]. Факторлардың ең көп мөлшері аксонның соңғы бөлігі күшіне енген кезде шығарылады, осылайша регенерация мен өсу тек зақым аумағында ғана жүзеге асады [23, 24]. Қабыну аймағына кірмейтін трансплантаттың барлық бойында факторлардың үлкен концентрациясын жасау қажет. Бұл мәселені шешу үшін сүйек кемігінің мезинхемалдық жасушалары және НТ-3 гені қолданылады. Осы зерттеулерде аксондық өсуді химиялық ынталандыру және баяулату, аксондар өсу бағытын реттеу мүмкіндігі көрсетіледі. Трансплантаттарды баяулатылған мезенхималдық жасушалардың ұсақ тесікті негізімен пайдалану аксондардың бағытталған өсіміне одан әрі ықпал етеді [25, 26].

Функцияларды қалпына келтіру мақсатымен жұлындағы жаракаттық үрдіске кешенді әсер ету келесі құрауыштарды қамтуы тиіс:

– Бұзылмай қалған құрылымдарды тұрақтандыру және зақымдалудың екінші толқынының алдын алу мақсатындағы нейропротекция, жұлынның өрескел анатомиялық зақымдалуы болған жағдайда трансплантат арқылы оның зақымдалған жерлерін біріктіру;

– Жұлынның зақымдалған жеріне кешенді немесе жергілікті инфузия арқылы нейротрофиялық факторларды енгізу жолымен аксондар өсуін стимуляциялау;

– Антиденелерді, гендік терапияны, трансплантациялық әдістерді қолдану арқылы глиалды ортаны өзгерту [27].

Қорытынды. Соңғы екі онжылдықта сүтқоректілердің орталық жүйке жүйесінде аксондар регенерациясының жоқтығы регенерацияны тежейтін бірқатар механизмдермен байланысты екендігі мәлім болды. Жұлын жаракатының күрделілігі және регенерацияға әсер ететін көптеген факторлар регенерацияны стимуляциялайтын құрамдастырылған әдістердің негізділігін сипаттайды және соңғы зерттеулер егер өсу факторлары басқа емдеу әдістерімен үйлесімде қолданылса (және керісінше), нейротрофиялық факторлардың тиімділігі күшейтілетіндігін сәтті көрсетіп берді. Тәжірибелік медицинаның дамуы өте қарқынды, сондықтан жақындағы онжылдықтарда аксондардың жаппай өсуіне қол жеткізуде орасан жетістіктерді күтуге болады. Тәжірибелік нәтижелерді адамдарға көшіргеннің өзінде жұлынның барлық бойында өсуге қол жеткізілетіні екіталай. Сол себепті мойын деңгейіндегі жаракаты бар пациенттер қолдарының кейбір функциялары қалпына келгенімен, аяқтарында еш өзгерістер болмауы мүмкін. Бел мен жұлын конусының зақымдалуы жағдайында жамбас мүшелері функцияларын және вегетативті-трофиялық иннервацияны жақсартуға қол жеткізілуі мүмкін. Дегенмен, табиғи жағдайларда стимуляцияның бірнеше әдістерінің әсерін зерттеу бойынша тәжірибелер көп еңбекті қажет етеді және әрбір әдісті жеке, осы әдістердің мүмкін комбинациясын тексеру үшін бақылау элементтерінің үлкен санын талап етеді. Бұдан басқа, стимуляцияның әр түрлі әдістерінің өзара байланысы емдеудің әрбір түрінің мөлшер-реакция қатынасын өзгертіп қана қоймай, кері нәтижелерге және аксондардың функционалдық деградациясына алып келуі мүмкін. Регенерация стимуляциясының әрбір әдісінің механизмін және терапиялық әдістерді барынша бағытты түрде қайда қолдануға болатындығын жақсы түсіну емдеудің нәтижелерін жақсартуы және қолайсыз нәтижелердің алуы мүмкін. Регенерацияның шешілмеген мәселелері әлі де бар, алайда бірнеше тәжірибелік зерттеулердің эмпирикалық мәліметтерінің болжауынша, реиннервацияны стимуляциялаудың бірнеше әдістерін қолдану арқылы нәтижелерді жақсартуға болады және бұл зерттеулердің одан әрі бағытын айқындаушы фактор болып табылады.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Silver J, Miller JH. (2004) Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 5:146–156. doi:10.1038/nrn1326
- [2] Xie F, Zheng B. (2008) White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:302–312. doi:10.1016/j.expneurol.2007.07.005
- [3] Bethea JR, Dietrich WD. (2002) Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*, 15:355–360. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00021
- [4] Fitch MT, Silver J. (2008) CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:294–301. doi:10.1016/j.expneurol.2007.05.014
- [5] Popovich P, McTigue D. (2009) Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nat Med*, 15:736–737. doi:10.1038/nm0709-736

- [6] Blackmore MG, Moore DL, Smith RP, Goldberg JL, Bixby JL, Lemmon VP. (2010) High content screening of cortical neurons identifies novel regulators of axon growth. *Mol Cell Neurosci*, 44:43–54. doi: 10.1016/j.mcn.2010.02.002
- [7] Moore DL, Blackmore MG, Hu Y, Kaestner KH, Bixby JL, Lemmon VP, Goldberg JL. (2009) KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science*, 326:298–301. DOI: 10.1126/science.1175737
- [8] David S, Aguayo AJ. (1981) Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science*, 214:931–933. DOI: 10.1126/science.6171034
- [9] Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. (1980) Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature*, 284:264–265. DOI: 10.1038/284264a0
- [10] Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. (2004) Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *ExpNeurol*, 190:17–31. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.05.045
- [11] Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. (2002) Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl AcadSci U S A*, 99:2199–2204. DOI: 10.1073/pnas.042678299
- [12] Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, Suhr S, Meyer S, Rosetti A. (1996) Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *ExpNeurol*, 137:157–173. DOI: 10.1006/exnr.1996.0016
- [13] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. (2000) Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*, 25:425–435. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80905-8
- [14] Richter MW, Roskams AJ. (2008) Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *ExpNeurol*, 209:353–367.
- [15] Lepore AC, Fischer I. (2005) Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *ExpNeurol*, 194:230–242. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.02.020
- [16] English AW, Meador W, Carrasco DI. (2005) Neurotrophin-4/5 is required for the early growth of regenerating axons in peripheral nerves. *Eur J Neurosci*, 21:2624–2634. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04124.x
- [17] Geremia NM, Pettersson LM, Hasmatali JC, Hryciw T, Danielsen N, Schreyer DJ, Verge VM. (2010) Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. *ExpNeurol*, 223:128–142. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.07.022
- [18] Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. (1993) Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*, 123:455–465. DOI: 10.1083/jcb.123.2.455
- [19] Naveilhan P, ElShamy WM, Ernfors P. (1997) Differential regulation of mRNAs for GDNF and its receptors Ret and GDNFR alpha after sciatic nerve lesion in the mouse. *Eur J Neurosci*, 9:1450–1460. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01499.x
- [20] Kuo HS, Tsai MJ, Huang MC, Chiu CW, Tsai CY, Lee MJ, Huang WC, Lin YL, Kuo WC, Cheng H. (2011) Acid fibroblast growth factor and peripheral nerve grafts regulate Th2 cytokine expression, macrophage activation, polyamine synthesis, and neurotrophin expression in transected rat spinal cords. *J Neurosci*, 31:4137–4147. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2592-10.2011
- [21] Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoenen H. (1992) Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol*, 119:45–54. DOI: 10.1083/jcb.119.1.45
- [22] Neet KE, Campenot RB. (2001) Receptor binding, internalization, and retrograde transport of neurotrophic factors. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 58:1021–1035. DOI: 10.1007/PL00000917
- [23] Kimpinski K, Campenot RB, Mearow K. (1997) Effects of the neurotrophins nerve growth factor, neurotrophin-3, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on neurite growth from adult sensory neurons in compartmented cultures. *Journal of neurobiology*, 33:395–410. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4695(199710)33:4<395::AID-NEU5>3.0.CO;2-5
- [24] Zhou FQ, Snider WD. (2006) Intracellular control of developmental and regenerative axon growth. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 361:1575–1592. DOI: 10.1098/rstb.2006.1882
- [25] Prang P, Muller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, Faber C, Vroemen M, Bogdahn U, Weidner N. (2006) The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials*, 27:3560–3569. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.053
- [26] Stokols S, Sakamoto J, Breckon C, Holt T, Weiss J, Tuszynski MH. (2006) Templated agarose scaffolds support linear axonal regeneration. *Tissue Eng*, 12:2777–2787. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2777
- [27] I. N. Shevelev, A. V. Baskov, D. E. Jarikov, I. A. Borshhenko. (2000) Restoration of spinal cord function: modern research opportunities and prospects [Vosstanovleniefunkciispinnogomozga: sovremennyevozmozhnostiiperspektivy issledovanija]. *Journal of neurosurgical questions*, 3 (In Russian)

REFERENCES

- [1] Silver J, Miller JH. (2004) Regeneration beyond the glial scar. *Nat Rev Neurosci*, 5:146–156. doi:10.1038/nrn1326
- [2] Xie F, Zheng B. (2008) White matter inhibitors in CNS axon regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:302–312. doi:10.1016/j.expneurol.2007.07.005
- [3] Bethea JR, Dietrich WD. (2002) Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. *Curr Opin Neurol*, 15:355–360. DOI: 10.1097/00019052-200206000-00021
- [4] Fitch MT, Silver J. (2008) CNS injury, glial scars, and inflammation: Inhibitory extracellular matrices and regeneration failure. *ExpNeurol*, 209:294–301. doi:10.1016/j.expneurol.2007.05.014
- [5] Popovich P, McTigue D. (2009) Damage control in the nervous system: beware the immune system in spinal cord injury. *Nat Med*, 15:736–737. doi:10.1038/nm0709-736
- [6] Blackmore MG, Moore DL, Smith RP, Goldberg JL, Bixby JL, Lemmon VP. (2010) High content screening of cortical neurons identifies novel regulators of axon growth. *Mol Cell Neurosci*, 44:43–54. doi: 10.1016/j.mcn.2010.02.002
- [7] Moore DL, Blackmore MG, Hu Y, Kaestner KH, Bixby JL, Lemmon VP, Goldberg JL. (2009) KLF family members regulate intrinsic axon regeneration ability. *Science*, 326:298–301. DOI: 10.1126/science.1175737
- [8] David S, Aguayo AJ. (1981) Axonal elongation into peripheral nervous system “bridges” after central nervous system injury in adult rats. *Science*, 214:931–933. DOI: 10.1126/science.6171034
- [9] Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. (1980) Axons from CNS neurons regenerate into PNS grafts. *Nature*, 284:264–265. DOI: 10.1038/284264a0
- [10] Ankeny DP, McTigue DM, Jakeman LB. (2004) Bone marrow transplants provide tissue protection and directional guidance for axons after contusive spinal cord injury in rats. *ExpNeurol*, 190:17–31. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.05.045
- [11] Hofstetter CP, Schwarz EJ, Hess D, Widenfalk J, El Manira A, Prockop DJ, Olson L. (2002) Marrow stromal cells form guiding strands in the injured spinal cord and promote recovery. *Proc Natl AcadSci U S A*, 99:2199–2204. DOI: 10.1073/pnas.042678299
- [12] Tuszynski MH, Gabriel K, Gage FH, Suhr S, Meyer S, Rosetti A. (1996) Nerve growth factor delivery by gene transfer induces differential outgrowth of sensory, motor, and noradrenergic neurites after adult spinal cord injury. *ExpNeurol*, 137:157–173. DOI: 10.1006/exnr.1996.0016
- [13] Ramon-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Avila J. (2000) Functional recovery of paraplegic rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron*, 25:425–435. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)80905-8
- [14] Richter MW, Roskams AJ. (2008) Olfactory ensheathing cell transplantation following spinal cord injury: hype or hope? *ExpNeurol*, 209:353–367.
- [15] Lepore AC, Fischer I. (2005) Lineage-restricted neural precursors survive, migrate, and differentiate following transplantation into the injured adult spinal cord. *ExpNeurol*, 194:230–242. DOI: 10.1016/j.expneurol.2005.02.020
- [16] English AW, Meador W, Carrasco DI. (2005) Neurotrophin-4/5 is required for the early growth of regenerating axons in peripheral nerves. *Eur J Neurosci*, 21:2624–2634. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04124.x
- [17] Geremia NM, Pettersson LM, Hasmatali JC, Hryciw T, Danielsen N, Schreyer DJ, Verge VM. (2010) Endogenous BDNF regulates induction of intrinsic neuronal growth programs in injured sensory neurons. *ExpNeurol*, 223:128–142. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.07.022
- [18] Funakoshi H, Frisen J, Barbany G, Timmusk T, Zachrisson O, Verge VM, Persson H. (1993) Differential expression of mRNAs for neurotrophins and their receptors after axotomy of the sciatic nerve. *J Cell Biol*, 123:455–465. DOI: 10.1083/jcb.123.2.455
- [19] Naveilhan P, ElShamy WM, Erfors P. (1997) Differential regulation of mRNAs for GDNF and its receptors Ret and GDNFR alpha after sciatic nerve lesion in the mouse. *Eur J Neurosci*, 9:1450–1460. DOI: 10.1111/j.1460-9568.1997.tb01499.x
- [20] Kuo HS, Tsai MJ, Huang MC, Chiu CW, Tsai CY, Lee MJ, Huang WC, Lin YL, Kuo WC, Cheng H. (2011) Acid fibroblast growth factor and peripheral nerve grafts regulate Th2 cytokine expression, macrophage activation, polyamine synthesis, and neurotrophin expression in transected rat spinal cords. *J Neurosci*, 31:4137–4147. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2592-10.2011
- [21] Meyer M, Matsuoka I, Wetmore C, Olson L, Thoenen H. (1992) Enhanced synthesis of brain-derived neurotrophic factor in the lesioned peripheral nerve: different mechanisms are responsible for the regulation of BDNF and NGF mRNA. *J Cell Biol*, 119:45–54. DOI: 10.1083/jcb.119.1.45
- [22] Neet KE, Campenot RB. (2001) Receptor binding, internalization, and retrograde transport of neurotrophic factors. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 58:1021–1035. DOI: 10.1007/PL00000917
- [23] Kimpinski K, Campenot RB, Mearow K. (1997) Effects of the neurotrophins nerve growth factor, neurotrophin-3, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on neurite growth from adult sensory neurons in compartmented cultures. *Journal of neurobiology*, 33:395–410. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4695(199710)33:4<395::AID-NEU5>3.0.CO;2-5
- [24] Zhou FQ, Snider WD. (2006) Intracellular control of developmental and regenerative axon growth. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*, 361:1575–1592. DOI: 10.1098/rstb.2006.1882
- [25] Prang P, Muller R, Eljaouhari A, Heckmann K, Kunz W, Weber T, Faber C, Vroemen M, Bogdahn U, Weidner N. (2006) The promotion of oriented axonal regrowth in the injured spinal cord by alginate-based anisotropic capillary hydrogels. *Biomaterials*, 27:3560–3569. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2006.01.053
- [26] Stokols S, Sakamoto J, Breckon C, Holt T, Weiss J, Tuszynski MH. (2006) Templated agarose scaffolds support linear axonal regeneration. *Tissue Eng*, 12:2777–2787. DOI: 10.1089/ten.2006.12.2777
- [27] I. N. Shevelev, A. V. Baskov, D. E. Jarikov, I. A. Borshhenko. (2000) Restoration of spinal cord function: modern research opportunities and prospects [Vosstanovleniefunkciispinnogomozga: sovremennyevozmozhnostiiperspektivy issledovaniya]. *Journal of neurosurgical questions*, 3 (In Russian)

С. К. Акшулаков, Т. Т. Керимбаев, В. Г. Алейников

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

**АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ПРОВОДИМОСТИ ТРАВМИРОВАННОГО УЧАСТКА СПИННОГО МОЗГА
СОЧЕТАНИЕМ КОМБИНИРОВАННЫХ ПУТЕЙ ВОССТАНОВЛЕНИЯ
ПОВРЕЖДЕННОГО УЧАСТКА И СТИМУЛЯЦИИ РЕГЕНЕРАЦИИ АКСОНОВ**

Аннотация. По данным источников современной мировой литературы за последнее время отмечается рост интереса к проблемам восстановления травмированного участка спинного мозга. В связи с этим появились публикации, описывающие результаты восстановления травмированного участка спинного мозга с помощью различного рода аутотрансплантантов и факторов регенерации. Регенерация аксонов центральной нервной системы ингибируется множеством механизмов в организме человека. Несмотря на то, что использование нейротрофических факторов способствовало аксональной регенерации во многих экспериментальных работах на животных, недостаточная активация внутренних регенеративных программ нейронов и внеклеточные ингибиторы регенерации ограничивают эффективность доставки нейротрофических факторов для анатомической и функциональной регенерации спинного мозга после травмы. Таким образом, факторы, усиливающие рост аксонов, необходимо комбинировать с другими методами регенеративной терапии для использования максимального потенциала аксональной регенерации. Кроме того, концентрация и время высвобождения нейротрофических факторов должны быть контролируемы для достижения биологически активной концентрации, для того чтобы регулировать аксональный рост и не допустить нежелательные эффекты чрезмерной концентрации факторов роста. В статье мы рассмотрим эффективность сочетанной терапии для улучшения аксональной регенерации и изучим прогресс в стимулировании аксонального роста в поврежденном участке спинного мозга, используя данные методы.

Ключевые слова: нейротропные факторы, генная терапия, аксональная регенерация, травма спинного мозга, клеточная трансплантация.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 113 – 117

K. D. Rakhimov, B. A. Eralyeva, G. S. Boranbaeva

“KazMUCE”, JSE, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: kdrakhimov@inbox.ru

**THE PROBLEM OF PERSONALIZED DRUG THERAPY BASED
ON PHARMACOGENETIC STUDIES
IN THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

Abstract. In all clinical pharmacologists there is an issue about the effectiveness and safety of medicines. Currently, doctors in prescribing shall establish standards, patient care protocols, which do not take into account individual genetic characteristics of a person.

The article raises the problem of first necessity of scientific research and study of personalized pharmacotherapy in Kazakhstan, the need to introduce methods of pharmacogenetic testing to improve the efficiency and safety of pharmacotherapy.

Keywords: pharmacogenetics, personalized medicine, pharmacogenetic testing.

УДК 615.1.4 (175)

К. Д. Рахимов, Б. А. Ералиева, Г. С. Боранбаева

«КазМУНО» АО, Алматы, Казахстан,

Казахский медицинский университет непрерывного образования, кафедра клинической фармакологии

**ПРОБЛЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ
ФАРМАКОТЕРАПИИ В КАЗАХСТАНЕ**

Аннотация. В настоящее время все острее стоит вопрос об эффективности и безопасности использования лекарственных средств в практическом здравоохранении. В основном врачи при назначении лекарственных средств больному пользуются разработанными стандартами, протоколами лечения больных, в которых не учитываются индивидуальные генетические особенности человека.

В статье впервые поднимается проблема необходимости создания научных разработок по инновационным методам персонализированной медицины в Казахстане, также внедрения методов фармакогенетического тестирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии.

Ключевые слова: фармакогенетика, персонализированная медицина, фармакогенетическое тестирование.

В связи с ростом количества лекарственных средств (ЛС) в мире актуализируется проблема эффективной и безопасной фармакотерапии.

На практике врачи всегда сталкиваются с проблемами, связанными с лечением больных, выбором наиболее безопасного и эффективного ЛС, подбором доз, учетом совместимости и взаимодействия с другими ЛС, профилактикой нежелательных побочных реакций, коррекцией при их возникновении.

Раньше считались хорошими достижениями разработка стандартов и клинических рекомендаций для лечения больных, основанных на принципах доказательной медицины и результатах клинических исследований, но нужно сказать, что при таком подходе не учитывались индивидуальные особенности больного, которые влияют на исход фармакотерапии.

Очевидно, что безопасность ЛС зависит от индивидуальных особенностей организма, поэтому их применение требует персонализированного подхода к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций.

Авторы зарубежных научных исследований [1-6] доказали, что больные дают разный фармакологический ответ при применении одних и тех же препаратов в аналогичных ситуациях на обычную стандартную дозу ЛС, например, у одних концентрация ЛС в крови завышена, что приводит к развитию побочных реакций; у других – занижена, и отмечается неэффективность фармакотерапии; у третьих – возникает парадоксальная реакция, которая может привести к летальному исходу.

В США от неправильного применения ЛС в год умирают до 10 0000 человек, что занимает 6-е место среди причин смертности, регистрируются более 2 млн. нежелательных лекарственных реакций (НЛР), экономический ущерб возрос с 76,6 (1997) до 177,4 млрд долларов. Эффективность лечения больных, в среднем составляет только 60%. (ВОЗ, 2009 г.) [6].

Согласно определению Международного комитета по биоэтике ЮНЕСКО, «Персонализированная медицина – это оказание медицинской помощи, приспособленное к специфическим характеристикам каждого пациента, которое осуществляется через фармакогеномику и лечение, основанное на ДНК. Главным инструментом персонализированной медицины являются биобанки». Главной целью, которой является оптимизация и персонализация фармакотерапии, избежание нежелательных побочных эффектов через выявление индивидуальных особенностей организма. Онкология, фармакогеномика и фармакометаболика, являются основными отраслями, в которых персонализированный подход на сегодня наиболее используется. Однако просматриваются серьезные перспективы и в других областях, таких как профилактическая медицина, кардиология, ревматология, спортивная медицина и др.

В настоящее время наиболее близким к клинической практике направлением развития персонализированной медицины является персонализированный выбор ЛС на основе изучения генетических особенностей пациентов, или фармакогенетический подход к медикаментозной терапии.

Это связано с тем, что именно генетические особенности пациентов в наибольшей степени определяют «фармакологический ответ» на применение ЛС и, прежде всего, развитие НЛР (нежелательных лекарственных реакций). Выявление генетических особенностей у больных позволит врачу индивидуально подбирать наиболее эффективные и безопасные ЛС из определенных групп, а также их дозу (фармакогенетический подход).

В различных по национальной принадлежности популяциях людей результаты фармакогенетических исследований отличаются, например, в работе профессора Ю. Н. Чернова показано, что частоты клинически значимых аллельных вариантов генов системы биотрансформации у русских сопоставимы с частотами представителей других европейских стран, но у чукчей, проживающих на крайнем Севере, эти частоты были выше. Генетические особенности человека, влияющие на фармакологический ответ, определяются при проведении фармакогенетического тестирования [11, 12].

В странах Евросоюза фармакогенетические исследования получили поддержку. Это нашло отражение в документе «25 рекомендаций по этическим, юридическим и социальным последствиям генетического тестирования». В этих рекомендациях подчеркивается необходимость государственной поддержки для активного внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику. Фармакогенетический тест – это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа [12]. В России вышел приказ Минздрава № 494 (2003 г.) «О совершенствовании деятельности врачей – клинических фармакологов», где рекомендуется организовать специальные лаборатории фармакогенетики, результаты исследований которых должны использовать клиницисты для персонализированного подхода к выбору ЛС и его режима дозирования. Позже вышел приказ № 1022 (2010 г.) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «клиническая фармакология» по направлению пациента на консультацию к клиническому фармакологу при подозрении на наличие и/или выявление фармакогенетических особенностей пациента». В России в течение нескольких десятков лет

проведено множество фармакогенетических исследований, результаты которых отражены в многочисленных монографиях, периодической печати, рекомендациях [13-15]. Главными специалистами в области прикладного применения фармакогенетического тестирования должны быть клинические фармакологи, необходимо вооружить врачей знаниями по фармакогенетике, наладить обучение персонала фармакогенетических лабораторий. В России вопросами фармакогенетики занимаются на кафедре клинической фармакологии Первого Московского медицинского университета им. И. М. Сеченова профессор Д. А. Сычев под руководством академика В.Г. Кукеса.

Существует пока единственная кафедра фармакогенетики в Российском Государственном медицинском университете, что считается недостаточной, т.к. при опросе студентов 6 курса лечебного факультета только 21% дали правильное определение фармакогенетики [11].

В России теория фармакогенетики начинает соединяться с практикой, но и там редко можно встретить специалиста фармакогенетика в обычных поликлиниках, как и у нас клинического фармаколога.

Вопросы клинической фармакогенетики постоянно обсуждаются на всех крупных медицинских симпозиумах, а в 2005 г. на Всемирном экономическом форуме в Давосе был организован семинар по персонализированной медицине [19, 22].

Имеются разные определения фармакогенетики. Термин «фармакогенетика» впервые предложил Фогель в 1959 г. Клиническая фармакогенетика – раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий влияние или взаимодействие генетических факторов организма с ЛС [13, 15-18]. Генетические факторы – это полиморфные участки генов белков, участвующих в формировании фармакологического ответа на ЛС. Более 95% всех имеющихся ЛС на рынке воздействует именно на белки. Изменения в участках генов могут влиять на синтез белков: отсутствие синтеза, снижение или повышение качества и количества синтеза белка. Эти изменения в генах называются полиморфизмами или аллельными вариантами, которые могут повлиять на фармакологический ответ, т.е. на эффективность и безопасность ЛС. Выявление их проводится фармакологическими тестами, что является основой индивидуальной персонализированной (персонализированной) фармакотерапии [6, 22].

По последним научным данным количество генов, кодирующих белки, в геноме человека более 20000. На расшифровку генома человека понадобилось примерно 10 лет, в 2000 году была выпущена первая книга «Геном человека и гены предрасположенности». Френсис Коллинз (США) являлся руководителем программы «Геном человека». В 2003 году он отметил, что «почти все медицинские назначения будут учитывать наши генетические особенности» [19].

Фармакогенетика – сравнительно молодая наука и на практике еще широко не применяется. В настоящее время изучено несколько десятков генов и связанных с ними лекарств, а ЛС намного больше, причем разные, ЛС часто метаболизируются через одни и те же гены, а в мире не существуют и двух человек с одинаковыми участками генов. На сегодняшний день основными сферами применения фармакогенетики являются препараты для сердечно-сосудистых заболеваний, раковых и небольшое количество противовирусных препаратов при бронхообструктивных заболеваниях, при сепсисе и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Последнее десятилетие в мире клиническими фармакологами обсуждается вопрос о том, нужен ли генетический паспорт, где отражались бы индивидуальные генетические особенности человека, т.е. индивидуальная база ДНК-данных по предрасположенности к тем или иным наследственным или другим заболеваниям. В мире годом рождения генетического паспорта считается 1997 год, когда впервые прозвучал этот термин. В России впервые создал прообраз генетических паспортов В. С. Баранов [18].

Исследования ученых всего мира в скором будущем приведут к решению трех основных задач персонализированной фармакотерапии: выбор конкретного препарата для конкретного больного, установление эффективности и безопасной дозы и отсутствие нежелательных лекарственных реакций на основе фармакогенетического анализа [22].

В настоящее время появились перспективы использования фармакогенетики для персонализированного выбора конкретного ЛС в конкретной дозе конкретному больному, с применением метода молекулярной генетики – метода полимеразной цепной реакции. Известно, что примерно

50 % появившихся нежелательных лекарственных реакций зависит именно от генетических особенностей больных, которые передаются из поколения в поколение [19, 22].

Нами начата разработка с доказательной базой по персонализированной фармакотерапии на основе фармакогенетических исследований [22].

Таким образом, для лечения больных при составлении региональных формуляров обязательно должны учитываться результаты фармакогенетических исследований с учетом различных по национальной принадлежности популяций, для уверенности врачей в безопасности и эффективности лекарств. Будущее принадлежит применению ЛС на основе фармакогенетического тестирования для индивидуализации его режима дозирования, т.е. персонализированной фармакотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

[1] Arnett D.K., Davis B.R., Ford C.E., Boerwinkle E., Leidecker-Foster C., Miller M.B., Black H., Eckfeldt. Pharmacogenetic association of the angiotensin- converting enzyme insertion / deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension – Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* . – 2005 Jun 28. – 111(25): 3374-83.

[2] Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* . – 2003 Feb 6. – 348(6): 538-49.

[3] Huang SM. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genjmics/presentations.htm>.

[4] Kirchheiner J., Fuhr U., Brockmoller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. – 2005 Aug. – 4(8):639 – 47.

[5] Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Methods Mol Med*. – 2004. – 108:235-60.

[6] Tang C., Shou M., Rushmore T.H., Mei Q., Sandhu P., Woolf E.J. In vitro metabolism of celecoxib , a cyclooxygenase – 2 inhibitor , by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P450C9:correlation with CYP2C9 genotype and vivo pharmacokinetics *Pharmacogenetics*. – 2001. – 11:223-235

[7] Van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Creemers G.J., Planting A.S, Loos W.J., Wemer E.A., Friberg L.E., Sparreboom A., de Jong F.A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res*. – 2010.-jan;16 (2). – P. 736-742.

[8] Лильин Е.Т. Введение в современную фармакогенетику . – М.: Медицина, 1984. – 160 с.

[9] Ляхович В.В., Вавилин В.А., Гришанова А.Ю. и др. Фармакогенетика и современная медицина // Вестник РАМН. – 2004. – № 10. – С. 40-45.

[10] Полякова Д. Фармакогенетика: действительность и перспективы // Аптека. – 2006. – № 5 (526).

[11] Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика // В кн. Клиническая фармакология под ред. Кукеса В.Г. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 154-167.

[12] Сычев Д.А., Игнатъев И.В., Стасяк Е.В. и др. Полиморфизм гена CYP2C9: клинико-фармакологические аспекты // Медицинская генетика. – 2005. – № 3. – С. 98-102.

[13] Скакун Н.П. Основы фармакогенетики. – Киев: Здоровье, 1976. – 259 с.

[14] Бочков Н.П. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2002. – № 2. – С. 4-6.

[15] Кудрин А.Н., Скакун Н.П., Шендеевский В.И. и др. Основные достижения и задачи фармакогенетики // Фармация. – 1976. – № 25 (1). – С. 82-86.

[16] Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 344 с.

[17] Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. – М.: Реафарм, 2004. – С. 113-120.

[18] Кукес В.Г., Раменская Г.В., Кучумов Р.С. и др. Значение генотипирования полиморфных «медленных» аллелей цитохрома P-450 2D6 для индивидуализированной оценки фармакокинетики amitриптилина в московской популяции. //Клинические исследования лекарственных средств, в России. – 2002. – № 3-4. – С. 40-46.

[19] Samari N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalized medicine? *Lancet* 2010. – May. – 375 (9725). – P. 1497-1498.

[20] Петров В.И., Шишиморов И.Н., Магнитская О.В., Толкачев Б.Е. 2,3 Персонализированная медицина: эволюция методологии и проблемы практического внедрения. 2014. – № 3. – С. 142-145.

[21] Филипенко Н.Ж., Поветкин С.В., Маль П.С., Григорьева Т.М., Лунева Ю.В., Комилов А.А., Валукевич Н.Д. Биомедицина. – 2010. – № 3. – С. 158-160. Курский медицинский университет. Прикладные фармакокинетические исследования для введения персонифицированного лечения в клинической практике.

[22] Рахимов К.Д., Таукебаев К.Б., Таукебаева Г.Б., Амалбекова Г.А. «Персонализированная медицина и фармакогенетика // Журнал «Доклады национальной академии». 2015. – № 4. – С. 141-145.

REFERENCES

[1] Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leidecker –Foster C, Miller MB, Black H, Eckfeldt. Pharmacogenetic association of the angiotensin- converting enzyme insertion /deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension – Associated Treatment (GenHAT) study . *Circulation* . – 2005 Jun 28 . – 111(25):3374-83(In Engl).

- [2] Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med*. – 2003 Feb 6. – 348(6):538-49 (In Engl).
- [3] Huang SM. Effect of pharmacogenetics and drug-drug interactions on exposure response: what needs to be done. <http://www.fda.gov/cder/genjmic/presentations.htm> (In Engl).
- [4] Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J. Pharmacogenetics – based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*. – 2005 Aug. – 4(8):639 – 47. (In Engl.)
- [5] Lindpaintner K. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Methods Mol Med*. – 2004. – 108:235-60 (In Engl).
- [6] Tang C, Shou M, Rushmore TH, Mei Q, Sandhu P, Woolf EJ. In vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase – 2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cytochrome P4502C9: correlation with CYP2C9 genotype and vivo pharmacokinetics *Pharmacogenetics*. – 2001. – 11:223-235 (In Engl).
- [7] Van der Bol J.M., Mathijssen R.H., Creemers G.J., Planting A.S, Loos W.J., Wemer E.A., Friberg L.E., Sparreboom A., de Jong F.A CYP3A4 phenotype-based dosing algorithm for individualized treatment of irinotecan. *Clin Cancer Res*. – 2010. – jan;16 (2). – P. 736-742 (In Engl).
- [8] Liliyan E.T. Introduction to modern pharmacogenetics. – М.: Medicina, 1984. – P.160 (In Russ).
- [9] Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Гришанова А.Ю. Grishanova A.Y and etc. Pharmacogenetics and modern medicine // *Journal of Medical Sciences*. – 2004. – №10. – P.40-45. (In Russ).
- [10] Polyakova D. Pharmacogenetics: reality and prospects // *Pharmacy*. – 2006. – №5 (526). (In Russ).
- [11] Sychev DA Clinical pharmacogenetics. *Proc. clinical Pharmacology*, ed. Kukes VG - М.: GEOTAR -MED, 2004. – P.154-167. (In Russ).
- [12] Sychev A., Ignataev I.V., Stasyak E.V. and etc. Gene Polymorphism CYP2C9: Clinical pharmacological aspects. // *Medical genetics*. – 2005. – №3 - P.98-102. (In Russ).
- [13] Skakun N.P. Pharmacogenetic basics. – Kiev-Health, 1976. – 259 page. (In Russ).
- [14] Bochkov N.P. Genetic approaches to safety assessment and efficacy of medicines. *Clinical studies of drugs in Russia*. – 2002. – №2. – page 4-6. (In Russ).
- [15] Kudrin A.N. Skakun N.P., Shendevecki V.I. and etc. Main achievements and challenges of pharmacogenetics // *Pharmacy*. – 1976. – № 25 (1). – page. 82-86. (In Russ).
- [16] Lakin K.M., Krylov Y.F. The biotransformation of drugs. – М.: Medicine, 1981. – 344 page (In Russ).
- [17] Kukes V.G. Metabolism of drugs: Clinical pharmacological aspects – М.: Reafarm, 2004. – page. 113-120. (In Russ).
- [18] Kukes V.G., Ramenskaya G.V., Kuchumanov R.S. and etc. The value of genotyping of polymorphic alleles of cytochrome slow P-450 2D6 to individual evaluate the pharmacokinetics amitriptylin in Moscow population // *Clinical study drugs in Russia* – 2002. – №3-4 – page. 40-46. (In Russ).
- [19] Samari N.J., Tomaszewski M., Schunkert H. The personal genome – the future of personalized medicine? *Lancet* 2010. – May. – 375 (9725). – P. 1497-1498 (In Engl).
- [20] Petrov V. I. 1, Shishimorov I. N. 1, Magnitskaya O. V. 1, Tolkachyov B. E. 2,3 Personalized medicine: evolution of methodology and the problems of practical implementation (In Engl).
- [21] Filippenko N.G., Povetkin S.V., Mal G.S., Grigorieva T.M., Luneva Y.V., Stepchenko A.A., Kornilov A.A., Valyukeevich V.N. *Biomedicine*- №3. 2010. Page 158-160 Kursk State University. Kursk. From Applied pharmacokinetic study for the introduction of personalized drug therapy in clinical practice, №3, 2014г. page. 142-145 (In Engl).
- [22] Rakhimov K.D., Taukebaeva G.B., Taukebaev K.B., Amalbekova G.A. «Personalized medicine pharmacogenetics». *Journal «Reports national academy» №4, 2015. P. 141-145 (In Russ).*

К. Д. Рахимов, Б. А. Ералиева, Г. С. Боранбаева

«ҚМУББУ» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНДА ФАРМАКОГЕНЕТИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕРДІҢ НЕГІЗІНДЕ ЖЕКЕ БАСТЫҢ ЕМІН АЙҚЫНДАУ

Аннотация. Дәрілік заттарды тиімді және қауіпсіз қолдану клиникалық фармакологтардың көкейінде жүрген сұрақ болып табылады. Қазіргі таңда дәрігерлер науқастарға дәрілік заттарды тағайындағанда адам баласының генетикалық жеке ерекшеліктері ескерілмеген, қолда бар протоколдар мен стандарттарға жүгінеді.

Мақалада алғаш рет Қазақстандағы жеке басқа арналған емді ғылыми түрде өңдеу және негіздеудің, сондай-ақ емнің тиімділігі мен қауіпсіздігін арттыру мақсатында фармакогенетикалық тестілеудің әдістерін енгізудің аса қажет екендігі айтылады.

Түйін сөздер: клиникалық фармакология, фармакогенетика жеке бастың емі, фармакогенетикалық тест.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 118 – 123

**A. K. Sadanov, G. D. Ultanbekova, L. P. Trenozhnikova,
R. Sh. Galimbayeva, A. S. Balgimbayeva, Zh. A. Baydyldayeva**

"Institute of Microbiology and Virology" of CS MES RK, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: ultanbekova77@mail.ru

**STUDY OF STRUCTURE OF RHIZOSPHERE
AND RHIZOPLANE'S MICROBIOTA
OF SUGAR BEET CULTIVATED IN SOUTH KAZAKHSTAN**

Abstract. The quantitative structure of the basic ecological trophic groups of microbiocenosis of rhizosphere and rhizoplane of the sugar beet cultivated in South Kazakhstan was studied. It is established that in microbial cenosis of rhizosphere and rhizoplane a dominant position is held by bacteria (oligotorofa and bacilli) and mycelial fungi, presence of actinomycetes is most expressed in control specimens of soils. The quantity of oligotrophic plants in soils – $1,5-6,2 \cdot 10^6$, CFC/g soils, in a rhizosphere – $1,4-9,0 \cdot 10^6$ CFC/g soils; quantity of sporous bacilli in soils – $2,2 \cdot 10^5-6,3 \cdot 10^6$ CFC/g soils, in a rhizosphere – $2,5 \cdot 10^5-7,3 \cdot 10^6$ CFC/g soils; quantity of the mycelial fungi in soils – $2,7 \cdot 10^3-6,5 \cdot 10^4$ CFC/g soils, in a rhizosphere – $3,3 \cdot 10^3-6,0 \cdot 10^4$ CFC/g soils. Frequency of occurrence of actinomycetes in a rhizosphere and the rhizoplane (10^3-10^5 CFC/g soils) is less than in soils (10^6 CFC/g soils). In qualitative composition of actinomycetes, specific variety in a rhizosphere zone of sugar beet with the advent of the pigmental series Albocoloratus, Lavendulae-roseus, Ruber, Violaceus is observed. In the free soil the series of such actinomycetes as Chromogenes, Albus, Fuscus, Flavus dominate.

Keywords: sugar beet, rhizosphere, rhizoplane, microbiocenosis, bacteria, fungi, actinomycetes.

УДК 615.779

**А. К. Саданов, Г. Д. Ултанбекова, Л. П. Треножникова,
Р. Ш. Галимбаева, А. С. Балгимбаева, Ж. А. Байдылдаева**

РГП «Институт микробиологии и вирусологии» КН МОН РК, Алматы, Казахстан

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТАВА МИКРОБОЦЕНОЗОВ РИЗОСФЕРЫ
И РИЗОПЛАНЫ САХАРНОЙ СВЕКЛЫ,
КУЛЬТИВИРУЕМОЙ В ЮЖНОМ КАЗАХСТАНЕ**

Аннотация. Изучен количественный состав основных эколого-трофических групп микробоценозов ризосферы и ризопланы сахарной свеклы, культивируемой в Южном Казахстане. Установлено, что в микробных ценозах ризосферы и ризопланы доминирующее положение занимают бактерии (олиготрофы и бациллы) и мицелиальные грибы, присутствие актиномицетов наиболее выражено в контрольных образцах почв. Количество олиготрофов в почвогрунтах – $1,5-6,2 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы, в ризосфере – $1,4-9,0 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы; количество спорных бацилл в почвогрунтах – $2,2 \cdot 10^5-6,3 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы, в ризосфере – $2,5 \cdot 10^5-7,3 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы; количество мицелиальных грибов в почвогрунтах – $2,7 \cdot 10^3-6,5 \cdot 10^4$ КОЕ/г почвы, в ризосфере – $3,3 \cdot 10^3-6,0 \cdot 10^4$ КОЕ/г почвы. Частота встречаемости актиномицетов в ризосфере и ризоплане (10^3-10^5 КОЕ/г почвы) ниже чем в почвогрунтах (10^6 КОЕ/г почвы). В качественном составе актиномицетов наблюдается более выраженное видовое разнообразие в ризосферной зоне сахарной свеклы с появлением пигментных серий Albocoloratus, Lavendulae-roseus, Ruber, Violaceus. В свободной почве доминируют актиномицеты серий Chromogenes, Albus, Fuscus, Flavus.

Ключевые слова: сахарная свекла, ризосфера, ризоплана, микробоценоз, бактерии, грибы, актиномицеты.

Интенсивное ведение растениеводства приводит к истощению полезной микрофлоры культивируемых почв и снижению их биологической активности и, как следствие, к уменьшению продуктивности растений [1, 2]. Длительное возделывание сельскохозяйственных культур на одних и тех же участках оказывает одностороннее влияние на активность биологических процессов в почве и приводит к формированию специфических микробных ассоциаций. Значительно сокращается видовой состав и уменьшается разнообразие активно метаболизирующих форм микроорганизмов, размножаются фитопатогенные формы грибов (*Fusarium* sp., *Alternaria* sp. и др.), повышается уровень заражения ими растений [3, 4]. Показано также, что при выращивании культур в системе севооборота в почве преобладает микробиота, разлагающая легкогидролизруемые органические остатки (аммонифицирующие, нитрифицирующие и целлюлозоразрушающие бактерии), при бессменном возделывании культур – автохтонная микробиота, разлагающая гумусовые вещества почвы и труднорастворимые соединения растительных остатков (автотрофные бактерии, актиномицеты, микромицеты, спорообразующие бактерии).

Сахарная свекла – единственная сельскохозяйственная культура в Казахстане, дающая сырье для производства отечественного сахара, что определяет ее стратегическое значение. Все органы растения содержат те или иные количества моно- и дисахаров на всех этапах онтогенеза. Это и обуславливает обильную и разнообразную микробиоту, проявляющую свойства паразитизма, выраженного в той или иной степени, или ведущую сапротрофный образ жизни на всех органах сахарной свеклы, а также в ризосфере, ризоплане и филлоплане. Помимо растения-хозяина на формирование комплексов патогенной микробиоты влияют почвенно-климатические условия, система земледелия и др. Отсутствие генетической устойчивости гибридов сахарной свеклы к корневым гнилям и севообороты с короткой ротацией способствуют накоплению почвенных фитопатогенных грибов. Следствием этого является увеличение вредности болезней корневой системы сахарной свеклы в период вегетации и при хранении. Поэтому исследование состава микробиоты ризосферы и ризопланы сахарной свеклы является важной задачей как для выработки правильной стратегии борьбы с фитопатогенами, так и для скрининга аборигенных микроорганизмов с целью их биоконтроля.

Целью настоящей работы являлось изучение состава микробиоценозов ризосферы и ризопланы сахарной свеклы, культивируемой в хозяйствах Южного Казахстана.

Объекты и методы исследований. Сбор образцов природных субстратов (почвогрунтов и ризосферы) проводили в весенний вегетационный период в хозяйствах Алматинской области («Кайрат», «Хильниченко», «Есимжанов»), культивирующих сахарную свеклу сорта «Ардана». Точечные пробы (5 проб) отбирали на пробной площадке из одного горизонта (0–20 см) методом конверта. Объединенную пробу составляли путем смешивания 5 точечных проб массой от 200 до 250 г каждая, отобранных на одной пробной площадке. Для микробиологического анализа отбирали по 300 г природного субстрата (объединенной пробы) для сохранения его свойств при транспортировке и упаковывали в стерильную тару. Полученные образцы хранили в условиях холодильника при температуре 2–8 °С.

Образцы ризосферы и ризопланы получали по методу последовательного отмывания корней [5]. Корни с почвой (10 г) помещали в колбу со 100 мл стерильной воды и взбалтывали в течение 5 мин при 300 об/мин на орбитальном шейкере. Стерильным крючком корни извлекали из колбы и переносили в другую емкость, содержащую 100 мл стерильной водопроводной воды. Процедуру повторяли, последовательно промывая корни в семи колбах (по 5 мин в каждой). В последней колбе в воду перед стерилизацией добавляли 5 г песка. Суспензии после первого отмывания использовали как образец ризосферы. Содержимое остальных шести колб сливали вместе и использовали как образец ризопланы.

Почву высыпали на стерильную пергаментную бумагу, тщательно перемешивали шпателем и раскладывали ровным слоем. Навеску почвы, используемую для приготовления первого разведения, доводили путем добавления небольшого количества стерильной водопроводной воды до пастообразного состояния, растирали в течение 5 минут. Затем готовили первое разведение (1:10), т.е. 10^{-1} почвы в стерильной водопроводной воде, проводили предварительную обработку почвы встряхиванием в течение 20 мин на роторном шейкере при 200 об/мин. Из каждого разведения делали посев не менее двух объемов по 0,1 или 0,05 см³ на поверхность соответствующего агара,

разлитого в стерильные чашки Петри, и равномерно шпателем растирали по всей поверхности чашки.

Изучение микробценозовпочвогрунтов и корневой зоны растений сахарной свеклы осуществляли методом посева почвенной суспензии на селективные питательные среды [6].

Общее микробное число (ОМЧ) определяли на мясо-пептонноагаре (МПА), состава (г/л): агар – 20,0; пептон – 5,0; NaCl – 5,0; мясной экстракт – 1,5; дрожжевой экстракт – 1,5; pH 6,8–7,0.

Численность актиномицетов определяли на агаре Гаузе 1 состава (г/л): крахмал (растворимый) – 20,0; K₂HPO₄ – 0,5; MgSO₄ – 0,5; KNO₃ – 1,0; NaCl – 0,5; FeSO₄·7H₂O – 0,01; агар – 20,0; pH 7,2–7,4.

Численность олиготрофных микроорганизмов определяли на голодном агаре состава (г/л): агар – 20,0; NaCl – 5,0; pH 6,8–7,0.

Численность спорообразующих бактерий рода *Bacillus* определяли на питательном агаре МПА. Для разделения спорных и аспорогенных форм микроорганизмов почвенную суспензию в разведении 1:1 выдерживали в течение 15 минут при температуре 80 °С на водяной бане.

Количество дрожжей определяли на агаре Ридера состава (г/л): глюкоза-10,0; дрожжевой автолизат – 0,5; KH₂PO₄ – 1,0; MgSO₄ – 0,2; K₂SO₄ – 0,2; (NH₄)₂SO₄ – 2,1, агар – 20,0; pH 6,6.

Количественное присутствие мицелиальных грибов определяли на агаре Чапека-Докса состава (г/л): сахароза – 30,0; NaNO₃ – 2,0; KH₂PO₄ – 1,0; MgSO₄·7H₂O – 0,5; KCl – 0,5; FeSO₄·H₂O – 0,01; агар – 20,0; pH 4,5–5,0. После стерилизации в среду добавляли концентрированную молочную кислоту в количестве 4 мл/л среды.

Чашки Петри с посевами почвенной суспензии выдерживали в термостате при температуре (29±1) °С в течение 3 суток для определения присутствия бактериальных микроорганизмов, дрожжей – 3–5 суток, актиномицетов и грибов – 7–14 суток. Все исследования выполнены в трех повторностях. Учет результатов проводили следующим образом: количество колоний на чашках суммировали, делили на количество повторностей и умножали на степень разведения. Результат выражали числом колониеобразующих единиц (КОЕ в 1 г почвы).

Для математической обработки результатов использовали стандартные методы нахождения средних значений и их средних ошибок [7].

Результаты исследований и их обсуждение. Данные по численности различных эколого-трофических групп микроорганизмов в весенний вегетационный период в образцах почвы, ризосферы и ризопланы сахарной свеклы, культивируемой в Южном Казахстане, представлены в таблице.

При увеличении антропогенной нагрузки на природные экосистемы большое значение имеет изученность микробного разнообразия культивируемых почв, а также микробных сообществ системы «растения-микроорганизмы». Нормальный рост и здоровье растений определяется, в частности, сложными конкурентными взаимодействиями между разнообразными микроорганизмами, заселяющими семена, корни и наземные вегетирующие органы растений [8-10]. Ризосфера и ризоплана являются областью интенсивной микробной активности, управляемой корневыми экссудатами и условиями среды произрастания растений. Разнообразные процессы, протекающие в ризосфере при непосредственном участии свободноживущих организмов, определяют ход развития растений. В тоже время, различные экологические факторы оказывают интенсивное воздействие на комплекс микроорганизмов, обитающих в зоне корней высших растений [8-10]. Они, с одной стороны, являются активными участниками в круговороте питательных веществ между почвой и растением, синтезируют необходимые для роста физиологически активные соединения и играют существенную роль в биологическом контроле фитопатогенов. С другой стороны, увеличение в ризосфере численности фитотоксической и патогенной микрофлоры, оказывает негативное воздействие на рост растений. Однако, несмотря на важность и разнообразие функций ризосферных микроорганизмов, сведения о закономерностях, определяющих формирование микробиологического ценоза в зоне корня, недостаточны.

В результате проведенных исследований установлено, что общее микробное число в весенний вегетационный период – наиболее высокое в свободной почве междурядий (2,1-8,0·10⁶ КОЕ/г почвы) по сравнению с ризосферой (1,3-4,4·10⁶ КОЕ/г почвы) и ризопланой (2,4-6,9·10⁵ КОЕ/г почвы) сахарной свеклы. Присутствие ряда эколого-трофических групп также наиболее выражено в

Численность микроорганизмов в образцах почвогрунтов, ризосферы и ризопланы сахарной свеклы, культивируемой в Южном Казахстане

Но- мер об- раз- ца	Место получения	Тип образ- ца	Численность микроорганизмов, КОЕ/г почвы					
			ОМЧ	Актиномицеты	Олиготрофы	Споровые бациллы	Дрожжи	Мицелиаль- ные грибы
1	Хозяйство «Кайрат»	Почва	$(3,1 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(1,5 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(1,8 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$(6,3 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(3,9 \pm 0,10) \cdot 10^4$	$(1,0 \pm 0,16) \cdot 10^4$
2	Хозяйство «Кайрат»	Ризо- сфера	$(2,3 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$(2,0 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(1,4 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$(6,5 \pm 0,13) \cdot 10^6$	$(3,7 \pm 0,15) \cdot 10^4$	$(3,1 \pm 0,12) \cdot 10^4$
3	Хозяйство «Кайрат»	Ризо- плана	$(6,9 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(0,9 \pm 0,11) \cdot 10^3$	$(2,0 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(2,2 \pm 0,15) \cdot 10^5$	$(1,1 \pm 0,12) \cdot 10^3$	$(2,2 \pm 0,10) \cdot 10^3$
4	Хозяйство «Хильни- ченко»	Почва	$(8,0 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(1,2 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(1,5 \pm 0,10) \cdot 10^6$	$(4,0 \pm 0,19) \cdot 10^6$	$(6,2 \pm 0,10) \cdot 10^4$	$(6,5 \pm 0,15) \cdot 10^4$
5	Хозяйство «Хильни- ченко»	Ризо- сфера	$(4,4 \pm 0,15) \cdot 10^6$	$(1,4 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(1,9 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(7,3 \pm 0,13) \cdot 10^6$	$(6,1 \pm 0,11) \cdot 10^3$	$(6,0 \pm 0,12) \cdot 10^4$
6	Хозяйство «Хильни- ченко»	Ризо- плана	$(2,4 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(3,8 \pm 0,11) \cdot 10^3$	$(2,4 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(6,7 \pm 0,19) \cdot 10^5$	$(1,3 \pm 0,19) \cdot 10^3$	$(5,9 \pm 0,12) \cdot 10^3$
7	Хозяйство «Есим- жанов»	Почва	$(2,1 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(1,9 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(6,2 \pm 0,16) \cdot 10^6$	$(2,2 \pm 0,19) \cdot 10^5$	$(5,1 \pm 0,12) \cdot 10^6$	$(2,7 \pm 0,18) \cdot 10^3$
8	Хозяйство «Есим- жанов»	Ризо- сфера	$(1,3 \pm 0,11) \cdot 10^6$	$(1,3 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(9,0 \pm 0,13) \cdot 10^6$	$(2,5 \pm 0,11) \cdot 10^5$	$(6,7 \pm 0,11) \cdot 10^4$	$(3,3 \pm 0,10) \cdot 10^3$
9	Хозяйство «Есим- жанов»	Ризо- плана	$(3,5 \pm 0,14) \cdot 10^5$	$(1,5 \pm 0,16) \cdot 10^3$	$(2,5 \pm 0,19) \cdot 10^5$	$(1,7 \pm 0,14) \cdot 10^5$	$(3,1 \pm 0,13) \cdot 10^3$	$(1,0 \pm 0,10) \cdot 10^3$

почвогрунтах и в меньшей степени в ризосфере и ризоплане сахарной свеклы за исключением олиготрофных микроорганизмов, споровых бацилл и мицелиальных грибов, которые с высокой частотой встречаются в ризосфере растений. Количество олиготрофов в почвогрунтах – $1,5-6,2 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы, в ризосфере – $1,4-9,0 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы; количество споровых бацилл в почвогрунтах – $2,2 \cdot 10^5-6,3 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы, в ризосфере – $2,5 \cdot 10^5-7,3 \cdot 10^6$ КОЕ/г почвы; количество мицелиальных грибов в почвогрунтах – $2,7 \cdot 10^3-6,5 \cdot 10^4$ КОЕ/г почвы, в ризосфере – $3,3 \cdot 10^3-6,0 \cdot 10^4$ КОЕ/г почвы. Присутствие этих эколого-трофических групп в ризоплане гораздо ниже.

Актиномицеты являются важным компонентом микробсообществ под посевами сахарной свеклы, в весенний вегетационный период частота их встречаемости в ризосфере и ризоплане (10^3-10^5 КОЕ/г почвы) на один-три порядка ниже, чем в почвогрунтах (10^6 КОЕ/г почвы). Однако в качественном составе актиномицетов наблюдается более выраженное видовое разнообразие в ризосферной зоне сахарной свеклы с появлением пигментных серий *Albocoloratus*, *Lavendulae-roseus*, *Ruber*, *Violaceus*. В свободной почве междурядий доминируют актиномицеты серий *Chromogenes*, *Albus*, *Fuscus*, *Flavus*.

В процессе исследований были рассмотрены количественные изменения корневой и прикорневой микрофлоры сахарной свеклы, а также контрольных образцов почвогрунтов. В весенний вегетационный период в ризоплане сахарной свеклы происходит более медленный рост количества микроорганизмов по сравнению с ризосферой. Количество обнаруженных микроорганизмов в образцах ризосферы на порядок выше, чем в образцах ризопланы сахарной свеклы. Увеличение общего микробного количества в ризоплане сахарной свеклы происходит за счет увеличения количества различных сапрофитных аэробных и факультативно-анаэробных бактерий, при этом количество грибов и актиномицетов намного меньше, чем в образцах ризосферы. Эта закономерность была выявлена во всех параллельных опытах. Изменение численности, «точка максимума» обнаруженных микроорганизмов в образцах ризосферы и ризопланы сахарной свеклы не зависели от экологических факторов и способа антропогенного воздействия. Также были выявлены изменения

в составе микробного комплекса ризопланы по сравнению с ризосферой растений. В ризосфере и в ризоплане весенний вегетационный период развития растений сахарной свеклы преобладают бактерии олиготрофы, споровые бациллы и мицелиальные грибы, их количество колеблется от 10^3 до 10^5 КОЕ/г почвы в ризоплане и от 10^4 до 10^6 КОЕ/г почвы в ризосфере при нормальных условиях развития. Количество различных сапрофитных бактерий в ризосфере значительно больше, по сравнению с ризопланой.

Таким образом, в результате исследований, проведенных при выполнении данной работы, изучен количественный состав основных эколого-трофических групп микробсообществ ризосферы и ризопланы сахарной свеклы, культивируемой в Южном Казахстане. На основании полученных данных определено соотношение отдельных эколого-трофических групп микроорганизмов (бактерий, грибов, актиномицетов). Установлено, что изученных микробных сообществ ризосферы и ризопланы доминирующее положение занимают бактерии (олиготрофы и бациллы) и мицелиальные грибы, присутствие актиномицетов наиболее выражено в контрольных образцах почв.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Картвелишвили Л.Г. Особенности микробных комплексов в условиях почвоутомления при бессменных посевах пшеницы: Автореф. канд. биол. наук. – Л., 1984. – 17 с.
- [2] Dai-Yin Chao, Hong-Xuan Lin. Nitrogen-use efficiency: Transport solution in rice variations // *Nature Plants*. – 2015. – № 15096.
- [3] Андриук К.И., Патика И.А., Гнатюк В.П., *Curtobacterium flaccumfacient* pv. *Flaccumfaciens* – возбудитель бактериального заболевания сои // *Мікробіологічний журнал*. – 2013. – № 6. – С. 22-27.
- [4] Назарько М.Д., Лобанов В.Г. Биологические процессы в черноземах Кубани при разных системах обработки // *Современные наукоемкие технологии*. – 2005. – № 10. – С. 92-128.
- [5] Теппер Е.З. Практикум по микробиологии. – М.: Дрофа, 2004. – 126 с.
- [6] Звягинцев Д.Г. Почва и микроорганизмы. – М.: МГУ, 1987. – 236 с.
- [7] Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М., 1975. – 295 с.
- [8] Боронин А.М. Ризосферные бактерии рода *Pseudomonas*, способствующие росту и развитию растений // *Соровский журнал*. – 1998. – № 10. – С. 25-31.
- [9] Возняковская Ю.М. Использование метода идентификации бактерий в исследованиях ризосферной микрофлоры и ее роли в жизни растений // *Тр. ВНИИ с.-х. микробиологии*. – 1980. – № 49. – С. 48-63.
- [10] Заварзин Г.А. Лекции по природоведческой микробиологии. – М.: Наука, 2004. – 348 с.

REFERENCES

- [1] Kartvelishvili L.G. Features of microbial complexes under pochvoutomleniya with permanent sowing of wheat. Author. cand. biol. Sciences. Leningrad, 1984. 17 p.
- [2] Dai-Yin Chao, Hong-Xuan Lin. Nitrogen-use efficiency: Transport solution in rice variations // *Nature Plants*. 2015. N 15096.
- [3] Andriyuk K.I., Patika I.A., Gnatyuk V.P. *Curtobacterium flaccumfacient* pv. *Flaccumfaciens* – the causative agent of bacterial diseases of soybeans // *Mikrobiologichny magazine*. 2013. N 6. P. 22-27.
- [4] Nazarko M.D., Lobanov V.G. Biological processes in chernozems of Kuban at different processing systems // *Modern high technologies*. 2005. N 10. P. 92-128.
- [5] Tepper E.Z. Workshop on microbiology. M.: Bustard, 2004. 126 p.
- [6] Zvyagintsev D.G. The soil and micro-organisms. M.: Moscow State University, 1987. 236 p.
- [7] Urbach V.Y. Statistical analysis in biological and medical research. M., 1975. 295 p.
- [8] Boronin A.M. Rhizosphere bacteria of the genus *Pseudomonas*, contributing to the growth and development of plants // *Soros magazine*. 1998. N 10. P. 25-31.
- [9] Voznyakovskaya Y.M. The use of the method of identifying bacteria in studies of the rhizosphere microflora and its role in the life of plants // *Tr. Agricultural Research Institute Microbiology*. 1980. N 49. P. 48-63.
- [10] Zavarzin G.A. Lectures on natural sciences of microbiology. M.: Nauka, 2004. 348 p.

А. К. Саданов, Г. Д. Ултанбекова, Л. П. Треножникова,
Р. Ш. Галимбаева, А. С. Балгымбаева, Ж. А. Байдылдаева

РМК «Микробиология және вирусология институты» БҒМ ҒК

ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАНДА ӨСІРІЛГЕН ҚАНТ ҚЫЗЫЛШАСЫНЫҢ МИКРОБОЦЕНОЗ РИЗОСФЕРАСЫ МЕН РИЗОПЛАНЫНЫҢ ҚҰРАМЫН ЗЕРТТЕУ

Аннотация. Оңтүстік Қазақстанда өсірілген қант қызылшасының микробоценоз ризосферасы және ризопланының экологиялық – трофикалық тобының негізгі сандық құрамы зерттелді. Микробты ценоздар ризосферасы мен ризопландарында бактериялар (олиготрофтар және бациллалар) және мицелиалды саңырауқұлақтар жиілігі басым болатындығы анықталды, топырақтың бақылау үлгілерінде актиномицеттер жиілігі басым екендігі айқындалды. Олиготрофтың топырақтағы мөлшері – $1.5-6.2 \cdot 10^6$ КТБ/г, ризосферада – $1.4-9.0 \cdot 10^6$ КТБ/г, споралы бациллалардың топырақтағы мөлшері – $2.2 \cdot 10^5-6.3 \cdot 10^6$ КТБ/г, ризосферада – $2.5 \cdot 10^5-7.3 \cdot 10^6$ КТБ/г, мицелиалды саңырауқұлақтардың топырақтағы көрсеткіші $2,7 \cdot 10^3-6,5 \cdot 10^4$ КТБ/г, ризосферада – $3.3 \cdot 10^3-6,0 \cdot 10^4$ КТБ/г екендігі анықталды. Топырақ үлгілерінде актиномицеттердің ризосферамен ризопланда жиі кездесуі (10^3-10^5 КТБ/г) төмен. Актиномицеттердің сапалық құрамында қант қызылшасының ризосфералық аймағында әртүрлі *Albocoloratus*, *Lavendulae-roseus*, *Ruber*, *Violaceus* пигменттер сериясы байқалды. Жай топырақта актиномицеттердің *Chromogenes*, *Albus*, *Fuscus*, *Flavus* сериялары үстем екендігі байқалды.

Түйін сөздер: қант қызылшасы, ризосфера, ризоплан, микробоценоз, бактериялар, саңырауқұлақтар, актиномицеттер.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 124 – 130

Zh. K. Ismailov, E. A. Berikova, C. O. Tutkysbbaev

National Center for Tuberculosis Problems, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: serik_ot@mail.ru

**THE STRUCTURE OF TUBERCULOSIS
OF EXTRAPULMONARY LOCATIONS IN MODERN TIMES**

Abstract. The aim of this paper is the improvement of treatment effectiveness of patients with extrapulmonary tuberculosis (ETB) on the base of Department for Surgical Therapy of extrapulmonary TB at National Center for TB Problems. Data on 667 patients with different forms of ETB were analyzed: men 375 (55/4%), women 302 (44,6%), patients from age groups of 30-65 years were prevalent. All the patients were conducted the detailed clinical and roentgenological investigations. Out of 667 there were 371 (55.6%) with newly detected with ETB treated under regiment of category 1, 69 (10.3%) had the ETB relapse and 137 (20.5%) treated under category 4 (drug resistant TB), activity of TB process was excluded in 100 (10.9%). At determination of drug sensitivity, the resistant strains of *M. tuberculosis* (MBT) were identified in 73.8% through bacteriological methods while through molecular genetic methods there were 58,9% at XpertMTB/RIF and 83.4% at Hain-test. Multiple drug resistance (MDR) of MBT to isoniazid and rifampicin in association with other anti-TB drugs was determined in 87.5% through bacteriological methods while through molecular genetic tests MDR was identified by Xpert MTB/RIF in 96,6% and by Hain test in 88.9%. Beside the drugs of the 1st line there were applied the drugs of the 2nd line mainly because of drug resistance. The surgical activity constituted 72,5%. Significant improvement was obtained in 46.0%, improvement in 53,2%, repeated interventions in 0.7%.

Keywords: treatment effectiveness, chemotherapy of extrapulmonary tuberculosis, drug resistance, surgical treatment.

УДК 616.-002.5

Ж. К. Исмаилов, Э. А. Берикова, С. О. Туткышбаев

Национальный центр проблем туберкулеза МЗ СР, Алматы, Казахстан

**СТРУКТУРА ТУБЕРКУЛЕЗА ВНЕЛЕГОЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ**

Аннотация. Цель работы – повышение эффективности диагностики и лечения больных с внелегочными формами туберкулеза на базе отделения хирургического лечения внелегочного туберкулеза НЦПТ МЗ СР РК. Проведен анализ данных 667 больных, страдающих различными формами внелегочного туберкулеза. Мужчин было 375 (55,4%), женщин – 302 (44,6%), преобладали больные в возрасте от 30 до 65 лет (57,8%). Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинко-рентгенологическое обследование. Из 667 больных было 371 (55,6%) впервые выявленных с внелегочными формами туберкулеза, леченных по I категории, 69 (10,3%) – с рецидивом и 137 (20,5%) - на лечении по 4 категории (лекарственно-устойчивый ТБ), у 100 (14,9%) активность туберкулезного процесса была исключена. При определении лекарственной чувствительности резистентные штаммы МБТ были выделены в 73,8% бактериологическими методами, молекулярно-генетическими (в 58,9% при XpertMTB/RIF и 83,4% – при Hain-тест). Множественная лекарственная резистентность МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с другими химиопрепаратами – у 87,5% выявлена бактериологическими методами, тогда как молекулярно-генетическими множественная лекарственная устойчивость определена в 96,6% при XpertMTB/RIF и 88,9% при Hain-тесте. Кроме препаратов

основного ряда, использовали резервные препараты, главным образом, из-за устойчивости МБТ к препаратам основного ряда. Хирургическая активность составила 72,5%: значительное улучшение достигнуто в 46,0%, улучшение – 53,2%, повторные операции – 0,7%.

Ключевые слова: эффективность лечения, химиотерапия внелегочного туберкулеза, лекарственная устойчивость, хирургическое лечение.

Актуальность проблемы. Период длительного увеличения заболеваемости туберкулезом сменился повсеместным снижением и стабилизацией заболеваемости и смертности [1]. В Казахстане в I квартале 2015 года показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 6,1%, смертность – на 10%. Так, за 1 квартал 2015 года в Казахстане показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 6,1% и составил 61,6, а смертность – на 10% и составила 3,6 на 100 тысяч населения. В 2014 году показатель заболеваемости в Казахстане по сравнению с 2013 годом снизился на 9,5%, а показатель смертности на 16%. В целом, за последние 10 лет заболеваемость туберкулезом снизилась на 55%, а смертность – на 77% [2]. Отмечается снижение заболеваемости населения туберкулезом с внелегочными локализациями, к примеру, до 18,2 % числа заболевших туберкулезом мочеполовых органов. История изучения внелегочного туберкулеза достаточно длительна и тщательна. Несмотря на малые абсолютные числа заболевших, внелегочные формы туберкулеза играют существенную роль во фтизиатрии, так как некоторые формы внелегочного туберкулеза характеризуются большей частотой фатальных осложнений, значительно снижающих качество жизни. Туберкулез внелегочных локализаций в 60-80% случаях выявляют в запущенной стадии, что требует длительного и сложного лечения, в основном хирургического, которое проводится в 70-80% случаев [3-5]. Существенные изменения произошли в структуре внелегочного туберкулеза [1]. Число сочетанных форм увеличилось в 6 раз и достигло 25,9% [5]. На треть увеличилась заболеваемость туберкулезом костей и суставов (с 20,3 до 34,5 %), к тому же произошел сдвиг в сторону туберкулезного спондилита с неврологическими нарушениями, наиболее инвалидизирующей формы заболевания [4,5]. Отмечено снижение заболеваемости туберкулезом периферических лимфатических узлов с 16,7 до 11,2 %, однако по-прежнему нередки свищевые формы заболевания [6-8]. Несмотря на относительно стабильные эпидемиологические показатели, состояние выявления внелегочного туберкулеза нельзя признать удовлетворительным, что определяет актуальность данного исследования.

Цель исследования. Повышение эффективности диагностики и лечения больных с внелегочными формами туберкулеза.

Материал и методы исследования. Настоящая работа проводилась в отделения хирургического лечения внелегочного туберкулеза НЦПТ МЗ СР РК. Для выполнения поставленной цели были проанализированы данные 667 больных, страдающих различными формами внелегочного туберкулеза. Анализ пола среди больных существенной разницы не выявил: так, мужчины было – 375 (55,4%), женщин – 302 (44,6%). В структуре заболеваемости туберкулезом внелегочной локализации преобладали больные в возрасте от 30 до 65 лет (57,8%).

Всем больным в условиях стационара проводилось детальное клинико-рентгенологическое обследование. Применялись как обязательные (клиническое обследование больного, бактериоскопическое и бактериологическое исследование мокроты и другого патологического материала, рентгенологическое исследование, общий анализ крови и мочи), так и дополнительные и факультативные методы (углубленное рентгенологическое исследование, исследование функций печени и почек, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, ЖКТ).

Результаты и обсуждение. Среди 667 больных, поступивших в клинику с подозрением на туберкулезное воспаление, было 371 (55,6%) впервые выявленных больных с внелегочными формами туберкулеза, находящихся на лечении I режимами химиотерапии, 69 (10,3%) с рецидивом заболевания и 137 (20,5%) больных на лечении режиме химиотерапии 4 категории, у 100 (14,9%) активность туберкулезного процесса была исключена (рисунок 2).

Из представленного рисунка видно, что среди анализируемых пациентов преобладали больные костно-суставным туберкулезом (60,4%), туберкулез периферических лимфоузлов составил 11,3% случаев.

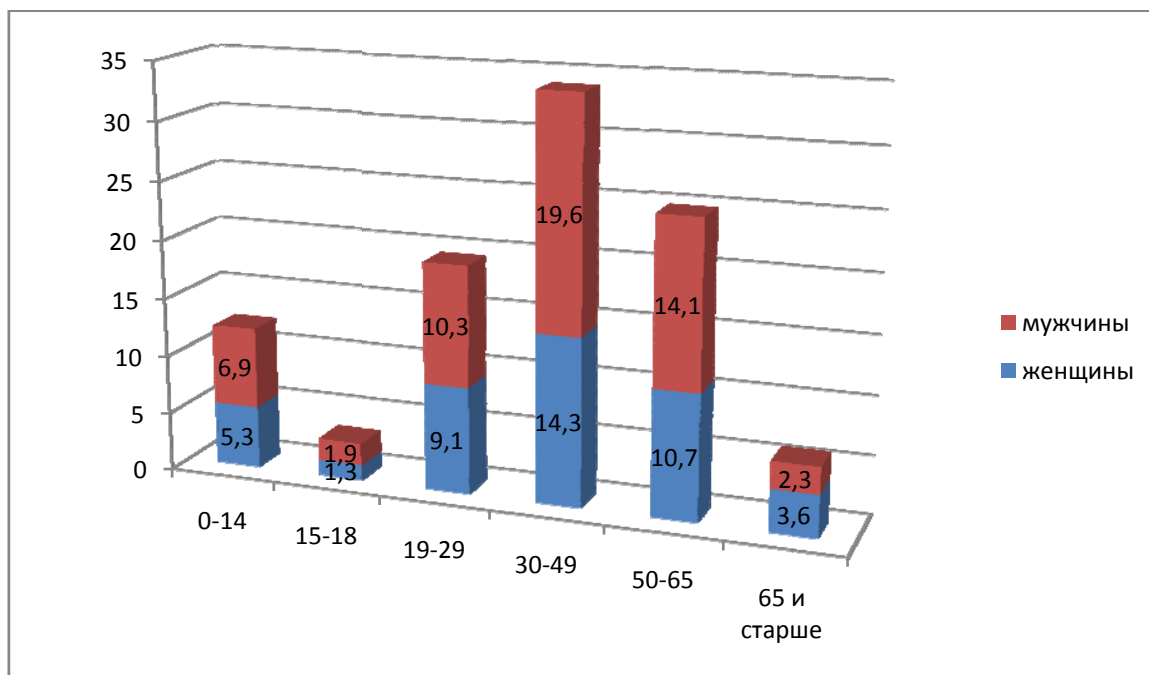


Рисунок 1 – Распределение больных по полу и возрасту

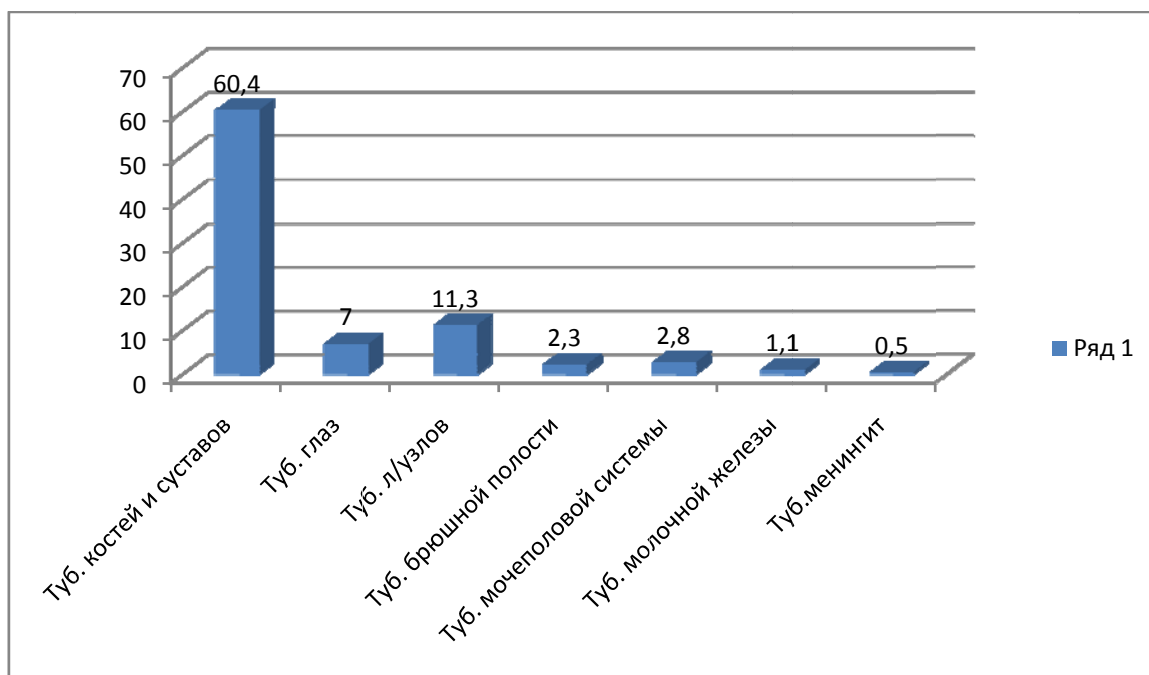


Рисунок 2 – Распределение больных по клинической форме заболевания

Сочетание с туберкулезом легких выявлено в 34 (5,0%) случаях. У данных больных отмечалось наличие грудных симптомов (одышка, кашель с выделением мокроты, влажные хрипы), подтверждающих большую распространенность патологических изменений и в легких.

При поступлении в стационар симптомы интоксикации были выраженными, наблюдалось значительное нарушение общего состояния: повышение температуры тела до фебрильных цифр, слабость, обильное ночное потоотделение, отсутствие аппетита, дефицит массы тела 10 и более кг, значительные изменения со стороны периферической крови. Выраженные симптомы интоксикации отмечены у 147 (26,3%) больных. Умеренные проявления туберкулезной интоксикации

наблюдались у 205 (36,8%) человек. У этих больных отмечено общее состояние без значительных нарушений: температура тела носила субфебрильный характер, быстрая утомляемость, потливость, изменения в периферической крови были умеренными. У 184 (33,0%) больных выявлена слабая степень выраженности клинических проявлений заболевания: отмечались периоды подъема температуры тела до субфебрильных цифр по вечерам, имелаась небольшая слабость и потливость по ночам, изменения со стороны периферической крови выражались в ускорении СОЭ в пределах 15-20 мм/час при неизменной формуле. У 21 (3,7%) больных отсутствовали симптомы туберкулезной интоксикации при тщательном изучении анамнеза, объективном и лабораторном исследовании.

Микобактерии в мокроте были обнаружены различными методами больных с сочетанными поражениями туберкулеза легких в 12 (3,2 %) случаев. В моче МБТ определялись методом микроскопии и при отрицательных посевах у (9,6 %) больных. При микроскопии мазков послеоперационного и пункционного материала выявлены у 77 (19,2%) больных, что свидетельствует о высокой информативности исследуемого материала для диагностики внелегочных форм туберкулеза. Бактериологические методы исследуемого материала позволили выявить МБТ у 130 (32,6%). Очень высокую информативность доказали современные молекулярно-генетические методы исследования, в исследуемом материале МБТ определялись 50,6% при XpertMTB/RIF и Hain-тест - 70,1%. При гистологическом исследовании специфическая клеточная реакция была определена у 304 (76,7%) пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Информативность исследуемого материала при диагностике различными методами

Виды исследования	Исследуемый материал	Количество образцов	Выявлены МБТ или спец. гранулема	
			абс. ч.	%
Микроскопия	Мокрота	364	12	3,2
	Моча	52	5	9,6
	Послеоперационный и пункционный материал	400	77	19,2
Посев на среду Л-Й и при ВАСТЕСМGIT 960	Послеоперационный и пункционный материал	399	130	32,6
Xpert MTB/RIF	Послеоперационный и пункционный материал	385	195	50,6
Hain-тест	Послеоперационный и пункционный материал	77	54	70,1
Гистологическое	Послеоперационный материал	396	304	76,7
Всего		2073	777	37,4

При определении лекарственной чувствительности резистентные штаммы МБТ были выделены в 73,8% при бактериологических методах. При использовании молекулярно-генетических методов определены в 58,9% при XpertMTB/RIF и 83,4% при Hain-тест. Монорезистентность МБТ была выявлена у незначительного количества пациентов и варьировала от 3,4 до 8,3% случаев. Множественная лекарственная резистентность МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с другими химиопрепаратами – у 87,5% при бактериологических методах. При молекулярно-генетических методах МЛУ определена в 96,6% при XpertMTB/RIF и 88,9% при Hain-тест (рисунок 3).

В комплексе лечебных мероприятий, направленных на излечение больного, этиотропная химиотерапия занимает ведущее место. Всем 577 больным с внелегочными формами туберкулеза в стационарных условиях проводилась химиотерапия (рисунок 4).

Из представленного рисунка видно, что 371 (64,2%) впервые выявленным больным с внелегочными формами туберкулеза назначалась химиотерапия в режиме I категории, 69 (11,9%) с рецидивом заболевания – в режиме II категории и 137 (23,6%) больных – на лечении в режиме химиотерапии IV категории. Из 137 больных, у которых выявлена устойчивость МБТ к противотуберкулезным препаратам, 2 (0,3%) назначалась терапия в режиме IV категории ШЛУ ТБ. Из препаратов основного ряда назначались: изониазид, рифампицин, пипразинамид, этамбутол, стрептомицин. Кроме основных препаратов, использовали резервные препараты. Применение

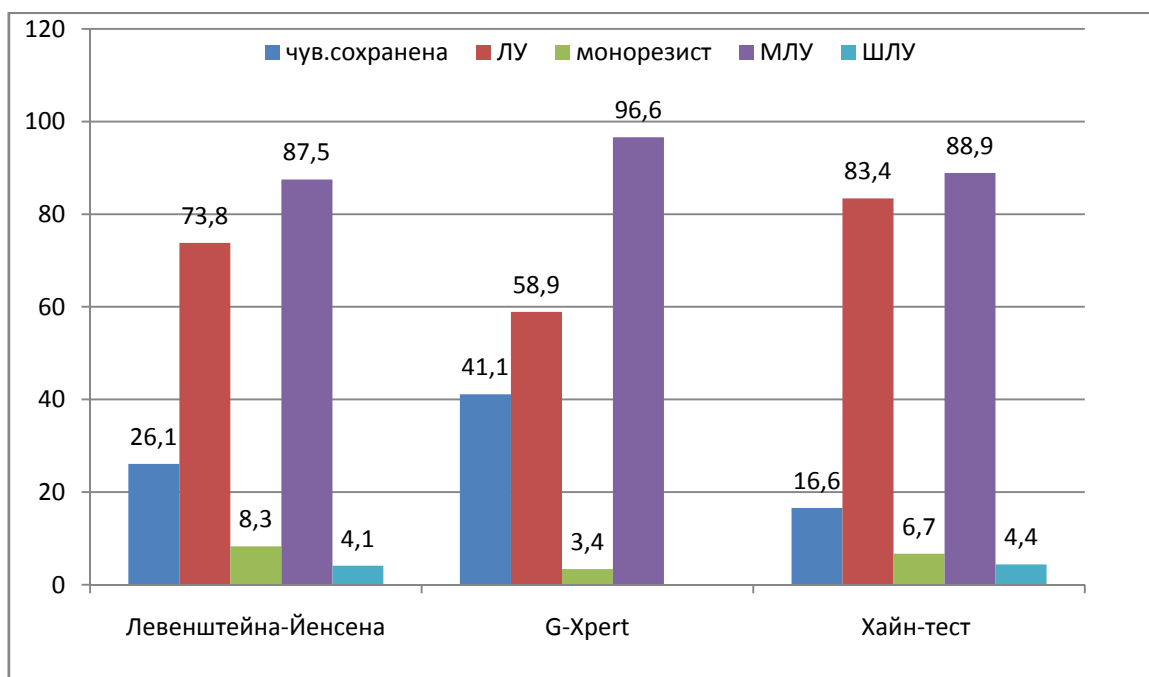


Рисунок 3 – Определение лекарственной чувствительности МБТ различными методами (в % к итогу)

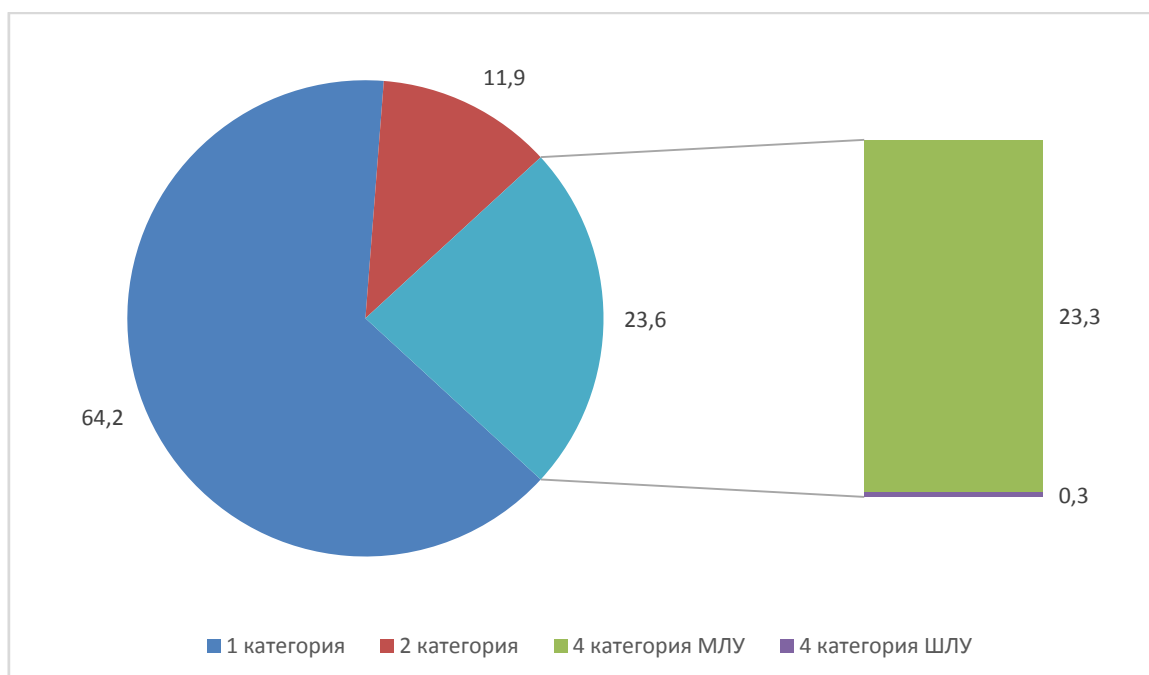


Рисунок 4 – Распределение больных по стандартным схемам химиотерапии (в % к итогу)

резервных препаратов было связано с наличием устойчивости МБТ к препаратам основного ряда, наличием противопоказаний в связи с сопутствующей патологией и развитием неустраняемых побочных реакций на их прием. Из препаратов резервного ряда назначались – протионамид, канамицин, амикацин, этионамид/протионамид, циклосерин, капреомицин, фторхинолоны последних поколений (Моксифлоксацин).

Учитывая психофизиологические особенности пациентов, распространенность процесса, использовали и парентеральные методы введения препаратов (внутримышечно, внутривенно). Кроме специфической химиотерапии, проводилась патогенетическая терапия с целью более

благоприятного течения и исходов туберкулезного процесса (применение физиотерапии, витаминотерапии, массаж, лечебно-физическая культура). Продолжительность лечения больных в отделении составила в среднем 3-6 месяцев и зависела от выраженности и распространенности процесса, уровня лекарственной устойчивости. После стационарного лечения больные направлялись по месту жительства для продолжения лечения. Лечение больных, получившие химиотерапию в режиме I и II категории, было эффективным, 89,9% завершили курс химиотерапии. Из общего числа больных, получавшим препараты резервного ряда, завершили лечение 81,3% случаев, остальные 18,7% продолжали получать химиотерапию.

Наряду с химиотерапией в период стабилизации процесса, для улучшения эффективности лечения у 404 (70,0%) больным туберкулезом внелегочной локализации проводилось оперативное лечение (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение проведенных операций у анализируемых больных

№	Оперативное лечение на органы и системы	Количество операций	
		абс.ч.	%
1	Позвоночника	306	75,7
2	Суставов	54	13,3
3	Лимфатических узлов	67	16,5
4	Мочевыделительной системы	2	0,4
5	Брюшной полости	7	1,7
6	Других локализаций (глаза, молочной железе)	34	8,4
	Всего оперированных больных:	404	70,0
	Всего операций	468	81,7

Хирургическая активность составляет 72,5%. Среди оперативных видов лечения преобладают вмешательства на позвоночнике – 75,7%. Эффективность оперативных вмешательств оценивалась по показателям: значительное улучшение – 46,0%, улучшение – 53,2%, повторные операции – 0,7%

Выводы:

1. Среди больных с туберкулезом внелегочной локализации преобладали больные туберкулезным спондилитом (60,4%) и туберкулезом периферических лимфоузлов (11,3%).

2. Заболевают туберкулезом внелегочной локализации несколько чаще мужчины (55,4%) и лица наиболее трудоспособного возраста (57,8%).

3. В клинической картине преобладают умеренные (36,8%) и слабые проявления туберкулезной интоксикации (33,0%).

4. Высокой информативностью исследуемого материала обладает послеоперационный и пункционный материалы, позволяющие выявить МБТ бактериологическим методом в 32,6%, XpertMTB/RIF – в 50,6%, Hain-тестом – в 70,1% и при гистологическом исследовании определить туберкулезную гранулему в 76,7%.

5. Множественная лекарственная устойчивость при туберкулезе внелегочной локализации подтверждена в 87,5% бактериологическими методами и в 88,9-96,6% – молекулярно-генетическими методами.

6. С учетом лекарственной чувствительности назначенная адекватная терапия в стандартных режимах была эффективной, и 89,9% завершили успешно терапию при лечении ППР и 81,3% – при терапии ПВР и ПТР.

7. Повышает эффективность химиотерапии и оперативное лечение (70,0%) с показателями: значительное улучшение – 46,0%, улучшение – 53,2%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Республике Казахстан. – Алматы, 2015. – 38 с.
 [2] Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Кучерявая Д.А. Мониторинг туберкулеза в Российской Федерации // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 12. – С. 40-49.

- [3] Кульчавеня Е.В. Внелегочный туберкулез в Западной Сибири / Е.В. Кульчавеня, В.Т. Хомяков, И.И. Жукова // Пробл. туберкулеза. – 1995. – № 1. – С. 10-12.
- [4] Батыров Ф.А. Деятельность консультативно-поликлинического отделения по выявлению и диагностике внелегочного туберкулеза / Ф.А. Батыров, Л.Н. Шмакова // Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы. – М., 2005. – № 6. – С. 170-173.
- [5] Внелегочный туберкулез: руководство для врачей / Под ред. А. В. Васильева. – СПб.: ИКФ «Фолиант», 2000. – С. 316.
- [6] Гарбуз А.Е. Современное состояние проблемы по внелегочному туберкулезу / А.Е. Гарбуз // Пробл. туберкулеза. – 1998. – № 2. – С. 32-34.
- [7] Голубев Д.Н. Алгоритмизированная врачебная тактика выявления и диагностики туберкулеза мочевых органов / Д.Н. Голубев, Б.И. Новиков // Туберкулез в России: материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 316-318.
- [8] Копалина Л.Г. О значении своевременного выявления внелегочных форм туберкулеза / Л.Г. Копалина, Н.А. Жук, М.В. Левченко // Научные труды к 100-летию туберкулезной больницы. – М., 2005. – № 6. – С. 44-48.
- [9] Левашев Ю.Н. Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность / Ю.Н. Левашев, А.Ю. Мушкин, А.Н. Гришко // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 4. – С. 3-6.

REFERENCES

- [1] Analytical Review of statistical indicators used in the Republic of Kazakhstan. 2015. 38 p. (in Russ).
- [2] Nechayeva J.B., Skachkova E.I., Kucheryavaja D.A. Monitoring of tuberculosis in Russian Federation. Tuberkulyoz i bolezniyogkikh. 2013. N 12. P. 40-49 (in Russ).
- [3] Kulchyavenya E.V. Extrapulmonary tuberculosis in West Siberia, Kulchyavenya E.V., Khomyakov V.T., Zhukova I.I. Problemy tuberkulyoza. 1995. N 1. P. 10-12 (in Russ).
- [4] Batyrov F.A. Work of consultative polyclinic department for identification and diagnostics of extrapulmonary tuberculosis // In: Batyrov F.A., Shmakova L.N. Nauchnye trudy k snjktnejgodovscshine tuberkuloznoj boljnitsy. Moscow, 2005. N 6. P. 170-173 (in Russ).
- [5] Extrapulmonary Tuberculosis: Guidelines for physicians / Red. A. V. Vassiljev. Edit. IKF "Foliant", 2000. P. 316 (in Russ).
- [6] Garbuz A.E. Up-to-daysituation on problem of extrapulmonary tuberculosis // Problemy tuberkulyoza. 1998. N 2. P. 32-34 (in Russ).
- [7] Golubyev D.N. Medicinal tactics of detection and diagnosing the diseases of urinary organs through algorithms / Golubyev D.N., Novikov B.I. // in: Tuberkuljoz v Rossii: Materialy 8-go cjezda ftiziatrov Rossii. M., 2007. P. 316-318 (in Russ).
- [8] Kopalina L.G. About importance of timely detection of extrapulmonary tuberculosis forms / In Kopalina L.G., Zhuk N.A., Levchenko M.V. // In: Nauchnye trudy k snjktnejgodovscshine tuberkuloznoj boljnitsy, Moscow, 2005. N 6. P. 44-48 (in Russ).
- [9] Levashov Yu.N. Extrapulmonary tuberculos Mushkin A.Yu., Grishko A.N. is in Russia: Ofisialnayactatistika I realnostj // In: Levashov Yu.N. Problemy tuberkulyoza. 2006. N 4. P. 3-6 (in Russ).

Ж. Қ. Исмаилов, Э. А. Берікова, С. О. Тұтқышбаев

ҚР ДСӘДМ Туберкулез проблемаларының Ұлттық орталығы, Алматы, Қазақстан

ҚАЗІРГІ КЕЗЕНДЕГІ ӨКПЕДЕН ТЫС ТУБЕРКУЛЕЗДІҢ ШОҒЫРЛАНУЫНЫҢ ҚҰРЫЛЫМЫ

Аннотация. Жұмыстың мақсаты – ҚР ДСӘДМ ТПҰО өкпеден тыс туберкулезді хирургиялық емдеу бөлімшесінде туберкулездің өкпеден тыс түрлеріне шалдыққан науқастарды анықтау және емдеудің тиімділігін арттыру. Түрлі өкпеден тыс туберкулез түрлерінен зардап шегетін 667 науқастың деректеріне талдау жасалды. 375 (55,4%) ерлер болса, әйелдер – 302 (44,6%) болған, көбінесе 30 жастан 65-ке дейінгі (57,8%) жастағылар. Стационар жағдайындағы барлық науқастарға егжей-тегжейлі клиникалық-рентгенологиялық тексеру жүргізілді. І санат бойынша 667 науқастың ішінен 371 (55,6%) алғаш анықталған өкпеден тыс туберкулез түрі табылған, 69-ы (10,3%) ауруы қайталанған науқастар және 4 санат бойынша ем алған 137 (20,5%) науқаста (дәріге төзімді ТБ), 100 (14,9%) науқаста туберкулез үрдісінің белсенділігі табылмаған. Туберкулез талшықтарының төзімді штамдарына дәрілік сезімталдықты анықтау кезінде бактериологиялық әдістермен 73,8% анықталған болса, Хpert МТВ/РИF молекулалық-генетикалық әдісімен (58,9% және Нain-тестпен 83,4%) анықталған. Бактериологиялық әдістерімен басқа да химиялық препараттарды ұштастыра отырып, туберкулез талшықтарының изониазидке және рифампицинге көптеген дәріге төзімділігі 87,5% анықталса, ал Хpert МТВ/РИF молекулалық-генетикалық әдісімен көптеген дәріге тұрақтылығы 96,6% анықталған, Нain-тестпен 88,9% көрсеткен. Негізгі қатардағы препараттарға туберкулез талшықтарының төзімділігінен негізгі қатардағы басқа да препараттарды қосалқы препараттар ретінде пайдаланған. Хирургиялық белсенділік 72,5% құрады: 46,0%-бен емді айтарлықтай жақсартуға қол жеткізілді, емдеуді жақсарту 53,2%, қайтадан ота жасау- 0,7%.

Түйін сөздер: емдеудің тиімділігі, өкпеден тыс туберкулезді химия-терапиялық емдеу, дәріге тұрақтылық, хирургиялық емдеу.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 131 – 136

S. K. Akshulakov, D. K. Teltayev, N. A. Ryskeldiyev, Kh. A. Mustafin

«National Centre for Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, danik678@rambler.ru,

nurzhan.ryskeldiev@nmh.kz, halit.mustafin@nmh.kz

**TRANSSPHENOIDAL ENDONASAL ENDOSCOPIC SURGERY
OF PITUITARY ADENOMAS**

Abstract. This article indicates report of analysis and surgical treatment of 630 patients who had pituitary adenoma. The aim of this study is to show the efficacy and safety of transsphenoidal surgery. The most frequent tumor type was non functional pituitary adenoma – 65,1% cases. Total resection of tumor was possible in 75,1% cases. Postoperative liquorrhea developed in 4,76% patients. Postoperative diabetes insipidus developed in 3.02% patients. Hypopituitarism developed in 3.49% patients. It is established that, using of endoscopic equipments by surgical treatment of a skull base enables to improve the results of treatment and reducing risk of progressing of various intra and post operation complications. Transsphenoidal endoscopic surgery is an effective and safe treatment for most patients with pituitary adenoma and could be considered as the first-choice therapy.

Keywords: pituitary adenomas, endonasal transsphenoidal approach, endoscopic surgery.

УДК 616.432-006:616.831-089

С. К. Акшулаков, Д. К. Тельтаев, Н. А. Рыскельдиев, Х. А. Мустафин

АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан

**ТРАНССФЕНОИДАЛЬНАЯ ЭНДОНАЗАЛЬНАЯ
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА**

Аннотация. Показан анализ результатов обследования и хирургического лечения 630 пациентов с аденомами гипофиза. Целью исследования было показать эффективность и безопасность трансфеноидальной хирургии. Самым частым типом опухоли были гормонально неактивные аденомы гипофиза – 65,1%. Полное удаление было возможным в 75,1% случаях. Послеоперационная ликворея развилась у 4,76% пациентов. Несахарный диабет развился у 3,02% пациентов. Гипопитуитаризм развился у 3,49% больных. Установлено, что применение эндоскопической техники при хирургии аденом гипофиза дает возможность улучшить результаты лечения и снизить риск развития различных интра- и послеоперационных осложнений. Трансфеноидальная хирургия это эффективный и безопасный метод лечения у большинства пациентов с аденомами гипофиза и может быть предложена как терапия первого выбора.

Ключевые слова: аденомы гипофиза, эндоназальный трансфеноидальный доступ, эндоскопическая хирургия.

Введение. Аденомы гипофиза являются одними из наиболее часто встречающихся опухолей головного мозга, занимая в их структуре третье место, что составляет, по данным разных авторов, от 6,5 до 18 % всех новообразований головного мозга [1-3].

История изучения опухолей гипофиза начинается с тех пор, как Моаре в 1840 г. описал саркому гипофиза. С самого начала хирургии аденом гипофиза выделилось два основных направления. Это интра- и экстракраниальный подходы. Среди основоположников экстракраниальной хирургии

гипофиза упоминаются Koenig (1898), описавший на трупах доступ с резекцией небного отростка верхней челюсти, Giordano (1898), предложивший подход в основную пазуху через клетки решетчатого лабиринта. Способ Джордано явился основой для операции J. Schloffer, произведенной им в 1907 г. В 1909 году Т. Kocher сообщил об удачных попытках удаления опухоли гипофиза внутриносовым способом. В дальнейшем Hirsch (1910) дал описание эндоназального транссептально-трансфеноидального доступа к турецкому седлу. Одновременно Cushing представил собственный сублабиальный трансфеноидальный подход. До 30-х годов прошлого столетия эти два способа использовались большинством нейрохирургов. В последующее время был период, когда чаще использовался интракраниальный способ. Это связано с частым возникновением после трансфеноидальной хирургии опасных осложнений и рецидивов заболевания. Внедрение в практику микрохирургической техники, рентгентелевизионных методов контроля, применение антибиотиков привело к возрождению трансфеноидального метода. Этому способствовали исследования Guiot (1958, 1967, 1972) и Hardy (1965) [4].

Применение для диагностики таких современных методов исследования, как КТ и МРТ головного мозга, радиоиммунологического определения содержания в крови гормонов гипофиза привело к тому, что большинство опухолей стало выявляться на ранних стадиях, при небольших размерах [5].

Из вышеизложенного создались предпосылки для увеличения роли экстракраниальных хирургических методов в лечении аденом гипофиза, что обусловлено их малоинвазивностью и большей эффективностью по сравнению с интракраниальным подходом [6-8].

В настоящее время существует два основных метода эндоназальных операций – микроскопический и эндоскопический, у каждого из которых имеются свои преимущества и недостатки [9, 10, 12].

В 1992 г. Jankowski сообщил о проведении первых трех эндоскопических эндоназальных операциях (11). На сегодняшний день в мировой практике отдается предпочтение применению эндоскопического метода [13-21].

Материалы и методы исследования. В Национальном Центре Нейрохирургии с ноября 2008 г. впервые в Республике Казахстан внедрена в практику эндоскопическая хирургия аденом гипофиза. Всего прооперировано 630 пациентов в возрасте от 16 до 69 лет. Во всех случаях применялся эндоскопический эндоназальный трансфеноидальный доступ. Использовались ригидные эндоскопы Karl Storz с 0°, 30°, 45° углом обзора. В предоперационном периоде всем пациентам проведено общеклиническое, неврологическое, нейроофтальмологическое, отоневрологическое обследование, рентгенологическое исследование (краниография, компьютерная томография), магнитно-резонансная томография, радиоиммунологическое исследование содержания в крови гормонов гипофиза.

Пациент находился на операционном столе с приподнятым на 15° головным концом. Голова пациента поворачивалась в сторону хирурга на 10°. Носорасширитель не использовался, так как, по нашему мнению, он лишает возможности хирурга совместно с ассистентом оперировать через обе половины носа, а также существенно сужает операционную рану. Средняя носовая раковина не резецировалась, а проводилась ее латерализация. Осуществлялся эндоназальный доступ к передней стенке пазухи основной кости и ее вскрытие при помощи костных кусачек и высокооборотистой дрели. При обзоре полости пазухи основной кости определялись главные анатомические ориентиры задней стенки пазухи: дно турецкого седла, бугорки сонных артерий, площадка и скат основной кости, выступы каналов зрительных нервов.

Затем производилась трепанация дна турецкого седла. На этом этапе применялся эндоскоп с углом обзора 0 градусов. Опухолевая ткань удалялась при помощи различных кюреток, ложек и отсоса. На этапе удаления экстракеллярно расположенных частей опухоли использовались эндоскопы с углом обзора 30° и 45°. Гемостаз осуществлялся с использованием монополярной коагуляции, тампонады перекисью водорода, гемостатической марли и губки, фибрин-тромбиновых пластин [22].

Затем производился этап герметизации дна турецкого седла и передней стенки пазухи. При этом использовались: костные отломки, взятые на этапе доступа, фибрин-тромбиновые пластины, аутожир и аутофасция, а также обязательно биологический клей [23].

Результаты исследования и обсуждение. По данным гистологического исследования преобладали больные с гормонально-неактивными аденомами гипофиза – 410 (65,1%) пациентов. Следующим, наиболее часто встречающимся типом, является СТГ-секретирующая опухоль или соматотропинома, приводящая к акромегалии – 156 (24,77%) больных. Пролактиномы составили 5,23% (33 больных), 20 пациентов (3,17%) были с кортикотропиномами, сопровождающимися развитием болезни Иценко-Кушинга, 9 (1,43%) пациентов со смешанной СТГ и пролактин секретирующей опухолью (маммосоматотропинома), 2 пациента (0,3%) с тиреотропиномами.

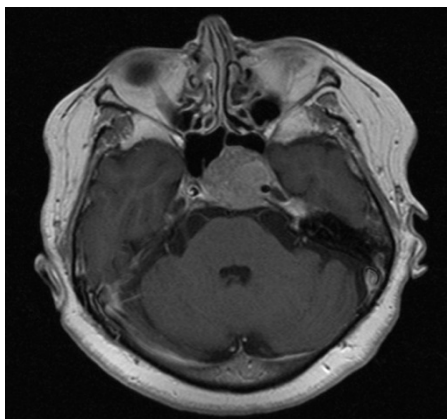


Рисунок 1 – МРТ головного мозга в аксиальной проекции больного Ж. до операции

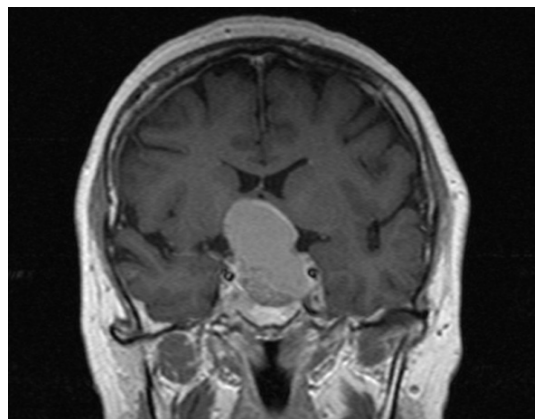


Рисунок 2 – МРТ головного мозга во фронтальной проекции больного Ж. до операции

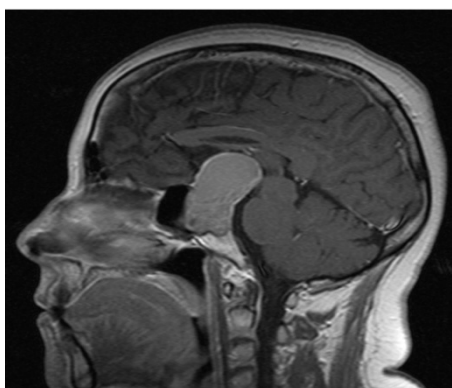


Рисунок 3 – МРТ головного мозга в сагиттальной проекции больного Ж. до операции



Рисунок 4 – КТ головного мозга в аксиальной проекции больного Ж. после операции



Рисунок 5 – КТ головного мозга во фронтальной проекции больного Ж. после операции



Рисунок 6 – КТ головного мозга в сагиттальной проекции больного Ж. после операции

Данные контрольного КТ и МРТ исследования показывают, что полное удаление опухоли произведено в 473 (75.1%) случаев. Основную группу составили пациенты с аденомами гипофиза, при которых наблюдался эндоселлярный, супраселлярный и инфраселлярный рост. В остальных 157 случаях (24,9%) произведено субтотальное удаление опухоли, где превалировали аденомы гипофиза с латероселлярным ростом в кавернозные синусы, ростом в третий желудочек и гигантские опухоли.

На рисунках 1–6 показаны МРТ-сканы пациента Ж. 39 лет, до операции (рисунки 1–3), после удаления эндосупраселлярной аденомы гипофиза (рисунки 4, 5) и КТ сканы (рисунок 6) этого же больного после оперативного вмешательства. На снимках продемонстрировано тотальное удаление опухоли.

В 19 (3.02%) случаях в послеоперационном периоде отмечено развитие несахарного диабета, явления которого на фоне приема «Минерина» в течение нескольких дней были купированы.

У 22 (3.49%) пациентов после операции наблюдалось развитие вторичного гипопитуитаризма.

В 30 (4.76%) случаях после операции развилась назоликворея. Для ее лечения применялись диуретики и люмбальный дренаж. Явления назоликвореи полностью регрессировали к моменту выписки.

Выводы. Применение эндоскопической техники при трансфеноидальной хирургии аденом гипофиза вследствие улучшения визуализации позволяет:

– более точно идентифицировать основные анатомические ориентиры доступа, что позволяет снизить риск развития интраоперационных осложнений.

– удалить ткань опухоли экстраселлярной локализации, что повышает радикальность операции.

– снизить риск развития нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы и послеоперационной назоликвореи.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] B.A.Samoylova, V.A.Khilko. (1985) Tumors of pituitary gland and chiasmoseellar area. [Opuholi gipofiza i hiazmal'no-selljarnoj oblasti] L.:Medicine. (In Russian)
- [2] Asa SL, Ezzat S. (2009) The Pathogenesis of Pituitary Tumors. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, 4(1):97-126. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259
- [3] Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liege, Belgium. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006; 91(12):4769-4775. DOI:10.1210/jc.2006-1668
- [4] A.I. Arutyunov. (1976). Transphenoidal surgery of pituitary gland [Transsfenooidal'naja hirurgija gipofiza]. M., «Medicine», 368. (In Russian)
- [5] B.A.Kadasheva. (2007) Pituitary adenomas: clinical features, diagnosis and treatment. M.-Tver' 368. ISBN 978-5-94789-259-1 (In Russian)
- [6] Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. (1983) Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. J Neurosurg 59: 395-401. DOI: 10.3171/jns.1983.59.3.0395
- [7] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. (1997) Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experience. Neurosurgery 40: 225-237. DOI: 10.1097/00006123-199702000-00001
- [8] Hashimoto N, Handa H, Yamagami T. (1986) Transsphenoidal extracapsular approach to pituitary tumors. J Neurosurg 64: 16-20. DOI: 10.3171/jns.1986.64.1.0016
- [9] Jho H. (April 24-29, 1999) Endoscopic endonasal skull base surgery for midline lesions from olfactory groove to distal clivus. Presented at the 67th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons, New Orleans, Louisiana.
- [10] Laws E (1995) Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In: Schmidek HH, Sweet WH (eds) Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results, ed 3, vol 1. WB Saunders, Philadelphia, pp 283–292.
- [11] Jankowski R., Auque J., Simon C. et al. (1992) Endoscopic pituitary tumor surgery. The Laryngoscope, 102(2), 198-202. DOI: 10.1288/00005537-199202000-00016
- [12] Giovanelli, M., Losa, M., Baiguini, M., Motti, E., & Ducati, A. (1991). Transcranial vs. transsphenoidal approach in the surgical treatment of pituitary adenomas. Pituitary adenomas: New trends in basic and clinical research. Excerpta Medica, Amsterdam, 313-320.
- [13] Fahlbusch, R., Honegger, J., & Buchfelder, M. (1992). Surgical management of acromegaly. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 21(3), 669-692.
- [14] Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. (2010) Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center, 29(4):E7. DOI: 10.3171/2010.7.FOCUS10167

- [15] Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, Barroso FA. (2010) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 13(1):68-77. DOI: 10.1007/s11102-009-0195-x
- [16] S.Akshulakov, D.Teltayev. (2012). Our Experience of Endoscopic Surgery for Pituitary Adenomas. 9th Asian Congress of Neurological Surgeons, Istanbul, Turkey. P. 184-185.
- [17] Hazer DB, Işık S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T, Berker M. (2013) Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 119(6):1467-77. DOI: 10.3171/2013.8.JNS13224
- [18] Hofstetter CP¹, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, Schwartz TH. (2011) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus*. 30(4):E10. DOI: 10.3171/2011.1.FOCUS10317
- [19] Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, Monsalves E, Kilian A, Krischek B, Ghare A, Vescan A, Gentili F, Zadeh G. (2014) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection. *J Neurosurg*. Jul;121(1):75-83. DOI:10.3171/2014.3.JNS131679
- [20] Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, Sun G. (2015) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc*. 29(6):1270-80. DOI: 10.1007/s00464-014-3815-0
- [21] Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, Morioka M, Kuratsu J. (2009) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas. *Neurol Med Chir*. 49(1):1-7. DOI: 10.2176/nmc.49.1
- [22] Daniyar Teltayev, Serik Akshulakov, Nurzhan Ryskeldyev, Khalit Mustafin. Endoscopic Technique in Transsphenoidal Transnasal Surgery for Pituitary Adenomas. 15 World Congress of neurosurgery, September 08-13, 2013, Seoul, Korea. 11837.
- [23] D.K.Teltayev. (2010) The use of fibrin glue in transsphenoidal endoscopic surgery of pituitary adenomas [Ispol'zovanie fibrinovogo kleja pri transsfenoidal'noj jendoskopicheskoj hirurgii adenom gipofiza]. *Medicine*: №11/101, pp. 13-17.

REFERENCES

- [1] B.A.Samoylova, V.A.Khilko. (1985) Tumors of pituitary gland and chiasmoseellar area. [Opuholi gipofiza i hiazmal'no-selljarnoj oblasti] L.:Medicine. (In Russian)
- [2] Asa SL, Ezzat S. (2009) The Pathogenesis of Pituitary Tumors. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 4(1):97-126. DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092259
- [3] Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High Prevalence of Pituitary Adenomas: A Cross-Sectional Study in the Province of Liege, Belgium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4769-4775. DOI:10.1210/jc.2006-1668
- [4] A.I. Arutyunov. (1976). Transsphenoidal surgery of pituitary gland [Transsfenoidal'naja hirurgija gipofiza]. M., «Medicine», 368. (In Russian)
- [5] B.A.Kadasheva. (2007) Pituitary adenomas: clinical features, diagnosis and treatment. M.-Tver' 368. ISBN 978-5-94789-259-1. (In Russian)
- [6] Ciric I, Mikhael M, Stafford T, Lawson L, Garces R. (1983) Transsphenoidal microsurgery of pituitary macroadenomas with long-term follow-up results. *J Neurosurg* 59: 395-401. DOI: 10.3171/jns.1983.59.3.0395
- [7] Ciric I, Ragin A, Baumgartner C, Pierce D. (1997) Complications of transsphenoidal surgery: Results of a national survey, review of the literature, and personal experience. *Neurosurgery* 40: 225-237. DOI: 10.1097/00006123-199702000-00001
- [8] Hashimoto N, Handa H, Yamagami T. (1986) Transsphenoidal extracapsular approach to pituitary tumors. *J Neurosurg* 64: 16-20. DOI: 10.3171/jns.1986.64.1.0016
- [9] Jho H. (April 24-29, 1999) Endoscopic endonasal skull base surgery for midline lesions from olfactory groove to distal clivus. Presented at the 67th Annual Meeting of the American Association of Neurological Surgeons, New Orleans, Louisiana.
- [10] Laws E (1995) Transsphenoidal approach to pituitary tumors. In: Schmidek HH, Sweet WH (eds) *Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results*, ed 3, vol 1. WB Saunders, Philadelphia, pp 283-292.
- [11] Jankowski R., Auque J., Simon C. et al. (1992) Endoscopic pituitary tumor surgery. *The Laryngoscope*, 102(2), 198-202. DOI: 10.1288/00005537-199202000-00016
- [12] Giovanelli, M., Losa, M., Baiguini, M., Motti, E., & Ducati, A. (1991). Transcranial vs. transsphenoidal approach in the surgical treatment of pituitary adenomas. *Pituitary adenomas: New trends in basic and clinical research*. Excerpta Medica, Amsterdam, 313-320.
- [13] Fahlbusch, R., Honegger, J., & Buchfelder, M. (1992). Surgical management of acromegaly. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 21(3), 669-692.
- [14] Gondim JA, Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Schops M, Ferraz T. (2010) Pure endoscopic transsphenoidal surgery for treatment of acromegaly: results of 67 cases treated in a pituitary center, 29(4):E7. DOI: 10.3171/2010.7.FOCUS10167
- [15] Gondim JA, Schops M, de Almeida JP, de Albuquerque LA, Gomes E, Ferraz T, Barroso FA. (2010) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery: surgical results of 228 pituitary adenomas treated in a pituitary center. *Pituitary*. 13(1):68-77. DOI: 10.1007/s11102-009-0195-x
- [16] S.Akshulakov, D.Teltayev. (2012). Our Experience of Endoscopic Surgery for Pituitary Adenomas. 9th Asian Congress of Neurological Surgeons, Istanbul, Turkey. P. 184-185.
- [17] Hazer DB, Işık S, Berker D, Güler S, Gürlek A, Yücel T, Berker M. (2013) Treatment of acromegaly by endoscopic transsphenoidal surgery: surgical experience in 214 cases and cure rates according to current consensus criteria. *J Neurosurg*. 119(6):1467-77. DOI: 10.3171/2013.8.JNS13224

- [18] Hofstetter CP¹, Shin BJ, Mubita L, Huang C, Anand VK, Boockvar JA, Schwartz TH. (2011) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for functional pituitary adenomas. *Neurosurg Focus.*,30(4):E10. DOI: 10.3171/2011.1.FOCUS10317
- [19] Juraschka K, Khan OH, Godoy BL, Monsalves E, Kilian A, Krischek B, Ghare A, Vescan A, Gentili F, Zadeh G. (2014) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to large and giant pituitary adenomas: institutional experience and predictors of extent of resection. *J Neurosurg.* Jul;121(1):75-83. DOI:10.3171/2014.3.JNS131679
- [20] Wang F, Zhou T, Wei S, Meng X, Zhang J, Hou Y, Sun G. (2015) Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery of 1,166 pituitary adenomas. *Surg Endosc.* 29(6):1270-80. DOI: 10.1007/s00464-014-3815-0
- [21] Yano S, Kawano T, Kudo M, Makino K, Nakamura H, Kai Y, Morioka M, Kuratsu J. (2009) Endoscopic endonasal transsphenoidal approach through the bilateral nostrils for pituitary adenomas. *Neurol Med Chir.* 49(1):1-7. DOI: 10.2176/nmc.49.1
- [22] Daniyar Teltayev, Serik Akshulakov, Nurzhan Ryskeldyev, Khalit Mustafin. Endoscopic Technique in Transsphenoidal Transnasal Surgery for Pituitary Adenomas. 15 World Congress of neurosurgery, September 08-13, 2013, Seoul, Korea. 11837.
- [23] D.K.Teltayev. (2010) The use of fibrin glue in transsphenoidal endoscopic surgery of pituitary adenomas [Ispol'zovanie fibrinovogo kleja pri transsfenoidal'noj jendoskopicheskoj hirurgii adenom gipofiza]. *Medicine: №11/101*, pp. 13-17.

С. К. Акшулаков, Д. К. Тельтаев, Н. А. Рыскельдиев, Х. А. Мустафин

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан

ГИПОФИЗ АДЕНОМАСЫНЫҢ ТРАНССФЕНОИДАЛДЫ ЭНДОНАЗАЛДЫ ЭНДОСКОПИЯЛЫҚ ХИРУРГИЯСЫ

Аннотация. Мақалада гипофиз аденомасы бар 630 пациенттің зерттеу қорытындылары мен хирургиялық емдеудің талдауы көрсетілген. Зерттеудің мақсаты трансфеноидалды хирургияның тиімділігін және қауіпсіздігін көрсету болатын. Ісіктің жиі кездесетін түрі гормоналдық белсенді емес гипофиз аденомасы – 65,1% болды. Толық алып тастау мүмкіндігі 75,1% болды. Операциядан кейінгі ликворея 4,76% пациентте дамыды. Қантсыз диабет 3,02% пациентте дамыды. Гипопитуитаризм 3,49% науқаста дамыды. Гипофиз аденомасы хирургиясы кезінде эндоскопиялық техниканы қолдану емдеу нәтижелерін жақсартуға және түрлі интра- және операциядан кейінгі асқынулар қаупін азайтуға мүмкіндік беретіндігі анықталды. Трансфеноидалды хирургия – бұл гипофиз аденомасы бар көптеген пациенттерді емдеудің тиімді және қауіпсіз әдісі және бастапқы таңдау терапиясы ретінде ұсынылуы мүмкін.

Түйін сөздер: гипофиз аденомасы, эндоназалды трансфеноидалды ену, эндоскопиялық хирургия.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 137 – 142

**A. A. Omirbekova, T. D. Mukasheva, R. Zh. Berzhanova, R. K. Sydykbekova, L. V. Ignatova,
N. K. Bektyleuova, N. Davenova, K. R. Baymahanova, S. Ibraimova, M. H. Shigaeva**

Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

E-mail: togzhan.mukasheva@kaznu.kz

INTERACTION OF BACTERIA-DESTRUCTORS AND PLANTS IN A MODEL SYSTEMS OF OIL POLLUTION

Abstract. Using techniques of inoculation of plants by active strains-destroyers is an effective way to improve the tolerance of plants to pollutant and contributes to increase productivity and acceleration of purification processes of oil-polluted soil. In model studies the effectiveness of plant-microbial associations composed of plants (alfalfa or barley) and microorganisms-destroyers of oil – *Rhodococcus* SP, T-RP 18 and *Gordoniarubripertincta* L-RP 20 were assessed. The decline of hydrocarbons in oil-polluted soil when using plant-microbial associations was more than 60%.

Keywords: plant-microbial association, alfalfa, barley, microorganisms-destroyers, proline, peroxidase, inoculation.

УДК 633.311:579.64

**А. А. Омирбекова, Т. Д. Мукашева, Р. Ж. Бержанова, Р. К. Сыдыкбекова, Л. В. Игнатова,
Н. К. Бектилеуова, Н. Давенова, К. Р. Баймаханова, С. Ибраимова, М. Х. Шигаева**

Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИЙ-ДЕСТРУКТОРОВ И РАСТЕНИЙ В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ, ЗАГРЯЗНЕННЫХ НЕФТЬЮ

Аннотация. Использование приемов инокуляции растений активными штаммами-деструкторами является эффективным способом повышения толерантности растения к загрязнителю и способствует повышению результативности и ускорению процессов очистки нефтезагрязненной почвы. В модельных исследованиях проведена оценка эффективности растительно-микробных ассоциаций, состоящих из растений (люцерна или ячмень) и микроорганизмов – деструкторов нефти – *Rhodococcus* sp. T-RP 18 и *Gordoniarubripertincta* L-RP 20. Убыль углеводов в нефтезагрязненной почве при использовании растительно-микробных ассоциаций была более 60 %.

Ключевые слова: растительно-микробная ассоциация, люцерна, ячмень, микроорганизмы – деструкторы, пролин, пероксидазы, инокуляция.

Растения и ассоциированные с ними микробные комплексы в условиях углеводородного загрязнения могут приводить к усилению очистки среды, с одной стороны, и изменению растительно-микробных взаимодействий – с другой. Взаимоотношение растений и микроорганизмов в ризосфере реализуется через предоставление ниши для развития микроорганизмов, а корневые выделения регулируют развитие ризомикробиоты. В свою очередь, метаболическая активность микроорганизмов, их способность к продукции биологически активных веществ обеспечивают рост и развитие растений [1-3].

Выявление влияния партнеров растительно-микробных ассоциаций под действием углеводородного загрязнения являлось задачей исследований. Изменения биохимических и физиологических характеристик растения в ответ на стресс проявляются раньше, чем становятся видны морфологические изменения. Учитывая это, в условиях загрязнения углеводородами можно ожидать отчетливые изменения биохимических и физиологических процессов, среди которых корневые выделения являются связующим звеном в сложной системе растение–микроорганизмы–загрязнитель, могут иметь важное значение для фиторемедиации [4, 5].

Материалы и методика исследования. Растительно-микробных ассоциаций, состоящих из растений (люцерна или ячмень) и активных микроорганизмов – деструкторов нефти – *Rhodococcus* sp. T-RP 18 и *Gordoniarubripertincta* L-RP 20 [5].

Для поддержания и выращивания микроорганизмов – деструкторов нефти использовались среды: мясопептонный агар - Titan Biotech LTD, Индия; среда 8E - $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (состав солей (г/л воды) – 1,5; KH_2PO_4 – 0,7; $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ – 0,8; NaCl – 0,5; агар – 20.

Инокуляция растений активными углеводородоокисляющими микроорганизмами ризосферы и ризопланы растений. Опытные растения выращивали в 2 л сосудах, заполненных 2 кг нефтезагрязненной (20 г нефти на кг почвы) или незагрязненной углеводородами нефти (контроль) почвой. Использовались почвогрунты, взятые с месторождения Жанаозен (Узень). Предварительно проводили определение остаточного количества нефти в почве. В каждый сосуд помещали 10 семян одного растения и выращивали в ростовой комнате при условиях – 14-ти часового светового периода и 10 часов темнового периода. Продолжительность культивирования составила 36 суток.

Семена растений стерилизовали 10 % раствором гипохлорита натрия в течение 30 мин., затем промывали 4 раза стерильной водопроводной водой в течение 2 часов. Семена раскладывали на Л-агар и инкубировали 18-20 ч при 24°C, для контроля стерильности семян. Инокуляцию микроорганизмами проводили погружением семян в течение 2-3 ч в суспензию, содержащую клетки штаммов, в концентрации $1.3 \cdot 10^8$ клеток/мл [6].

Схема эксперимента

1. Растение
2. Нефть + растение
3. Растения + ассоциация микроорганизмов
4. Нефть + растения+ ассоциация микроорганизмов

Через 10/30 суток оценивали: остаточное содержание нефти в почве; определение содержания свободного пролина; определение активности пероксидазы.

Определение содержания нефти в образцах гравиметрическим методом [7].

Содержание пролина определяли в вегетативных органах проростков по модифицированному методу, описанному L.Bates с соавторами [8]. Для определения содержания пролина был построен калибровочный график в интервале от 0,01 до 0,2 мМ пролина. При построении графика использовали навеску и различные разведения чистого пролина фирмы “Ajinomoto” (Япония).

Определение активности пероксидазы проводили по методу, описанному в работе [9]. Активность фермента рассчитывали по формуле: $A = (D (\alpha + \beta + \gamma)) / td$, где D - оптическая плотность, равная 0,250; d – толщина слоя жидкости (толщина кюветы), см; t - время, с; α - отношение количества жидкости, взятой для приготовления вытяжки, мл, к массе навески, г; β - степень дополнительного разведения вытяжки (если это потребуется); γ - степень постоянного разведения вытяжки в реакционной смеси (при данных условиях).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью встроенного статистического пакета Excel (MS Office 2007).

Результаты и обсуждение

При воздействии на растения поллютантов происходят значительные изменения в метаболизме их клеток, что, в первую очередь, связано с активностью ферментов. Среди последних пристальное внимание к себе в настоящее время привлекают пероксидазы и полифенолоксидазы, которые являются одними из широко распространенных. Им отводится важная роль в реализации

защитного и адаптивного потенциала растений, испытывающих воздействие загрязнителей или патогенов. Эти ферменты так же участвуют в регулировании процессов роста [10-12]. Установлено, что растворимые пероксидазы, представленные цитоплазматической формой фермента и слабо связанные с клеточными стенками, наиболее чувствительны к влиянию стрессовых факторов. Пероксидаза, являясь окислительно-восстановительным ферментом, контролирует уровень перекиси водорода и антиоксидантов в проростках растений, а антиоксиданты, накапливаясь в тканях, участвуют в реакциях подавления образования радикалов. Пероксидаза входит в состав антиоксидантной системы растений, активность которой определяет их уровень устойчивости к различным воздействующим факторам в процессе онтогенеза. Обладая широкой субстратной специфичностью, фермент может проявлять свойства оксидазы. Активность пероксидазы возрастает с увеличением дыхания у пшеницы при выходе их из состояния вынужденного покоя [11]. Поскольку образование некоторых активных форм кислорода, в том числе и перекиси водорода в настоящее время считается одним из основных механизмов системной устойчивости растений, то изменение активности растворимых пероксидаз может служить в качестве биоиндикатора развития устойчивости растения.

На рисунках 1, 2 представлены результаты определения пероксидазной активности, выраженные в единицах относительной активности.

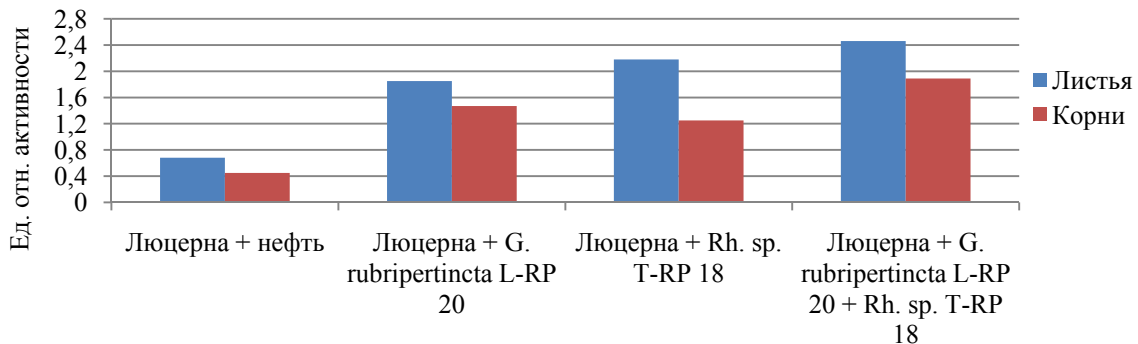


Рисунок 1 – Активность пероксидаз в листьях и корнях люцерны, выращенных на нефтезагрязненной почве в присутствии интродуцированных углеводородокисляющих микроорганизмов

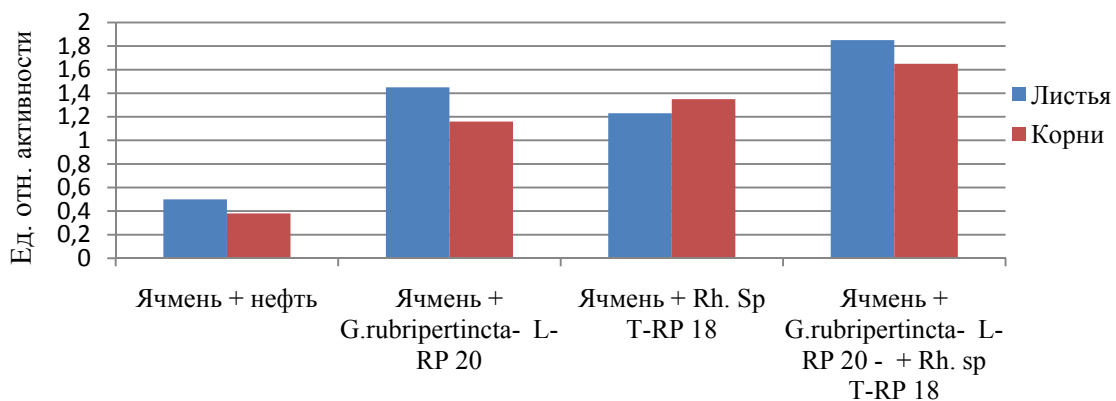


Рисунок 2 – Активность пероксидаз в листьях и корнях ячменя, выращенных на нефтезагрязненной почве в присутствии интродуцированных углеводородокисляющих микроорганизмов

Полученные данные показали, что загрязнение почвы нефтью влияло на активность пероксидаз растений ячменя и люцерны. Степень воздействия нефтяных углеводородов на активность оксидаз растений в присутствии интродуцированных микроорганизмов была неоднозначной в различных органах тестируемого растения. У 14 суточных проростков растений при 2%-ном загрязнении почвы нефтью, без внесения микроорганизмов, активность фермента возрастала в корнях в 1,5 раза, а в листьях в 2 раза. Инокулирование семян штаммами *Rhodococcus* sp. T-RP 18 и

Gordoniarubripertincta L-RP20 приводило к увеличению показателя пероксидазной активности растений. Кроме того, надо отметить, что при инокулировании ассоциацией микроорганизмов степень активности была в несколько раз выше в сравнении с обработкой семян монокультурами.

Вероятно, под действием нефти происходила стимуляция активности пероксидаз как неспецифической реакции растений на загрязнение почвы. Может быть, фенольные соединения, содержащиеся в нефти, транслоцировались в анализируемых растениях, и индуцировали активизацию фермента. Известно, что окисление фенольных соединений с участием пероксидазы является неспецифической защитной реакцией растений пшеницы на воздействие разных по природе стрессоров. В данном случае индукция пероксидаз, вероятно, связана с эффектом детоксикации нефтяных углеводородов растениями [11].

Учитывая важную роль пролина в адаптации к абиотическим факторам среды [12-14], целью данного этапа работы явилось изучение накопления свободного пролина у ячменя и люцерны при инокулировании углеводородокисляющими микроорганизмами. Объектом исследования служили 14 дневные проростки растений. Было показано достоверное накопление свободного пролина в корнях растений при обработке семян суспензией микроорганизмов в условиях загрязнения нефтью (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние обработки семян активными микроорганизмами – деструкторами нефти на накопление свободного пролина в вегетативных органах проростков растений в условиях загрязнения нефтью

Варианты опыта	Накопление свободного пролина в вегетативных органах растений, мг/г	
	листья	корни
Ячмень		
Контроль (Растение)	0,25±0,001	0,28±0,004
Контроль (Растение + нефть)	0,60±0,002	0,60±0,004
<i>G. rubripertincta</i> L-RP-20	1,20±0,07	1,45±0,11***
<i>Rh. sp</i> T-RP 18	1,25±0,6	1,75±0,11***
<i>G. rubripertincta</i> L-RP-20 + <i>Rh. sp</i> T-RP 18	1,55±0,7	2,10±0,12***
Люцерна		
Контроль (Растение)	0,30±0,2	0,60±0,04
Контроль (Растение + нефть)	0,75±0,7	1,15±0,04
<i>G. rubripertincta</i> L-RP-20	0,40±0,3	1,45±0,11***
<i>Rh. sp</i> T-RP 18	0,80±0,7	1,25±0,11***
<i>G. rubripertincta</i> L-RP-20 + <i>Rh. sp</i> T-RP 18	0,65±0,7	1,35±0,11***
***При P < 0,001 относительно контроля.		

При использовании растительно-микробных ассоциаций *Rhodococcus sp.* T-RP 18 и *Gordoniarubripertincta* L-RP 20 с каждым из растений в отдельности снижение концентрации нефти проходило медленнее примерно на 10%, чем при использовании смеси двух штаммов *Rhodococcus sp.* T-RP 18 и *Gordoniarubripertincta* L-RP 20 с растениями (рисунок 3).

Возможно, в процессе биодegradации нефти смесью микроорганизмов между бактериями возникала кооперация, в результате которой процесс утилизации углеводородов нефти проходил эффективнее. Результаты показывали, что наибольшую эффективность растительно-микробной ассоциации по сравнению с использованием только растений или только отдельных штаммов-деструкторов углеводородов нефти. Растения вносили непосредственный вклад в работу растительно-микробных ассоциаций (от 15 до 20%) за счет своих собственных ферментных систем и механизмов детоксикации поллютантов. Ранее отмечалось, что взаимодействие корней растений с органическими соединениями (в том числе и углеводородами нефти) индуцирует пероксидазную активность, которая может иметь внутриклеточную функцию как часть защитного механизма и/или прямо влиять на деградацию поллютантов в окружающей среде [11].

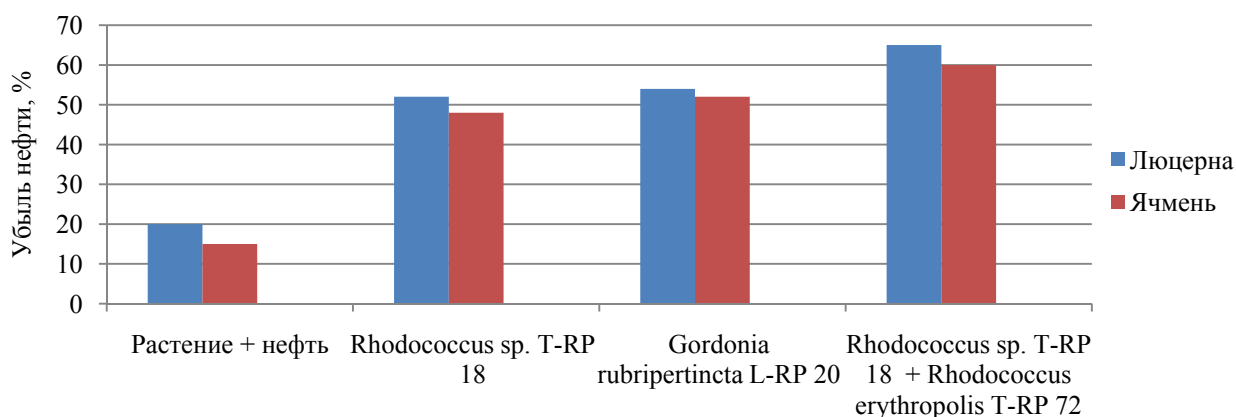


Рисунок 3 – Убыль нефти при интродуцировании растений микроорганизмами – деструкторами

Таким образом, растительно-микробная ассоциация, состоящая из штаммов-деструкторов *Rhodococcus sp. T-RP 18* и *Gordonia rubripertincta L-RP 20* и ассоциированных с ними растениями (люцерна, ячмень) является эффективным инструментом для фиторемедиации нефтезагрязненных почв, так как внутри ассоциации отсутствуют отрицательные взаимодействия, влияющие на скорость и эффективность утилизации нефти, численность микроорганизмов и развитие растений, ассоциированных со штаммами-деструкторами.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Gao Y., Guo S., Wang J., Li D., Wang H., Zeng D. Effects of different remediation treatments on crude oil contaminated saline soil // *Chemosphere*. – 2014. – Vol. 117. – P. 486 – 493.
- [2] Муратова А.Ю., Турковская О.В., Хюбнер Т., Кушк П. Изучение эффективности использования люцерны и тростника для фиторемедиации загрязненного углеводородами грунта // *Прикл. биохим. и микробиол.* – 2003. – Т. 39, № 6. – С. 681-688.
- [3] Trapp S., Karlson U. Aspects of phytoremediation of organic pollutants // *Journal of Soils and Sediments*. – 2001. – Vol. 1. – P. 37-43.
- [4] Radetski C.M., Cotelle S., Ferard J.F. Classical and biochemical endpoints in the evaluation of phytotoxic effects caused by the herbicide trichloroacetate // *Environ. Exp. Bot.* – 2000. – Vol. 44. – P. 221-229.
- [5] Omirbekova A., Mikolasch A., Schumann P., Reinhard A., Sheikhan H., Berzhanova R., Mukasheva T., Schauer F. Enrichment of aliphatic, alicyclic and aromatic acids by oil-degrading bacteria isolated from the rhizosphere of plants growing in oil-contaminated soil from Kazakhstan // *Applied microbiology and biotechnology*. – 2015. – Vol. 99 (9). – P. 4071-4084.
- [6] Diab E.A., Reham K.A. Biodegradation of PAH Compounds in the Rhizosphere of *Tamarix nilotica*: A Salt tolerant wild plant // *Journal of American Science*. – 2011. – Vol. 7(X). – P. 115 – 124.
- [7] Лурье Ю.Ю. Аналитическая химия промышленных сточных вод. – М.: Химия, 1984. – 448 с.
- [8] Bates L.S., Waldren R.P., Teare I.D. Determination of Free Proline for Water Stress Studies // *Plant and soil*. – 1973. – Vol. 39, N 1. – P. 205-207.
- [9] Иванов В.Б., Плотникова Е.А. Практикум по физиологии растений. – Академия, 2001. – 144 с.
- [10] Kaur N., Gupta A.K. Signal transduction pathways under abiotic stresses in plants // *Curr. Sci.* – 2005. – Vol. 88. – P. 1771-1780
- [11] Eriyamremu G.E., Asagba S.O., Onyeneke E.C., Aguebor-Ogie B. Bonny light crude oil and its fractions alter radicle galactose dehydrogenase activity of beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and maize (*Zea mays*) // *Trends in ApplSci Res.* – 2007. – Vol. 2. – P. 433-438.
- [12] Patra H.K., Sayed S., Sahoo B.N. Toxicological aspects of chromium (VI) induced catalase, peroxidase and nitrate reductase activities in wheat seedlings under different nitrogen nutritional environment // *Polln Res.* – 2002. – N 21(3). – P. 277-287.
- [13] Cunningham S.D., Ow D.W. Promises and prospects of phytoremediation // *Plant Physiol.* – 1996. – Vol. 110. – P. 715-719.
- [14] Tammam A.A. Response of *Vicia faba* plants to the interactive effect of sodium chloride salinity and salicylic acid treatment // *Acta Agronomica Hungarica*. – 2003. – N 51. – P. 239-248.

REFERENCES

- [1] Gao Y., Guo S., Wang J., Li D., Wang H., Zeng D. Effects of different remediation treatments on crude oil contaminated saline soil // *Chemosphere*. 2014. Vol. 117. P. 486-493.
- [2] Muratova A.Ju., Turkovskaja O.V., Hjubner T., Kushk P. Izuchenie jeffektivnosti ispol'zovanija ljucerny i trostnika dlja fitoremediacii zagrijzennogo uglevodorodami grunta // *Prikl. biohim. i mikrobiol.* 2003. Vol. 39, N 6. P. 681-688.

- [3] Trapp S., Karlson U. Aspects of phytoremediation of organic pollutants // Journal of Soils and Sediments. 2001. Vol. 1. P. 37-43.
- [4] Radetski C.M., Cotelle S., Ferard J.F. Classical and biochemical endpoints in the evaluation of phytotoxic effects caused by the herbicide trichloroacetate // Environ. Exp. Bot. 2000. Vol. 44. P. 221-229.
- [5] Omirbekova A., Mikolasch A., Schumann P., Reinhard A., Sheikhany H., Berzhanova R., Mukasheva T., Schauer F. Enrichment of aliphatic, alicyclic and aromatic acids by oil-degrading bacteria isolated from the rhizosphere of plants growing in oil-contaminated soil from Kazakhstan // Applied microbiology and biotechnology. 2015. Vol. 99 (9). P. 4071-4084.
- [6] Diab E.A., Reham K.A. Badry Biodegradation of PAH Compounds in the Rhizosphere of *Tamarixnilotica*: A Salt tolerant wild plant // Journal of American Science. 2011. Vol. 7(X). P. 115-124.
- [7] Lur'e Ju.Ju. Analiticheskaja himija promyshlennyh stochnyh vod. M.: Himija, 1984. 448 p.
- [8] Bates L.S., Waldrtren R.P., Teare I.D. Determination of Free Proline for Water Stress Studiess // Plant and soil. 1973. Vol. 39, N 1. P. 205-207.
- [9] Ivanov V.B., Plotnikova E.A. Praktikum po fiziologii rastenij. Akademija, 2001. 144 p.
- [10] Kaur N., Gupta A.K. Signal transduction pathways under abiotic stresses in plants // Curr. Sci. 2005. Vol. 88. P. 1771-1780.
- [11] Eriyamremu G.E., Asagba S.O., Onyeneke E.C., Aguebor-Ogie B. Bonny light crude oil and its fractions alter radicle galactose dehydrogenase activity of beans (*Phaseolus vulgaris* L.) and maize (*Zea mays*) // Trends in ApplSci Res. 2007. Vol. 2. P. 433-438.
- [12] Patra H.K., Sayed S., Sahoo B.N. Toxicological aspects of chromium (VI) induced catalase, peroxidase and nitrate reductase activities in wheat seedlings under different nitrogen nutritional environment // Polln Res. 2002. N 21(3). P. 277-287.
- [13] Cunningham S.D., Ow D.W. Promises and prospects of phytoremediation // Plant Physiol. 1996. Vol. 110. P. 715-719.
- [14] Tammam A.A. Response of *Vicia faba* plants to the interactive effect of sodium chloride salinity and salicylic acid treatment // Acta Agronomica Hungarica. 2003. N 51. P. 239-248.

**А. А. Өмирбекова, Т. Д. Мұқашева, Р. Ж. Бержанова, Р. К. Сыдықбекова, Л. В. Игнатова,
Н. К. Бектілеуова, Н. Давенова, К. Р. Баймаханова, С. Ибраимова, М. Х. Шығайева**

Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан

ӨСІМДІКТЕР МЕН ДЕСТРУКТОР-БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ МҰНАЙМЕН ЛАСТАНҒАН МОДЕЛЬДІ ЖҮЙЕЛЕРДЕГІ ҚАРЫМ-ҚАТЫНАСЫ

Аннотация. Өсімдіктер мен белсенді деструктор-штаммдарды инокуляциялау тәсілдерін қолдану өсімдіктің ластандырушыға төзімділігін жоғарылатудың және мұнаймен ластанған топырақты тазалау үдерістерін жылдамдатудың тиімді әдістерінің бірі болып табылады. Өсімдіктер (жоңышқа немесе арпа) мен мұнайдың деструктор-микроорганизмдерінен – *Rhodococcus sp.* T-RP 18 және *Gordonia rubripertincta* L-RP 20 тұратын микробты-өсімдік бірлестіктерінің тиімділігіне модельді зерттеулерде бағалау жүргізілді. Мұнаймен ластанған топырақтағы көмірсутектердің азаюы өсімдік-микробты бірлестіктерді қолдану кезінде 60 % жоғары болды.

Түйін сөздер: микробты-өсімдік бірлестігі, жоңышқа, арпа, деструктор-микроорганизмдер, пролин, пероксидаза, инокуляция.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 143 – 148

D. Zharkenov¹, G. Doukravets²¹Kazakh Research Institute of Fishery LLP, Almaty, Kazakhstan,²ASE “Scientific Research Institute of Problems in Biology and Biotechnology”

RSE “Al-Farabi KazNU”, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: zharkenov80@mail.ru, biogend@mail.ru

**STATE OF POPULATION SNAKEHEAD
OF CHANNA ARGUS (Cantor, 1842) – A FOREIGN SPECIES
OF FISHES IN ILI RIVER BASIN**

Abstract. This paper examines a biological state of snakehead species in the basin of Ili River over recent years.

Keywords: snakehead, acclimatization, population, habitat, age, body height, fertility, nutrition, population size.

УДК 597.554.3

Д. К. Жаркенов¹, Г. М. Дукравец²¹Казахский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства, Алматы, Казахстан,²ДГП «НИИ проблем биологии и биотехнологии» РГП «КазНУ им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан**СОСТОЯНИЕ ПОПУЛЯЦИИ ЗМЕЕГОЛОВА
CHANNA ARGUS (Cantor, 1842) – ЧУЖЕРОДНОГО ВИДА РЫБ
В БАССЕЙНЕ РЕКИ ИЛИ**

Аннотация. Дана характеристика биологического состояния популяции змееголова в бассейне р. Или за последние годы.

Ключевые слова: змееголов, акклиматизация, популяция, ареал, возраст, рост, плодовитость, питание, численность.

Змееголов относится к индо-африканскому пресноводному ихтиофаунистическому комплексу. Его естественный ареал – водоёмы Китая, Кореи, включая бассейны рек Амур, Сунгари, Уссури, оз. Ханка и др. Благодаря наджаберному органу, может использовать для дыхания атмосферный кислород, что позволяет ему выползть на сушу во влажной среде и выживать в неблагоприятных условиях. В водоёмы Казахстана этот вид попал в начале 1960-х годов при перевозке растительноядных рыб и быстро натурализовался в бассейне р. Сырдарьи до приустьевых участков моря. В дальнейшем проник в низовья р. Сарысу и в бассейны рек Талас и Шу (Дукравец, 1972, 1991, 1992).

В Или-Балхашском бассейне змееголов в виде неполовозрелых особей впервые был отмечен в 2003 г. в одном из прудов у с. Жетыген, куда он мог быть завезен, по опросным данным, с молодью карпа и растительноядных рыб из бассейна Арала, в частности, из р. Шу (Дукравец, 2003, 2005). Затем змееголов попал в р. Малая Алматинка и в р. Каскелен, впадающую в Капшагайское водохранилище. Здесь стала быстро формироваться и наращиваться его популяция, выборки

которой были подвергнуты исследованию, подтвердившему факт акклиматизации змееголова в бассейне и отсутствие у него существенных морфо-биологических изменений (Дукравец, 2007, 2008, 2009). Правда, существовала версия о проникновении змееголова в бассейн Балхаша еще в середине 1960-х годов (Карпевич, 1975), но она не подтвердилась.

С 2008 г. змееголов Или-Балхашского бассейна изучается сотрудниками КазНИИРХ в соответствии с программами НИР. Установлено, что к настоящему времени этот вид распространился в Капшагайском водохранилище преимущественно в левобережной его части от впадения р. Каскелен до зоны подпора, а также в р. Или выше и ниже водохранилища. Он стал обычным видом в озерах дельты реки и встречается уже в юго-западной части оз. Балхаш (Отчет о НИР, 2009, 2010).

Так, в научных уловах в зоне подпора водохранилища в 2009 г. было 5 экз. змееголова, в 2010 г. – 21 экз. общей массой 29,5 кг (рисунок 1), в 2011 г. – 39 экз. Из них около 50% составляли самцы, третью часть – неполовозрелые особи, а остальные – самки.



Рисунок 1 – Змееголов из научно-исследовательского улова в 2010 г.

В озерных системах нижней дельты р. Или змееголов в промысловых уловах стал встречаться с 2009 г. С 2011 г. он стал попадаться в дельтовых водоемах и в научных уловах (два экземпляра при длине тела 25–35 см и массе 194–500 г). В том же году при обследовании залива Алаколь в южной части оз. Балхаш при контрольном лове попался один неполовозрелый экземпляр длиной тела 35 см, массой 550 г. В 2012 г. в дельте р. Или нами было выловлено уже 15 экз. змееголова, в том числе 4 половозрелые особи, а в 2013 г. – 39 половозрелых рыб. Темп линейно-весагого роста змееголова из дельты р. Или достаточно высокий. Семилетние рыбы достигают длины 65 см, массы – 3,6 кг (таблица 1).

Таблица 1 – Размерно-весовые показатели змееголова из дельты р. Или

Показатель	Возраст							
	4		5		6		7	
	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.
Длина, см	–	41,6	46	46,4	53	52,3	56	65
Масса, г	–	889	1250	1260	2000	1807	2150	3600
Кол-во экз.	–	10	2	23	1	5	1	1

В 2013 г. в научных уловах по оз. Балхаш было отмечено три неполовозрелых змееголова длиной 31–38–40 см, массой 398–691–714 г., а в дельтовых водоемах уже 43 экз.

Динамика биологических показателей и возрастного состава змееголова Капшагайского водохранилища представлена в таблицах 2 и 3. Близкие к этим данным показатели были у змееголова и в предыдущие годы исследования. Лишь его возрастной ряд был, естественно, короче.

Таблица 2 – Биологические показатели змееголова Капшагайского водохранилища

Год	Средняя длина, см	Средняя масса, г	Упитанность по Фультону	Средний возраст	Кол-во экз.
2009	44,5	1092	1,1	4	5
2010	51,1	1623	1,2	5,4	21
2011	36,7	644	1,1	3,5	39
2012	46,1	1394	1,2	4,4	33
2013	56,7	2543	1,3	5,8	9
2014	47,0	1298	1,1	4,6	34
2015	48,8	1734	1,3	5,1	9

Таблица 3 – Возрастной состав змееголова Капшагайского водохранилища, %

Год	Возраст, полных лет					
	3	4	5	6	7	8
2009	–	60,0	20,0	20,0	–	–
2010	–	9,5	38,1	52,4	–	–
2011	33,5	42,1	24,4	–	–	–
2012	21,2	36,4	24,2	12,1	6,1	–
2013	–	11,1	11,1	66,7	11,1	–
2014	14,7	32,4	29,4	20,6	2,9	–
2015	–	44,4	33,3	–	11,1	11,1

В условиях Капшагайского водохранилища нерест змееголова проходит при температуре воды не менее +18 °С, т.е. начало нереста на мелководных участках водохранилища можно наблюдать с конца мая – начала июня. Это характерно и для водоемов Арало-Сырдарьинского бассейна (Ермаханов, 1986). В те же сроки нерестится змееголов и в нижней дельте р. Или и в юго-западной части оз. Балхаш.

Плодовитость змееголова Капшагайского водохранилища в первые годы исследования была несколько выше, чем в бассейне Арала, что бывает у вновь формирующейся популяции. В последние годы она немного снизилась (таблица 4).

Таблица 4 – Плодовитость змееголова Капшагайского водохранилища

Годы	АИП по повозрастным группам, тыс. икринок				ОИП, тыс. икринок		Диаметр икринок, мм
	3	4	5	6	икр./см	икр./г	
2007	–	56,2	68,6	81,6	1,41	0,05	–
2008	–	45,5	57,3	63,7	1,01	0,03	–
2010	–	27,3	59,2	70,0	1,26	0,04	0,8–1,5
2012	30,9	24,0	–	–	0,54	0,01	0,7–1,8
2014	18,0	32,3	31,4	–	0,63	0,03	0,8–2,1
2015	–	27,7	41,5	–	0,64	0,02	1,0–2,0

Таблица 5 – Соотношение полов у змееголова Капшагайского водохранилища, %

Пол	Годы								
	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Самки	39,1	53,3	55	57,1	17,9	45,5	44,4	61,8	66,7
Самцы	43,5	46,7	45	42,9	46,2	54,5	55,6	38,2	33,3
Ювенильные	17,4	–	–	–	35,9	–	–	–	–
Кол-во, экз.	46	60	5	21	39	33	9	34	9

Соотношение полов в популяции в целом близко 1:1. Однако дважды оно в наших сборах было нарушено: в 2011 г. в 2,5 раза оказалось больше самцов, а в 2014 г. в такой же пропорции было больше самок (таблица 5). Возможно, это явилось следствием селективности вылова.

Таким образом, биологические показатели змееголова в Или-Балхашском бассейне в целом не выходят за рамки, свойственные этому виду. По скорости полового созревания он относится к среднециклическим видам рыб.

Змееголов в настоящее время завершает здесь вторую фазу акклиматизации, что дает основание ожидать дальнейшего роста численности и ареала. Возможна еще некоторая вспышка численности, свойственная третьей фазе акклиматизации – так называемой фазе «взрыва» (Карпевич, 1975). Однако не стоит ожидать такой вспышки, какая была здесь, например, у судака. Поэтому, учитывая опыт распространения этого вида в водоемах южного региона страны, исходя из теории и практики акклиматизации гидробионтов, учитывая сложившийся ихтиоценоз в Балхаш-Илийском бассейне (наличие хищных видов – судака, сома и др.) и лимитирующие условия для обитания змееголова, предполагаем, что этот вид после его полной натурализации не будет иметь высокой численности. Он займет свою экологическую нишу, в основном в заросших озерах и участках водоемов со слабой проточностью.

Взрослый змееголов – типичный хищник, ведущий малоподвижный образ жизни, жертву атакует обычно из засады, как щука, при этом не отличаясь особой избирательностью в пище, потребляя различный доступный корм – рыб, раков, лягушек, водяных жуков, личинок стрекоз, икру рыб и др. (Дукравец, 1992).

В связи с ростом численности змееголова в Капшагайском водохранилище возникла потребность выяснения уровня обеспеченности его пищей, а также межвидовой конкуренции хищных рыб, возникающей за счет потребления общих кормовых ресурсов.

Для анализа питания рыб в Капшагайском водохранилище и р. Или (пойменные водоемы, расположенные в верхнем течении реки) были отобраны желудочно-кишечные тракты змееголова из уловов стандартным набором сетей (Биологическое обоснование, 2014). Определялись спектр питания и индексы наполнения желудков. Для сравнения пищевого сходства вида с другими хищными рыбами водохранилища отбирались материалы по питанию судака и жереха.

Весной в пищевом корме змееголова выявлено всего 4 кормовых компонента животного происхождения, относящиеся к трём группам гидробионтов. Это рыбы и, по данным Л. И. Шарاپовой, 2 вида ракообразных и насекомые. Доминанты в пище вида показаны в таблице 6.

Таблица 6 – Доминанты в пище разноразмерных особей змееголова

Длина рыбы, мм	Масса рыбы, г	Доминанты в пище рыбы по массе, %
Капшагайское водохранилище		
360-710	597 – 3773	Насекомые – 66 (стрекозы, медведка), рыба и ракообразные – 37
Река Или		
394-625	1515-2460	Рыба – 99 (карась, лещ)

Индекс наполнения кишечных трактов разнополых особей вида в пойменных озёрах р. Или в 8,3 раза выше (50 %), чем в водохранилище (5,9 %). В то же время в озёрах у 57 % исследованных рыб отмечены пустые кишечные тракты, в основном, у самок. Возможно, связано это было с нерестовым периодом. В 2015 г. при биологическом анализе в желудках змееголовов, пойманных в районе подпора водохранилища, обнаружены 10 экз. молоди лягушки (на стадии появления задних конечностей).

Рассчитанный индекс пищевого сходства на основе полученных данных по питанию рыб показал объем конкуренции у змееголова с жерехом и судаком (таблица 7). Как видно, в исследованный период пищевые отношения у этих видов были средней напряженности (37 %). Сходство рациона у них зависит от совместного потребления рыб карася и леща и нектобентосных ракообразных, в основном, крупноразмерной мизиды *P. lacustris*.

Таблица 7 – Степень сходства пищи половозрелых особей хищных видов рыб Капшагайского водохранилища, %

Вид	Жерех	Судак	Змеёголов
Жерех	–	57,7	37,0
Судак	57,7	–	37,0
Змеёголов	37,0	37,0	–

Максимальная конкуренция (57 %) выявляется у жереха с судаком за счет совместного поедания нектобентосных ракообразных и в меньшей степени – рыб. В данный период обитания в водоёме змеёголов не оказывает заметной конкуренции другим хищным рыбам ихтиоценоза. Разделяют их и места обитания в водоёме.

В пойменных озерах р. Или весной 2014 г. пищевой спектр змеёголова был несколько шире, относительно прошлых лет. У мелкоразмерных особей в пище были отмечены креветки, личинки рыб, а у крупноразмерных – до 70% рыба и до 30 % беспозвоночные. Из рыб потреблялись карась, судак.

В пойменных озерах р. Или весной 2014 г. пищевой спектр змеёголова был несколько шире, относительно прошлых лет. У мелкоразмерных особей в пище были отмечены креветки, личинки рыб, а у крупноразмерных – до 70% рыба и до 30 % беспозвоночные. Из рыб потреблялись карась, судак, змеёголов (длиной 18 см), лещ и сорный комплекс рыб. Насекомые представлены личинками разных групп, взрослыми формами двукрылых, жуков, стрекоз и др.

Промысловый вылов змеёголова в водоемах Казахстана и необходимые меры по регулированию его численности в Или-Балхашском бассейне. На 2014 г. утвержденный лимит вылова змеёголова в целом по республике составлял – 131,2 т, в том числе:

- Малое Аральское море – 40 т,
- водоемы Кызылординской области - 29,5 т (в том числе озера Кандаральские - 4 т, Нансай-Ханкожинские - 10,5 т, Жанадарьинские - 4 т, Караузякские - 5,5 т, Куандарьинские - 5,5 т),
- водоемы Южно-Казахстанской области - 7,0 т (Бугуньское водохранилище - 1,0 т, Шошккольские озера - 2,4т, Отрабатские озера - 3,6 т),
- водоемы Жамбылской области - 20,975 т (в том числе Бииликоль - 8,075 т, Акколь - 1,43 т, Терс-Ашибулакская система - 0,33 т, Карколь - 0,71 т, Малое Камкалы - 0,04 т, Большое Камкалы - 0,03 т, бассейн р. Асса - 2,06 т, бассейн р. Талас - 2,695 т, бассейн р. Шу - 5,605 т),
- Балхаш-Алакольский бассейн - 33,7 т (в том числе Капшагайское водохранилище - 32,1 т, р. Иле - 0,2 т, дельта р. Иле - 1,4 т).

Учитывая, что данный вид является случайным вселенцем в Или -Балхашском бассейне, принимая во внимание особенности его биологии и его коммерческую стоимость, нет необходимости в протекционных мерах по охране и сдерживанию его от вылова до полной натурализации.

В целом натурализация этого хищника, являющегося, по сути, конечным звеном трофической цепи, потенциально может привести к сокращению общей промысловой продукции водоема.

Поэтому для легитимного и рационального использования данного биоресурса, ограничения темпов его распространения и численности целесообразно не применять для этого вида каких – либо ограничительных мер, разрешить приемку от рыбаков и рассмотреть альтернативные пути регулирования его численности.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Дукравец Г.М. Змеёголов в бассейне р. Сырдарья // Акклиматизация рыб и беспозвоночных в водоемах СССР (тезисы докл. конф.). – Фрунзе, 1972. – С. 126-127.
- [2] Дукравец Г.М. Амурский змеёголов *Channa argus warpachowskii* в бассейнах рек Талас и Чу // Вопросы ихтиологии. – 1991. – Т. 31, вып. 5. – С. 864-867.
- [3] Дукравец Г.М. Семейство *Channidae (=Ophiocephalidae)* – змеёголовые // Рыбы Казахстана. – Алматы: Гылым, 1992. – Т. 5. – С. 286-316.
- [4] Дукравец Г.М. О появлении амурского змеёголова *Channa argus warpachowskii* Berg в Балхаш-Илийском бассейне // *Selevinia*. – Almaty: Tethys, 2003. – С. 195-196.
- [5] Дукравец Г.М. Амурский змеёголов *Channa argus* (Cantor, 1842) в бассейне Балхаша // Чужеродные виды в Голарктике (Борок-2). Тезисы международ. симпозиума. – Рыбинск, Борок, 2005. – С. 188-189.

- [6] Дукравец Г.М. Некоторые данные о змееголове *Channa argus* (Cantor, 1842) в бассейне р. Или // Известия НАН РК. Сер. биол. – 2007. – № 2. – С. 15-22.
- [7] Дукравец Г.М. Материалы к размерно-возрастной изменчивости и биологии змееголова *Channa argus* (Cantor, 1842) бассейна р. Или // Известия НАН РК. Сер. биол. – 2008. – № 2. – С. 35- 41.
- [8] Дукравец Г.М. К морфологии и биологии змееголова *Channa argus* (Cantor, 1842) бассейна реки Или // Известия НАН РК. Сер. биол. – 2009. – № 1. – С. 43-48.
- [9] Ермаханов З.К. Экология размножения змееголова в бассейне р. Сырдарья // Биологич. основы рыбн. х-ва водоемов Ср. Азии и Казахстана (тезисы докладов 19 конф.). – Ашхабад, 1986. – С. 209-210.
- [10] Карпевич А.Ф. Теория и практика акклиматизации водных организмов. – М., 1975. – 432 с.
- [11] Отчет о НИР (промежуточный). Комплексная оценка эколого-эпидемиологического состояния биоресурсов основных рыбохозяйственных водоемов Казахстана для формирования государственного кадастра. Раздел: Капшагайское водохранилище и река Иле. КазНИИРХ. – Алматы, 2009. – 107 с.
- [12] Отчет о НИР (промежуточный). То же. КазНИИРХ. – Алматы, 2010. – 136 с.
- [13] Биологическое обоснование. Определение рыбопродуктивности рыбохозяйственных водоемов и/или их участков, разработка биологических обоснований предельно допустимых объемов изъятия рыбных ресурсов и других водных животных и выдача рекомендаций по режиму и регулированию рыболовства на водоемах международного, республиканского и местного значений Балхаш-Алакольского бассейна Раздел: Капшагайское водохранилище и река Иле. – Алматы: КазНИИРХ, 2014. – 129 с.

REFERENCES

- [1] Dukravec G.M. Zmeegolov v bassejne r. Syrdar'i // Akklimatizacija ryb i bespozvonochnyh v vodoemah SSSR (tezisy dokl. konf.). Frunze, 1972. P. 126-127.
- [2] Dukravec G.M. Amurskij zmeegolov *Channa argus* warpachowskii v bassejnah rek Talas i Chu // Voprosy ihtiologii. 1991. Vol. 31, vyp. 5. P. 864-867.
- [3] Dukravec G.M. Semejstvo Channidae (=Ophiocephalidae) – zmeegolovye // Ryby Kazahstana. Almaty: Gylym, 1992. Vol. 5. P. 286-316.
- [4] Dukravec G.M. O pojavlenii amurskogo zmeegolova *Channa argus* warpachowskii Berg v Balhash-Ilijskom bassejne // Selevinia. Almaty: Tethys, 2003. P. 195-196.
- [5] Dukravec G.M. Amurskij zmeegolov *Channa argus* (Cantor, 1842) v bassejne Balhasha // Chuzherodnye vidy v Golarktike (Borok-2). Tezisy mezhdunarod. simpoziuma. Rybinsk, Borok, 2005. P. 188-189.
- [6] Dukravec G.M. Nekotorye dannye o zmeegolove *Channa argus* (Cantor, 1842) v bassejne r. Ili // Izvestija NAN RK. Ser. biol. 2007. N 2. P. 15-22.
- [7] Dukravec G.M. Materialy k razmerno-vozzrastnoj izmenchivosti i biologii zmeegolova *Channa argus* (Cantor, 1842) bassejna r. Ili // Izvestija NAN RK. Ser. biol. 2008. N 2. P. 35- 41.
- [8] Dukravec G.M. K morfologii i biologii zmeegolova *Channa argus* (Cantor, 1842) bassejna reki Ili // Izvestija NAN RK. Ser. biol. 2009. N 1. P. 43-48.
- [9] Ermahanov Z.K. Jekologija razmnozhenija zmeegolova v bassejne r. Syrdar'i // Biologich. osnovy rybн. h-va vodoemov Sr. Azii i Kazahstana (tezisy dokladov 19 konf.). Ashhabad, 1986. P. 209-210.
- [10] Karpevich A.F. Teorija i praktika akklimatizacii vodnyh organizmov. M., 1975. 432 p.
- [11] Otchet o NIR (promezhutochnyj). Kompleksnaja ocenka jekologo-jepidemiologicheskogo sostojanija bioresursov osnovnyh rybohozajstvennyh vodoemov Kazahstana dlja formirovanija gosudarstvennogo kadastra. Razdel: Kapshagajskoe vodohranilishhe i reka Ile. KazNIIRH. Almaty, 2009. 107 p.
- [12] Otchet o NIR (promezhutochnyj). To zhe. KazNIIRH. Almaty, 2010. 136 p.
- [13] Biologicheskoe obosnovanie. Opredelenie ryboproduktivnosti rybohozajstvennyh vodoemov i/ili ih uchastkov, razrabotka biologicheskij obosnovanij predel'no dopustimyh ob#emov iz#jatija rybnyh resursov i drugih vodnyh zhivotnyh i vydacha rekomendacij po rezhimu i regulirovaniju rybolovstva na vodoemah mezhdunarodnogo, respublikanskogo i mestnogo znachenij Balhash-Alakol'skogo bassejna Razdel: Kapshagajskoe vodohranilishhe i reka Ile. Almaty: KazNIIRH, 2014. 129 p.

Д. К. Жаркенов¹, Г. М. Дукравец²

¹ЖСШ «Қазақ Балық шаруашылығы ғылыми зерттеу институты», Алматы, Қазақстан,

²«Биология және биотехнология мәселелері ФЗИ» РМК ЕМК «Аль-Фараби атындағы ҚазҰУ», Алматы, Қазақстан

ІЛЕ ӨЗЕНІ АЛАБЫНА СЫРТТАН КЕЛГЕН ЖЫЛАНБАС БАЛЫҚ – *CHANNA ARGUS* (Cantor, 1842) ПОПУЛЯЦИЯСЫНЫҢ ҚАЗІРГІ КЕЗДЕГІ ЖАҒДАЙЫ

Аннотация. Мақалада Іле өзені алабындағы жыланбас балығының популяциясының соңғы жылдардағы биологиялық жағдайына сипаттама берілген.

Түйін сөздер: жыланбас, акклиматизация, популяция, ареал, жасы, ұзындығы, көбейгіштігі, қоректенуі, саны.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 149 – 153

L.P. Trenochnikova, G.D. Ultanbekova, A.S. Balgimbayeva,
R.Sh. Galimbayeva, A.D. Masirbayeva

“Institute of Microbiology and Virology” of CS MES RK, Almaty, Kazakhstan.
E-mail: barahatian@yandex.ru

RANGE OF ACTION OF THE ANTIBIOTIC FORMED BY THE STRAIN OF *STREPTOMYCES CANOFUMEUS* K-541

Abstract. A-541 antibiotic formed by *Streptomyces canofumeus* possesses high antifungal activity; MPK concerning *Candida guilliermondii* comprises 5-8 mkg/ml, phytopathogenic fungi of *Fusarium* sort – 2-3,5 mkg/ml, *Alternaria* – 3-4 mkg/ml, *Bipolaris* – 2,5-3,8 mkg/ml, *Aspergillus* – 2,7-4 mkg/ml, *Piricularia* – 2-3,5 mkg/ml. The antibiotic of A-541 is not active against Gram-negative and is poorly active concerning Gram-positive bacteria (MPK > 100 mkg/ml). The importation of A-541 antibiotic into a nutrient medium provides the complete inhibition of growth of the studied phytopathogenic fungi in neutral and alkaline conditions. At salinization of the environment the complete inhibition of radial growth of strains of *Fusarium oxysporum* ASP-3 and *Aspergillus niger* No. 1 is observed, growth of strains of *Pyricularia oryzae* KLR-8, *Alternaria alternata* No. 10, *Bipolaris sorokiniana* No. 16 is inhibited for 81,5-83,3%.

Keywords: streptomycete, antifungal activity, growth-stimulating activity, cereal crops, salt stress.

УДК 621.13.35

Л. П. Треножникова, Г. Д. Ултанбекова, А. С. Балгимбаева,
Р. Ш. Галимбаева, А. Д. Масирбаева

Институт микробиологии и вирусологии КН МОН РК, Алматы, Казахстан

СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКА, ОБРАЗУЕМОГО ШТАММОМ *STREPTOMYCES CANOFUMEUS* K-541

Аннотация. Антибиотик А-541, образуемый *Streptomyces canofumeus*, обладает высокой антифунгальной активностью; МПК в отношении *Candida guilliermondii* составляет 5-8 мкг/мл, фитопатогенных грибов рода *Fusarium* – 2-3,5 мкг/мл, *Alternaria* – 3-4 мкг/мл, *Bipolaris* – 2,5-3,8 мкг/мл, *Aspergillus* – 2,7-4 мкг/мл, *Piricularia* – 2-3,5 мкг/мл. Антибиотик А-541 неактивен против грамотрицательных и слабоактивен в отношении грамположительных бактерий (МПК > 100 мкг/мл). Внесение антибиотика А-541 в питательную среду обеспечивает полное ингибирование роста изученных фитопатогенных грибов в нейтральных и щелочных условиях. При засолении среды отмечено полное ингибирование радиального роста штаммов *Fusarium oxysporum* АСП-3 и *Aspergillus niger* № 1, рост штаммов *Pyricularia oryzae* КЛР-8, *Alternaria alternata* № 10, *Bipolaris sorokiniana* № 16 ингибируется на 81,5-83,3%.

Ключевые слова: стрептомицет, антифунгальная активность, ростстимулирующее действие, зерновые культуры, солевой стресс.

Антибиотические соединения широко используются в медицине, в сельском хозяйстве, в пищевой и консервной промышленности, а также в научных исследованиях [1-3]. Антибиотики являются перспективными агентами биоконтроля и находят все возрастающее применение в борьбе с фитопатогенными организмами – возбудителями заболеваний растений, наносящими существенный урон сельскохозяйственному производству [4, 5]. С экологической точки зрения,

перспективным является постепенное замещение химических фунгицидов на естественные экологически чистые препараты, в том числе микробные метаболиты. Разработка и применение таких препаратов позволит значительно повысить адаптивные способности сельскохозяйственных растений в разных экологических условиях, включая почвенное засоление и увеличить продуктивность растениеводства.

Количество описанных к настоящему времени индивидуальных природных веществ с антимикробными свойствами приближается к двадцати тысячам. По своей химической природе антибиотиков представляют собой низкомолекулярные органические вещества, относящиеся к различным классам химических соединений. Антибиотики, в отличие от других продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, имеют два характерных свойства [6]: проявляют высокую биологическую активность по отношению к чувствительным к ним организмам и обладают избирательностью действия. Причем, каждый антибиотик характеризуется своим специфическим спектром действия. Изучение антибактериальных и антигрибковых свойств новых природных антибиотиков в отношении лабораторных и клинических тест-микроорганизмов является важным и необходимым этапом, позволяющим сделать вывод о целесообразности их дальнейшего исследования и выбрать нужное направление их применения в народном хозяйстве.

Целью работы было изучение спектра действия антибиотика А-541, представляющего интерес для разработки биопрепарата с антифунгальными свойствами.

Объекты и методы исследований. Объектом исследований являлся штамм *Streptomycescanofumeus* К-541, изолированный из солончаковой почвы Северного Казахстана. Штамм К-541, обладающий антифунгальными свойствами, отобран для разработки биопрепарата с целью биоконтроля грибковых заболеваний зерновых культур в разных экологических условиях.

Для получения спорового материала штамм *Streptomycescanofumeus* К-541 выращивали в течение 10 суток при температуре 28 °С на минеральном агаре 1 Гаузе или сахарозо-дрожжевом агаре Чапека. Готовили инокулом спор в концентрации 10⁹ и проводили засев жидкой ферментационной среды с овсяной мукой (1 мл инокулома на 100 мл питательной среды).

Состав ферментационной среды: глюкоза - 15,0; овсяная мука - 15,0; CaCO₃ - 2,5; NaCl - 5,0; рН 7,0-7,2.

Биосинтез антибиотика А-541 осуществляли в колбах Эрленмейера вместимостью 750 мл в объеме среды 100 мл на круговой качалке (180-200 об/мин) при температуре 28 °С в течение 120 часов.

Антибиотик А-541 выделяли из биомассы штамма К-541 экстракцией этанолом. Взвешенную биомассу заливали 96% этанолом с модулем 1:3 (из расчета на 1 г биомассы 3 мл этанола). Экстракцию антибиотика А-541 проводили с использованием механической мешалки (RW 20 digital) в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем экстракцию продолжали в холодильнике при температуре 2–8 °С в течение 3 часов. Спиртовый экстракт отделяли от биомассы фильтрованием. Экстракт концентрировали в вакууме на ротационном испарителе марки IKARV10 basic при 35–40 °С, и антибиотическое вещество растворяли в этаноле. Из культуральной жидкости антибиотик извлекали экстракцией н-бутанолом (рН 7,0). Экстракт отделяли на делительной воронке, упаривали в вакууме и рекстрагировали этиловым спиртом.

Спектр действия антибиотика А-541 изучали в отношении грамположительных (*S. aureus* 209Р, *Bacillus anthracoides*, *Mycobacterium citreum*, *Mycobacterium rubrum*, *Corynebacterium* R-372), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Comamonas terrigena* ATCC 8461), дрожжеподобных (*Candida guilliermondii*) и плесневых грибов-фитопатогенов (*Fusarium oxysporum* АСП-3, *F. oxysporum* КЛР-1, *F. heterosporum* АЛП-1, *Fusarium solani* АЛП-2, *F. sporotrichiella* № 5, *Aspergillus niger* № 1, *Pyricularia oryzae* КЛР-8, *Alternaria alternata* № 10, *Alternaria triticina* № 8, *Bipolaris sorokiniana* № 5, *Bipolaris sorokiniana* № 16).

Антимикробную и антифунгальную активность определяли методом диффузии в агар на питательном агаре для бактериальных и дрожжеподобных тест-микроорганизмов, для плесневых грибов использовали агар Чапека-Докса [6]. Для оценки антибиотической активности в чашках Петри, засеянных тест-культурами глубинным ростом (КОЕ 10⁶/мл), делали лунки с помощью стандартного бура (d = 7 мм), а затем в лунки пастеровской пипеткой вносили фильтрат нативного раствора или экстракт биомассы в количестве 0,1 мл. В качестве контроля использовали

стерильные чистые среды и этанол. Диаметр зон подавления роста бактериальных тест-микробов измеряли после инкубирования при температуре 37 °С в течение 24 часов, мицелиальных и дрожжеподобных грибов при температуре 25 °С в течение 72 часов. Все исследования выполняли в трех повторностях.

Антифунгальное действие антибиотика А-541 в разных экологических условиях определяли путем внесения этанольного экстракта антибиотика в картофельно-декстрозный агар в соотношении 1 мл экстракта на 50 мл среды. Агар разливали в чашки Петри по 20 мл. Исследование проводили в нейтральных и альтернативных условиях роста фитопатогенных грибов: при внесении в агаровую среду 0,4% хлорида натрия или 0,2% бикарбоната натрия. Проводили посев фитопатогенных грибов методом укола по центру чашки и инкубировали посеvy при температуре 25 °С в термостате. Учет результатов проводили, измеряя диаметр колоний грибов через 10 суток роста.

Результаты исследований и их обсуждение. Препараты антибиотика – А-541-1 из культуральной жидкости и А-541-2 из биомассы, обладают одинаковым спектром действия, в высокой степени подавляя рост дрожжеподобных и мицелиальных грибов (рисунок 1).

Антимикробный спектр препаратов-сырцов антибиотика А-541 приведен в таблице 1. Антибиотик А-541 почти не активен в отношении грамположительных бактерий (МПК > 100 мкг/мл).

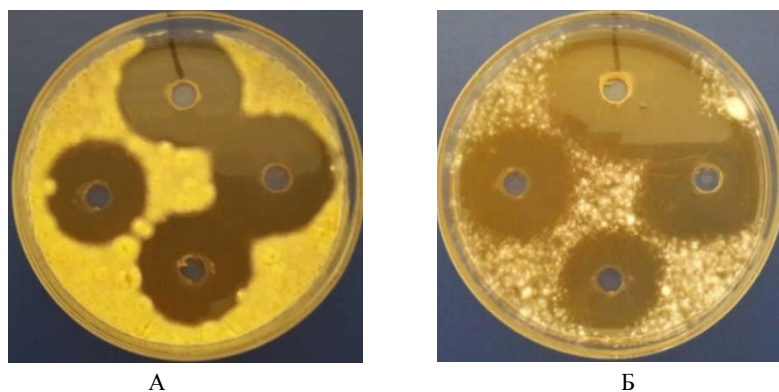


Рисунок 1 – Антифунгальная активность препарата антибиотика А-541-2 и его разведений в отношении фитопатогенных грибов: А – *Aspergillus niger* № 1 (лизис клеток и угнетение споруляции), Б – *Fusarium oxysporum* АСП-3

Таблица 1 – Антимикробный спектр антибиотика А-541

Микроорганизм	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	
	Антибиотик А-541-1	Антибиотик А-541-2
<i>Commamonasterrigena</i> ATCC 8461	> 100	> 100
<i>Escherichia coli</i>	0	0
<i>Bacillus anthracoides</i>	> 100	> 100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	> 100	> 100
<i>Mycobacterium citreum</i>	0	0
<i>Mycobacterium rubrum</i>	0	0
<i>Corynebacterium</i> R-372	0	0
<i>Candida guilliermondii</i>	8,0	5,0
<i>Aspergillus niger</i> № 1	4,0	2,7
<i>Fusarium sporotrichiella</i> № 5	3,5	2,0
<i>Fusarium oxysporum</i> АСП-3	3,5	2,0
<i>Fusarium oxysporum</i> КЛР-1	3,5	2,0
<i>Fusarium solani</i> АЛП-2	3,5	2,0
<i>Fusarium heterosporum</i> АЛП-1	3,5	2,0
<i>Alternaria trititica</i> № 8	4,0	3,0
<i>Alternaria alternata</i> № 10	4,0	3,0
<i>Bipolaris sorokiniana</i> № 5	3,8	2,5
<i>Bipolaris sorokiniana</i> № 16	3,8	2,5
<i>Pyricularia oryzae</i> КЛР-8	3,5	2,0

Антибиотик А-541 не проявляет активности против грамотрицательных и кислотоустойчивых бактерий. Комплексный препарат А-541-2, полученный из биомассы, обладает наиболее высокой активностью. МПК в отношении *Candidaguilliermondii* составляет 5,0 мкг/мл, в отношении фитопатогенных грибов рода *Fusarium* – 2,0 мкг/мл рода *Alternaria*– 3,0 мкг/мл рода *Bipolaris* – 2,5 мкг/мл, *Aspergillusniger* – 2,7 мкг/мл, *Pyriculariaoryzae* – 2,0 мкг/мл.

Изучена антифунгальная активность препарата антибиотика А-541-2 в отношении грибов родов *Fusarium*, *Alternaria*, *Pyricularia*, *Bipolaris*, *Aspergillus* путем измерения радиального роста грибов на картофельно-декстрозном агаре с внесением антибиотика в среду культивирования. Полученные данные приведены в таблице 2 и в соответствии с рисунком 2. Показано, что внесение этанольного экстракта антибиотика А-541-2 из биомассы в количестве 1 мл на 50 мл среды обеспечивает полное ингибирование роста фитопатогенных грибов в нейтральных и щелочных условиях. При засолении среды культивирования для штаммов *Fusariumoxysporum* АСП-3 и *Aspergillusniger* № 1 отмечено полное ингибирование роста, для штаммов *Pyriculariaoryzae*КЛР-8, *Alternariaalternata* № 10, *Bipolarissorokiniana* № 16 наблюдалось ингибирование радиального роста на 81,5-83,3%.

Таблица 2 – Радиальный рост грибов на среде с антибиотиком А-541-2 (10 суток роста)

Фитопатогенные грибы	Варианты	Диаметр колоний фитопатогенных грибов, мм		
		Нейтральная среда	0,4% NaCl, pH 7,0	0,2% Na ₂ CO ₃ , pH 8,0
<i>Fusariumoxysporum</i> АСП-3	Контрольный	82 мм	80 мм	80 мм
	Опытный	Нет роста	Нет роста	Нет роста
<i>Pyricularia oryzae</i> КЛР-8	Контрольный	75 мм	72 мм	65 мм
	Опытный	Нет роста	12 мм	Нет роста
<i>Alternariaalternata</i> № 10	Контрольный	65 мм	60 мм	60 мм
	Опытный	Нет роста	10 мм	Нет роста
<i>Bipolarissorokiniana</i> № 16	Контрольный	70 мм	65 мм	60 мм
	Опытный	Нет роста	12 мм	Нет роста
<i>Aspergillusniger</i> № 1	Контрольный	84 мм	78 мм	76 мм
	Опытный	Нет роста	Нет роста	Нет роста

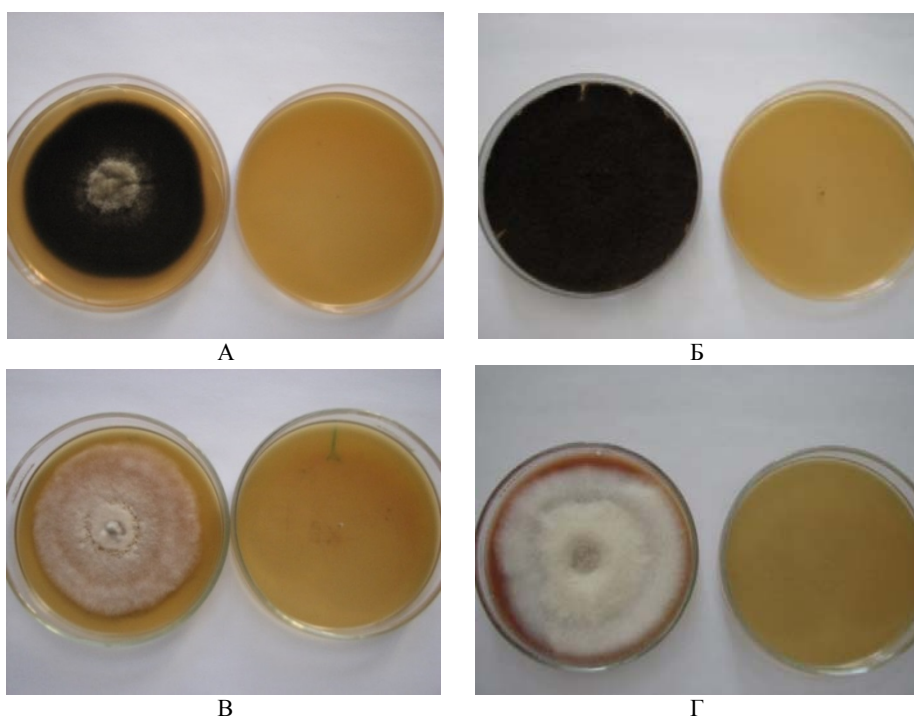


Рисунок 2 – Радиальный рост фитопатогенных грибов на картофельно-декстрозном агаре в нейтральных условиях (10 суток роста): А – *Pyriculariaoryzae* КЛР-8; Б – Д - *Aspergillusniger* № 1; В – *Bipolarissorokiniana* № 16; Г – *Fusariumoxysporum* АСП-3; 1 – контрольный вариант, 2 – опытный вариант (с внесением антибиотика А-541-2)

Таким образом, установлено, что метаболитный комплекс штамма *Streptomyces canofumeus* K-541 обладает высокой биологической активностью и эффективно подавляет рост и развитие фитопатогенных грибов, не проявляя при этом антибактериальную активность.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Watve M.G., Tickoo R., Jog M.M., Bhole B.D. How many antibiotics are produced by the genus *Streptomyces*? // Arch. Microbiol. – 2001. – Vol. 176, N 5. – P. 386-390.
- [2] Berdy J. Bioactive microbial metabolites // J. Antibiot. – 2005. – Vol. 58. – P. 1-26.
- [3] Goodfellow M., Fiedler H.-P. A guide to successful bioprospecting: informed by actinobacterial systematics // Antonie van Leeuwenhoek. – 2010. – Vol. 98. – P. 119-142.
- [4] Sajid I., Fotso F., Yao C.B., Shaaban K.A., Hasnain S., Laatsch H. Antifungal and antibacterial activities of indigenous *Streptomyces* isolates from saline farmlands: prescreening, ribotyping and metabolic diversity // World J. Microbiol. Biotechnol. – 2008. – DOI: 10.1007/s11274-008-9928-7.
- [5] Mukesh Sharma. Actinomycetes: Source, Identification, and Their Applications // Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. – 2014. – Vol. 3(2). – P. 801-832.
- [6] Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках. – М.: Изд-во МГУ, 2004. – 528 с.

REFERENCES

- [1] Watve M.G., Tickoo R., Jog M.M., Bhole B.D. How many antibiotics are produced by the genus *Streptomyces*? // Arch. Microbiol. 2001. Vol.176, N 5. P. 386-390.
- [2] Berdy J. Bioactive microbial metabolites // J. Antibiot. 2005. Vol. 58. P. 1-26.
- [3] Goodfellow M., Fiedler H.-P. A guide to successful bioprospecting: informed by actinobacterial systematics // Antonie van Leeuwenhoek. 2010. Vol. 98. P. 119-142.
- [4] Sajid I., Fotso F., Yao C.B., Shaaban K.A., Hasnain S., Laatsch H. Antifungal and antibacterial activities of indigenous *Streptomyces* isolates from saline farmlands: prescreening, ribotyping and metabolic diversity // World J. Microbiol. Biotechnol. 2008. DOI: 10.1007/s11274-008-9928-7.
- [5] Mukesh Sharma. Actinomycetes: Source, Identification, and Their Applications // Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci. 2014. Vol. 3(2). P. 801-832.
- [6] Egorov NS Fundamentals of theory of antibiotics. M.: MGU, 2004. 528 p.

**Л. П. Треножникова, Г. Д. Ұлтанбекова, А. С. Балғымбаева,
Р. Ш. Галимбаева, А. Д. Масирбаева**

Микробиология және вирусология институты ҚР БҒМ ҒМ, Алматы, Қазақстан

STREPTOMYCES CANOFUMEUS K-541 ШТАММЫМЕН ҚҰРЫЛҒАН АНТИБИОТИК СПЕКТРІНІҢ ҚИМЫЛЫ

Аннотация. *Streptomyces canofumeus* қалыптасқан А-541 антибиотигі, жоғары антифунгалды белсенділікке ие, МПК *Candida guilliermondii* қарағанда 5-8 мкг/мл, фитопатогенді саңырауқұлақтар *Fusarium* тобы - 2-3.5 мкг/мл, *Alternaria* - 3-4 мкг/мл, *Bipolaris* - 2.5-3.8 мкг/мл, *Aspergillus* - 2.7-4 мкг/мл, *Piricularia* - 2-3.5 мкг/мл құрайды. Антибиотик А-541 граммтеріс бактерияларға белсенді емес және граммоң бактерияларға нашар белсенділік көрсетеді (МПК > 100 мкг/мл). А-541 антибиотигін қоректік ортаға енгізгенде зерттелген фитопатогенді саңырауқұлақтар нейтральды және сілтілік жағдайға толық ингибирлену жағдайын жасайды. *Fusarium oxysporum* АСП-3 және *Aspergillus niger* № 1, *Piricularia oryzae* КЛР-8, *Alternaria alternate* № 10, *Bipolaris sorokiniana* № 16 штамдарына қоректік ортаның тұздануы, штамдардың толық радиальды өсуін 81,5-83,3% ингибирлейді.

Түйін сөздер: стрептомицет, антифунгалды белсенділік, өсуді тездететін әсер, астық дақылдары, тұзды стресс.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 154 – 161

S. N. Kalugin¹, A. A. Nurzhanova², N. S. Yelibayeva¹, S. A. Efremov¹, R. Aligulova²

¹Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan,

²Institute of Plant Biology and Biotechnology, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: kalugin_sn_org@mail.ru

OPTIMIZATION OF PHYTOREMEDIATION OF ORGANOCHLORINE PESTICIDES CONTAMINATED SOIL USING TETRAHYDROPYRAN CONTAINING COMPOSITIONS

Abstract. The most important components of technology phytoremediation of organochlorine pesticides contaminated soil are phytoextraction and phytostabilization. Phytoextraction depends on the hydrophobicity of the pollutant. The degree of hydrophobicity ($\log K_{ow}$) predetermines the efficiency of absorption and movement of pollutant in plants. Therefore, in order to increase efficiency of phytoremediation technology, the favorable conditions of the environment should be selected.

This paper presents the results the influence of tetrahydropyran compositions (shungit 250 g and semicarbazone 3-heptyloxane-4-one in concentration 0.0001%) on the growth and development of wild species *Xanthium strumarium* and hyperaccumulator *Cucurbita pepo L. pumpkin*, on the process of organochloride pesticides migration – 4.4'DDT, 4.4'DDD, 4.4'DDE metabolites dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) in the system of "soil-root-aboveground". It is established that that the induction of phytoremediation of contaminated soil by compositions increases biomass plant to 1.2 times, phytoextraction to 6 times, the coefficient of biological absorption to 50%, and the migration of pesticide from the root to aboveground to 25 %. One plant of *C. pumpkin* extracts 8,8 mg of 4.4'DDE metabolite and 3.4 mg of 4.4'DDD metabolite 2.4'DDD from polluted soil and *X. strumarium* – 2,8 mg and 2.3 mg respectively.

Keywords: phytoremediation, metabolite of dichlorodiphenyltrichloroethane, growth stimulants, bioavailability.

УДК 581.13.:504.054

С. Н. Калугин¹, А. А. Нуржанова², Н. С. Елибаева¹, С. А. Ефремов¹, Р. Алигулова²

¹КазНУ им. аль-Фараби, Алматы, Казахстан,

²Институт биологии и биотехнологии растений, Алматы, Казахстан

ОПТИМИЗАЦИЯ ФИТОРЕМЕДИАЦИИ ЗАГРЯЗНЕННЫХ ХЛОРОРГАНИЧЕСКИМИ ПЕСТИЦИДАМИ ПОЧВ С ПОМОЩЬЮ ТЕТРАГИДРОПИРАНСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИЦИЙ

Аннотация. Важнейшими компонентами технологии восстановления загрязненной хлорорганическими пестицидами почвы при помощи растений являются фитоэкстракция и фитостабилизация. Фитоэкстракционный потенциал растительного организма зависит от гидрофобности загрязнителя. Степень гидрофобности ($\log K_{ow}$) во многом предопределяет эффективность поглощения и передвижения загрязнителя в растениях. Поэтому для повышения эффективности технологии фиторемедиации необходимо подбирать благоприятные условия среды.

В работе представлены результаты влияния тетрагидропирансодержащих композиций (шунгит 250 г и семикарбазон 3-гептилоксан-4-она в концентрации 0,0001%) на рост и развитие дикорастущего вида

Xanthium strumarium и гипераккумулятора *Cucurbita pepo* L. *pumpkin*, на миграционную способность хлорорганических пестицидов – 4.4' ДДТ, 4.4' ДДД, 4.4' ДДЕ метаболиты дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) в системе «почва – корневая система – надземная часть». Установлено, что индуцирование фиторемедиации загрязненных почв с помощью композиции повышает биомассу растительного организма до 1,2 раза, фитоэкстракционный потенциал до 6 раз, коэффициент биологического поглощения до 50%, а коэффициент миграции пестицидов из корневой системы в надземную часть до 25%. Одно растение *C. pumpkin* экстрагирует из загрязненной почвы 8,8 мкг метаболита 4.4' ДДЕ и 3,4 мкг метаболита 2.4' ДДД, а *X. strumarium* – 2,8 мкг и 2,3 мкг соответственно.

Ключевые слова: фиторемедиация, фитоэкстракция, метаболиты дихлордифенилтрихлорэтана, стимуляторы роста, биодоступность.

Введение. Одним из необходимых шагов на пути предотвращения токсического действия загрязнителей на окружающую среду и человека является ремедиация загрязненных почв. Традиционные технологии очистки загрязненных почв, чрезвычайно энергоемки и требуют больших капиталовложений. К примеру, высокотемпературная кремация в высокотехнологичных печах является весьма дорогой процедурой. Захоронение в могильниках также требует значительных финансовых затрат. Кроме того, загрязнители за долгие годы нахождения под открытым небом в больших концентрациях впитываются в почву и, следовательно, необходимо удалять не только собственно пестициды, но и огромные объемы грунта. Микроорганизмы не способны удалять из почвы и воды вредные для здоровья тяжелые металлы – например, мышьяк, кадмий, медь, ртуть, селен, свинец, а также стойкие пестициды и радионуклиды. Поэтому биотехнологические методы ремедиации являются малоэффективными для них из-за медленной деградации микроорганизмами [1]. Как показывает мировая практика, одним из наиболее действенных приемов защиты окружающей среды от химических загрязнителей среды является технология фиторемедиации. Фиторемедиационная технология – это восстановление загрязненной ксенобиотиками почвы с помощью растений и применяется непосредственно в районе загрязнения *in situ* [2-4]. Важнейшими компонентами технологии восстановления загрязненной хлорорганическими пестицидами почвы при помощи растений являются фитоэкстракция и фитостабилизация [5].

Несмотря на бурное развитие технологии восстановления загрязненных почв с помощью растений существуют трудности с коммерциализацией технологии, во-первых, из-за низкой биомассы растений, во-вторых, в связи с отсутствием технологии выращивания их в промышленных масштабах. Низкий процент фитоэкстракции связан с медленным ростом растений и ограниченной подвижностью загрязнителей в почве. Снижение биодоступности, растениями объясняется тем, они из-за высокой гидрофобности сорбируются в почве или на внешней поверхности корневой системы растений, а в почве они связываются с органическими или неорганическими соединениями (хелатируют), становятся изолированными в пределах естественных твердых частиц почвы [6]. Степень гидрофобности ($\log K_{ow}$) во многом предопределяет эффективность поглощения и передвижения загрязнителя в растениях. У хлорорганических пестицидов коэффициент $\log K_{ow}$ 3-8. Поэтому эффективность фиторемедиации почв зависит от продуктивности растений. С большей биомассой из почвы удаляется большее количество поллютантов, поступившее в растительный организм. В ряде исследований [7, 8] показана прямая зависимость продуктивности растений от их фотосинтетической активности. То есть, эффективность работы фотосинтетического аппарата растений является одним из важнейших показателей, определяющих эффективность фиторемедиации.

В этой связи, представляет научный и практический интерес использование в технологии фиторемедиации производных тетрагидропирана, стимулирующих рост растений и их композиций с углеродсодержащими продуктами. Установлено, что производные оксана обладают способностью увеличивать всхожесть, рост и биомассу растительного организма увеличивать миграционную способность метаболитов ДДТ в системе «почва–корневая система–надземная часть». Внесение в почву композиции шунгитового углеродминерального сырья (250 г) и производного тетрагидропирана (0,00001%) положительно сказывалось на динамике роста растений продуктивности растительного организма и всхожести [9].

Материалы и методы исследования. Для разработки фитотехнологии загрязненных хлорорганическими пестицидами почв вокруг территории бывших хранилищ пестицидов, расположенный в поселке Кызыл-Кайрат (Талгарский район Алматинской области) был заложен эксперимент

с общей площадью 100 м² (рисунок). Участки были обработаны и разделены на 10 мелких делянок. В качестве объектов исследования использовали следующие ремедианты: *Xanthium strumarium* L. (дурнишник обыкновенный) - фитоаккумулятор хлорорганических пестицидов и *Cucurbita pepo* L. *pumpkin* - гипераккумулятор метаболита 4.4 ДДЕ.



Xanthium strumarium L.
(Дурнишник обыкновенный)



Cucurbita pepo L. *pumpkin*
Тыква декоративная *Griff du Diable*

Экспериментальный участок на территории бывших хранилищ пестицидов
(пос. Кызыл Кайрат, Талгарский район Алматинская область)

Казахстан занимал одно из ведущих мест по применению химических средств защиты растений, в частности ДДТ. Несмотря на запрет применения указанных пестицидов в 1970 годах прошлого века на сегодняшний день приходится констатировать факт, что они все еще загрязняют окружающую среду. Хлорорганические пестициды, в частности ДДТ – стойкие органические загрязнители. Они обладают способностью сохраняться в окружающей среде в течение длительного времени, переносятся на большие расстояния, накапливаются в тканях всех живых организмов и вызывать токсические нарушения самого широкого спектра, канцерогенные и мутагенные эффекты [10].

Хроматографический анализ показал, что почва вокруг хранилищ пестицидов содержит метаболиты ДДТ (4.4ДДТ, 4.4ДДТ, 4.4ДДЕ) концентрации, которых превышали ПДК до 50 раз (таблица 1).

Таблица 1 – Остаточное количество хлорорганических пестицидов в почве вокруг территории хранилищ пестицидов (Талгарский район пос. Кызыл-Кайрат)

Загрязнители	Остаточное количество пестицидов, $\mu\text{г кг}^{-1}$	ПДК
4.4'ДДЕ	2750±88	100
4.4.'ДДД	933±48	<1
4.4'ДДТ	1334±45	100
Сумма	5017	

Высокая концентрация метаболитов ДДТ в почве вокруг хранилищ пестицидов свидетельствует о высоко уровне загрязнения почв. Рекультивация почв вокруг этих участков – важный шаг для решения экологических проблем в стране.

Для усиления доступности загрязнителей почвы и повышения продуктивности растений во время всхожести семян обрабатывали композицией (шунгит 250 г + семикарбазон 3-гептилоксан-

4-она в концентрации 0,0001%) [17]. В качестве контроля использовали загрязненные участки без растений, загрязненные участки с внесением композиции.

Синтез гетероциклического соединения осуществлен взаимодействием семикарбазида с 3-гептилтетрагидропиран-4-оном, полученным по реакции оксиметилирования децен-1 [11].

В процессе онтогенеза изучали рост и развитие растений: учитывали высоту растений через каждые 10 дней, фенологические фазы развития, а в период отбора проб (стадия цветения) учитывали массу надземной и корневой части, длину корневой системы и высоту надземной части.

Отбор образцов и определение содержания пестицидов в почве до и после эксперимента, в вегетативных органах растений проводили в период цветения. При отборе проб проводили измерение ростовых показателей: биомассу, высоту и длину корневой системы. Остаточное содержание пестицидов определяли с помощью стандартных методов, применяемых в Казахстане на хроматографе на Shimadzu GC 2010 с использованием капиллярной колонки HP-5 и электронно-захватного детектора [12].

В качестве оценочных критериев детоксикационной способности растений использовали процент снижения пестицидов в ризосферной зоне после эксперимента относительно исходной загрязненности. В качестве оценочных критериев аккумуляционной способности растений – остаточное количество пестицидов в почве до и после эксперимента, в надземной части и корневой системе.

Все экспериментальные данные статистически обрабатывали общепринятыми методами [13] построение графиков, диаграмм проводили после обработки данных с использованием компьютерной программы «Microsoft Excel».

Результаты исследования и их обсуждение

При изучении роста и развития установлено, что внесение композиции в загрязненную пестицидами почву существенно изменяли физиологические параметры растений. При внесении в загрязненную почву композиции общая биомасса *C. pumpkin* по сравнению с растениями, произрастающих на загрязненной почве возрастала от 1,3 до 1,5 кг/м², а корневой системы от 0,06 до 0,09 кг/м², *Xanthium strumarium* – от 1,8 до 1,9 кг/м², а корневой системы от 0,2 до 0,3 кг/м².

X.strumarium – высота растений в зависимости от условий среды варьировало от 75,2±0,7 до 83,1±0,8 см, длина корневой системы – 23,9±0,8 до 28,5±0,5 см, общая биомасса – 80,7±1,6 до 85,9 ±1,9 г. Период от посева до периода цветения – 45-60 дней. Количество растений на 1 м² – 25 растений.

C. pumpkin – высота растений в зависимости от условий среды варьировало от 65,4±1,9 до 73,4±1,7 см, длина корневой системы – 25,6±1,9 до 27,3±0,1 см, общая биомасса – 115,8±4,5 до 129,3±3,7 г. Период от посева до периода цветения – 60-85 дней. Количество растений на 1 м² – 12 растений.

Хроматографический анализ показал, что (таблица 2).

Концентрации метаболитов ДДТ в вегетативных органах растений, произрастающих на загрязненной почве превышали ПДК до 225 раз (ПДК для растений 20 мкг/кг). Так, содержание пестицидов в вегетативных органах гипераккумулятора *C.pumpkin* составило 4501 мкг кг⁻¹, а при внесении в загрязненную почву композиции возросло практически в 2 раза – 5884 мкг кг⁻¹, а дикорастущего вида *X. strumarium* – 2131 и 3795 мкг кг⁻¹ соответственно. Содержание пестицидов в вегетативных органах растений является количественным показателем. В связи с этим, с учетом биомассы и концентрации пестицидов в вегетативных органах, подсчитали, сколько пестицидов может экстрагировать из загрязненной почвы за вегетационный период одно растение (от начала всходов до стадии цветения). Внесение в загрязненную почву композиции в период всходов повысило экстракционный потенциал растений в 6 раз и биомассу растительного организма в 1,2 раза. Одно растение *C. pumpkin* экстрагировало из загрязненной почвы 8,8 мкг метаболита 4.4ДДЕ и 3,4 мкг метаболита 2.4 ДДД, а *X. strumarium* – 2,8 и 2,3 мкг соответственно. Исходя из этих данных, можно предположить, что накопительная способность растений является регулируемым процессом: увеличение растительной биомассы повышает накопление пестицидов в вегетативных органах растительного организма.

Таблица 2 – Концентрация пестицидов и масса растений с трех исследуемых участков; один участок без ростостимулятора, второй с ростостимулятором и третий с композицией

Вариант опыта	Вегетативные органы	Масса, кг	Остаточное количество пестицидов, $\mu\text{г кг}^{-1}$			Фито-экстракция, $\mu\text{г}$
			4.4' ДДЕ	4.4' ДДД	4.4' ДДТ	
<i>Cucurbita pepo ssp. pumpkin</i>						
Загр. почва	Надземная часть	0,111	760±74	250±12	210±14	135
	Подземная часть	0,005	1670±29	430±21	1181±53	16
Загр. почва + СК	Надземная часть	0,119	488±24	225±21	204±19	109
	Подземная часть	0,018	1780±22	390±16	1450±65	65
Загр. почва + композиция	Надземная часть	0,122	505±11	249±8	260±11	123
	Подземная часть	0,019	3100±45	170±20	1600±54	92
<i>Xanthium strumarium</i>						
Загр. почва	Надземная часть	0,071	391±9	0	0	28
	Подземная часть	0,009	670±5	230±4	840±17	16
Загр. почва + СК	Надземная часть	0,080	612±20	0	750±25	108
	Подземная часть	0,016	409±14	430±21	942±22	28
Загр. почва + композиция	Надземная часть	0,088	812±9	0	702±11	133
	Подземная часть	0,019	1250±31	300±8	731±16	43
Примечания: 1) Загр. почва – загрязненная почва. 2) СК – 2,2- семикарбазон диметиллоксан- 4-он. 3) Загр. почва + композиция (шунгит 250 г + СК с концентрацией 0,0001%).						

Для оценки степени извлечения загрязнителей из почвы растениями использовали коэффициент биологического поглощения, показывающий долю загрязнителя, перешедшего из загрязненной почвы в растение за вегетационный период и коэффициент транслокации, свидетельствующей о способности переносить загрязнители в системе «почва – корень – надземная часть». Значения коэффициента ближе к единице и выше показывают способность растений транслоцировать загрязнители в надземные органы. Значения ближе к единице и выше обычно используют для тяжелых металлов, а для метаболитов ДДТ используют значения ближе к 0,5 и выше [1]. Анализ экспериментальных и расчетных данных показывает, что в присутствии в загрязненной почве композиции с ростостимулирующим веществом повышается степень извлечения пестицидов всеми исследуемыми растениями. Коэффициент биологического поглощения пестицидов у вида *X.strumarium* в зависимости от условий среды варьировал от 1,8 до 2,2, а *C. pumpkin* – от 2 до 3. Это может быть связано как с анатомо-морфологическими особенностями, так и с физиолого-биохимическими свойствами, зависящими от индивидуальных особенностей метаболизма растения, скоростью протекания биохимических реакций, направленных на связывание токсикантов, например, с белками цитоплазмы. Основным органом накопления пестицидов у изученных видов была корневая система. Однако при дополнительном внесении в загрязненную почву композиции увеличилась миграция пестицидов в системе «почва – корень – побеги». Коэффициент транслокации метаболита 4.4ДДЕ повысилось у гипераккумулятора *C. pumpkin* от 0.4 до 0.5. Полученные результаты согласуются с литературными данными о том, что для усиления биодоступности хлорорганических пестицидов в системе «почва – растение» необходимо подбирать благоприятные условия среды [14-17].

Известно, что детоксикация пестицидов происходит за счет следующих факторов: адсорбции пестицидов растением; миграции пестицидов в структуре почвы; выноса пестицидов водой и испарения; фото - и химического разложения; транслокации пестицидов из корневой системы в надземную часть растений и биологического разложения. Основными процессами детоксикации пестицидов в почве являются аккумуляция и биологическое разложение [18]. Фитоэкстракционный потенциал подсчитывали для каждого вида растений. Учитывали биомассу, остаточное

количество хлорорганических пестицидов в надземной и корневой системе, остаточное количество пестицидов в почве до/после эксперимента. Процент фитоэкстракции пестицидов у 12 растений *C. pumpkin*, произрастающих на загрязненной почве, находится в пределах 0,36-0,51%, а у 25 растений *X. strumarium* – от 0,22 до 0,87% с площади м². Выявлено, то фитоэкстракционный потенциал находится в прямой зависимости от биомассы. Выявлено повышение биомассы за счет оптимизации условий среды с помощью композиции и ростстимулятора (таблица 3).

Таблица 3 – Фитоэкстракция, снижение пестицидов в ризосферной зоне и детоксикация пестицидов в исходной почве

Вариант опыта	Фитоэкстракция с 1 м ² , %	Снижение пестицидов в ризосферной зоне, %	Детоксикация пестицидов в исходной почве, %
Контроль без растений			
Загр. почва		66,22	33,78
Загр. почва + СК		52,45	47,55
Загр. почва +композиция		48,98	51,02
<i>Cucurbita pepo</i> ssp. <i>pumpkin</i>			
Загр. почва	0,36	59,13	40,51
Загр. почва + СК	0,42	40,34	59,24
Загр. почва +композиция	0,51	31,15	68,34
<i>Xanthium strumarium</i>			
Загр. почва	0,22	62,94	36,84
Загр. почва +СК	0,67	50,93	48,40
Загр. почва +композиция	0,87	41,51	57,62
Примечания: 1) Загр. почва – загрязненная почва. 2) СК – 2,2- семикарбазон диметиллоксан- 4-он. 3) Загр. почва + композиция (шунгит 250 г + СК с концентрацией 0,0001%).			

При определении содержания хлорорганических пестицидов в ризосферной зоне *C. pumpkin* и *X. strumarium* установлено снижение концентрации пестицидов по сравнению с опытом без растений. Так, в околокорневой зоне *X.strumarium* концентрация пестицидов снизилась от 501 700 до 317 500 мкг (63%), *C. pumpkin* – от 501 700 до 246 500 мкг (59%). При оптимизации условий среды процесс детоксикации повышался за счет увеличения биомассы растительного организма. Так при внесении композиции в загрязненную почву концентрация пестицидов в ризосферной зоне *X. strumarium* снизился от 501 700 до 206 400 мкг (41%), *C. pumpkin* – от 501 700 до 156 300 мкг (31%).

Таким образом, синтезированные производные оксана влияют на эффективность фиторемедиации почв, загрязненных пестицидами, изменяя физиологические параметры растительного организма, в сторону повышения фитомассы, миграционной способности метаболитов ДДТ в системе «почва – корневая система – надземная часть». Повышение биомассы за счет синтезированных производных оксана способствует увеличению накопительной способности пестицидов из загрязненной почвы в вегетативных органах.

Обработка композицией (шунгит 250 г + СК в концентрации 0,0001%) всходов растений дикорастущего вида *X. Strumarium* и культурного вида *C. Pumpkin*, произрастающих на загрязненной пестицидами почве показала, что оптимизация условий среды усиливает фитоэкстракционный и детоксикационный потенциал ремедиантов почв.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lunney A.I., Zeeb B.A., Reimer K.J. Uptake of DDT weathered in vascular plants: potential for phytoremediation // Environmental Science Technology. – 2004. –Vol. 38. – P. 6147-6154.
[2] Frazar C. The Bioremediation and Phytoremediation of Pesticide-contaminated Sites // National Network of Environmental Studies (NNEMS) Fellow. – 2000. – <http://www.clu-in.org>.

- [3] Karthikeyan R., Lawrence D.C., Erickson L.E., Khatib K., Kulakow P.A., Barnes P.L. Hutchinson S.L., Nurzhanova A.A. Potential of plant-based remediation of pesticide contaminated soil and water using non-target plants such as trees, shrubs, and grasses // *Critical Reviews in Plant Sciences*. – 2004. – Vol. 23, N 1. – P. 1-11.
- [4] Dowling D.N., Doty S.L. Improving phytoremediation through biotechnology // *J. Curr. Opin. Biotechnol.* – 2009. – Vol. 20. – P. 204-206.
- [5] Sophie Pascal-Lorber, François Laurent. Phytoremediation Techniques for Pesticide Contaminations // *Alternative Farming Systems, Biotechnology, Drought Stress and Ecological Fertilisation, Sustainable Agriculture Reviews 6*. E. Lichtfouse (ed.). – 2011. – Springer Science + Business Media. – P. 77-105.
- [6] Alexander M. Aging, bioavailability, and overestimation of risk from environmental pollutants // *Environ. Science Techn.* – 2000. – Vol. 34. – P. 4259-4265.
- [7] Вознесенский В.С., Зеленский О.В. Семихатова О.А. Методы исследования фотосинтеза и дыхания растений. – Л.: Наука, 1965. – 245 с.
- [8] Вяль Ю.А., Дюкова Г.Р., Леонова И.Н., Хрянин В.Н. Адаптация фотосинтетического аппарата подраста широколиственных деревьев в условиях города // *Физиология растений*. – 2007. – Т. 54, № 1. – С. 61-72.
- [9] Калугин С.Н., Нуржанова А.А., Байжуманова Р.А., Митрофанова А.А., Жумашева Ж.Е. Индуцированная фиторемедиация загрязненных пестицидами почв с помощью производных оксана // *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. – 2013. – Т. 15, № 3. – С. 1306-1310.
- [10] Persistent organic pollutants country strategy development: experiences and lessons learned under the Montreal protocol. With Updated Forward on POPs and the INC Process // Prepared by Montreal Protocol Operations Unit Global Environment Coordination Team Environment Department. – Information paper: World Bank. 1999. – 17 p.
- [11] Калугин С.Н., Кушекова А.К., Абилов Ж.А., Жубанов К.А. Синтез производных 3-гептилтетрагидропирана на основе продуктов переработки нефти // *Вестник КазНУ. Сер. хим.* – 2005. – № 3. – С. 86-90.
- [12] Унифицированные правила отбора проб сельскохозяйственной продукции, продуктов питания и объектов окружающей среды для определения микроколичеств пестицидов от 13.08.97. – Алматы: Мин-во с/х РК, 1997. – 18 с.
- [13] Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. – М.: Колос, 1973. – 327 с.
- [14] Huang Y., Zhao X., Luan S. Uptake and biodegradation of DDT by 4 ectomycorrhizal fungi // *Sci Total Environ.* – 2007. – Vol. 385. – P. 20-27.
- [15] Raina V., Suar M., Singh A. et al. Enhanced biodegradation of hexachlorocyclohexane (HCH) in contaminated soils via inoculation with *Sphingobium indicum* B90A // *Biodegradation*. – 2008. – Vol. 19. – P. 50-59.
- [16] Boersma L., Lindstrom F.T., McFarlane C., McCoy E.L. Uptake of organic chemicals by plants: A theoretical model // *Soil Sci.* – 1988. – Vol. 146. – P. 403-417.
- [17] Nurzhanova A., Kulakow P., Rubin R., Rahimbaev I., Sedlovskiy A., Zhambakin K., Kalugin S., Kolysheva E., Erickson L. Obsolete pesticides pollution and phytoremediation of contaminated soil in Kazakhstan // *Application of phytotechnologies for cleanup of industrial, agricultural and wastewater contamination* / Edited by P. Kulakow, V. Pidlisnyukyo – London: Springer, 2010. – P. 87-106.
- [18] Галиулин Р.В. Динамика содержания хлоранилинов в почве и ее жидкой фазе // *Агрохимия*. – 1987. – № 2. – С. 90-96.

REFERENCES

- [1] Lunney A.I., Zeeb B.A., Reimer K.J. Uptake of DDT weathered in vascular plants: potential for phytoremediation // *Environmental Science Technology*. 2004. Vol. 38. P. 6147-6154.
- [2] Frazar C. The Bioremediation and Phytoremediation of Pesticide-contaminated Sites // *National Network of Environmental Studies (NNEMS) Fellow*. 2000. <http://www.clu-in.org>.
- [3] Karthikeyan R., Lawrence D.C., Erickson L.E., Khatib K., Kulakow P.A., Barnes P.L. Hutchinson S.L., Nurzhanova A.A. Potential of plant-based remediation of pesticide contaminated soil and water using non-target plants such as trees, shrubs, and grasses // *Critical Reviews in Plant Sciences*. – 2004. – Vol. 23, N 1. P. 1-11.
- [4] Dowling D.N., Doty S.L. Improving phytoremediation through biotechnology // *J. Curr. Opin. Biotechnol.* 2009. Vol. 20. P. 204-206.
- [5] Sophie Pascal-Lorber, François Laurent. Phytoremediation Techniques for Pesticide Contaminations // *Alternative Farming Systems, Biotechnology, Drought Stress and Ecological Fertilisation, Sustainable Agriculture Reviews 6*. E. Lichtfouse (ed.). 2011. Springer Science + Business Media. P. 77-105.
- [6] Alexander M. Aging, bioavailability, and overestimation of risk from environmental pollutants // *Environ. Science Techn.* 2000. Vol. 34. P. 4259-4265.
- [7] Voznesensky V.S., Zelensky O.V., Semikhatova O.A. Methods of study of photosynthesis and respiration of plants. L.: Nauka, 1965. 245 p.
- [8] Vyal Y.A., Dyukova G.R., Leonova I.N., Hryanin V.N. The adaptation of the photosynthetic apparatus undergrowth of broad-leaved trees in a city // *Physiology of Plant*. 2007. Vol. 54, N 1. P. 61-72.
- [9] Kalugin S.N., Nurzhanova A.A., Baijumanova R.A., Mitrofanov A.A., Zhumasheva Zh.E. Induced phytoremediation of contaminated soils by pesticides using derivatives of oxane // *Bulletin of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013. Vol. 15, N 3. P. 1306-1310.
- [10] Persistent organic pollutants country strategy development: experiences and lessons learned under the Montreal protocol. With Updated Forward on POPs and the INC Process // Prepared by Montreal Protocol Operations Unit Global Environment Coordination Team Environment Department. Information paper: World Bank. 1999. 17 p.

- [11] Kalugin S.N., Kushekova A.K., Abilov Zh.A., Zhubanov K.A. Synthesis of 3-heptyltetrahydropyran based on refined petroleum products // Bulletin of KazNU. Ser. Chem. 2005. N 3. P. 86-90.
- [12] Unified rules selection of samples of agricultural products, foodstuffs and environmental objects for the determination of trace amounts of pesticides. Almaty: Ministry of agriculture RK, 1997. P. 18.
- [13] Rokitsky P.F. Biological Statistics. M.: Kolos, 1973. P. 327.
- [14] Huang Y., Zhao X., Luan S. Uptake and biodegradation of DDT by 4 ectomycorrhizal fungi // Sci Total Environ. 2007. Vol. 385. P. 20-27.
- [15] Raina V., Suar M., Singh A. et.al. Enhanced biodegradation of hexachlorocyclohexane (HCH) in contaminated soils via inoculation with *Sphingobium indicum* B90A // Biodegradation. 2008. Vol. 19. P. 50-59.
- [16] Boersma L., Lindstrom F.T., McFarlane C., McCoy E.L. Uptake of organic chemicals by plants: A theoretical model // Soil Sci. 1988. Vol. 146. P. 403-417.
- [17] Nurzhanova A., Kulakow P., Rubin R., Rahimbaev I., Sedlovskiy A., Zhambakin K., Kalugin S., Kolysheva E., Erickson L. Obsolete pesticides pollution and phytoremediation of contaminated soil in Kazakhstan // Application of phytotechnologies for cleanup of industrial, agricultural and wastewater contamination / Edited by P. Kulakow, V. Pidlisnyuk. London: Springer, 2010. P. 87-106.
- [18] Galiulin RV Dynamics of chloroaniline in soil and its liquid phase // Agrochemistry. 1987. N 2. P. 90-96.

С. Н. Калугин¹, А. А. Нуржанова², Н. С. Елибаева¹, С. А. Ефремов¹, Р. Алигулова²

¹Эл-Фараби атындағы ҚазҰУ, Алматы, Қазақстан,

²Өсімдіктердің биологиясы және биотехнологиясы институты, Алматы, Қазақстан

**ХЛОРОГАНИКАЛЫҚ ПЕСТИЦИДТЕРМЕН ЛАСТАНҒАН
ТОПЫРАҚТЫ ҚҰРАМЫНДА ТЕТРАГИДРОПИРАН БАР КОМПОЗИЦИЯНЫҢ
КӨМЕГІМЕН ФИТОМЕДЕМАЦИЯСЫН ОҢТАЙЛАНДЫРУ**

Аннотация. Жұмыста тетрагидропиран композициясының (шунгит 250 г және концентрациясы 0,0001% болатын семикарбазон 3-гептилоксан-4-она) *Xanthium strumarium* өсімдігінің жабайы түрі мен *Cucurbita pepo* *L. pumkin* өсімдігінің мәдени түрлерінің өсуі мен дамуына әсер ету нәтижелері ұсынылған, сондай-ақ хлороганикалық пестицидтердің қозғалғыштық қасиеттерінің «топырақ – тамыр жүйесі – жер үсті бөлігі» жүйесіне әсері. Белгілі болғандай, тетрагидропиран композициясымен ластанған ортаның жағдайларын оңтайландыру өсімдік организмдерінің тамыр жүйесінің биомассасын жоғарылатады, пестицидтердің биоколлажетімділігін, топырақтың фитоэкстракцияны және детоксикацияны потенциалын күшейтеді.

Түйін сөздер: фиторемедиация, ДДТ метаболиттері, өсуді қарқындетушылар, биоколлажетімділік.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 162 – 173

**S. K. Aksulakov¹, Ye. Zh. Medetov¹, B. D. Dzhamantayeva¹, Y. T. Makhambetov¹,
E. V. Zholdibaeva², A. M. Aitkulova², N. T. Aldiyarova¹, T. T. Kerimbayev¹**

¹«National Centre of Neurosurgery» JSC, Astana, Kazakhstan,

²«National Centre of Biotechnology», Committee of Science, Ministry of Education and Science,
the Republic of Kazakhstan.

E-mail: serik.akshulakov@nmh.kz, erkin.medetov@nmh.kz, botagoz.dzhamantaeva@nmh.kz,
erbol.mahambetov@nmh.kz, lenazhol@gmail.com, akbotamaratovna3@gmail.com,
nurgul.aldiyarova@nmh.kz, talgat.kerimbayev@nmh.kz

GENETICS OF INTRACRANIAL ANEURYSMS. LITERATURE REVIEW

Abstract. The rupture of intracranial aneurysm (IA) leads to a subarachnoid hemorrhage, a sudden onset disease that can lead to severe disability and death. Ruptured or unruptured IAs can be treated either surgically via a craniotomy (through an opening in the skull) or endovascularly by placing coils through a catheter in the femoral artery. Even though the etiology of IA formation is mostly unknown, several studies support a certain role of genetic factors. According to the results of genome-wide linkage studies, several susceptibility loci may contain one or more predisposing genes. Studies of several candidate genes report association with IAs. To date, no single gene has been identified as responsible for IA formation or rupture. The determination of candidate genes may lead to the understanding of the mechanism of formation and rupture of intracranial aneurysms possibly lead to the development of a pharmacological therapy.

Keywords: intracranial aneurysm, subarachnoid hemorrhage, stroke, genome-wide linkage analysis, candidate gene.

ӨОЖ 616.133.33.-007.64:612.6.05

**С. К. Акшулаков¹, Е. Ж. Медетов¹, Б. Д. Джамантаева¹, Е. Т. Махамбетов¹,
Е. В. Жолдыбаева², А. М. Айтқұлова², Н. Т. Алдиярова¹, Т. Т. Керимбаев¹**

¹«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана, Қазақстан,

²«Ұлттық биотехнология орталығы» ҚР БҒМ ҒК, Астана, Қазақстан

АНЕВРИЗМАЛАР ДАМУЫНЫҢ ГЕНЕТИКАСЫ. ӘДЕБИЕТТІК ШОЛУ

Аннотация. Бассүйекішілік аневризмалардың жыртылуы субарахноидальды қан құйылуға алып келеді. Аурудың кенеттен басталуы ауыр мүгедектікке және өлімге алып келуі мүмкін. Жыртылған немесе жыртылмаған аневризмаларды хирургиялық краниотомия жасау арқылы ашық жолмен, немесе тамырішілік спиральдармен бітеу арқылы емдеуге болады. Аневризмалардың этиологиясы негізінен белгісіз, бірақ кейбір зертеулер нәтижесі генетикалық факторларды алдыңғы қатарға қояды. Локустардың қабылдағыштығын ассоциацияларды толықгеномды зерттеудің мәліметтері бойынша, кейбір локустардың құрамында бір немесе бірнеше себепші ген болуы мүмкін деген тұжырымға келді. Бірнеше үміткер гендерді тексеру жүргізілді. Бірақ бүгінгі күнде аневризмалардың түзілуіне және жыртылуына жауап беретін ген анықталған жоқ. Үміткер гендердің анықтауы, келешекте аневризманың түзілу және жыртылу механизмін түсінуге және мүмкін консервативті емнің дамуына алып келуі мүмкін.

Түйін сөздер: бассүйекішілік аневризмалар, субарахноидальды қан құйылу, инсульт, толық геномды анализ, үміткер ген.

Кіріспе. Бас миы аневризмалар ересек тұрғындардың ішінде, аутопсия мәліметтері бойынша, ортақ 1-ден 5%-ға дейін ауытқиды. Субарахноидалды қан құйылу аневризмалардың үзілуінең салдарынан жиілігі шамамен 1: 10000. 5-15% жіті инсульттар аневризмалардың үзілуіне байланысты. Аневризманың себебінең субарахноидалды қан құйылу отызыншы күнге бастап өлім-жітім 45% құрайды, ал 30% аман қалғандар мүгедек болып саналады. Біз бас миы тамырларының кеңеюін [1] бар науқастарды эндоваскулярлық емдеу тәжірибесі ұсынды.

Бассүйекшілік аневризмалар (БА) нейротамырлы аурулардың ішіндегі ең ауыр әрі күйреткіш әсерге ие аурулардың бірі болып табылады [2]. Аневризмалардың жыртылуы бастапқыда бас ми КТ деректері арқылы субарахноидалды кеңістігіне құйылған қан түрінде айқындалады. Церебралды және 3-D ротациялық ангиография диагностиканың екінші кезеңінің алтын стандарты болып табылады. Олармен қоса, бас ми тамырларының КТА және МРА сияқты аса инвазивті емес тексерулерді өткізуге болады. Заманауи аппараттардың қуатын ескеретін болсақ, бұл тексерулерді жеткілікті ақпараттылыққа ие деуге болады. Шылым тарту, артериялық қан қысымының жоғарылауы және ішімдікті аса қолдану сияқты факторлар аневризмалардың қалыптасуының және олардың жыртылуының қауіпті факторлары ретінде белгілі [3-5]. БА-дың патогенезінде генетикалық факторлар алдында жарияланған экзогендік факторларға қоса, маңызды роль атқарады деп есептеліндігіне қарамастан, соңғы бірнеше жылдары молекулярлы генетика саласындағы ілгерілеу осы аурудың генетикалық детерминанттарын зерттеуге мүмкіндік берді [26, 27]. БА-дың қалыптасуына және жыртылуына жауапты сенімді генетикалық маркерді анықтаған жағдайда, БА-ды ерте анықтау және емдеу үшін скринингті өткізу мүмкіндігі пайда болады. Мұндай «отбасылық» аневризмалардың пайда болуы, аурудың дамуындағы генетикалық факторлардың қатысуын талап етеді [6, 7]. БА-дың дамуы үшін отбасылық бейімділік қауіпті фактор болғанымен, Мендельдің заңдары көптеген отбасыларда күмәнді болып саналады. Осылайша, БА-дың этиологиясында бірнеше генетикалық факторлар аурудың қалыптасуына қатысады деп есептелінеді. Сөйтіп, зерттеушілер генетикалық БА-дың анализі үшін параметрлік емес байланыстарды және бірлескен оқиға-бақылау зерттеулерін қолданды. Нәтижесінде, бірнеше БА-дың дамуын шарттайтын үміткер гендер айқындалған. Екі болжам ұсынылды: “кең таралған вариант – кең таралған ауру”, және “сирек вариант – кең таралған ауру”. Жалпыауруға шалдыққыштық мәселесін талқылау екі болжам да дұрыс және аурудың түріне байланысты болып келеді деген гипотезаға алып келді. Дегенмен, себептік байланысты айқындаудағы тәсілдер екі болжамда тұжырымдамасы жағынан ерекшеленеді. БА-дың генетикасы бойынша бар нәтижелер себеп-салдарлық байланыстың орын алуының дәлеліне итермелейді [25]. Адамның полигеномды зерттеулері жүргізілгенімен, БА-дың даму қаупін туғызатын генетикалық маркерлер туралы сұрақ әлі толық зерттелмеген [8-13].

БА-дың қалыптасуының патогенезі, этиологиясы, эпидемиологиясы. Артериялардың бифуркациясы аумағындағы гемодинамикалық қысым БА-дың дамуына өз үлесін қоса алады [28]. Бірақ БА-дың тек кейбір адамдардың ғана артерияларының бифуркациясы аумағында даму себебі белгісіз. Бірқатар бақылаулар кейбіреулерде артериялардың ішкі бұлшықет қабатының туа біткен ақауы бар деген болжамға әкелді. Бұның арқасында артериялардың ішкі қабаты деформацияланады және аневризмалар қалыптасады. Алайда, бұлшықет қабатының ақаулары аневризмалар бар науқастарда да, аневризмалар жоқ науқастарда да бар екендігі көрсетілген [29], оның үстіне осы ақаулар қалың коллагенді жіптерге толы [30, 31]. Бұдан басқа, бұлшықет қабатының ақауы аневризманың мойынында емес қабырғасында орналасқан [29]. Қауіпті факторлар ішкі қабықтың қалыңдығына және тамырдың аса икемді бөлшектерінде ауыртпалықтың көбейуіне алып келуі мүмкін [32]. Жасушадан тыс матрикс ақуыздарының құрылымдық ауытқулары артерия қабырғаларында аневризмадан қашықтықта айқындалған. Морфометрикалық компьютерлік анализдің көрсетуінше, ми артерияларының орта бөлшегіндегі ретикулярлы талшықтар аневризмасы бар науқастарда кішірек екендігін көрсетті. Бұдан қоса, бұл талшықтар біркелкі таралмаған әрі бақылау тобындағы дәлсондайлармен салыстырғанда қысқа болып келеді [33]. БА-дың қалыптасуының нақты этиологиясы түсініксіз болып қалуда.

БА-дың жалпы популяция ішіндегі толық таралымы шамамен 3,2% құрайды [1]. Субарахноидалды қан құйылуы әйел адамдарда ер адамдарға қарағанда 1,6 есе [34] және афро-американдықтарда европеоидтарға қарағанда 2,1 есе жиірек болады [35]. Эпидемиологиялық зерттеулер БА-ға аурудың отбасылық түрлері де тән деп көрсетеді: туыскандықтың бірінші дәрежесіндегі

туыстардың арасында субарахноидальды қан құйылудың (СҚК) даму мүмкіндігі жалпы популяцияға карағанда, 3-тен 7 ретке дейін артық [36-39]. Екінші дәрежелі туыстық топтағы көрсеткіштер жалпы популяция тобының көрсеткіштерімен ұқсас [36]. Отбасылық БА-дың жапондықкіші тобында жыртылмаған БА-дың таралуы айтарлықтай жоғары (10.5-13.5%) [40, 41]. Жасы 30-дан жоғары халық арасында таралуы 3,6 және 6,5% құрайды [42-45]. БА-дың жыртылу қаупі аневризманың өлшеміне және орналысқандығына байланысты [46, 27], жапон популяциясында – 2,7% [47] және европалық популяциясында 1,9% құрайды [34].

Шалдыққыштық гендерін сәйкестендіру. Екі негізгі бір-бірін толықтырушы тәсілдеме қолданылады: гендердің тіркесу анализі және ассоциациялар анализі. Гендердің тіркесуі отбасылық зерттеулерде ата-анадан балаға берілетін 2 белгіні зерттейді. Ол үшін жалғыз нуклеотидті полиморфизмді (ЖНП) талдайды, себебі осы маркерлер хромосомды локустарда бір-біріне жақын орналасқан 2 белгінің немесе аллельдің біртұтас мұралануын айқындауға мүмкіндік береді. Екі белгіні кодтайтын гендер негізінен бір-бірімен тікелей жақындықта топталады, демек, олардың аллельдері тіркескен.

Ауыру аллельдердің потенциалын анықтайтын ассоциациялардың анализі (тура және жанама) оқиға-бақылаудың аясында жүргізіледі. Сонымен бірге, тіркесу анализі Мендель ауруларындағы жоғары қауіпті сирек аллельдер қатысатын локустарды анықтау үшін ең мықты тәсіл болуы мүмкін. Көптеген ғалымдардың есептеуінше, генетикалық байланыстар анализі БА сияқты күрделі әрі кең таралған аурулармен байланысты генетикалық варианттарды анықтауда ең жақсы тәсіл болып табылады. НарМар жобасында толық геномды ассоциацияларға зерттеу жүргізілді, бұл кең таралған аурулардағы аллельдерді анықтау үшін ең мықты тәсіл болып есептеледі. Жуырда, гендердің бірнеше сирек варианттары кең таралған ауруларға шалдығудың себебі ретінде қатысады деген гипотезалар (сирек вариант – кең таралған ауру) пайда болды [48]. Олай болса, ассоциацияларды іздеу (ЖНП-ны жоғары тығыздықты чиптерде генотиптеу) ауру генін таба алмайды, себебі ЖНП-лар базасындағы ЖНП-лардың көбісі жалпы ортақ аллельдерді анықтауға арналған. Яғни, генеалогиялық зерттеулерде генетикалық байланысты зерттеп білуге және ассоциацияларды іздеуге негізделген зерттеулер БА-дың генетикасын толық түсіну үшін қажет.

Тіркесу анализіндегі хромосомды локустар. Аурудың молекулярлы негіздері белгісіз болғанымен, генеалогиялық зерттеулер БА-дың қалыптасуына генетикалық факторлардың үлкен әсерін көрсетеді. БА-да бірнеше локустар мен гендердің жиынтығының қатысуымен жасырынған ақпаратты тасымалдау тәсілі белгісіз және БА-дың генетикасы да қиын болып көрінеді [49]. Осыған орай зерттеулер мен тіркесу анализі аурудың дамуына қатысы бар бір немесе бірнеше сезімтал гендерді қамтитын хромосомалы аумақтарды анықтады (1-кесте). Бір этникалық топты қарастырғанның өзінде кейбір жағдайларда зерттеу нәтижелері қайталанбауы мүмкін [5, 15, 49]. Onda et al. зерттеулерінде 5q22–31 (maximum LOD score [MLS] MLS 2.24), 7q11 (MLS 3.22) және 14q22 (MLS 2.31) локустарының БА-мен оң ассоциациясы көрсетілген. Зерттеулер жапон популяциясында өткізілген. Yamada et al. зерттеулерінде 17cen (MLS 3.00), 19q13 (MLS 2.15) және Xp22 (MLS 2.16) хромосомаларында локустар мен БА-ға қатысты 29 кеңейтілген генеалогиялық зерттеулердің байланысы туралы оң дәлелдер бар. Алынған мәліметтерді сақтықпен түсіндіру керек, себебі генетикалық гетерогендік және пациенттердің когорт айырмашылықтары (кеңейтілген ядролық генеалогиялық зерттеулерге қарсы ASP тәсілдің қолдануы) себебінен қайшылықтар болуы мүмкін. Тіркесудің үлкен мөлшерлерін қамтитын зерттеулерді ары қарай жүргізудің қажеттілігі күмәнсіз, себебі фенотипқа бірнеше әрекеттес гендер мен қоршаған ортаның факторлары әсер етуі мүмкін. Келтірілген кестеден екі азиялық (жапон) және еуропалық популяцияда да тіркелген 2 локустың 7q [49, 50] және 19q [15, 51] хромосомаларында орналасуын көруге болады. Балама ретінде, аурудың Менделдік нысандары гендерді сәйкестендіруге алып келуі немесе аурудың кең таралған түрлерінің патогенезінде маңызды роль атқаратын жолды көрсетуі мүмкін. Nahed et al. жұмысында БА-мен отбасылық түрлер зерттелген және аутосомдық-доминантты мұралануында 1p34.3-36.13 (LOD 4,2) локуспен оң ассоциация көрсетілген болатын [52].

26 клиникалық орталықта жүргізілген көп орталықты зерттеу отбасылық анамнезінде ASP бар болғандарын немесе БА бар бірнеше туыстары болғандарын алғанда жалпы 475 жағдайды зерттеді. БА-дың отбасылық түрлеріне сезімтал локустарды анықтау осы зерттеудің басты мақсаты болды, сондықтан 10 сМ геном сканерленген болатын [53].

1-кесте – Тіркесу анализі

Жарияланымның авторы мен жылы	Хромосомадағы орналасуы	Нәтиже	Пациенттер
Nahed 2005	1p34-36	4.2 (LOD)	23 туыстық мүше
Roos 2004	2p13	3.55 (MLS)	98 бірінші дәрежелі туыс
Onda 2001	5q22-31, 7q11, 14q22	2.24, 3.22, 2.31 (MLS)	104 ASP
Farnham 2004	7q11	2.34 (көпнүктелі TLOD)	13 кеңейтілген отбасы (39 БА)
Yamada 2003	7q11 тіркесуінің жетіспеушілігі	-8.04 (LOD), -0.643 (NPL)	14 отбасы, 64 мүше
Yamada 2004	17cen, 19q13, Xp22	3.00, 2.15, 2.16 (MNS)	29 БА бар отбасы >3 зақымдалған мүше
Krischek 2006	7cen тіркесуінің жетіспеушілігі	-12.74 (LOD), -0.91 (NPL)	253 БА бар отбасы, 111 ASP
Olson 2002	19q13	2.6 (MLS)	48SP
Vandervoet 2004	19q13.3	3.16 (LOD)	139 ASP + 83 басқа да шамамен зақымданған жұптар

Сұр түсті – хромосомалық локустар табылды. LOD – логарифмінің айырмашылығы, MLS – логарифмінің ең жоғарғы айырмашылығы, TLOD – логарифмінің тега айырмашылығы, NPL – тіркесудің параметрлік емес анализі, MNS/Emphasis – мүмкіншіліктің ең жоғарғы параметрлік емес логарифмі.

Үміткер гендер. Сезімтал локустарды анықтаудан кейін, бұл аймақтағы позициялық үміткер генді іздестіру БА-дың қалыптасуына бейім гендерді анықтау жолындағы келесі логикалық қадам болып табылады. Көптеген гендер зерттелінген болатын, бірақ тек қана кейбіреулер БА-ның даму қаупімен жағымды ассоциацияны көрсеткен екен. Генетикалық маркерлердің этникалық тұрғыдан ерекше екендігін атап өткен жөн (2-кесте). Кейбір зерттеулерде карама-қайшы нәтижелер алынған. Оқиға-бақылау зерттеулерінің көбісі ең алдымен БА-дың дамуына қатысырылаалатын функционалды гендерге бағытталғаны анық. Олардың кейбіреулері коллаген, эластин, матрицалық металлопротеиназа және олардың тін ингибиторлары, эндоглин және фибриллин сияқты дәнекер тіннің қалыптасуында рөл атқарады.

Қытай зерттеушілері БА-дың дамуындағы үміткер ген эластин болуы мүмкін деген пікірді ұсынды. Эластин гені полиморфизмінің жыртылмаған БА-мен және кездейсоқ субараханоидалды қан құйылымымен ассоциациясына зерттеу жүргізілді. Эластин генінің 7 ЖНП (экзонды және интронды аумақтар) бойынша 446 (47,9%) БА (308 жыртылған аневризмалар, 138 жыртылмаған аневризмалар) бар пациенттер мен бақылау тобының 485 (52,1%) пацентіне генотиптеу өткізілді. БА эластин генінің екі ЖНП-мен ассоциациялануы айқындалды: rs2071307 (OR (мүмкіншіліктің қатынасы) 2,87; CI (95% сенімді интервал, 2.26-3.64); $p < 0,001$) және rs2856728 (OR 2,12; 95% CI 1.71-2.62; $p < 0,001$). Одан басқа, rs2071307 (аллель А) минорды аллель де БА-дың жыртылуымен ассоциацияланған; жыртылмаған БА бар пациенттердің тек қана 23,2% минорды аллельдің таратушылары болса (OR 1,51; 95% CI, 1.09-2.10; $p = 0,013$), жыртылған БА бар пациенттерден 31,3% минорды аллельдің таратушылары болған. Нәтижесінде, зерттеу эластин гені БА-дың қалыптасу қаупімен ассоциациялануы мүмкін және де, ең маңыздысы, бұл БА-дың жыртылуымен де байланысты болуы мүмкін екендігін көрсеткен [24].

Жапонияда жалпы алғанда 42 жағдай, оның ішінде бірнеше (отбасыға шаққандағы жағдайлардың саны ≥ 3) БА бар отбасылық аневризмалардың 12 экзомасына секвелендіру жүргізілді. Пациенттерді таңдау үшін фильтрацияның түрлі нұсқалары қолданылды. 24 отбасылық және 426 жеке БА-дың пробандтарында ассоциация іздеудің репликациясы өткізілді. Мутациялардың функционалды анализі өткізілді. Секвелендіру мен фильтрациялаудан кейін 78 оқиға келесі себептер бойынша таңдалды: 42 жағдайда аллельдердің жиілігі күткендігінен көп болды ($p < 0,05$), БА бар

2-кесте – Үміткер гендердің анализі

Геннің аталуы	Жариялымының авторы мен жылы	Нәтиже	Зерттелінген популяциялар	N (оқиға/бақылау)	Хромосомада орналасуы
IL1-Beta	Slowik 2006	Бар	Поляктар	231/231	2q14
Collagen3	van den Berg 1999	Жоқ	Голландықтар	41/41	2q31
	Brega 1996	Бар	Голландықтар	19/15	
	Kuivaniemi 1993	Бар	7 түрлі ұлттар	55	
Lysloxidasegene	Hofer 2004	Жоқ	Еуропалықтар	25 отбасы	5q23.2
	Yoneyama 2003	Жоқ	Жапондықтар	172/192	
FGF1 Fibrillin2	Yoneyama 2003	Жоқ	Жапондықтар	172/192 172/192	5q31 5q23-31
Apolipoprotein A	Roberts 2001	Бар	Ирландықтар	50 отбасы/50	6q26-27
Elastin	Berthelemy-Okazaki 2005	Жоқ	Еуропалықтар(Юта)	14 отбасы	7q11.23
	Krex 2004	Жоқ	Немістер	120/172	
	Ruigrok 2004	Бар	Немістер	167/167	
	Hofer 2003	Жоқ	Еуропалықтар	30 отбасы + +175 жеке/235	
	Onda 2001	Бар гаплоти- пинтрон-20/-23	Жапондықтар	78 отбасы + +92 жеке/192	
	Shuaifeng 2013	Бар	Қытайлықтар	446 (308 жыр- тылған 138 жыр- тылмаған)/485	
Collagen1 (COL1A2)	Yoneyama 2004	Бар	Жапондықтар	260/293	7q22.1
eNOS	Akagawa 2005	Жоқ	Азиаттар (Жапон- дықтар /Корейлер)	336/224 (я) 191/191 (к)	7q36
	Khurana 2003- 2005	жыртылуға аса бейім БА	Еуропалықтар	58 жыртылған/ 49 жыртылмаған	
		вазоспазмға бейімділік	Еуропалықтар	51/90	
		БА-дың өлше- міне қарай бө- лінуі	Еуропалықтар	52/90	
Endoglin	Pera 2005	Жоқ	Поляктар	119/119	9q33-q34.1
	Peters 2005	Жоқ	Еуропалықтар	98/191	
	Onda 2003	Жоқ	Жапондықтар	172/192	
	Krex 2001	Жоқ	Немістер	121/124	
	Takenaka 1999	Бар	Жапондықтар	82/114	
Serpina3	Slowik 2005	Бар	Поляктар	180/263	15q32.1

AAT	Yoneyama 2004	Жоқ	Азиаттар (Жапондықтар/Корейлер)	195/195 (я) 189/94 (к)	14q32.1
	StJean 1996	Жоқ	Ағылшындар/ Американдықтар	72	
NADPH oxidase	Krex 2003	Жоқ	Еуропалықтар	113/53	16q24
Angiotensin Converting Enzyme	Pannu 2005	Жоқ	Еуропалықтар/ Американдықтар	162/143	17q23
	Slowik 2004	Бар	Поляктар	90/128	
	Keramatipour 2000	Бар	Шығысағылшындар	258/299	
	Takenaka 1998	Бар	Жапондықтар	83/104	
MMP9	Krex 2004	Жоқ	Немістер	40/44	20q11.2-q13.1
	Zhang 2001	Жоқ MMP1,3,9,12	Жапондықтар	92/158	
	Peters 1999	Бар	Еуропалықтар	98/191	
Phospholipase C	Takenaka 1999	Жоқ	Жапондықтар	72	20q12-q13.1
Heme-oxygenase1	Morgan 2005	Бар	Еуропалықтар	68/230	22q13
TIMP 1,2,3	Krex 2003	Жоқ	Немістер	44/44	Xp11.3-p11.23, 17q25, 22q12.3
ADAMST15	Yunxia 2015	Жоқ	Жапондықтар	24 отбасы + +426 ҚА	pE133Q
RBBP8	Yasuno 2010-2011	Бар	Еуропалықтар (Финдер, Голландықтар) және Жапондықтар	5891/14181	18q11.2
STARD13-KL					13q13.1
CNNM2					10q24.32
ENDRA					4q31.23
SOX17					8q12.1
CDKN2A/CDKN2B					9p21.3
ENDRA	Low 2012	Бар	Жапондықтар	1048/7212	4q31.22
CDKN2BAS					9p31.22
ENDRA	Foroud 2014	Бар	Еуропалықтар (Голландықтар, Финдер)	717/3004 799/2317	4q31.23
SOX17					5q31.3/6q24.2/ 8q12.1
CDKN2A/CDKN2B /CDKN2BAS					9p21.3
CNNM2					10q24.32
KL/STARD13					12q22/13q13.1
RBBP8					18q11.2

наукастардың барлық түрлері отбасылық ≥ 1 аралығында толық бөлінген болатын, PolyPhen-2 (V2 фенотиптеудің полиморфизмі) және SIFT (sorting intolerance from tolerant – тұрақтылардың тұрақсыздардан бөлінуі) бойынша ақуыздың функциясы мен құрылымына болжамды зиянның варианттары. Отбасылардың ортақтығын, аурудың танымал гендерін немесе онтология мен ангиогенездің бірлестігін ескере отыра, 78 үміткердің варианттарын құру үшін 9 геннен (GPR63, ADAMTS15, MLL2, IL10RA, RAFAN2, TNBD, IL11RA, FILIP1L и ZNF222) 10 вариант таңдалды. БА-дың отбасылық жағдайлардағы репликациясын зерттеу р.Е133Q хромосомадағы тек қана ADAMTS15 гені қосылғандығын (мүмкіншіліктің қатынасы 5,96; 95% сенімді интервал, 2.40-14.82; $P = 0,0001$; Бонферрони коррекциясынан кейін маңызға ие [$P = 0,05 / 78 = 0,0006$]) көрсетті. ADAMTS15 геннің тоқтатылуы мен ADAMTS15 р.Е133Q артық экспрессиялануы эндотелиялық жасушалардың миграциясын жылдамдатады, бұл ADAMTS15-тің ангиогендік қызметке ие болу мүмкіндігін көрсетеді. Зерттеу негізінде ADAMTS15 гені БА үшін үміткер ген болып табылады деген қорытынды жасалды [14-23].

Қазіргі уақытта генетикалық маркерлердің этникалық түрғыдан ерекше екендігі жақсы белгілі. Бір популяцияда алынған мәліметтерді басқа популяцияға толық таратуға болмайды. Katsuhito Yasuno et al. жұмысында бассүйекішілік аневризмалар бойынша толық геномды ассоциацияларды іздеу өткізілді. Зерттеуге Жапония мен Еуропадан когорттар (5 891 оқиға мен 14181 бақылау) енгізілді. Нәтижесінде БА дамуымен ұқсастырылған 13 объектіге-бағытталған бағдарламалар (ОББ) анықталды [8]. Alg et al. жұмысында 116 000-нан астам индивидуум үшін мета-анализ жасалынды, анализге 61 БА бар зерттеу енгізілді. БА-мен ассоциацияланған 19 ОББ анықталды. Осы жұмыста ауқымды мета-анализдің негізінде авторлар бассүйекішілік аневризмалардың дамуына генетикалық елеулі үлес қосқандығын көрсетеді [20]. Siew-Kee Low et al. ауқымды еуропалық зерттеуде анықталған ОББ-лардың ассоциацияларын жапон популяциясына тексерген. Ассоциациялардың толық геномды іздеуінің нәтижесінде жапон популяциясының бассүйекішілік аневризмаларымен айтарлықтай дәрежеде байланысты EDNRA (4q31.22) мен CDKN2BAS (9p21.3) екі локус геномы белгіленді [12].

Азот тотығының эндотелиялық синтазасына (eNOS) қатысты зерттеулер қарама-қайшылық нәтижелердің үлгісі ретінде саналады. Зерттеушілердің бір тобы кавказдық наукастарда eNOS геннің полиморфизмі аневризманың өлшемімен арақатынас орнатады деген қорытындыға келді [54]. Бірақ ол жапондық пациенттердің ДНҚ үлгілерінің пайдалануымен зерттеулерде қолдануы мүмкін емес [57]. 58 жыртылған және 49 жыртылмаған кавказ текті БА-ды салыстыра отыра, осы геннің үш полиморфизмі БА-дың жыртылуына бейім пациенттерді атап көрсетуді мүмкін ететіні белгілі болды [55, 56]. 297 жыртылған және 109 жыртылмаған аневризмалар бар пациенттерден тұратын жапон пациенттерінің зерттеулерінде ол тағы да тексеріле алынбайды (2-кесте).

Қайталана алатын гендердің ішінде БА-дың қалыптасуына қатысатын аса ықтимал үміткер 7q11 хромосомада орналасқан эластин гені болып табылады. Ол жапондық және Ютаның ақ нәсілді пациенттерін байланыстыратын аймақта (7q11) орналасқан. Сонымен қатар, зерттеулер мен функционалды анализ отбасылық БА-да эластиннің генді экспрессиясындағы өзгерістерді көрсеткен.

Қоршаған ортаның факторлары. 1966–2015 жж. СҚҚ қаупінің толық мерзімдік және оқиға-бақылау факторларының мета-анализі экологиялық қауіпті факторларға шылым тарту (қатысты қауіп 2,2, мүмкіндіктер қатынасы 3,1), ішімдікті аса қолдану (қатысты қауіп 2,1, мүмкіндіктер қатынасы 1,5) мен артериялық қан қысымының жоғарылауын (қатысты қауіп 2,5, мүмкіндіктер қатынасы 2,6) жатқызады. Қауіпті факторларға бейім адамдар еуропалықтар емес болғаны (қатысты қауіп 1,8, мүмкіндіктер қатынасы 3,4) қызық болып табылады [4].

Иммуногистохимиялық зерттеу бақылау тобымен салыстырғанда БА-дың тініндегі иммунореактивті құрауыштардың көтеріңкі деңгейін көрсеткен [58, 59]. Эстроген мен ми-тамырлық рецепторлар деңгейлерінің азаюы БА-дың патогенезінің жоғары қаупіне және менопауза кезіндегі және одан кейінгі әйелдерде БА-дың жыртылуына себептесуі мүмкін деген болжам жарияланды [60].

Қорытынды. Әдебиетке шолу мәліметтері бойынша, гендердің тіркесуін зерттеу және үміткер гендерді анықтау кезінде оң нәтижелер болғанның өзінде аневризмалардың генетикасы лайықты түрде әлі зерттелмеген деген қорытындыға келуге болады. Сонымен бірге, БА-дың патогенезіне

генетикалық факторлардан басқа сыртқы факторлар әсер ететіні де белгілі. Локустардың түрлі зерттеулерінің мәліметтері бойынша, БА бірнеше гендермен туғызылуы мүмкіндігі туралы пікір туындады. Осы гендерді аяққындау БА-дың қалыптасу үдерісін жақсырақ түсінуге көмектесе алады. Түрлі этникалық топтарға жататын пациенттердің когорттарын салыстыруға көмектесетін көп орталықты зерттеулерді өткізу қажет. Қосымша толық геномды сканерлеу және де үміткер гендерді ассоциативті зерттеулер БА-дың қалыптасуына жауапты генетикалық факторларды іздеуді тарылтуы және БА-дың қалыптасу патомеханизмін түсінуге көмектесуі мүмкін.

ӘДЕБИЕТ

- [1] E.T. Mahambetov, M.S. Berdihodzhaev, F.H. Smagulov, A.S. Shpekov, A.Z. Nurpeisov, O.K. Balabaev, R.A. Tokshenova, A.G. Kamzina, A.E. Samenova, N.I. Tursynov. (2012) The results of endovascular treatment in JSC “RSCNS” of Astana of cerebral aneurysms [Rezultaty jendovaskuljarnogo lechenija anevrizm sosudov golovnogo mozga v AO «RNCNH» g. Astana]. Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan, 2, 3 (27, 28), p.58. (In Russian)
- [2] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. (2005) Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*, 4:179–189. doi:10.1016/S1474-4422(05)01015-X
- [3] Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. (1996) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 27:544–549. doi:10.1161/01.STR.27.3.544
- [4] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*, 36:2773–2780. doi:10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
- [5] Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, et al. (2003) Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal sub-arachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*, 34:2781–2787. doi:10.1161/01.STR.0000103857.13812.9A
- [6] Stehbens WE. (1998) Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery*, 43:1258–1259. DOI: 10.1097/00006123-199811000-00156
- [7] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. (2004) Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 62:891–894. doi: 10.1212/01.WNL.0000115104.19787.8E
- [8] Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Kricshek B, Auburger G, et al. (2010) Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet*, 42:420–425. doi:10.1038/ng.563
- [9] Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. (2008) Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet*, 40:1472–1477. doi:10.1038/ng.240
- [10] Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, et al. (2010) Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet*, 55:656–661. doi:10.1038/jhg.2010.82
- [11] Yasuno K, Bakırcıoğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM, et al. (2011) Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:19707–19712. doi: 10.1073/pnas.1117137108
- [12] Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, et al. (2012) Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*, 21:2102–2110. doi: 10.1093/hmg/ddc020
- [13] Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, et al. (2012) FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of Anril and SOX17 in disease risk. *Stroke*, 43:2846–2852. doi:10.1161/STROKEAHA.112.656397
- [14] Yan, J., Hitomi, T., Takenaka, K., Kato, M., Kobayashi, H., Okuda, H., ... & Koizumi, A. (2015). Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*, 46(3), 620-626. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007286
- [15] Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, et al. (2004) Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*, 110:3727–3733. doi:10.1161/01.CIR.0000143077.23367.18
- [16] GUO, S; et al. (2014) Assays to Examine Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Gene Expression Profiles. *Cerebral Angiogenesis : Methods and Protocols*. New York, NY, 393. ISBN: 978-1-4939-0320-7.
- [17] Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. (2013) Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *Biochem Biophys Res Commun*, 438:13–19. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.004
- [18] Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. (2006) Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet*, 38:209–213. doi:10.1038/ng1706
- [19] Hussain I, Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. (2013) Genome-wide association studies of intracranial aneurysms: an update. *Stroke*, 44:2670–2675. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001753
- [20] Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. (2013) Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*, 80:2154–2165. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d751
- [21] Zhang J, Clatterbuck RE. (2008) Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke*, 3:272–287. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00224.x
- [22] de Wit MC, Kros JM, Halley DJ, de Coe IF, Verdijk R, Jacobs BC, et al. (2009) Filamin A mutation, a common cause for periventricular heterotopia, aneurysms and cardiac defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80:426–428. doi:10.1136/jnnp.2008.149419

- [23] Kwon M, Lee SJ, Wang Y, Rybak Y, Luna A, Reddy S, et al. (2014) Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer*, 135:48–60. DOI: 10.1002/ijc.28662
- [24] Yang, S., Wang, T., You, C., Liu, W., Zhao, K., Sun, H., ...& Zhang, H. (2013). Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. *International Journal of Neuroscience*, 123(7), 454-458. DOI:10.3109/00207454.2013.763803
- [25] Boris Krschek, Ituro Inoue. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* (2006) 51:587–594. doi:10.1007/s10038-006-0407-4
- [26] Juvela S (2002) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27–30. ISBN:3-211-83751-5
- [27] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. doi:10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [28] Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H (2004) Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108–113. DOI: 10.3171/jns.2004.101.1.0108
- [29] Stehbens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823–831. DOI: 10.3171/jns.1989.70.6.0823
- [30] Finlay HM, Whittaker P, Canham PB (1998) Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 29:1595–1601. doi:10.1161/01.STR.29.8.1595
- [31] Fujimoto K (1996) ‘Medial defects’ in the prenatal human cerebral arteries: an electron microscopic study. *Stroke* 27:706–708. doi:10.1161/01.STR.27.4.706
- [32] Crompton MR (1966) The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797–814. doi:10.1093/brain/89.4.797
- [33] Chyatte D, Reilly J, Tilson MD (1990) Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 26:939–943. ISSN: 0148-396X
- [34] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251–256. doi:10.1161/01.STR.29.1.251
- [35] Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R (1992) The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733–736. DOI: 10.1056/NEJM199203123261103
- [36] Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, van Gijn J (1995) Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288–289. doi:10.1136/bmj.311.7000.288
- [37] Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD (1995) Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case–control study. *Arch Neurol* 52:202–204. doi:10.1001/archneur.1995.00540260108026.
- [38] De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J (1996) A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 60(Pt. 2):99–104. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1996.tb01181.x
- [39] Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryynanen M, Kuivaniemi H, Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380–384. doi:10.1016/S0140-6736(97)80009-8
- [40] Nakagawa T, Hashi K (1994) The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80:217–223. DOI: 10.3171/jns.1994.80.2.0217
- [41] Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776–781. DOI: 10.1097/00006123-199810000-00026
- [42] Ujiie H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K, Kobayashi N (1993) Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. *Stroke* 24:1850–1856. doi:10.1161/01.STR.24.12.1850
- [43] Yamaki T, Tanabe S, Takamura Y, Yamamura A, Ochi S, Nakagawa T, Hashi K (1994) Cerebellar infarcts that require differentiation from tumors: diagnosis with MRI. *No ShinkeiGeka* 22:349–352. ISSN:03012603
- [44] Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, Tsuneyoshi M (1999) Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. *The Hisayama Study. Stroke* 30:1390–1395. doi:10.1161/01.STR.30.7.1390
- [45] Wardlaw JM, White PM (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(Pt. 2):205–221. doi:10.1093/brain/123.2.205
- [46] White PM, Wardlaw J (2003) Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet* 362:90–91. doi:10.1016/S0140-6736(03)13891-3
- [47] Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T (2005) Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102:601–606. DOI:10.3171/jns.2005.102.4.0601
- [48] Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH (2004) Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 305:869–872. DOI: 10.1126/science.1099870
- [49] Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I (2001) Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804–819. doi:10.1086/323614
- [50] Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryynanen M, Kim LL, Tromp G (2002) Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 3:7. DOI: 10.1186/1471-2350-3-7
- [51] Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA (2004) Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 114:250–255. DOI: 10.1007/s00439-003-1044-z

- [52] Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M (2005) Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3- p36.13. *Am J Hum Genet* 76:172–179.doi:10.1086/426953
- [53] Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr (2005) The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet* 6:17. DOI: 10.1186/1471-2350-6-17
- [54] Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, Meissner I (2003) Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 34:2555–2559. doi: 10.1161/01.STR.0000096994.53810.59
- [55] Khurana VG, Meissner I, Meyer FB (2004) Update on genetic evidence for rupture-prone compared with rupture-resistant intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Focus* 17:E7. ISSN:10920684
- [56] Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, Meyer FB (2005) The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 102:526–531. DOI: 10.3171/jns.2005.102.3.0526
- [57] Akagawa H, Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasahara A, Kim CJ, Lee JC, Yang TK, Hori T, Inoue I (2005) Influence of endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism on aneurysm size. *J Neurosurg* 102:68–71. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0068
- [58] Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR (1999) Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 45:1137–1146; discussion 1146–1147
- [59] Takagi Y, Ishikawa M, Nozaki K, Yoshimura S, Hashimoto N (2002) Increased expression of phosphorylated c-Jun amino-terminal kinase and phosphorylated c-Jun in human cerebral aneurysms: role of the c-Jun amino-terminal kinase/c-Jun pathway in apoptosis of vascular walls. *Neurosurgery* 51:997–1002; discussion 1002–1004. DOI: 10.1227/01.NEU.0000027766.04146.C4
- [60] Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR (2006) Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *MedHypotheses* 66(4):736–756. doi:10.1016/j.mehy.2005.09.051

REFERENCES

- [1] E.T. Mahambetov, M.S. Berdihodzhaev, F.H. Smagulov, A.S. Shpekov, A.Z. Nurpeisov, O.K. Balabaev, R.A. Tokshekenova, A.G. Kamzina, A.E. Samenova, N.I.Tursynov. (2012) The results of endovascular treatment in JSC “RSCNS” of Astana of cerebral aneurysms [Rezultaty jendovaskuljarnogo lechenija anevrizm sosudov golovnogogo mozga v AO «RNCNH» g. Astana]. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*, 2, 3 (27, 28), p.58. (In Russian)
- [2] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Wijmenga C. (2005) Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*, 4:179–189.doi:10.1016/S1474-4422(05)01015-X
- [3] Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. (1996) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 27:544–549. doi:10.1161/01.STR.27.3.544
- [4] Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. (2005) Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*,36:2773–2780.doi: 10.1161/01.STR.0000190838.02954.e8
- [5] Yamada S, Koizumi A, Iso H, Wada Y, Watanabe Y, Date C, et al. (2003) Japan Collaborative Cohort Study Group. Risk factors for fatal sub- arachnoid hemorrhage: the Japan Collaborative Cohort Study. *Stroke*,34:2781–2787.doi: 10.1161/01.STR.0000103857.13812.9A
- [6] Stehbens WE. (1998) Familial intracranial aneurysms: an autopsy study. *Neurosurgery*, 43:1258–1259.DOI: 10.1097/00006123-199811000-00156
- [7] Ruigrok YM, Rinkel GJ, Algra A, Raaymakers TW, Van Gijn J. (2004) Characteristics of intracranial aneurysms in patients with familial subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 62:891–894.doi: 10.1212/01.WNL.0000115104.19787.8E
- [8] Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low SK, Kirschek B, Auburger G, et al. (2010) Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet*, 42:420–425. doi:10.1038/ng.563
- [9] Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. (2008) Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet*, 40:1472–1477.doi:10.1038/ng.240
- [10] Akiyama K, Narita A, Nakaoka H, Cui T, Takahashi T, Yasuno K, et al. (2010) Genome-wide association study to identify genetic variants present in Japanese patients harboring intracranial aneurysms. *J Hum Genet*, 55:656–661. doi:10.1038/jhg.2010.82
- [11] Yasuno K, Bakircioğlu M, Low SK, Bilgüvar K, Gaál E, Ruigrok YM, et al. (2011) Common variant near the endothelin receptor type A (EDNRA) gene is associated with intracranial aneurysm risk. *ProcNatAcadSci USA*, 108:19707–19712.doi: 10.1073/pnas.1117137108
- [12] Low SK, Takahashi A, Cha PC, Zembutsu H, Kamatani N, Kubo M, et al. (2012) Genome-wide association study for intracranial aneurysm in the Japanese population identifies three candidate susceptible loci and a functional genetic variant at EDNRA. *Hum Mol Genet*, 21:2102–2110.doi: 10.1093/hmg/ddc020
- [13] Foroud T, Koller DL, Lai D, Sauerbeck L, Anderson C, Ko N, et al. (2012) FIA Study Investigators. Genome-wide association study of intracranial aneurysms confirms role of Anril and SOX17 in disease risk. *Stroke*, 43:2846–2852.doi: 10.1161/STROKEAHA.112.656397
- [14] Yan, J., Hitomi, T., Takenaka, K., Kato, M., Kobayashi, H., Okuda, H., ...& Koizumi, A. (2015). Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*, 46(3), 620-626. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007286
- [15] Yamada S, Utsunomiya M, Inoue K, Nozaki K, Inoue S, Takenaka K, et al. (2004) Genome-wide scan for Japanese familial intracranial aneurysms: linkage to several chromosomal regions. *Circulation*, 110:3727–3733.doi: 10.1161/01.CIR.0000143077.23367.18

- [16] GUO, S; et al. (2014) Assays to Examine Endothelial Cell Migration, Tube Formation, and Gene Expression Profiles. *Cerebral Angiogenesis : Methods and Protocols*. New York, NY, 393. ISBN: 978-1-4939-0320-7.
- [17] Hitomi T, Habu T, Kobayashi H, Okuda H, Harada KH, Osafune K, et al. (2013) Downregulation of Securin by the variant RNF213 R4810K (rs112735431, G>A) reduces angiogenic activity of induced pluripotent stem cell-derived vascular endothelial cells from moyamoya patients. *BiochemBiophys Res Commun*, 438:13–19. doi:10.1016/j.bbrc.2013.07.004
- [18] Skol AD, Scott LJ, Abecasis GR, Boehnke M. (2006) Joint analysis is more efficient than replication-based analysis for two-stage genome-wide association studies. *Nat Genet.*;38:209–213. doi:10.1038/ng1706
- [19] Hussain I, Duffis EJ, Gandhi CD, Prestigiacomo CJ. (2013) Genome-wide association studies of intracranial aneurysms: an update. *Stroke*, 44:2670–2675. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001753
- [20] Alg VS, Sofat R, Houlden H, Werring DJ. (2013) Genetic risk factors for intracranial aneurysms: a meta-analysis in more than 116,000 individuals. *Neurology*, 80:2154–2165. doi:10.1212/WNL.0b013e318295d751
- [21] Zhang J, Clatterbuck RE. (2008) Molecular genetics of human intracranial aneurysms. *Int J Stroke*, 3:272–287. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2008.00224.x
- [22] de Wit MC, Kros JM, Halley DJ, de Coo IF, Verdijk R, Jacobs BC, et al. (2009) Filamin A mutation, a common cause for periventricular heterotopia, aneurysms and cardiac defects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 80:426–428. doi:10.1136/jnnp.2008.149419
- [23] Kwon M, Lee SJ, Wang Y, Rybak Y, Luna A, Reddy S, et al. (2014) Filamin A interacting protein 1-like inhibits WNT signaling and MMP expression to suppress cancer cell invasion and metastasis. *Int J Cancer*, 135:48–60. DOI: 10.1002/ijc.28662
- [24] Yang, S., Wang, T., You, C., Liu, W., Zhao, K., Sun, H., ...& Zhang, H. (2013). Association of polymorphisms in the elastin gene with sporadic ruptured intracranial aneurysms and unruptured intracranial aneurysms in Chinese patients. *International Journal of Neuroscience*, 123(7), 454-458. DOI:10.3109/00207454.2013.763803
- [25] Boris Kirschek, Ituro Inoue. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet* (2006) 51:587–594. doi:10.1007/s10038-006-0407-4
- [26] Juvela S (2002) Natural history of unruptured intracranial aneurysms: risks for aneurysm formation, growth, and rupture. *Acta Neurochir Suppl* 82:27–30. ISBN:3-211-83751-5
- [27] Wiebers, D. O., & International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. (2003). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *The Lancet*, 362(9378), 103-110. doi:10.1016/S0140-6736(03)13860-3
- [28] Ingebrigtsen T, Morgan MK, Faulder K, Ingebrigtsen L, Sparr T, Schirmer H (2004) Bifurcation geometry and the presence of cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg* 101:108–113. DOI: 10.3171/jns.2004.101.1.0108
- [29] Stehens WE (1989) Etiology of intracranial berry aneurysms. *J Neurosurg* 70:823–831. DOI: 10.3171/jns.1989.70.6.0823
- [30] Finlay HM, Whittaker P, Canham PB (1998) Collagen organization in the branching region of human brain arteries. *Stroke* 29:1595–1601. doi: 10.1161/01.STR.29.8.1595
- [31] Fujimoto K (1996) ‘Medial defects’ in the prenatal human cerebral arteries: an electron microscopic study. *Stroke* 27:706–708. doi: 10.1161/01.STR.27.4.706
- [32] Crompton MR (1966) The pathogenesis of cerebral aneurysms. *Brain* 89:797–814. doi:10.1093/brain/89.4.797
- [33] Chyatte D, Reilly J, Tilson MD (1990) Morphometric analysis of reticular and elastin fibers in the cerebral arteries of patients with intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 26:939–943. ISSN: 0148-396X
- [34] Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J (1998) Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke* 29:251–256. doi: 10.1161/01.STR.29.1.251
- [35] Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R (1992) The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733–736. DOI: 10.1056/NEJM199203123261103
- [36] Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, van Duyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijndicks EF, van Gijn J (1995) Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311:288–289. doi:10.1136/bmj.311.7000.288
- [37] Wang PS, Longstreth WT Jr, Koepsell TD (1995) Subarachnoid hemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Arch Neurol* 52:202–204. doi:10.1001/archneur.1995.00540260108026.
- [38] De Braekeleer M, Perusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J (1996) A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 60(Pt. 2):99–104. DOI: 10.1111/j.1469-1809.1996.tb01181.x
- [39] Ronkainen A, Hernesniemi J, Puranen M, Niemitukia L, Vanninen R, Ryyanen M, Kuivaniemi H, Tromp G (1997) Familial intracranial aneurysms. *Lancet* 349:380–384. doi:10.1016/S0140-6736(97)80009-8
- [40] Nakagawa T, Hashi K (1994) The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *J Neurosurg* 80:217–223. DOI: 10.3171/jns.1994.80.2.0217
- [41] Kojima M, Nagasawa S, Lee YE, Takeichi Y, Tsuda E, Mabuchi N (1998) Asymptomatic familial cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 43:776–781. DOI: 10.1097/00006123-199810000-00026
- [42] Ujiie H, Sato K, Onda H, Oikawa A, Kagawa M, Takakura K, Kobayashi N (1993) Clinical analysis of incidentally discovered unruptured aneurysms. *Stroke* 24:1850–1856. doi: 10.1161/01.STR.24.12.1850
- [43] Yamaki T, Tanabe S, Takamura Y, Yamamura A, Ochi S, Nakagawa T, Hashi K (1994) Cerebellar infarcts that require differentiation from tumors: diagnosis with MRI. *No ShinkeiGeka* 22:349–352. ISSN:03012603
- [44] Iwamoto H, Kiyohara Y, Fujishima M, Kato I, Nakayama K, Sueishi K, Tsuneyoshi M (1999) Prevalence of intracranial saccular aneurysms in a Japanese community based on a consecutive autopsy series during a 30-year observation period. The Hisayama Study. *Stroke* 30:1390–1395. doi: 10.1161/01.STR.30.7.1390

- [45] Wardlaw JM, White PM (2000) The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain* 123(Pt. 2):205–221. doi:10.1093/brain/123.2.205
- [46] White PM, Wardlaw J (2003) Unruptured intracranial aneurysms: prospective data have arrived. *Lancet* 362:90–91. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13891-3
- [47] Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T (2005) Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg* 102:601–606. DOI:10.3171/jns.2005.102.4.0601
- [48] Cohen JC, Kiss RS, Pertsemlidis A, Marcel YL, McPherson R, Hobbs HH (2004) Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science* 305:869–872. DOI: 10.1126/science.1099870
- [49] Onda H, Kasuya H, Yoneyama T, Takakura K, Hori T, Takeda J, Nakajima T, Inoue I (2001) Genomewide-linkage and haplotype-association studies map intracranial aneurysm to chromosome 7q11. *Am J Hum Genet* 69:804–819. doi:10.1086/323614
- [50] Olson JM, Vongpunsawad S, Kuivaniemi H, Ronkainen A, Hernesniemi J, Ryyanen M, Kim LL, Tromp G (2002) Search for intracranial aneurysm susceptibility gene(s) using Finnish families. *BMC Med Genet* 3:7. DOI: 10.1186/1471-2350-3-7
- [51] Farnham JM, Camp NJ, Neuhausen SL, Tsuruda J, Parker D, MacDonald J, Cannon-Albright LA (2004) Confirmation of chromosome 7q11 locus for predisposition to intracranial aneurysm. *Hum Genet* 114:250–255. DOI: 10.1007/s00439-003-1044-z
- [52] Nahed BV, Seker A, Guclu B, Ozturk AK, Finberg K, Hawkins AA, DiLuna ML, State M, Lifton RP, Gunel M (2005) Mapping a Mendelian form of intracranial aneurysm to 1p34.3-p36.13. *Am J Hum Genet* 76:172–179. doi:10.1086/426953
- [53] Broderick JP, Sauerbeck LR, Foroud T, Huston J 3rd, Pankratz N, Meissner I, Brown RD Jr (2005) The Familial Intracranial Aneurysm (FIA) study protocol. *BMC Med Genet* 6:17. DOI: 10.1186/1471-2350-6-17
- [54] Khurana VG, Sohni YR, Mangrum WI, McClelland RL, O’Kane DJ, Meyer FB, Meissner I (2003) Endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism: a putative genetic marker differentiating small versus large ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 34:2555–2559. doi: 10.1161/01.STR.0000096994.53810.59
- [55] Khurana VG, Meissner I, Meyer FB (2004) Update on genetic evidence for rupture-prone compared with rupture-resistant intracranial saccular aneurysms. *Neurosurg Focus* 17:E7. ISSN:10920684
- [56] Khurana VG, Meissner I, Sohni YR, Bamlet WR, McClelland RL, Cunningham JM, Meyer FB (2005) The presence of tandem endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms identifying brain aneurysms more prone to rupture. *J Neurosurg* 102:526–531. DOI: 10.3171/jns.2005.102.3.0526
- [57] Akagawa H, Kasuya H, Onda H, Yoneyama T, Sasahara A, Kim CJ, Lee JC, Yang TK, Hori T, Inoue I (2005) Influence of endothelial nitric oxide synthase T-786C single nucleotide polymorphism on aneurysm size. *J Neurosurg* 102:68–71. DOI: 10.3171/jns.2005.102.1.0068
- [58] Chyatte D, Bruno G, Desai S, Todor DR (1999) Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 45:1137–1146; discussion 1146–1147
- [59] Takagi Y, Ishikawa M, Nozaki K, Yoshimura S, Hashimoto N (2002) Increased expression of phosphorylated c-Jun amino-terminal kinase and phosphorylated c-Jun in human cerebral aneurysms: role of the c-Jun amino-terminal kinase/c-Jun pathway in apoptosis of vascular walls. *Neurosurgery* 51:997–1002; discussion 1002–1004. DOI: 10.1227/01.NEU.0000027766.04146.C4
- [60] Harrod CG, Batjer HH, Bendok BR (2006) Deficiencies in estrogen-mediated regulation of cerebrovascular homeostasis may contribute to an increased risk of cerebral aneurysm pathogenesis and rupture in menopausal and postmenopausal women. *MedHypotheses* 66(4):736–756. doi:10.1016/j.mehy.2005.09.051

С. К. Акшулаков¹, Е. Ж. Медетов¹, Б. Д. Джамантаева¹, Е. Т. Махамбетов¹,
Е. В. Жолдыбаева², А. М. Айткулова², Н. Т. Алдиярова¹, Т. Т. Керимбаев¹

¹АО «Национальный центр нейрохирургии», Астана, Казахстан,

²РГП «Национальный центр биотехнологии» КН МОН РК, Астана, Казахстан

ГЕНЕТИКА РАЗВИТИЯ ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Аннотация. Разрывы интракраниальных аневризм (ИА) являются основной причиной субарахноидальных кровоизлияний (САК), которые приводят к тяжелой инвалидизации и смертности. Основным методом профилактики первичных и повторных разрывов аневризм является хирургическое выключение аневризм из кровотока путем микрохирургического клипирования либо эндоваскулярной эмболизации аневризм. Этиология образования ИА мало изучена. Некоторые исследования указывают на определенную роль генетических факторов. Данные полногеномных исследований ассоциаций на основе восприимчивости локусов свидетельствуют о том, что некоторые локусы могут содержать один или более предрасполагающих генов. Определение генов-кандидатов может привести к пониманию механизма формирования и разрыва интракраниальных аневризм, и возможно, к развитию альтернативных методов лечения. В статье изложены современные представления о генетических факторах развития интракраниальных аневризм.

Ключевые слова: интракраниальные аневризмы; субарахноидальное кровоизлияние; инсульт; полногеномный анализ; ген-кандидат.

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES OF BIOLOGICAL AND MEDICAL

ISSN 2224-5308

Volume 5, Number 317 (2016), 174 – 181

V. N. Permitina¹, A. B. Baibulov²

¹Institute of Botany and Phytointroduction of CS MES, Almaty, Kazakhstan,

²Centre for Remote Sensing and GIS “Terra” JSC, Almaty, Kazakhstan.

E-mail: v.permitina@mail.ru, baibulov@gis-terra.kz

**SOIL DIVERSITY IN FOREST-STEPPE ECOSYSTEMS
OF NORTHERN KAZAKHSTAN**

Abstract. This paper presents the results of complex studies of ecosystems in forest-steppe zone of Northern Kazakhstan. It describes the main types of terrestrial ecosystems, united by a relief type (alluvial plain) and grouped according to the type of water regime (automorphic, semihydromorphic and hydromorphic type). It presents the features of formation of separate ecosystem components: vegetation, species composition of communities, soil and soil cover. On the example of steppe plain region with splitting forests and meadow the variety of soils of forest-steppe ecosystems depending on soil formation conditions were identified. Automorphic ecosystems with the steppe vegetation type have typical zonal type of soil – chernozems, semihydromorphic ecosystems with the formation of steppe meadows and splitting forests have meadow-chernozem soils and meadow-steppe solonetz, gray forest soils and forests solods. Hydromorphic ecosystems are distinguished by the development of hydrophytic-grass vegetation on the meadow-marsh and marsh soils. A brief morphogenetic description of zonal and intrazonal soil types for identified ecosystems, occupying various positions in the landscapes and differ by genera and species features is given.

Keywords: forest-steppe, landscape, relief, ecosystems, vegetation, soil, soil formation processes.

УДК 631.4:574.4

В. Н. Пермитина¹, А. Б. Байбулов²

¹РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК, Алматы, Казахстан,

²ТОО Центр дистанционного зондирования и ГИС «Терра», Алматы, Казахстан

**РАЗНООБРАЗИЕ ПОЧВ В ЛЕСОСТЕПНЫХ ЭКОСИСТЕМАХ
СЕВЕРНОГО КАЗАХСТАНА**

Аннотация. В работе представлены результаты комплексных исследований экосистем лесостепной зоны северного Казахстана. Описаны основные типы наземных экосистем, объединенных по типу рельефа (аллювиальная равнина) и сгруппированных по типу водного режима (автоморфный, полугидроморфный и гидроморфный тип). Показаны особенности формирования отдельных компонентов экосистем: растительности, видового состава сообществ, почв, почвенного покрова. На примере колкового лугово-степного равнинного района выявлено разнообразие почв лесостепных экосистем в зависимости от условий и факторов почвообразования. Для автоморфных экосистем со степным типом растительности характерен зональный тип почв – черноземы, для полугидроморфных экосистем с формированием остепненных лугов и колковых лесов типичны лугово-черноземные почвы и солонцы лугово-степные, серые лесные почвы и солоды лесные. Гидроморфные экосистемы отличаются развитием гидрофитно-злаковой растительности на лугово-болотных и болотных почвах. Приведена краткая морфогенетическая характеристика зональных и интразональных типов почв выделенных экосистем, занимающих различные позиции в ландшафтах и отличающихся по родовым и видовым признакам.

Ключевые слова: лесостепь, ландшафт, рельеф, экосистемы, растительность, почвы, процессы почвообразования.

Введение. Занимая переходное положение между лесостепной и степной зонами, лесостепь характеризуется своеобразием экосистем и значительным разнообразием почв.

Для лесостепной зоны свойственно определенное сочетание природных экосистем, занимающих различные позиции в ландшафтах, которые возможно сгруппировать по отношению к режиму увлажнения на категории: автоморфные, полугидроморфные и гидроморфные. На возвышенных, хорошо дренированных участках выделяются автоморфные экосистемы, образование которых связано только с атмосферным увлажнением, зависящим от климатических условий. В понижениях различного генезиса складываются условия для формирования полугидроморфных и гидроморфных экосистем, находящихся под влиянием атмосферного и грунтового увлажнения.

Для автоморфных экосистем со степным типом растительности характерен зональный тип почв – черноземы, для полугидроморфных экосистем с формированием остепненных лугов и колковых лесов типичны лугово-черноземные почвы и солонцы лугово-степные, серые лесные почвы и солоды лесные. Наряду с доминирующими степными и лесными природными комплексами получили распространение гидроморфные комплексы: луговые и болотные, отличающиеся развитием гидрофитно-злаковой растительности на лугово-болотных и болотных почвах.

В числе ведущих факторов почвообразования наряду с климатическими факторами, важную роль играет особенность почвообразующих и подстилающих пород, поверхностные и подземные воды, равнинность рельефа и специфика биотических компонентов. Взаимодействуя, данные факторы определяют на рассматриваемой территории ее ландшафтный облик, своеобразие наземных природных экосистем и разнообразие почв.

Изучение почв лесостепных экосистем основано на необходимом условии рационального природопользования, которое базируется на учете биосферных функций всех экосистем и важности сохранения биологического и ландшафтного разнообразия, как основы экологической стабильности и устойчивого развития.

Методы исследования. Методология проведения работ включала традиционные методы изучения растительного и почвенного покрова [1, 2], определяемых условиями среды. Названия видов растений в тексте приводятся по С. К. Черепанову [3]. Факторы, характеризующие экологические условия (ранг геоморфологии, тип водного режима, тип растительности и тип почв), были использованы для выделения типов, групп и классов экосистем.

Методологической основой выполненных исследований послужили ландшафтные [4] и почвенные карты с определением классификационных единиц на уровне типов, подтипов, видов и разновидностей почв.

Для изучения процессов почвообразования, обуславливающих разнообразие почв в лесостепных экосистемах, закладывались разрезы на фоновых участках с однородным растительным покровом. Во вскрытых разрезах проводилось морфологическое описание профиля и отбор образцов из выделенных генетических горизонтов. Определение содержания химических элементов в почвенных образцах выполнялось по общепринятым методикам [5]. Таксономическое определение типов, подтипов, видов и разновидностей почв производилось на основе морфологических признаков и физико-химической характеристики в соответствии с принятой классификацией [6].

Результаты исследования. Район исследования принадлежит к Казахстанской провинции черноземов обыкновенных, занимающей южную окраину Западносибирской низменности, которая сложена древнеаллювиальными глинистыми отложениями, перекрывающими более древние морские, нередко засоленные отложения [7].

Для лесостепной зоны, представленной на севере Казахстана, характерно чередование березовых и осиново-березовых лесов на серых лесных почвах с безлесными участками, которые в северной части зоны заняты злаково-разнотравными и разнотравно-злаковыми луговыми степями на черноземах выщелоченных. В южной части лесостепной зоны преобладает колочная лесостепь. Здесь осиново-березовые и березовые колковые леса формируются на солодах лесных. Они чередуются с разнотравно-злаковыми степями, развивающимися на черноземах обыкновенных [8, 9].

Поверхность представляет слабо дренированную аллювиальную равнину с характерным западным мезорельефом, представляющим чередование плоских или слабо всхолмленных поверхностей с небольшими понижениями, более мелкими западинами и более крупными падьями с плоским дном. Равнина сложена древнеаллювиальными отложениями, перекрывающими более

древние морские, нередко засоленные отложения. Грунтовые воды сильно минерализованные, залегают на глубине 4–6 м от поверхности.

Основой выделения экосистем как территориальных единиц служит ландшафтная структура исследуемой территории. Взаимосвязь в системе почва-растительность определяет выделение наземных экосистем с типом зональных почв. Типизация экосистем осуществлялась на основе следующих принципов: экосистемы объединяются в тип экосистем по принадлежности их к одной растительной ассоциации.

Под экосистемами понимаются природно-территориальные комплексы (ПТК), состоящие из двух основных частей: абиотической среды и живых организмов – биоты, в которых совершается внешний и внутренний круговорот вещества и энергии [10, 11]. Экосистемы обладают определенным уровнем взаимосвязей биотических компонентов и среды с особым режимом функционирования.

При выделении экосистем использовался комплексный, системный подход, позволяющий установить существующие взаимосвязи между компонентами внутри единой экосистемы (вертикальные взаимосвязи) и между соседствующими экосистемами (горизонтальные взаимосвязи) [12–15]. Для этого использовались наиболее физиономические признаки: формы рельефа и растительные сообщества [16]. Они являются основными, информативными компонентами экосистем и их индикаторами. Классификация экосистем проведена для экосистем локального уровня с выделением наземных природных экосистем.

Наземные экосистемы отражают основные закономерности распределения биоты в зависимости от геолого-геоморфологических, климатических, почвенных и других экологических условий (состав поверхностных отложений, степень их дренированности, водообеспеченности и пр.). В пределах района исследований наземные природные экосистемы отличаются определенным уровнем разнообразия типов экосистем, разделяющихся по формам мезо- и микрорельефа. Распределение экосистем подчинено широтно-зональным закономерностям, свойственным аллювиальным равнинам и определяющим условия жизнедеятельности биоты.

Обследованная территория представлена 9 типами наземных природных экосистем. В пределах автоморфной категории выделен 1 зональный класс экосистем: злаковых и разнотравно-злаковых степей на черноземах обыкновенных. В пределах полугидроморфной категории выделено 4 интразональных класса экосистем:

- разнотравно-злаковых остепненных лугов на лугово-черноземных почвах;
- галофитно-злаковых остепненных лугов на солонцах лугово-степных;
- колковых лесов с кустарниками на серых лесных почвах;
- колковых лесов на солодах лесных.

В пределах гидроморфной категории выделено 4 интразональных класса экосистем:

- злаковых лугов на луговых незасоленных почвах;
- галофитно-злаковых лугов на луговых засоленных почвах;
- гидрофитно-злаковых болот на лугово-болотных почвах;
- мохово-гидрофитно-злаково-осковых болот на болотных почвах.

Растительность равнинных территорий представлена типчаково-полынными сообществами, формирующимися в комплексе с ковыльно-типчаковыми сообществами при участии лугового разнотравья. Плоскодонные замкнутые западины заняты березово-осиновыми колками. Более плоские и широкие понижения покрыты лугово-степной растительностью. Ближе к центру понижений развиваются ивняковые заросли с формированием лугового и лугово-болотного травянистого покрова.

Разнообразие почв обусловлено особенностью биоклиматических факторов с формированием зонального типа почв как генетической и крупной почвенно-геоморфологической единицы [17].

Природной подзоне колковых степей свойственно определенное сочетание зональных и интразональных почв. На возвышенных, хорошо дренированных участках формируются автоморфные зональные почвы. В понижениях складываются условия для формирования интразональных почв, находящихся под влиянием дополнительного поверхностного и грунтового увлажнения. Зональные и интразональные почвы занимают различные позиции в ландшафтах и находятся в геохимическом сопряжении.

Почвенный покров составляют комплексы черноземов обыкновенных нормальных и солонцеватых с солонцами степными. Под осиново-березовыми колками развиваются солоды лесные, под ивняковыми зарослями со злаково-осоковой травянистой растительностью – осолоделые и заболоченные почвы. Периферию колков занимают луговые почвы. Между колками в наиболее плоских понижениях с неглубоким залеганием грунтовых вод (до 4–5 м) развиваются лугово-черноземные почвы. В комплексе с ними встречаются солонцы лугово-степные. Для почв лесостепи характерно высокое содержание гумуса, замедленная минерализация опада, прочная структура гумусового горизонта.

Обсуждение результатов. В пределах исследованной территории выделены наземные природные экосистемы, характеризующиеся преобладанием равнинного рельефа, который является основным элементом ландшафта и экосистем. В связи с этим проведено объединение экосистем по рельефу.

В зависимости от характера водного режима экосистемы сгруппированы в 3 крупные категории: автоморфные (климатогенные), полугидроморфные и гидроморфные. В автоморфных экосистемах водное питание растительности осуществляется за счет вод атмосферных осадков (грунтовые воды расположены глубже 5–6 м). В полугидроморфных экосистемах дополняется питание от грунтовых вод, залегающих на глубине 3–5 м. Гидроморфные экосистемы формируются при уровне грунтовой воды 1–3 м.

НАЗЕМНЫЕ ПРИРОДНЫЕ ЭКОСИСТЕМЫ. Автоморфные экосистемы. Экосистемы злаковых и разнотравно-злаковых степей на черноземах обыкновенных. Экосистемы настоящих степей представлены по межколковым равнинным массивам. Для растительного покрова характерно доминирование дерновинных злаков – красный ковыль (*Stipa zalesskii*), ковыль-тырса (*Stipa capillata*), типчак (*Festuca valesica*), реже ковылок (*Stipa lessingiana*) и высокое разнообразие разнотравья. Естественными растительными сообществами являются богаторазнотравно-красноковыльные (*Stipa zalesskii*, *Festuca valesiaca*, *Artemisia sericea*, *Phlomis tuberosa*, *Salvia stepposa* Shost., *Lathyrus odoratus*) и морковниково-красноковыльные (*Stipa zalesskii*, *Silaua besseri*) сообщества формирующиеся на черноземах обыкновенных нормальных среднегумусных.

Экосистемы сухих степей приурочены к возвышенным участкам равнин с преобладанием дерновинно-злаковых, типчаковых, ковыльно-типчаковых (*Festuca valesica*, *Stipa lessingiana*, *S. sareptana*) сообществ с ксерофитными кустарниками (карагана, таволга) и разнотравьем. К приподнятым понижениям рельефа приурочены дерновиннозлаковые с солонечником сообщества (*Festuca valesiaca*, *Galatella tatarica*) на черноземах обыкновенных солонцеватых среднегумусных.

По вершинам мелкосопочников и выходам коренных пород формируются петрофитные степи на черноземах обыкновенных малоразвитых. В составе растительных сообществ преобладает типчак и петрофитное разнотравье (*Festuca valesiaca*, *Stipa zalesskii*, *S. lessingiana*, *Sedum hybridum*, *S. telefium*, *Dianthus acicularis*, *Veronica incana*).

Черноземы обыкновенные залегают однородными массивами или образуют комплексы с солонцами. Они формируются на четвертичных суглинках или глинах, характеризуются мощным (60–80 см) гумусовым горизонтом с высоким содержанием в нем гумуса (7–9%). Углекислота карбонатов в количестве 4–5% присутствует в средней части профиля. Реакция почвенного раствора нейтральная (pH=7,0) и слабощелочная (pH=7,2–7,5) с увеличением щелочности в нижней части профиля. Черноземы солонцеватые отличаются меньшим количеством гумуса, содержат до 15% обменного натрия от суммы поглощенных оснований в солонцеватом горизонте. Почвы не засолены, по гранулометрическому составу преобладают суглинистые разновидности. Черноземы обыкновенные малоразвитые имеют укороченный профиль, обогащенный щебнем, характеризуются значительным содержанием гумуса в верхнем горизонте (6–9%), слабокислой (pH=6,5–6,7) реакцией почвенного раствора, наличием каменистой фракции в гранулометрическом составе.

Полугидроморфные экосистемы. Экосистемы разнотравно-злаковых и галофитно-злаковых остепненных лугов на лугово-черноземных почвах и солонцах. Экосистемы наиболее возвышенных участков понижений, верхних озерных террас с преобладанием остепненных разнотравно-злаковых (*Stipa zalesskii*, *Poa angustifolia*, *Bromopsis inermis*, *Filipendula hexapetala*, *Sanguisorba officinalis*) лугов на лугово-черноземных обыкновенных почвах.

Экосистемы приподнятых понижений с преобладанием галофитно-злаковых (*Festuca valesiaca*, *Psathyrostachys juncea*, *Agropiron ramosum*, *Stipa capillata*, *Phragmites australis*, *Artemisia nitrosa*, *Limonium gmelinii*, *Plantago urvillei*) лугов формируются на лугово-черноземных солонцеватых почвах и солонцах лугово-степных.

Лугово-черноземные почвы, формирующиеся в условиях дополнительного поверхностного увлажнения, занимают межколковые пониженные пространства. Они встречаются небольшими участками среди черноземов, образуя с ними сочетания. Почвообразующими породами служат суглинки и глины. Почвы характеризуются гумусовым горизонтом мощностью до 50–70 см, выделением карбонатов на глубине ниже 60 см, признаками оглеения в нижней части гумусового горизонта. Содержание гумуса в гумусовом горизонте достигает 9–12%. Верхние горизонты содержат до 2% углекислоты карбонатов, в иллювиальном горизонте значение увеличивается до 4,8%. Реакция почвенного раствора слабощелочная при $pH=7,2-7,8$ с увеличением щелочности в нижнем горизонте. Лугово-черноземные почвы отличаются наличием до 5–9% обменного натрия в иллювиальном горизонте. Почвы не засолены, по гранулометрическому составу преобладают тяжелосуглинистые разновидности.

Солонцы лугово-степные приурочены к плоским понижениям рельефа, образуют комплексы с лугово-черноземными солонцеватыми почвами. Почвообразующими породами служат засоленные глины или тяжелые суглинки. Профиль ясно дифференцирован на генетические горизонты, содержание гумуса в гумусовом горизонте достигает 6–7%. Количество поглощенного натрия не превышает 20% от суммы поглощенных оснований. В подсолонцовом горизонте количество карбонатов составляет 3–5%. Солонцы засолены с глубины залегания иллювиального горизонта, тип засоления хлоридно-сульфатный. По гранулометрическому составу преобладают суглинистые разновидности.

Экосистемы колковых лесов на серых лесных почвах и солодах лесных. Экосистемы широких западин с преобладанием березовых (*Betula pendula*, *B. pubescens*) и осиново-березовых (*Populus tremula*, *Betula pendula*, *B. pubescens*) лесов на серых лесных почвах и солодах лесных.

Растительность колков располагается кольцеобразно. В глубоких западинах имеются три полосы: в центре располагается небольшое болото, на пологих склонах выражена полоса осинника или березняка с высокотравьем, по краю – со злаковым или разнотравно-злаковым покровом. В плоских западинах формируется две полосы. Для колков характерен подлесок из ивы (*Salix triandra*, *S. caprea*, *S. rosmarinifolia*), шиповника (*Rosa acicularis*, *R. pimpinellifolia*), спиреи (*Spiraea crenata*, *S. hypericifolia*), вишни степной (*Cerasus fruticosa*). В травяном ярусе присутствуют злаки (*Elytrigia repens*, *Festuca pratensis*, *Calamagrostis epigeios*, *Brachypodium pinnatum*), из разнотравья получили распространение *Artemisia latifolia*, *A. pontica*, *Salvia stepposa*, *Plantago urvillei*, *Achillea millefolium*, *Fragaria viridis*, *Rubus saxatilis*.

Серые лесные почвы занимают окраину колков, отличаются наличием лесной подстилки темно-бурого цвета мощностью до 5–10 см, под которой обособляется оторфованный горизонт с обилием корней растений. Глубже залегает плотный иллювиальный горизонт комковато-зернистой структуры с глянцевитостью на поверхности структурных отдельностей. Выделения ржавых пятен отмечается по всему профилю в виде мелких пятен и точек. Содержание гумуса в гумусовом горизонте составляет 3,5–4%, снижается с глубиной до 2%. Содержание углекислоты карбонатов достигает 2,0–6,0%. Реакция почвенного раствора слабощелочная при $pH=7,2-7,8$. Почвы не засолены, по гранулометрическому составу преобладают тяжелосуглинистые и глинистые разновидности.

Солоды лесные развиваются в условиях промывного режима. Они имеют резко дифференцированный на генетические горизонты профиль, белесоватый осолоделый горизонт слоеваточешуйчатой структуры, плотный иллювиальный горизонт, отличаются глубоким вскипанием. Содержание гумуса в верхнем горизонте в пределах 5–8% с резким падением в осолоделом горизонте. Реакция почвенного раствора кислая при $pH=5,7-6,2$. Почвы не засолены, по гранулометрическому составу преобладают суглинистые разновидности.

Гидроморфные экосистемы. **Экосистемы злаковых и галофитно-злаковых лугов на луговых почвах.** Экосистемы широких понижений с преобладанием злаково-разнотравных (*Elytrigia repens*, *Bromopsis inermis*, *Calamagrostis epigeios*, *Filipendula ulmaria*, *Geranium pratense*, *Veronica*

longifolia, *Anemone silvestris*, *Achillea millefolium*, *Plantago urvillei*) и галофитных разнотравно-бескильницевых (*Puccinellia hauptiana*, *Juncus gerardii*, *Halimione verrucifera*, *Salicornia europaea*) лугов на луговых обыкновенных и луговых засоленных почвах.

Луговые обыкновенные (незасоленные) почвы приурочены к широким межколковым понижениям. Почвы имеют и темноокрашенный гумусовый горизонт комковатой структуры мощностью до 70 см. В верхней части выделяется дерновинный горизонт. Гумусовый горизонт имеет темно-серую или серовато-черную окраску, которая в нижней его части приобретает буроватый оттенок. Выделения карбонатов отмечаются ниже гумусового горизонта. Содержание гумуса в гумусовом горизонте достигает 5,5–7,8%. Содержание углекислоты карбонатов изменяется от 0,9 до 6,6%. Реакция почвенного раствора слабощелочная при pH=7,6–7,9. Луговые засоленные почвы занимают низкие террасы озер, формируются в условиях близких (1–2 м) минерализованных грунтовых водах, отличаются невысоким содержанием гумуса и равномерным распределением его по профилю, высоким содержанием поглощенного натрия и легкорастворимых солей (свыше 1%), тип засоления смешанный: сульфатно-хлоридный и хлоридно-сульфатный. По гранулометрическому составу преобладают тяжелосуглинистые и глинистые разновидности.

Экосистемы болот на лугово-болотных и болотных почвах. Экосистемы западин с преобладанием гидрофитных длиннокорневищных трав и разнотравья (*Phragmites australis*, *Typha angustifolia*, *Carex omsciana*, *C. caespitosa*, *Eleocharis acicularis*, *Stachys palustris*, *Butomus umbellatus*) с ивовой (*Salix pentandra*) и участием мхов на лугово-болотных и болотных почвах.

В условиях избыточного увлажнения с близкими грунтовыми водами (0,5–1,5 м) развиваются лугово-болотные почвы, занимающие выположенные склоны западин центральной части колков. Среди лугово-болотных почв выделяются лугово-болотные незасоленные, лугово-болотные солончаковые и лугово-болотные осолоделые почвы. Профиль отличается наличием маломощного оторфованного горизонта, в нижней части которого наблюдаются признаки разложения торфа с присутствием небольшого количества мелкозема. Под ним залегает горизонт буровато-серого цвета с сизовато-белесыми глеевыми пятнами и выраженной мелкозернистой структурой. Выделение карбонатов обнаруживается в почвообразующей породе. Содержание гумуса в верхнем горизонте достигает 4,0–5,0%, снижается с глубиной до 0,7%. Углекислота карбонатов обнаруживается во втором метре (5%). Реакция почвенного раствора кислая (pH=5,1–5,4) и слабокислая (pH=6,3–6,5). По гранулометрическому составу преобладают суглинистые разновидности.

Болотные почвы занимают центральную часть колков, формируются при процессах поверхностного заболачивания. Среди болотных почв выделяются торфяно-болотные и иловато-болотные. Оторфованный горизонт черного цвета с белесыми пятнами, рыхлого сложения. Иллювиальный горизонт с признаками оглеения без выраженной структуры. Переходный к материнской породе горизонт отличается серовато-зеленым цветом с обилием ржавых пятен окиси железа. Содержание гумуса в верхнем горизонте достигает 12–13%, резко снижается с глубиной до 1,0–3,2%. Углекислота карбонатов обнаруживается в первом метре в количестве 4%. Реакция почвенного раствора слабокислая (pH=6,3–6,6) и слабощелочная (pH=7,4). Карбонаты обнаруживаются в почвообразующей породе. По гранулометрическому составу преобладают глинистые разновидности.

Выводы. Пространственное распределение основных типов почв и их разнообразие характеризуются общей закономерностью изменения условий почвообразования подзоны. Почвы, получившие распространение в лесостепных экосистемах, развиваются в подзоне умеренно влажной разнотравно-злаковой и колковой степи с преобладанием в почвенном покрове черноземов обыкновенных среднегумусных.

Условия почвообразования района исследований способствуют формированию почвенного разнообразия характерного для равнин южной части Западносибирской низменности с сочетанием автоморфного, полугидроморфного и гидроморфного режима увлажнения. В числе ведущих факторов почвообразования, наряду с климатическими факторами, важную роль сыграли группы геоморфологических, гидрологических и биотических факторов, в том числе – своеобразие подстилающих пород, поверхностных и подземных вод, равнинность рельефа и специфика биотических компонентов. Взаимодействуя, данные факторы определяют на рассматриваемой территории ее ландшафтный облик, особенности природно-территориальных комплексов и разно-

образии почв. Различия, формирующиеся в морфогенетических признаках и свойствах выделенных почв, связаны с преобладанием одного из основных процессов почвообразования: гумусово-аккумулятивный процесс, осолонцевание, осолодение или оглеение, что обуславливает изменение показателей мощности гумусового горизонта и содержания в нем гумуса, реакции почвенного раствора, наличие или отсутствие солей, особенности гранулометрического состава.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Полевая геоботаника. М.; Л.: Наука, 1959–1976. – Т. 1–5.
- [2] Почвенная съемка. Руководство по полевым исследованиям и картированию почв. – М.: АН СССР, 1959. – 346 с.
- [3] Черепанов С.К. Сосудистые растения России и сопредельных государств. – СПб., 1995. – 992 с.
- [4] Ландшафтная карта Казахской ССР. М 1:2 500 000. – 1979.
- [5] Аринушкина Е.В. Руководство по химическому анализу почв. – М.: МГУ, 1970. – 490 с.
- [6] Классификация и диагностика почв СССР. – М.: Колос, 1977. – 223 с.
- [7] Почвенно-географическое районирование СССР. – М.: АН СССР, 1962. – С. 422.
- [8] Пачикина Л. И., Рубинштейн М.И. Почвы Казахской ССР. Почвы Кокчетавской области. – Алма-Ата: Наука, 1960. – Вып. 2. – 136 с.
- [9] Федорин Ю. В. Почвы Казахской ССР. Почвы Северо-Казахстанской области. – Алма-Ата: Наука, 1960. – Вып. 1. – 174 с.
- [10] Tensley A. The Use and Abuse of Vegetational Concepts and Terms // Ecology, 1935. – Vol 16, N 3. – P. 284–307.
- [11] Сукачев В.Н. Биогеоценоз как выражение взаимодействия живой и неживой природы на поверхности Земли: соотношение понятий «биогеоценоз», «экосистема», «географический ландшафт» и «фация» // Основы лесной биогеоценологии. – М.: Наука, 1964. – С. 5–49.
- [12] Методические рекомендации по оценке и картографированию современного состояния экосистем МНР. – Улан-Батор, 1989. – 107 с.
- [13] Исаченко А.Г. Методы прикладных ландшафтных исследований. – Л.: Наука, 1980. – 224 с.
- [14] Огарь Н.П. Принципы выделения экосистем как территориальных единиц для картографирования и экологической оценки // Terra. – 2006. – № 1. – С. 139–145.
- [15] Экосистемы Монголии. – М.: Наука, 1995. – 220 с.
- [16] Глобально значимые водно-болотные угодья Казахстана (Алаколь-Сасыккольская система озер). – Астана, 2007. – Т. 3. – 271 с.
- [17] Прасолов Л.И. О единой номенклатуре и основах генетической классификации почв. – Почвоведение, 1937. – № 6. – С. 5–17.

REFERENCES

- [1] Poleyaya geobotanika. M.; L.: Nauka, 1959–1976. Vol. 1–5 (In Russian).
- [2] Pochvennaya syemka. Rukovodstvo po polevyim issledovaniyam i kartirovaniyu pochv. M.: AN SSSR, 1959. 346 p. (in Russian).
- [3] Cherepanov S.K. Sosudistyie rasteniya Rossii i sopredelnyih gosudarstv. SPb., 1995. 992 p. (Latin).
- [4] Landshaftnaya karta Kazahskoy SSR. M 1:2 500 000. 1979.
- [5] Arinushkina E.V. Rukovodstvo po himicheskomu analizu pochv. M.: MGU, 1970. 490 p. (In Russian).
- [6] Klassifikatsiya i diagnostika pochv SSSR. M.: Kolos, 1977. 223 p. (In Russian).
- [7] Pochvenno-geograficheskoe rayonirovanie SSSR. M.: AN SSSR, 1962. P. 422 (In Russian).
- [8] Pachikina L. I., Rubinshteyn M.I. Pochvyi Kazahskoy SSR. Pochvyi Kokchetavskoy oblasti. Alma-Ata: Nauka, 1960. Vyip. 2. 136 p. (In Russian).
- [9] Fedorin YU. V. Pochvyi Kazahskoy SSR. Pochvyi Severo-Kazahstanskoy oblasti. Alma-Ata: Nauka, 1960. Vyip. 1. 174 p. (In Russian).
- [10] Tensley A. The Use and Abuse of Vegetational Concepts and Terms // Ecology. 1935. Vol 16, N 3. P. 284–307 (In English).
- [11] Sukachev V.N. Biogeotsenoz kak vyirajenie vzaimodeystviya jivoy i nejjivoy prirody na poverhnosti Zemli: sootnoshenie ponyatiy «biogeotsenoz», «ekosistema», «geograficheskii landshaft» i «fatsiya» // Osnovy lesnoy biogeotsenologii. M.: Nauka, 1964. P. 5-49 (In Russian).
- [12] Metodicheskie rekomendatsii po otsenke i kartografirovaniyu sovremennogo sostoyaniya ekosistem MNR. Ulan-Bator, 1989. 107 p. (In Russian).
- [13] Isachenko A.G. Metody prikladnyih landshaftnyih issledovaniy. L.: Nauka, 1980. 224 p. (In Russian).
- [14] Ogar N.P. Printsipy vyideleniya ekosistem kak territorialnyih edinitis dlya kartografirovaniya i ekologicheskoy otsenki // Terra, 2006. N 1. P. 139-145 (In Russian).
- [15] Ekosistemyi Mongolii. M.: Nauka, 1995. 220 p. (In Russian).
- [16] Globalno znachimyye vodno-bolotnyie ugodya Kazahstana (Alakol-Sasyikkolskaya sistema ozer). Astana, 2007. Vol. 3. 271 p. (In Russian).
- [17] Prasolov L.I. O edinoy nomenklature i osnovah geneticheskoy klassifikatsii pochv. Pochvovedenie, 1937. N 6. P. 5-17 (In Russian).

В. Н. Пермитина¹, А. Б. Байбулов²

¹ҚР БҒМ ҒК «Ботаника және фитоинтродукция институты» РМК, Алматы, Қазақстан,

²ЖШС Қашықтықтан зондтау және ГАЗ орталығы «Терра», Алматы, Қазақстан

СОЛТҮСТІК ҚАЗАҚСТАННЫҢ ОРМАНДЫ ДАЛАСЫНДАҒЫ ЭКОЖҮЙЕЛЕРІ ТОПЫРАҚТАРЫНЫҢ АЛУАН ТҮРЛІЛІГІ

Аннотация. Мақалада Солтүстік Қазақстан орманды дала аймағы экожүйелерінің кешенді зерттеулерінің нәтижелері көрсетілген. Жер үсті экожүйелердің негізгі түрлері суреттелген, олар жер бедерінің түріне сәйкес біріктірілген (аллювиалды жазығы) және су режимінің түріне байланысты топтастырылған (автоморфты, гидроморфты және гидроморфты түрлер). Жекелеген экожүйе компоненттерін қалыптастыру ерекшеліктері көрсетілген: өсімдіктер, қауымдастықтардың түр құрамы, топырақ, топырақ жабындысы. Орман шоқтары бар шалғынды-далалы жазық ауданы мысалында топырақтың қалыптасу жағдайларына байланысты орманды дала экожүйелеріндегі топырақтардың алуан түрлілігі анықталды. Өсімдіктердің дала түрлері қалыптасқан автоморфты экожүйелеріне топырақтың аймақтық типтері тән – қара топырақ, орман шоқтары мен дала шалғындары бар жартылай гидроморфты экожүйелер үшін шалғынды қара топырақтар және шалғынды-дала сортаңдар тән, сұр орман және орман солоди топырақтар типтері. Гидроморфты экожүйелер шалғынды-батпақты және батпақты топырақтарда гидрофитті-шөптесін өсімдіктердің қалыптасуымен ерекшеленеді. Ландшафттардың әр түрлі жерлерінде оқшауланған және түр мен тек белгілерімен ерекшеленетін көрсетілген экожүйелердің аймақтық және интрозоналды топырақ түрлерінің қысқаша морфогенетикалық сипаттамасы келтірілген.

Түйін сөздер: орманды дала, ландшафт, мейірімділік, экожүйелер, өсімдік, топырақ, топырақтың қалыптасу процестері.

Сведения об авторах:

Пермитина Валерия Николаевна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, РГП «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК, 050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д», тел. 394–76–42, факс: (727)394–80–40. E-mail: v.permitina@mail.ru

Байбулов Айбек Бекежанович – кандидат биологических наук, директор Департамента науки и проектирования, ТОО Центр дистанционного зондирования и ГИС «Терра», 050010, г. Алматы, мкр. Кок-Тобе, ул. Жаббаева, 83, Тел. 272–62–10, факс: (727)291–78–87. E-mail: baibulov@gis-terra.kz

Юбилейные даты

Сүлейменов Маратбек Жақсыбекұлы 60 жаста



Қазақтың паразитология ғылымының білікті маманы, ветеринария ғылымының кандидаты, доцент, ЖҒА корреспондент мүшесі ҚР Білім және ғылым министрлігі Ғылым Комитетінің «Зоология институты» РМК бас директордың ғылым жөніндегі орынбасары **Сүлейменов Маратбек Жақсыбекұлы** биыл 60 жасқа толады.

Маратбек Жақсыбекұлы 1956 жылы 21 қарашада Алматы облысы Жамбыл ауданы Қаракастек ауылында дүниеге келіп, 1979 жылы Алматы зоотехникалық – малдәрігерлік институтын, 1987 жылы Мәскеудегі академик К. И. Скрябин атындағы Бүкілодақтық ғылыми-зерттеу гельминтология институтының аспирантурасын бітірген. 2007 жылы Батыс Қазақстан «Евразия» тілдер және басқару институтын мемлекеттік басқару мамандығы бойынша бітірген. Ветеринария ғылымының кандидаты (1990 ж.); доцент (2000 ж.); ЖҒА корреспондент – мүшесі (2001 ж.); профессор (РЖА, 2014 ж.).

М. Ж. Сүлейменовтың еңбек жолы 35 жыл бойы Қазақ ғылыми-зерттеу ветеринария институтында паразитология зертханасында өтті, аға лаборант, кіші, аға ғылыми қызметкер, зертхана және бөлім меңгерушісінен, директордың ғылыми жұмыстар жөніндегі орынбасары лауазымына дейін көтерілді. 20 жылдан аса зертхана меңгерушісі және директордың ғылыми жұмыстар жөніндегі орынбасары болған кезде бай ғылыми тәжірибе жинап, ұйымдастырушылық қабілетін көрсете білді, ғылыми зерттеулердің тиімділігін арттыруға күш жігерін жұмсады, ғылыми кадрларды дайындауда, институт ғылыми еңбектерін шығаруға, халықаралық конференциялар ұйымдастыруға және ғылымның жетістіктерін өндіріске енгізуге өз үлесін қосты. 1993 жылдан паразитология саласы бойынша ғылыми-зерттеу жұмыстарының ғылыми жетекшісі болды, ғылыми жұмыстарды жоғары методикалық тұрғыда жүргізеді, күлделі жағдайлар болғанда табандылық көрсете біледі, ұйымдастырушылық қабілетін көрсетті, өз ісіне берілген еңбек сүйгіштігімен, табандылығымен, парасаттылығымен, ұжым алдындағы келелі мәселелерді іскерлікпен шешумен үлгі өнеге көрсете білді, өзіне биік талаптар қоя біледі.

15 шілде 2014 ж. бастап менің шақыруыммен ҚР БҒМ Ғылым Комитеті «Зоология институты» бас директордың ғылым жөніндегі орынбасары болып қызмет істейді.

Сүлейменов М. Ж. 314 ғылыми еңбекті жазып жариялады, оның ішінде 9 кітаптың (монография, сөздіктер, және оқулық), КСРО-ның 2 авторлық куәлігінің, 1 ноу-хау, Қазақстан республикасының өнертабысқа берілетін 54 алдын ала және инновациялық патентінің иегері, 35-тен аса

ғылыми ұсыныс, нұсқау және әдістемелік оқу құралының авторы, диагностикалық, емдік және алдын алу препараттарына 11 нормативтік-техникалық құжат дайындап бекіткен. Тікелей ғылыми жетекшілік етуімен 3 ғылым кандидатын дайындап диссертация қорғатып шығарған. Сүлейменов М. Ж. биология, ветеринария, паразитология саласынан жоғары санатты маман ретінде көріне білді. Ғылыми еңбектері отандық ғалымдарға ғана емес алыс шетелдерде де кеңінен танымал. Халықаралық INTAS жобасының грантымен жұмыс жасады. Шетелдік ғылыми ұйымдардың шақыруымен: Болгарияда, Қытай халық республикасында, Германияда, Түркияда және ТМД елдерінде болып ғылыми баяндамалар жасады. Ғылыми мақалалары АҚШ, Греция, Венесуэла, Қытай, Монғолия және ТМД елдерінде жарияланды. Ресейдің ауыл шаруашылық академиясы ветеринариялық паразитология үйлестіру кеңесінің ТМД мемлекеттерінен ұсынылған мүшесі, Ресейдің Халықаралық паразитология журналының редакциялық кеңесінің мүшесі. Қазақстан ғылымына сіңірген еңбегі үшін ҚазАШҒА, Ұлттық академиялық аграрлық зерттеулер орталығының, КазАгроИнновацияның Құрмет грамоталарымен, алғыс хаттарымен, Ресейдің ауыл шаруашылық ғылым академиясының медалімен, Европаның ғылыми-өндірістік консорциумы комиссиясының шешімімен А. Нобель атындағы медальмен марапатталды. Өзінің 60 жылдық мерейтойын Маратбек Жақсыбекұлы, адам өмірінің асыл кезеңі, өмірлік және шығармашылық күш жігерге толы кезінде қарсы алып отыр. Институт ұжымы оның бұл мерей тойы алдағы уақытта жүзеге асыратын үлкен істерінің бастауы деп санайды, ол әлі талай асуларды бағындырып, егемен еліміздің болашағына етер еңбегі, келешек ұрпаққа берер тәлім тәрбиесі алдағы уақытта жалғасын табады деп сенеміз.

Маратбек Жақсыбекұлын 60 жасқа толған мерейтойымен құттықтай отырып, зор денсаулық, шығармашылық табыс, баянды бақыт, қажымас қайрат, шаңырағына шаттық, отбасына бірлік, несібе дәулетінің арта беруіне ақ тілегімді білдіремін.

*Мелдебеков А.М.,
ҚР БҒМ Ғылым комитеті
«Зоология институты» РМК
бас директоры, ҰҒА академигі*

МАЗМУНЫ

<i>Сағатов І.Е., Tae-Gook Jun, Jinyoung Song, Оңғарбаев Қ.О., Имаммырзаев У.Е., Аймамбетова А.Б.</i>	
ALCAPA (Bland-White-Garland синдромы) бар 6 жасар қызды оталау емінің клиникалық сипаттамасы.....	5
<i>Ақиулаков С.К., Махамбетов Е.Т., Калиев А.Б., Шпеков А.С., Медетов Е.Ж., Ахметжанова З.Б., Керимбаев Т.Т.</i> Коллатералдық церебралды қанайналым есебінен ішкі ұйқы артерияларының күрделі артериалдық аневризмаларының хирургиясы. Әдебиеттік шолу.....	11
<i>Исмилов Ж.К., Бісмілда В.Л., Токсанбаева Б.Т., Берикова Э.А., Чингисова Л.Т., Ауэзов А.Ш., Коптлеуова А.Б., Сумесинова К.М.</i> Микобактериоздар: туберкулез емес микобактериялардың туберкулезге қарсы дәрілерге тұрақтылығын зерттеу.....	19
<i>Шрамко А., Ибрашева Д., Идрисова Д., Умбаев Б., Олжаев Ф., Берикханова К., Гуляев А., Аскарова Ш.</i> Иммунореттеуші пептидтерді бауырға мақсатты бағыттап жеткізу мақсатында эритроциттердің қапшығын қолдану.....	22
<i>Ақиулаков С.К., Шапкин Ч.С., Махамбетов Е.Т., Джамантаева Б.Д., Ахметжанов В.К., Шпеков А.С.</i> Қозғалыс бұзылыстарын емдеуде миды терең стимуляциялау.....	30
<i>Ақбасова А.Ж., Есенбаева Ж.Ж., Аймбетова И.О., Курбаниязов С.К.</i> Ақаба суларды тазалаудан түзілген су сүзінді қалдықтардан биогумус алудың оңтайлы жолдарын жасау.....	36
<i>Ақиулаков С.К., Махамбетов Е.Т., Калиев А.Б., Шпеков А.С., Медетов Е.Ж., Ахметжанова З.Б., Керимбаев Т.Т.</i> Коллатералдық церебралды қанайналым есебінен ішкі ұйқы артерияларының күрделі артериалдық аневризмаларының хирургиясы. Әдебиеттік шолу.....	41
<i>Исмилов Ж.К., Ермбетов К.Д., Аденов М.М., Бектурсинов Б.У., ИбраевЖ.А., Халыков К.У.</i> Кеңейтілген көп дәріге төзімді туберкулездің коллапсохирургиялық емінде клапанды бронхоблокация және силиконды имплантты қолдану.....	52
<i>Ақиулаков С.К., Шапкин Ч.С., Махамбетов Е.Т., Джамантаева Б.Д., Ахметжанов В.К., Шпеков А.С.</i> Қозғалыс бұзылыстарын емдеуде миды терең стимуляциялау.....	60
<i>Курбаниязов А.К.</i> ХХІ ғасырдағы Арал теңізінің галогенез және геоморфологияның қазіргі үдерістері.....	67
<i>Исмилов Ж.К., Бісмілда В.Л., Токсанбаева Б.Т., Берикова Э.А., Чингисова Л.Т., Ауэзов А.Ш., Коптлеуова А.Б., Сумесинова К.М.</i> Микобактериоздар: туберкулез емес микобактериялардың туберкулезге қарсы дәрілерге тұрақтылығын зерттеу.....	73
<i>Ақиулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Доскалиев А.Ж., Ауэзова Р.Ж., Тельтаев Д.К., Мустафин Х.А., Тлеуберенов М.А., Молдабеков А.Е., Сығай Н.А., Ахметов К.К., Мустафина Н.С.</i> Флуоресцентті навигация тәсілі арқылы катерлілігі жоғарғы деңгейдегі глиальді ісіктерді емдеу.....	77
<i>Шрамко А., Ибрашева Д., Идрисова Д., Умбаев Б., Олжаев Ф., Берикханова К., Гуляев А., Аскарова Ш.</i> Иммунореттеуші пептидтерді бауырға мақсатты бағыттап жеткізу мақсатында эритроциттердің қапшығын қолдану.....	85
<i>Әбілов Б.И., Барақбаев Т.Т., Аблайсанова Г.М.</i> Қапшағай суқоймасындағы кәсіптік ихтиофаунаның қалыптасуы.....	94
<i>Мыңбаева Б.Н., Джамилова С.М., Садырова Г.А., Муздыбаева К.К.</i> Алматы қ. Орталық мәдениет және демалыс бағында ағаш тұқымдас өсімдіктері.....	99
<i>Ақиулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г.</i> Аксондардың регенерациясын стимуляциялау мен зақымдалған жерді қалпына келтірудің құрамдастырылған жолдарын үйлестіру арқылы жұлынның зақымдалған жерінің сезгіштігін қалпына келтіру әдістерінің анализі.....	106
<i>Рахимов К.Д., Ералиева Б.А., Боранбаева Г.С.</i> Қазақстан Республикасында фармакогенетикалық зерттеулердің негізінде жеке бастың емін айқындау.....	113
<i>Саданов А.К., Ултанбекова Г.Д., Треножникова Л.П., Галимбаева Р.Ш., Балгимбаева А.С., Байдильдаева Ж.А.</i> Оңтүстік Қазақстанда өсірілген қант қызылшасының микробоценоз ризосферасы мен ризопланының құрамын зерттеу.....	118
<i>Исмилов Ж.Қ., Берікова Э.А., Тұтқышбаев С.О.</i> Қазіргі кезеңдегі өкпеден тыс туберкулездің шоғырлануының құрылымы.....	124
<i>Ақиулаков С.К., Тельтаев Д.К., Рыскельдиев Н.А., Мустафин Х.А.</i> Гипофиз аденомасының трансфеноидалды эндоназалды эндоскопиялық хирургиясы.....	131
<i>Өмирбекова А.А., Мұқашева Т.Д., Бержанова Р.Ж., Сыдықбекова Р.К., Игнатова Л.В., Бектілеуова Н.К., Давенова Н., Баймаханова К.Р., Ибраимова С., Шығайева М.Х.</i> Өсімдіктер мен деструктор-бактериялардың мұнаймен ластанған модельді жүйелердегі қарым-қатынасы.....	137

<i>Жаркенов Д.К., Дуқраев Г.М.</i> Іле өзені алабына сырттан келген жыланбас балық – <i>Channa argus</i> (Cantor, 1842) популяциясының қазіргі кездегі жағдайы.....	143
<i>Треножникова Л.П., Ұланбекова Г.Д., Балғымбаева А.С., Галимбаева Р.Ш., Масирбаева А.Д.</i> <i>Streptococcus canofumeus</i> К-541 штаммымен құрылған антибиотик спектрінің қимылы.....	149
<i>Калугин С.Н., Нуржанова А.А., Елибаева Н.С., Ефремов С.А., Алигулова Р.</i> Хлорорганикалық пестицидтермен ластанған топырақты құрамында тетрагидропиран бар композицияның көмегімен фитомеремедиациясын оңтайландыру.....	154
<i>Акишулаков С.К., Медетов Е.Ж., Джамантаева Б.Д., Махамбетов Е.Т., Жолдыбаева Е.В., Айтқулова А.М., Алдиярова Н.Т., Керімбаев Т.Т.</i> Аневризмалар дамуының генетикасы. Әдебиеттік шолу..	162
<i>Пермитина В.Н., Байбулов А.Б.</i> Солтүстік қазақстанның орманды даласындағы экожүйелері топырақтарының алуан түрлілігі.....	174

Мерейтойлар

Сүлейменов Маратбек Жақсыбекұлы 60 жаста.....	182
---	-----

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Сагатов И.Е., Tae-Gook Jun, Jinyoung Song, Онгарбаев К.О., Имаммырзаев У.Е., Аймамбетова А.Б.</i> Клинический случай хирургического лечения 6-летней девочки с ALCAPA (синдром Bland-White-Garland).....	5
<i>Акишулаков С.К., Махамбетов Е.Т., Калиев А.Б., Шпеков А.С., Медетов Е.Ж., Ахметжанова З.Б., Керимбаев Т.Т.</i> Хирургия сложных аневризм внутренней сонной артерии с учетом коллатерального церебрального кровообращения. Обзор литературы.....	11
<i>Исмаилов Ж.К., Бисмилда В.Л., Токсанбаева Б.Т., Берикова Э.А., Чингисова Л.Т., Ауэзов А.Ш., Коптлеуова А.Б., Сумесинова К.М.</i> Микобактериозы: изучение лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным препаратам.....	19
<i>Шрамко А., Ибрашева Д., Идрисова Д., Умбаев Б., Олжаев Ф., Берикханова К., Гуляев А., Аскарлова Ш.</i> Применение теней эритроцитов для целенаправленной доставки иммунорегуляторных пептидов в печень.....	22
<i>Акишулаков С.К., Шашкин Ч.С., Махамбетов Е.Т., Джамантаева Б.Д., Ахметжанов В.К., Шпеков А.С.</i> Глубинная стимуляция головного мозга в лечении двигательных расстройств.....	30
<i>Акбасова А.Ж., Есенбаева Ж.Ж., Аймбетова И.О., Курбаниязов С.К.</i> Разработка способа утилизации осадочных илов, полученных при очистке сточных вод.....	36
<i>Акишулаков С.К., Махамбетов Е.Т., Калиев А.Б., Шпеков А.С., Медетов Е.Ж., Ахметжанова З.Б., Керимбаев Т.Т.</i> Хирургия сложных аневризм внутренней сонной артерии с учетом коллатерального церебрального кровообращения. Обзор литературы.....	41
<i>Исмаилов Ж.К., Еримбетов К.Д., Аденов М.М., Бектурсинов Б.У., ИбраевЖ.А., Халыков К.У.</i> Клапанная бронхоблокация и силиконовый имплант при коллапсохирургическом лечении больных с широкой лекарственной устойчивостью.....	52
<i>Акишулаков С.К., Шашкин Ч.С., Махамбетов Е.Т., Джамантаева Б.Д., Ахметжанов В.К., Шпеков А.С.</i> Глубинная стимуляция головного мозга в лечении двигательных расстройств.....	60
<i>Курбаниязов А.К.</i> Процессы современного галогенеза и геоморфологии Аральского моря XXI века.....	67
<i>Исмаилов Ж.К., Бисмилда В.Л., Токсанбаева Б.Т., Берикова Э.А., Чингисова Л.Т., Ауэзов А.Ш., Коптлеуова А.Б., Сумесинова К.М.</i> Микобактериозы: изучение лекарственной устойчивости нетуберкулезных микобактерий к противотуберкулезным препаратам.....	73
<i>Акишулаков С.К., Рыскельдиев Н.А., Доскалиев А.Ж., Ауэзова Р.Ж., Тельтаев Д.К., Мустафин Х.А., Тлеубергенов М.А., Молдабеков А.Е., Сыгай Н.А., Ахметов К.К., Мустафина Н.С.</i> Метод флуоресцентной навигации для удаления глиальных опухолей высокой степени злокачественности.....	77
<i>Шрамко А., Ибрашева Д., Идрисова Д., Умбаев Б., Олжаев Ф., Берикханова К., Гуляев А., Аскарлова Ш.</i> Применение теней эритроцитов для целенаправленной доставки иммунорегуляторных пептидов в печень.....	85
<i>Абилов Б.И., Баракбаев Т.Т., Аблайсанова Г.М.</i> Формирования промысловой ихтиофауны Капшагайского водохранилища.....	94
<i>Мынбаева Б.Н., Джамилова С.М., Садырова Г.А., Муздыбаева К.К.</i> Древесные растения Центрального парка культуры и отдыха г. Алматы.....	99
<i>Акишулаков С.К., Керимбаев Т.Т., Алейников В.Г.</i> Анализ результатов современных методов восстановления проводимости травмированного участка спинного мозга сочетанием комбинированных путей восстановления поврежденного участка и стимуляции регенерации аксонов.....	106
<i>Рахимов К.Д., Ералиева Б.А., Боранбаева Г.С.</i> Проблемы персонализированной фармакотерапии в Казахстане.....	113
<i>Саданов А.К., Ултанбекова Г.Д., Треножникова Л.П., Галимбаева Р.Ш., Балгимбаева А.С., Байдылдаева Ж.А.</i> Изучение состава микробоценозов ризосферы и ризопланысахарной свеклы, культивируемой в Южном Казахстане.....	118
<i>Исмаилов Ж.К., Берикова Э.А., Туткышбаев С.О.</i> Структура туберкулеза внелегочной локализации на современном этапе.....	124
<i>Акишулаков С.К., Тельтаев Д.К., Рыскельдиев Н.А., Мустафин Х.А.</i> Транссфеноидальная эндоназальная эндоскопическая хирургия аденом гипофиза.....	131
<i>Омирбекова А.А., Мукашева Т.Д., Бержанова Р.Ж., Сыдыкбекова Р.К., Игнатова Л.В., Бектилеуова Н.К., Давенова Н., Баймаханова К.Р., Ибраимова С., Шигаева М.Х.</i> Взаимодействие бактерий-деструкторов и растений в модельных системах, загрязненных нефтью.....	137
<i>Жаркенов Д.К., Дукравец Г.М.</i> Состояние популяции змееголова <i>Channa argus</i> (Cantor, 1842) – чужеродного вида рыб в бассейне реки Или.....	143
<i>Треножникова Л.П., Ултанбекова Г.Д., Балгимбаева А.С., Галимбаева Р.Ш., Масирбаева А.Д.</i> Спектр действия антибиотика, образуемого штаммом <i>Streptomyces canofumeus</i> K-541.....	149
<i>Калугин С.Н., Нуржанова А.А., Елибаева Н.С., Ефремов С.А., Алигулова Р.</i> Оптимизация фиторемедиации загрязненных хлорорганическими пестицидами почв с помощью тетрагидропирансодержащих композиций.....	154
<i>Акишулаков С.К., Медетов Е.Ж., Джамантаева Б.Д., Махамбетов Е.Т., Жолдыбаева Е.В., Айткулова А.М., Алдиярова Н.Т., Керимбаев Т.Т.</i> Генетика развития интракраниальных аневризм. Обзор литературы.....	162
<i>Пермитина В.Н., Байбулов А.Б.</i> Разнообразие почв в лесостепных экосистемах северного Казахстана.....	174
Юбилейные даты	
Сулейменову Маратбеку Жаксыбековичу 60 лет.....	182

CONTENTS

<i>Sagatov I.Ye., Tae-Gook Jun, Jinyoung Song, Ongarbayev K.O., Imammyrzaev U.Ye., Aimambetova A.B.</i> Clinical case of the surgical treatment of a 6-year-old child with ALCAPA (Bland-White-Garland syndrome).....	5
<i>Akshulakov S.K., Makhambetov E.T., Kaliyev A.B., Shpekov A.S., Medetov E.Zh., Akhmetzhanova Z.B., Kerimbayev T.T.</i> Surgery of complex aneurysm of the internal carotid artery regarding collateral blood flow. Review of the literature.....	11
<i>Ismailov Z.K., Bismilda V.L., Toksanbaeva B.T., Berikova E.A., Chingissova L.T., Auesov A.Sh., Koptleuova A.B., Soumessinova K.M.</i> Mycobacterioses: study of drug resistance of non-tuberculosis mycobacteria to anti-TB drugs.....	19
<i>Shramko A., Ibrasheva D., Idrissova D., Umbayev B., Olzhayev F., Berikkhanova K., Gulyayev A., Askarova Sh.</i> Application of erythrocytes' ghosts for targeted delivery of immune modulating peptides into liver.....	22
<i>Akshulakov S.K., Shashkin Ch.S., Makhambetov Y.T., Djamantayeva B.D., Akhmetzhanov V.K., Shpekov A.S.</i> Deep brain stimulation for movement disorders treatment.....	30
<i>Akbasova A.Zh., Esenbaeva Zh.Zh., Aimbetova I.O., Kurbanyazov S.K.</i> Development of a method of recycling of deposits obtained from wastewater treatment.....	36
<i>Akshulakov S.K., Makhambetov E.T., Kaliyev A.B., Shpekov A.S., Medetov E.Zh., Akhmetzhanova Z.B., Kerimbayev T.T.</i> Surgery of complex aneurysm of the internal carotid artery regarding collateral blood flow. Review of the literature.....	41
<i>Ismailov Zh.K., Yerimbetov K.D., Adenov M.M., Bektursinov B.U., Ibrayev Zh.A., Khalikov K.U.</i> The valve bronchoblocation and silicone implant at collapsosurgical treatment of patients with extensively resistant tuberculosis (XDR TB).....	52
<i>Akshulakov S.K., Shashkin Ch.S., Makhambetov Y.T., Djamantayeva B.D., Akhmetzhanov V.K., Shpekov A.S.</i> Deep brain stimulation for movement disorders treatment.....	60
<i>Kurbaniyazov A.K.</i> Processes of modern halogenesis and geomorphology Aral sea the XXI century.....	67
<i>Ismailov Z.K., Bismilda V.L., Toksanbaeva B.T., Berikova E.A., Chingissova L.T., Auesov A.Sh., Koptleuova A.B., Soumessinova K.M.</i> Mycobacterioses: study of drug resistance of non-tuberculosis mycobacteria to anti-TB drugs.....	73
<i>Akshulakov S.K., Ryskeldiyev N.A., Doskaliyev A.Zh., Auezova R.Zh., Teltayev D.K., Mustafin Kh.A., Tleubergenov M.A., Moldabekov A.Ye., Sygai N.A., Akhmetov K.K., Mustafina N.S.</i> Fluorescence-guided surgical treatment method for the removal of high grade glial tumors.....	77
<i>Shramko A., Ibrasheva D., Idrissova D., Umbayev B., Olzhayev F., Berikkhanova K., Gulyayev A., Askarova Sh.</i> Application of erythrocytes' ghosts for targeted delivery of immune modulating peptides into liver.....	85
<i>Abilov B.I., Barakbayev T.T., Ablaysanova G.M.</i> Formation of commercial fish fauna of Kapshagay reservoir.....	94
<i>Mynbayeva B.N., Dzhamilova S.M., Sadyrova G.A., Musdybaeva K.K.</i> Woody plants of Almaty city's Central park of culture and recreation.....	99
<i>Akshulakov S.K., Kerimbayev T.T., Aleinikov V.G.</i> The analysis of modern methods of injured spinal cord conduction restoration by combining ways of recovery and stimulation of axonal regeneration.....	106
<i>Rakhimov K.D., Eralyeva B.A., Boranbaeva G.S.</i> The problem of personalized drug therapy based on pharmacogenetic studies in the Republic of Kazakhstan.....	113
<i>Sadanov A.K., Ultanbekova G.D., Trenozhnikova L.P., Galimbayeva R.Sh., Balgimbayeva A.S., Baydyldayeva Zh.A.</i> Study of structure of rhizosphere and rhizoplane's microbiota of sugar beet cultivated in South Kazakhstan.....	118
<i>Ismailov Zh.K., Berikova E.A., Tutkysbaev C.O.</i> The structure of tuberculosis of extrapulmonary locations in modern times.....	124
<i>Akshulakov S.K., Teltayev D.K., Ryskeldiyev N.A., Mustafin Kh.A.</i> Transsphenoidal endonasal endoscopic surgery of pituitary adenomas.....	131
<i>Omirbekova A.A., Mukasheva T.D., Berzhanova R.Zh., Sydykbekova R.K., Ignatova L.V., Bektyleuova N.K., Davenova N., Baymahanova K.R., Ibraimova S., Shigaeva M.H.</i> Interaction of bacteria-destructors and plants in a model systems of oil pollution.....	137
<i>Zharkenov D., Doukravets G.</i> State of population snakehead of <i>Channa argus</i> (Cantor, 1842) – a foreign species of fishes in Ili river basin.....	143
<i>Trenozhnikova L.P., Ultanbekova G.D., Balgimbayeva A.S., Galimbayeva R.Sh., Masirbayeva A.D.</i> Range of action of the antibiotic formed by the strain of <i>Streptomyces canofumeus</i> K-541.....	149
<i>Kalugin S.N., Nurzhanova A.A., Yelibayeva N.S., Efremov S.A., Aligulova R.</i> Optimization of phytoremediation of organochlorine pesticides contaminated soil using tetrahydropyran containing compositions.....	154
<i>Aksulakov S.K., Medetov Ye.Zh., Dzhamantayeva B.D., Makhambetov Y.T., Zholdibaeva E.V., Aitkulova A.M., Aldiyarova N.T., Kerimbayev T.T.</i> Genetics of intracranial aneurysms. Literature review..	162
<i>Permitina V.N., Baibulov A.B.</i> Soil diversity in forest-steppe ecosystems of Northern Kazakhstan.....	174
Anniversary	
Sulejmenov Maratbek Zhaksybekovich is 60.....	182

Publication Ethics and Publication Malpractice in the journals of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the described work has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct (http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf). To verify originality, your article may be checked by the Cross Check originality detection service <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

www.nauka-nanrk.kz

ISSN 2518-1629 (Online), ISSN 2224-5308 (Print)

<http://www.biological-medical.kz/index.php/ru/>

Редактор *М. С. Ахметова*
Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 14.10.2016.
Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.
11,75 п.л. Тираж 300. Заказ 5.