



УДК 616.899-053.9

А. Есенбекова¹, Н.Т. Аблайханова^{1,2}, И. Русанова², А.Н. Қожахметова^{1,2}, А.С. Кожамжарова³¹Ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы²Гранада университеті, Испания, Гранада³С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті, Қазақстан, Алматы**ЖАСҚА САЙ АУРУЛАРДЫҢ ЭТИОЛОГИЯСЫНДА МИКРОРНҚ-Ң РӨЛІ**

Мақалада жасқа сай кездесетін Альцгеймер және Паркинсон аурулары, 2 типті қант диабеті мен семіздік, жүрек-қан тамыр жүйесі ауруларының этиологиясында микроРНҚ-ның атқаратын рөлінің жалпы сипаттамасы талқыланған. Әдеби шолуда микроРНҚ-ның жасқа сай пайда болатын аурулардың функциясына әсері және олардың патологиялық үдерістердің дамуына әсер етуі туралы заманауи деректер жинақталған.

МикроРНҚ инсулин әсерін, адипокиндер экспрессиясын, адипогенезін, липидтердің метаболизмін қоса алғанда, 2 типті қант диабетінің патогенезінің әртүрлі буындарын реттейді. МикроРНҚ әртүрлі типтері жасуша ішілік сигнал жолдарының белгілі бір субстраттарына әсер ету жолымен адипогенезді белсендіріп те, тежейді де алады. Қандағы микроРНҚ экспрессиясының деңгейін өлшеу оларды биомаркер және аурудың предикторы ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: эпигенетика, микроРНҚ, 2 типтегі қант диабеті, семіздік, Альцгеймер ауруы, Паркинсон ауруы.

Кіріспе. Қартаю – биологиялық қауымдастықтың әртүрлі деңгейлеріне қатысты болып келетін жүйелік процесс. Геномда жанама кодталған эпигенетикалық механизмдер жатыршылық дамудан бастап өлімге дейін гендердің белсенділігін өмір сүру салтының элементтері мен қоршаған орта факторларының әсеріне қарай өзгертіп отырады. Соңғы 30 жыл ішінде өте қарқынды дамыған эпигенетика ағзаның қоршаған орта факторлары мен өмір сүру салтына жауап реакциясының молекулалық эпигенетикалық негізін ашуда. Күнделікті әрекет пен қоршаған ортаға негізделген зиянды факторлардың әсерінен болатын ерте критикалық кезеңде пайда болған және өмір бойында өлім себептерінің арасында көш бастап тұрған созылмалы инфекциялық емес ауруларға әкеліп соғатын ағзадағы метаболитикалық процесстер өмірдің біршама кейінгі кезеңдерінде де өмір сүру салтын өзгерту арқылы дұрысталуы мүмкін. Осылайша, қазірде эпигенетика профилактикалық іс-шаралар мен гигиена негізінде адамзаттың денсаулық жағдайының ілгерілеуі мен өмір сүру ұзақтығының артуына бағытталған күрделі негіз жасайды және көптеген оң нәтижелерге үміт береді. Қазіргі таңда қартаюдың бірқатар теориялары бар: аутоинтоксикациялық, аутоиммундық, теломерлік, еркін радикалдық, генетикалық және эпигенетикалық. Эпигенетикалық механизмдерді зерттеу-соңғы жылдары белсенді дамып келе жатқан ғылыми зерттеулер саласы болып табылады. Эпигенетикалық бақылаудың негізгі механизмдері ДНҚ метилденуі, хроматиннің қайта қалпына келуі, РНҚ деңгейінде реттеу (атап айтқанда РНҚ-интерференция), ақуыздарды прионизациялау және Х-хромосоммен инактивациялау болып саналады [1]. Эпигенетика — салыстырмалы түрде соңғы уақытта пайда болған ғылым саласы. Эпигенетика генетиканың жаңа қарқынды дамып келе жатқан бағыты. Эпигенетика ДНҚ-ның өзіндік нуклеотидтік бірізділігінің өзгеруімен байланысты емес және геномда тікелей емес, жанама түрде кодталуы мүмкін болып келетін ағзаның тұқым қуалайтын қасиеттері туралы ғылым [2]. Оның зерттеу пәні ДНҚ өзгеруімен байланысты емес, алайда жасуша бөлінулерімен қатар тұрақты сақталатын гендер белсенділігінің өзгерістері болып табылады. Басқа сөзбен айтқанда, эпигенетикалық модификациялардың арқасында бір гендер жұмыс жасайды, ал басқалары – үнсіз тұрады. 30 жыл бұрын ғана ғылыми қауымдастықта көпшілігі тереңінен еніп кеткен қағидалардың салдарынан биологиялық әлемдегі эпигенетикалық процесстердің маңыздылығын мойындағысы келмейтін. Қазір бұл білім саласына бүкіл әлем бойынша қартаю табиғатын зерттеумен айналысатын ғылыми зерттеу орталықтары мен институттардың көпшілігінің назары ауып отыр. Геронтологияда жасқа сай өзгерістердің эпигенетикалық механизмдерін сипаттаумен байланысты жаңа бағыт айтарлықтай дамып отыр [3]. Тұтас көпжасушалы ағза жасушаларының саралануына, өсуіне және дамуына тікелей әсер ететін эпигенетикалық факторлар өздерінің реттеуші әсерінің негізінде айқын

түрге тән арнайы құрылымдарға – қалыптасуында негізгі рольді транспозоналар ойнайтын геномның қайталанатын элементтеріне ие болады. Сонымен қоса, транспозонды текті нуклеотидтік тізбектер уақыт бойындағы – эукариоттардың өсуі мен дамуы, сондай-ақ қартаю кезіндегі геномдық ақпараттың босап шығуын модификациялайтын микро-РНҚ экспрессиясына арналған тікелей қайнар көзі болып табылады. Транспозондардың онтогенетикалық орын алмастыруының түрге сай маманданған ерекшеліктері эволюция бойына орныққан, бұл арнайы фенотиптік ерекшеліктер мен орташа өмір сүру ұзақтығында көрініс табады. Көпжасушалы ағзалардың эволюция барысында қалыптасқан және кеңістіктік-уақыттық босап шығуына әсер ететін триплетті кодталудан айрықша геномдық ақпараттың болатындығы болжануда, оған негіз транспозондардың алуан түрлілігі, көшірмелерінің саны, өзара және геномның басқа элементтері арасындағы орналасуы болып табылады. Мобильді генетикалық элементтердің түрге сай арнайы құрамы және орналасуы зиготаның бөлінуінен бастап табиғи қартаюдан өлімге дейінгі транспозондар орын алмастыруының эволюциялық қалыптасқан паттернін құрай отырып уақыт пен кеңістіктегі геномдық ақпараттың босап шығуының сипатына үлкен әсер етеді. Сонымен қоса транспозондар гистондық ақуыздардың модификациясына, хроматиннің конформациялық өзгеруіне, ДНҚ метилденуіне және кодталмайтын реттеуші РНҚ экспрессиясына әсер етеді, соның арқасында белгілі бір гендер экспрессиясының өзін өзі реттеуі мен бақылауы қамтамасыз етіледі. Транспозондардың онтогенетикалық орын алмастыруының ерекшеліктерін бейнелейтін шешуші эпигенетикалық механизмдерді анықтау өмір сүру ұзақтығын коррекциялау және қартаюмен байланысты аурулардың алдын алуға бағытталған алғышарт болуы мүмкін [4].

Хроматин құрылымын бақылайтын эпигенетикалық механизмдер гендер экспрессиясы мен геном тұрақтылығында іргелі қызмет атқарады. ДНҚ метилденуі мен гистондар модификациясы секілді эпигенетикалық белгілер эмбриондық даму кезінде анықталады және жасушалар дифференциациясын қамтамасыз ете отырып эпигенетикалық профиль тұрақты түрде митоз кезінде ұрпақ қуалап отырады. Метаболитикалық профиль, гормондар, тамақтану, дәрі-дәрмектер, шылым шегу және стресс секілді ішкі және сыртқы факторлардың әсерінен эпигенетикалық белгілер белсенді түрде модуленеді. Бұл тұрғыдан алғанда, өмір сүру салты эпигеномға, соның салдарынан гендер экспрессиясының профиліне және жасушалар қызметіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Эпигенетикалық өзгерістер қартаю мен Альцгеймер секілді, сондай-ақ жүрек-қан тамырлары (жүректің ишемиялық ауруы мен миокард инфаркті) ауруларының белгілері болып табылады. Экспрессияның эпигенетикалық реттелуі көптеген жасушалық процесстерді бақылауда шешуші роль ойнайды. Соңғы



онжылдықта жүргізілген зерттеулер эпигенетикалық реттелудің маңызды қатысушылары кодталмайтын РНҚ, соның ішінде жасуша циклінің реттелуі мен апоптозда, жасушалар пролиферациясы мен дифференциациясында, миграция, стресске әсерлену және т.б. маңызды роль ойнайтын қысқа кодталмайтын РНҚ санатын құрайтын микро-РНҚ болып табылатындығын көрсетті. Алғаш рет микро-РНҚ 1993 жылы анықталған болатын, алайда оларды қарқынды түрде зерттеу 2000 жылдардың басында ғана, let-7 микро-РНҚ-ы табылғаннан және микро-РНҚ экспрессиясының артуы мен жасушалардың қатерлі трансформациясы арасында байланыстың болатындығы анықталғаннан кейін басталды. Болжамдарға сәйкес, микро-РНҚ-лар адам генінің 50%-на жуығының экспрессиясын бақылай алады [5,6,7]. Микро-РНҚ мРНҚ-нысандарды деградациялау немесе қайта қалпына келетін инактивациялаудың арқасында гендер экспрессиясын посттранскрипциялық түрде бәсеңдете алатындығы көрсетілген. Алайда микро-РНҚ трансляцияны бәсеңдетумен байланысы жоқ басқа да механизмдер арқылы әсер ете алатындығы туралы ақпараттар бар [8,9]. Эпигенетика — нуклеотидтік тізбектерге кедергі келтірместен гендердің экспрессиясының реттелуін зерттейтін, қарқынды дамып келе жатқан ғылыми бағыт. Қазіргі таңда мұндай реттелудің бірнеше механизмі белгілі, белгілі эпигенетикалық механизмдерге (сигналдар) ДНҚ энзиматикалық метилденуі, гистондық код (гистондардың әртүрлі энзиматикалық модификациялары – ацетилдену, метилдену, фосфорилдену, убиквитинделу және т.б.) және кіші РНҚ (miRNA, siRNA) арқылы гендердің үнсіздігі.

МикроРНҚ. Геномның функционалдық бөлігін зерттеу кезіндегі соңғы он жылда алынған маңызды нәтижелердің бірі геномның 80% астамы ақуыздарды кодтаумен тікелей байланысты емес және негізінен ақуызды кодтаушы гендердің экспрессиясын реттеуге бағытталған белгілі бір биологиялық қызмет атқаратындығы туралы қорытынды болды. Анықталған функционалдық элементтердің ішіндегі біршама кеңінен таныстырылғаны реттеуші РНҚ-ның әртүрлі типтерін, соның ішінде микроРНҚ-ның микрорибонуклеинді қышқылдарын кодтаушы гендер болып табылады. МикроРНҚ – бұл қысқа, өлшемі 19-24 нуклеотид болатын, РНҚ-ның біртізбекті молекулалары. Олардың физиологиялық ролі гендер экспрессиясын посттранскрипциялық деңгейде матрицалық РНҚ-ның (мРНҚ) 3'-трансляцияланбайтын аумағы – нысанмен байланысу есебінен бақылау болып табылады. Байланысу нәтижесі мРНҚ-дан ақуыз трансляциясының жартылай немесе толығымен тоқтатылуы, не болмаса цитоплазма РНҚазалары қатысында мРНҚ толық ыдырауы. Гендер экспрессиясы реттелуімен қатар аталған процесс жасушаны бөгде гендер – вирустар мен транспозондардан қорғау қызметін атқара отырып, сондай-ақ жасушалар дифференциациясына қатыса отырып өте маңызды роль ойнайды. Осылайша, микроРНҚ мРНҚ нысандар көмегімен кодталатын сәйкес ақуыздардың арнайы реттеушілері ретінде қызмет атқарады [10]. Геномда микроРНҚ жасушалары моно- немесе полицистронды күйде интрондарда, экзондарда орналасуы мүмкін.

Қазіргі таңда микроРНҚ мРНҚ нысандарының транскриптерінің трансляциясы немесе деградациясының репрессиясын қамтамасыз ете отырып, цитоплазмадағы таргеттік матрицалық РНҚ арқылы арнайы аймақтармен байланысушы гендер экспрессиясының посттранскрипциялық негативті реттеушілері ретінде қарастырылуда [11]. МикроРНҚ арқылы гендер экспрессиясының реттелуі жасушалар мен ұлпалар морфогенезі, соның ішінде эмбрионалдық кезең мен патологиялық жағдайлар үшін арнайы бағытталған процесс болып табылады. Гендердің 3% жуығы микроРНҚ-ны кодтайтыны белгілі, және гендердің 30–50% микроРНҚ көмегімен реттелуі мүмкін екендігі белгілі [12]. Адам жасушаларында эмбрионалдық дамуда, жасушалық және ұлпалық дифференциацияда, пролиферация мен апоптозда, сондай-ақ иммуносупрессия мен канцерогенезде

қатысатын 1600-ден астам микроРНҚ экспрессияланатындығы анықталды [13]. Биологиялық жүйелердің қалыптасуы мен қалыпты деңгейдегі гомеостазының қамтамасыз етілуінде, сондай-ақ көптеген патологиялық процестерде микроРНҚ-ның молекулаларының қатысатындығы мен маңызды роль атқаруы дәлелденген. Олардың экспрессиясы немесе қызметінің өзгеруі адамдағы көптеген аурулардың, соның ішінде жүрек-қан тамыр, онкологиялық, инфекциялық, нейродегенеративтік және аутоиммундық аурулардың дамуымен байланысты [14].

Жоғары сатылы ағзалардағы микроРНҚ арқылы кодталатын гендердің саны аяғына дейін анықталмаған. МикроРНҚ гендер тобы адам геномының 1%-дан астамын құрайды [15]. Табылған микроРНҚ-лар туралы ақпараттар miRBase, microRNA.org, MicroRNAdb, miR2Disease, HMDD, PhenomiR секілді бірқатар базаларда сақталады. miRBase (v21) мәліметтер базасының соңғы нұсқасының мәліметтері бойынша 2223 түрдің 35828 жетілген микроРНҚ-сы табылған, 2588 жетілген микроРНҚ адам ағзасында анықталған [16]. Эволюциялық тұрғыда туыс микроРНҚ-лар 239 әртүрлі топтарға біріктірілген, олардың мүшелері жоғары гомологиялық тізбектер мен кейбір ортақ нысандарға ие болып келеді [17]. МикроРНҚ мен мРНҚ нысандардың өзара әрекеттесу сипатын бағалау қандай да бір геннің ауру дамуына қатысты кескінін құрастыруға мүмкіндік береді. Іргелі медицинада микроРНҚ-ны зерттеудің негізгі бағыттары – көптеген ауруларды диагностикалау, болжамдарды және жүргізілетін терапияның тиімділігін бағалауға арналған жаңа биомаркерлерді анықтау, сондай-ақ профилактикалық және терапевтикалық әрекеттерге арналған нысандарды іздестіру.

МикроРНҚ өзінің мРНҚ-нысандарымен жартылай ғана байланысатын болғандықтан ол жүздеген гендерді репрессиялай алады [18]. Соған қарамастан, әртүрлі гендердің экспрессиясын бақылай отырып, микроРНҚ сөзсіз өздері де генетикалық бақылау астында болады. МикроРНҚ жетілуі процесс РНҚаза III тобының бірқатар рибонуклеазалары арқылы басқарылады. Ұзындығы жеткіліксіз молекулалар арнайы маманданған қабілеттерін жоғалтады, егер ұзындығы 31 нуклеотидтен жоғары микроРНҚ түзілетін болса жасушада интерферон синтездеме бастайды және қорғаныс жүйесі іске қосылады. МикроРНҚ-ның көптеген аурулардың: жүрек патологиялары, атеросклероз, Паркинсон ауруы, ісіктің ұлғаюы, вирустық аурулар, метаболитикалық бұзылыстардың генезінде маңызды роль ойнайтындығының дәлелдері күн санап арта түсуде. Жуық арада жүргізілген зерттеулер миокард гипертрофиясы кезінде кардиомиоциттерде микроРНҚ-208 кездесетіндігін көрсетті.

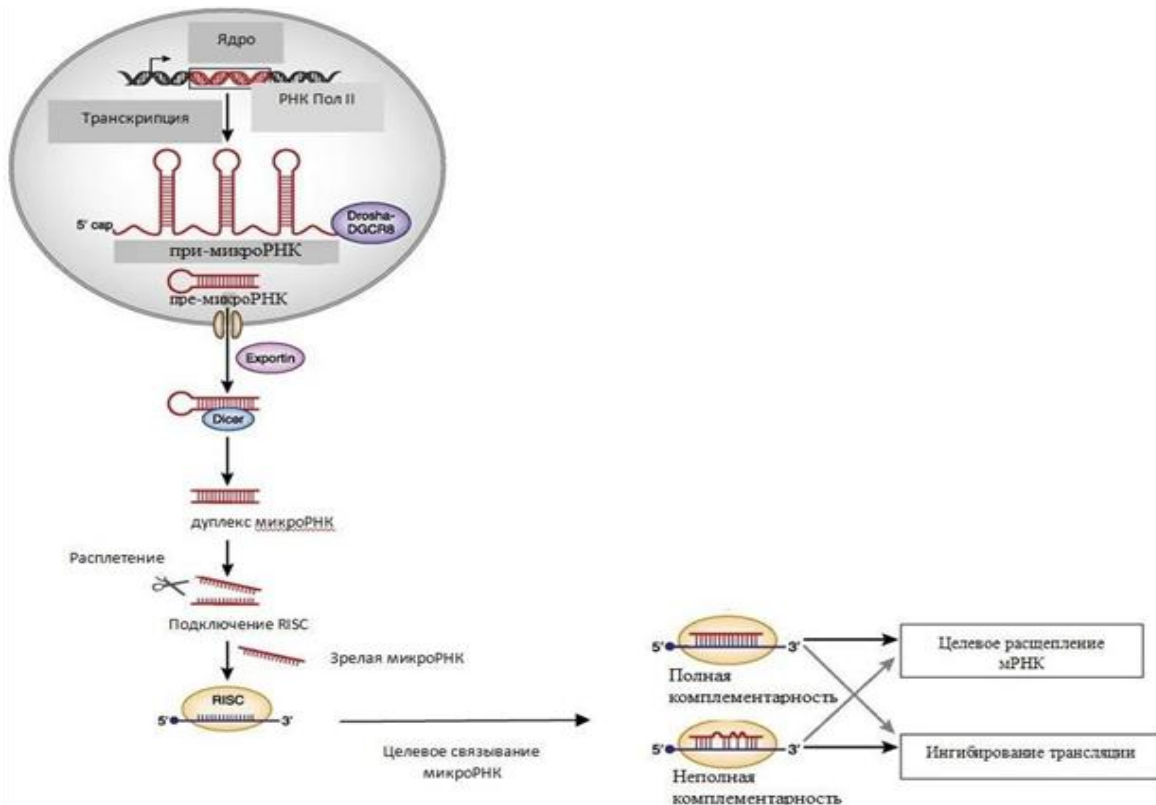
МикроРНҚ орналасуы мен биогенезі. Көптеген микроРНҚ-лар ақуыз-кодтаушы гендердің интрондарында орналасқан гендер көмегімен кодталады. МикроРНҚ гендері сондай-ақ экзондарда, 5'- және 3'-трансляцияланбайтын ген аймақтарында және генаралық аймақтарда орналасқан болуы мүмкін [19]. МикроРНҚ биогенезі бірнеше сатыдан тұрады. Зерттеу нәтижелері көрініп тұрғандай, көптеген микроРНҚ транскрипциясы ақуыз-кодтаушы гендер қағидасы бойынша реттеледі. Қазіргі таңда микроРНҚ түзілуінің екі жолы анықталған. МикроРНҚ гендері не гендер арасындағы аймақтарда, не болмаса ақуыздарды кодтаушы гендердің интрондарында болады.

Біріншісі – микроРНҚ молекуласы-алғышартының (пре-микроРНҚ) түзілуі арқылы орындалатыны – дәстүрлі болып саналады (канондық жол). Мұндай молекуланың өзіне тән морфологиясы бар: екі бір тізбекті «құйрықтары» бар «ілмектер» және орталық бөлігінде бірнеше жұпталамаған нуклеотидтері болады. МикроРНҚ гендері ядрода біріншілік микроРНҚ (при-микроРНҚ) – ұзын транскрипт түрінде, негізінен II РНҚ-полимеразалар [20], сирек III РНҚ-полимеразалар көмегімен транскрипцияланады [21]. Микропроцессорлық кешен



ішіндегі РНҚаза III белсенділікті Drosha ферменті және DGCR8 (DiGeorge Syndrome Critical Region 8) ақуызын танитын при-микроРНК-дан тұратын при-микроРНК бастапқы микроРНК-ға (пре-микроРНК) дейін ыдырайды [22]. Содан кейін пре-микроРНК ядродан цитоплазмаға экспортин көмегімен тасымалданады [23], сол жерде РНҚаза каталитикалық орталығына ие Dicer ферменті арқылы кесіледі [24]. Dicer ферментінің қатысуы – барлық микроРНК биогенезінің міндетті шарты болып табылады. Бұл эндорибонуклеаза ілмектің 3'-соңымен өзара әрекеттеседі және ілмектің 5'- және 3'-соңдарын байланыстырып тұрған ілмекті кеседі. Нәтижесінде түйреуіштің 5'- және 3'-соңдарынан (микроРНК-5p және miRNA-3p) шығатын, әрқайсысының ұзындығы 22 нуклеотид болатын екі микроРНК тізбегінен тұратын дуплекс түзіледі. Бір тізбек, негізінен, деградацияланады, ал екіншісі бұл мезгілде RISC (RNA-induced silencing complex, ген өшірілуінің РНҚ-индукцияланатын кешені) кешені құрамына енеді. МикроРНК байланысуы РНҚ қоздырғышы бар үнсіздік кешенін (RISC) белсендендіреді «және жасушада осы микроРНК нысан-молекулаларының іздестірілуін іске қосады. МикроРНК-ның ұзындығы 6-8 нуклеотид болатын тұқым аймағы мен мРНК-нысанның 3'-трансляцияланбайтын аймағы арасындағы комплементарлық дәрежесі көбінесе гендер экспрессиясының реттелу механизмімен анықталады. МикроРНК-ның тұқым аймағының мРНК-мен толық

комплементарлы байланысуы соңғысының қиылуы мен деградациясына алып келеді. Толық емес комплементарлық кезінде микроРНК мРНК трансляциясын рибосомадағы полипептид синтезінің инициация және / немесе элонгация сатыларын бұзғатпау немесе мРНК-нысанды Р-денешіктеріне (P-bodies, processing bodies) бағыттау арқылы бәсеңдетуі мүмкін. 2007 жылы микроРНК түзілуінің тағы бір жолы ашылған болатын. Бұл жағдайда пре-микроРНК митрондар деген атауға ие болған (mirtrons) қысқа ілмекті интрондардан оқылады [25]. МикроРНК түзілуінің әртүрлі тәсілдерінің маңыздылығы әле зерттеуді қажет етеді [26]. При-микроРНК (біріншілік микроРНК) микропроцессорлық кешен ішінде пре-микроРНК (микроРНК бастамашысы) дейін ыдырайды (ілмектердегі жұптаспаған нуклеотидтердің болуы әлі дәлелденбеген); РНҚ пол II – РНҚ-полимераза II; Drosha-DGCR8 және Dicer – эндонуклеазалар; exportin – пре-микроРНК тасымалдаушы-ақуыз; RISC – ген өшірілуінің РНҚ-индукцияланатын ақуызды кешені (RNA-induced silencing complex) [27]. МикроРНК тек қана жеке жасушалар ішінде қызмет етіп қоймайды, сонымен бірге қан айналымына еніп жануарлар ағзасының басқа да жасушаларына әсер ете алады. Жасушадан тыс жетілген микроРНК-ның басым бөлігі (90-99%) қанда AGO (Argonaute, RISC-дің коталитикалық компоненттері болып табылады) тобына жататын ақуыздармен кешен түрінде кездеседі [28].



Сурет 1 - МикроРНК түзілуінің канондық жолы ([27] әдеби шолу бойынша)

Экзосомалар, өз кезегінде, жасуша-реципиенттер (соның ішінде басқа типті жасушалар) арқылы басып алынуы мүмкін, олардың цитоплазмасында пре-микроРНК жетілген микроРНК-ға айналады. МикроРНК-лар апоптоз кезінде жасушадан босап шығуы мүмкін [29]. МикроРНК қызметі шектен тыстығымен және плейотроптылығымен сипатталады. Бұл дегеніміз, бір мРНК экспрессиясы көптеген микроРНК арқылы реттелуі мүмкін, ал бір микроРНК көптеген мРНК-нысандармен байланысады, және осылайша күрделі реттелу жүйесі қалыптасады. Салдарынан, бір микроРНК экспрессиясының өзгеруі көптеген мРНК-нысандарының экспрессия

профиліне өзгеріс әкелуі мүмкін, алайда әрбір жеке мРНК үшін бұл әсер басқа да микроРНК-лардың әсер етуіне байланысты болады. Айта кеткен жөн, микроРНК гендерінің экспрессиясы, ақуыз-кодтаушы гендер секілді эпигенетикалық деңгейде, транскрипция процесінде, процессинг және ядролық экспортта реттеледі, сондай-ақ микроРНК деградациялану дәрежесімен бақыланады [30]. МикроРНК экспрессиясы ұлпалық маманданған процесс болып табылады және ағзаның қолданатын микроРНК спектрі тікелей ағзаның құрылымының күрделілігіне байланысты болады.



Жүрек-қан тамырлары ауруларының дамуында микроРНК маңызы. Жүрек-қан тамырлары аурулары мен бірінші кезекте жүректің ишемиялық ауруы аса маңызды медициналық-әлеуметтік проблемалардың бірі болып табылады, бұл олардың сырқаттанушылық, мүгедектік және өлім деңгейінің жоғары үлесіне байланысты.

Қазіргі уақытта 1800-ден астам адамның микроРНК-сы белгілі, бұл тізім үнемі артуда. Бүгінгі күні бірқатар микроРНК әртүрлі жүрек-қан тамырлары аурулары бар науқастардағы жаңа диагностикалық, болжамдық маркерлер ретінде қарастырыла бастады. Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E. мәліметтері бойынша, мұндай маркерлерді пайдалану күнделікті клиникалық тәжірибеде атап айтқанда, қан сарысуында, олардың экспрессия деңгейін анықтаудың қарапайым және қол жетімділігі өзекті мәселе [31].

Коронарлық артериялардың атеросклерозы және жүректің ишемиялық ауруының тұрақты ағымы кезіндегі микроРНК-27a рөлі зерттелген көптеген жұмыстарға қарамастан, микроРНК-27a деңгейі жедел коронарлық синдром кезінде де зерттелді.

Жүректің ишемиялық ауруымен қатар 2 типті қант диабетімен ауыратын емделушілерде микроРНК-27a экспрессия деңгейі жоғары болды. Сонымен қатар жүргізілген зерттеуде қан сарысуындағы микроРНК-27a экспрессиясының деңгейі, жүректің ишемиялық ауруымен мен жедел коронарлық синдромы бар емделушілерде жоғары болғаны анықталды, бұл Alvarez M, et. Al. зерттеу нәтижелерінде дәлелденген [31, 32].

Сонымен қатар, жүректің ишемиялық ауруы бар емделушілердегі көп тамырлы коронарлық артерия аурулары кезінде микроРНК-27a экспрессиясының деңгейі 1-2 тамырлы коронарлық артерия ауруына қарағанда жоғары екендігі анықталды. Devaux Y, et. al. жүргізген зерттеуде жедел коронарлық синдроммен ауыратын емделушілерде микроРНК-27a болжамдық маңыздылығы бағаланған [33]. МикроРНК-27a экспрессиясының жоғары деңгейі асқынған миокард инфарктінен кейін жағымсыз клиникалық нәтижелермен байланыстырылғаны көрсетілді, бұл, авторлар айтқандай, науқастардың осы санатында коронарлық арнаның ауыр зақымдануымен байланысты болуы мүмкін.

Семіздік және 2-ші типті қан диабеті. Қазіргі уақытта дамыған елдердегі денсаулық сақтау саласының өзекті мәселелерінің бірі семіздік болып табылады, өйткені ол ауыр метаболикалық аурулардың дамуына итермелейді, олардың бірі 2 типті қант диабеті болып табылады. Май қабаты-липидтердің энергетикалық гомеостазды сақтау және барлық адам ағзасының инсулинге сезімталдығы сияқты көптеген негізгі физиологиялық үдерістерді қамтамасыз етеді. Семіздік пен инсулинтөзімділікке әкелетін май тініндегі метаболикалық бұзылулар тиісті микроРНК экспрессиясының өзгерістерімен бірге жүреді. МикроРНК гендердің экспрессиясын мРНК-ның посттранскрипциялық модификациялары арқылы реттейді және осылайша майлы тіндердің дамуын бақылай алады.

Адиогенезге ынталандыратын әсер беретін микроРНК-дан басқа супрессорлық белсенділікке ие микроРНК бар. Мұндай микроРНК-ның бірі miR-27a болып табылады. Ол пероксисомалық пролифератор белсендіретін гамма-рецепторлардың (PPAR-γ) транскрипциялық факторының экспрессиясын жойып, in vitro жасушалық желілерде преадипоциттерді дифференциациялануын басады. Семіздікке шалдыққан адамдардан алынған жетілген адипоцит клеткаларын дақылдауда miR-27a экспрессиясының төмендеуі анықталды. Бұл осы микроРНК экспрессиясының төмендеуімен адипоциттердің гипертрофиясы қауымдастығының болуын болжауға мүмкіндік береді [34].

Адиогенезді реттейтін микроРНК экспрессиясының сипаты олардың қанда болуы семіздіктің, инсулинтөзімділіктің және 2 типті қант диабетінің зертханалық биомаркерлері ретінде пайдалануға мүмкіндік береді.

Альцгеймер ауруының биомаркерлері. Альцгеймер ауруы бүкіл әлемдегі қарт адамдарда деменцияның (жүре пайда болған алжудың) ең кең тараған түрлерінің бірі. Бұл аурумен зардап шегушілер үшін де, қоғам үшін де ауыр кесел болып табылады.

Аунг М. Х. және бірлескен авторлардың мәліметтері бойынша, айналымдағы микроРНК-да Альцгеймер ауруына байланысты патологияларды анықтау үшін биомаркер бола алатын бірқатар гендер бар. Бета-амилоид ақуызының болуы да ерекше биомаркер болып табылады. Зерттеулер көрсеткендей, болашақта Альцгеймер ауруы үшін микроРНК потенциалды терапиялық биомаркерлер ретінде, спецификалық микроРНК – ның жүйелі түрде өсуі, әртүрлі жасушалық функцияларды: редокс-қорғаныс, ми мен перифериялық ұлпалардағы ДНК репарациясының механизмдері басуға көмектесе алады. Спецификалық микроРНК жоғарлауы мидағы және перифериялық тіндердегі маңызды жасушалық функцияларды реттей алады [35].

Паркинсон ауруының патогенезіндегі микроРНК рөлі. Паркинсон ауруы — адамның ең ауыр және кең таралған нейродегенеративті ауруларының бірі, ол бас миының қара заттың жинақы бөлігінің дофаминергиялық нейрондарының өлуімен байланысты. Қазіргі уақытта Паркинсон ауруы дамуына тікелей немесе жанама түрде қатысуы мүмкін бірқатар микроРНК анықталды. Бірнеше зерттеулерде микроРНК биогенезінің бұзылуы жүйке жүйесінің, сондай-ақ жалпы ағзаның дамуымен жұмыс істеуіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін екендігі көрсетілді. МикроРНК деңгейлерін талдау кезінде алғаш рет MIR7, MIR9-5p, MIR9-3p, MIR129 және MIR132 микроРНК Паркинсон ауруы бар емделушілерде жүргізілетін терапияға жоғары сезімтал екендігі анықталып, болашақта жүргізілетін терапияның тиімділігінің негізінде биомаркер ретінде пайдаланылуы мүмкін [36].

Қорытынды. Соңғы он жылдықта эпигенетикалық факторлар жасқа сай ауруларының дамуында маңызды рөл атқаратынына ешкімге күмән тудырмайды. Кейбір ғалымдар эпигенетиканы тіпті "заманауи медицинаның эпицентрі" деп санайды.

Қазіргі таңда адамдардағы аурулардың дамуына қауіп төндіретін генотип пен қоршаған ортаның бірлесіп әсер етуі генетикалық-эпидемиологиялық және медициналық зерттеулердің негізгі көзі болып табылады. Жасқа сай аурулардың дамуында, осындай генетикалық-эпигенетикалық моделін әзірлеу, адамның генетикалық зерттеулеріне эпигенетикалық деректерді енгізу үшін бастапқы позицияны жасауға мүмкіндік береді (Feinberg, 2008) [37]. Қазіргі уақытта бүкіл әлемде осы салада ірі ғылыми жобаларды жүзеге асыру басталды.

Адамдарда ерте онтогенездегі аса жоғары сезімталдық кезеңі ұзақ уақытқа созылады (бірнеше ай және тіпті жыл бойы), сондықтан қоршаған ортаның әсері адамның эпигенетикалық бағдарламаларымен байланысты процестерге елеулі әсер етуі мүмкін. Сондықтан жасқа сай аурулардың дамуына алып келетін эпигенетикалық механизмдерді ашу тамақтану режимі, өмір салты, сондай-ақ адамда патологиялардың пайда болуына тиімді қарсы әрекет етуге мүмкіндік беретін белгілі бір фармакологиялық құралдарды қолдану сияқты алдын алу стратегияларын әзірлеуге жол ашады. Болашақта дәрігердің клиникалық практикасы адамдардың денсаулығын жақсартуға бағытталған эпигенетикалық маркерлерді анықтауға мүмкіндік береді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Morris K.V. siRNA-mediated transcriptional gene silencing: the potential mechanism and a possible role in the histone code // Cell Mol. Life Sci. - 2005. - V. 62. - P. 3057–3066.
- 2 Global report on diabetes / <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/> (дата обращения 16.11.16).
- 3 Алексей Ржешевский. Старение и долголетие: эпигеном раскрывает тайны



- 4 Р.Н. Мустафин, Э.К. Хуснутдинова Эпигенетическая регуляция онтогенеза // г.СУфа, Российская Федерация, Вестник академии наук РБ, - 2017, том 23, № 2 (86) С13-21.
- 5 Almeida M.I., Reis R.M., Calin G.A. MicroRNA history: Discovery, recent applications, and next frontiers // Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen. 2011. Vol. 717, № 1-2. P. 1-8.
- 6 Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14. // Cell. 1993. Vol. 75, № 5. P. 843-854.
- 7 Calin G.A. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2002. Vol.99, № 24. P. 15524-15529.
- 8 Fabian M.R., Sonenberg N., Filipowicz W. Regulation of mRNA Translation and Stability by microRNAs // Annu. Rev. Biochem. Annual Reviews, 2010. Vol. 79, № 1. P. 351-379.
- 9 Wilczynska A., Bushell M. The complexity of miRNA-mediated repression // Cell Death Differ. 2015. Vol. 22, № 1. P. 22-33.
- 10 C. Esau, S. Davis, S.F. Murray, et al., miR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting, Cell Metab. 3 (2006) 87e98.
- 11 Grosshans H., Filipowicz W. Molecular biology: the expanding world of small RNAs. Nature. 2008; 451 (7177): 414-416.
- 12 Baek D., Villen J., Shin C., Camargo F.D., Gygi S.P., Bartel D.P. The impact of microRNAs on protein output. Nature. 2008; 455 (7209): 64-71.
- 13 Hudson T.J., Anderson W., Aretz A., Barker A.D., Bell C., Bernabe R.R. et al. International Network of Cancer Genome projects. Nature. 2010; 464 (7291): 993-998.
- 14 Cai X, Hagedorn CH, Cullen BR (December 2004). «Human microRNAs are processed from capped, polyadenylated transcripts that can also function as mRNAs». RNA 10 (12): 1957-66. DOI:10.1261/rna.7135204. PMID 15525708
- 15 Friedman RC, Farh KK, Burge CB, Bartel DP. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. Genome Res. 2009;19:92-105
- 16 Eulalio A. and Mano M. MicroRNA Screening and the Quest for Biologically Relevant Targets. // J Biomol Screen, 2015 Sep;20(8):1003-17. doi: 10.1177/1087057115578837.
- 17 Gregory RI, Chendrimada TP, Shiekhattar R (2006). «MicroRNA biogenesis: isolation and characterization of the microprocessor complex». Methods Mol. Biol. 342: 33-47. DOI:10.1385/1-59745-123-1:33. PMID 16957365
- 18 Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of miRNAs. Genome Res. 2009; 19: 92-105.
- 19 Zhuo Y., Gao G., Shi J.A., Zhou X. and Wang X. miRNAs: biogenesis, origin and evolution, functions on virus-host interaction // Cell Physiol Biochem, 2013. V. 32. P. 499-510.
- 20 Y. Lee, M. Kim, J. Han, et al., MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II, Embo J. 23 (2004) 4051e4060.
- 21 G.M. Borchert, W. Lanier, B.L. Davidson, RNA polymerase III transcribes human microRNAs, Nat. Struct. Mol. Biol. 13 (2006) 1097e1101.
- 22 M. Landthaler, A. Yalcin, T. Tuschl, The human DiGeorge syndrome critical region gene 8 and its D. melanogaster homolog are required for miRNA biogenesis, Curr. Biol. 14 (2004) 2162e2167. 126
- 23 R. Yi, Y. Qin, I.G. Macara, B.R. Cullen, Exportin-5 mediates the nuclear export of pre microRNAs and short hairpin RNAs, Genes. Dev. 17 (2003) 3011e3016.
- 24 Lund E, Dahlberg JE (2006). «Substrate selectivity of exportin 5 and Dicer in the biogenesis of microRNAs». Cold Spring Harb.Symp. Quant. Biol. 71: 59-66. DOI:10.1101/sqb.2006.71.050. PMID 17381281
- 25 Westholm JO, Lai EC. MicroRNAs: microRNA biogenesis via splicing. Biochimie. 2011 Nov;93(11):1897-904. doi:10.1016/j.biochi.2011.06.017. Epub 2011 Jun 21.
- 26 Condorelli G., Latronico M., Dorn G.W. MicroRNAs in heart disease: putative novel therapeutic targets? // Eur. Heart J. - 2010. - vol. 31. - p. 649-658
- 27 Lorenzen JM, et al. Circulating and urinary microRNA in kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. May 2012
- 28 Turchinovich A. and Cho W.C. The origin, function and diagnostic potential of extracellular microRNA in human body fluids. Front Genet, 2014. V. 5. P. 30.
- 29 Vickers K.C., Palmisano B.T., Shoucri B.M., Shamburek R.D. and Remaley A.T. // Nat Cell Biol, 2011. V. 13. P. 423-33.
- 30 Ainiding G., Kawano Y., Sato S., Isobe N., Matsushita T., Yoshimura S., Yonekawa T., Yamasaki R., Murai H., Kira J., et al. // J Neurol Sci, 2014. V. 337. P. 147-50.
- 31 Alvarez M, Khosroheidari M, Eddy E, et al. MicroRNA-27a decreases the level and efficiency of the LDL receptor and contributes to the dysregulation of cholesterol homeostasis. Atherosclerosis. 2015;242(2):595-604. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.023.
- 32 Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, et al. Profile of microRNAs associated with coronary heart disease in patients with type 2 diabetes. Obesity and metabolism. 2016;13(4):34-8. (In Russ.) Швангирадзе Т. А., Бондаренко И. З., Трошина Е. А., и др. Профиль микроРНК, ассоциированных с ИБС, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Ожирение и метаболизм. 2016;13(4):34-8. doi:10.14341/OMET2016434-38.
- 33 Devaux Y, Vausort M, McCann GP, et al. A panel of 4 microRNAs facilitates the prediction of left ventricular contractility after acute myocardial infarction. PLoS ONE. 2013;8(8):e70644. doi:10.1371/journal.pone.0070644.e70644.
- 34 Lin Q., Gao Z., Alarcon RM., Ye J., Yun Z. A role of miR-27 in the regulation of adipogenesis. FEBS J 2009, 276: 2348-58.
- 35 Аунг М.Х., Бацева Д.А., Гуркина Е.Д., Белов Ю.С. ОБЗОР ПОДХОДОВ К ВЫЯВЛЕНИЮ БИОМАРКЕРОВ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА // Международный студенческий научный вестник. - 2018. - № 5; URL: <http://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18916> (дата обращения: 21.02.2020)
- 36 Алиева А. Х. Изменение транскриптного паттерна на ранних стадиях болезни Паркинсона // 03.01.03 — молекулярная биология 16 СЕН 2015 АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук Москва - 2015 005562220 005562220 <http://earthpapers.net/izmenenie-transkriptnogo-patterna-na-rannih-stadiyah-bolezni-parkinsona#ixzz6Ec6VgWt>
- 37 Feinberg A.P., Ohlsson R., Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer // Nat. Rev. Genet. 2006. V. 7. P. 21-33.

А. Есенбекова¹, Н.Т.Аблайханова^{1,2}, И. Русанова² А.Н Кожамметова^{1,2}, А.С.Кожамжарова³

¹Казахский Национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан, Алматы

²Университет Гранада, Испания

³Казахский Национальный Медицинский Университет имени С.Д.Асфендиярова, Казахстан, Алматы

РОЛЬ МИКРОРНК В ЭТИОЛОГИИ ВОЗРАСТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Резюме: В статье рассмотрены общая характеристика и биогенез циркулирующих биомаркеров, роль микроРНК при болезни Альцгеймера и Паркинсона, сахарного диабета и ожирения, а также заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы. В литературном обзоре обобщены современные данные о влиянии микро-РНК на функцию

возрастных заболеваний и их возможное влияние на течения развитие патологических процессов. МикроРНК регулируют различные звенья патогенеза сахарного диабета, включая действие инсулина, экспрессию адипокинов, адипогенез, метаболизм липидов. Разные типы микроРНК могут, как активировать, так и ингибировать адипогенез, путем влияния на определенные субстраты



внутриклеточных сигнальных путей. Измерение уровня экспрессии микроРНК в крови позволяет использовать их в качестве биомаркеров и предикторов заболевания.

Ключевые слова: эпигенетика, микроРНК сахарный диабет 2 типа, ожирения, болезнь Альцгеймер, болезнь Паркинсон.

**A.Ye.Yessenbekova¹, N.T. Ablaihanova^{1,2}, I.Rusanova²,
A.N Kozhakhmetova^{1,2}, A.S.Kozhamzharova³**

¹Kazakh National University named after Al-Farabi, Kazakhstan, Almaty

²University of Granada, Spain, Granada

³Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan

THE ROLE OF MICRORNAS IN THE ETIOLOGY OF AGE-RELATED DISEASES

Resume. The article describes the general characteristics and biogenesis of circulating biomarkers, the role of miRNAs in Alzheimer's and Parkinson's disease, diabetes and obesity, as well as diseases of the cardiovascular system. The literature review summarizes the current evidence on the effect of microRNA on the function of age-related diseases and their possible influence on the development of pathological processes. MicroRNAs regulate various links in the pathogenesis of diabetes mellitus, including insulin action, adipokine expression,

adipogenesis, lipid metabolism. Different types of miRNAs can both activate and inhibit adipogen, by influencing certain substrates of intracellular signaling pathways. Measuring the level of microRNA expression in the blood allows using them as biomarkers and predictors of the disease.

Key word: sepigenetics, microRNA, type 2 diabetes, obesity, metastasis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease.

УДК 612.111

Э.М. Сабирова¹, Р.А. Гареев², Н.О. Кудрина², А.М. Калекешов²

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби
кафедра биофизики и биомедицины, elya_sabirova@list.ru

²РГП на ПХВ «Центральная лаборатория биоконтроля, сертификации
и предклинических испытаний» КН МОН РК

ИЗУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИЙ ПЕРЕНОСИМЫХ НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ

В Казахстане впервые разработана методика получения субстанций с поверхности эритроцитов и лейкоцитов. Создана она на основе многолетних исследования обмена субстанций между кровью, тканями и лимфой. Субстанции, переносимые на поверхности эритроцитов, в целом еще слабо изучены.

Цель данного исследования состояла в изучении субстанций на поверхности эритроцитов и возможности дальнейшего использования этих субстанций в качестве составляющих лекарственных препаратов. В работе использовались биохимический и иммуноферментный анализы.

Ключевые слова: кровь, эритроциты, субстанции, IgG, IgA, IgD.

Введение.

Использование крови как лекарства, известно еще с самых древних времён. Так как в крови содержится полный комплекс веществ, для стабильной жизнедеятельности организма, её целесообразно использовать в качестве лечебного средства. По мере развития фармакологии и медицины в целом, удалось извлечь всё самое ценное из крови и производить для общества некоторые препараты. Наиболее важным компонентом для создания препаратов, которые используются для профилактики и лечения железодефицитных состояний является кровь. Кровь также используется для создания ряда таких лечебных препаратов как например, кровозаменитель БК-8, гидролизин Л-103, аминокептид-2, фибриновые пленки, гемостатическая губка. Таким образом, сельскохозяйственные животные являются источником не только пищевого и кормового, но и лечебного сырья, используемые как человеком, так и ветеринарным врачом. В научных исследованиях субстанции крови порой включаются в среды для выращивания микробиологических материалов [1]. Показатели крови, как одной из физиологических систем, являются интеграционным индикатором функционирования всего организма [2]. Выполняя

разнообразные функции, они могут характеризовать уровень адаптации животных разных пород к конкретным условиям внешней среды. Приблизительно 99% общего объема форменных элементов крови приходится на эритроциты (около 1% занимают лейкоциты, а тромбоциты - до 0,1%), меньше всего стволовых клеток. Некоторые изменения состава крови животных связаны не только с породой, но также с упитанностью, возрастом, полом, условиями кормления и т. д. Соотношение клеток крови у разных животных несколько отличается [3].

В Казахстане разработана методика получения субстанций с поверхности эритроцитов и лейкоцитов [4]. Основана она на основе многолетних исследований обмена субстанций между кровью, тканями и лимфой. В РК обоснована новая функция эритроцитов, названная адсорбционно-транспортной (АТФЭ). Главная особенность этой функции – регулируемая адсорбция субстанций плазмы крови на поверхности эритроцитов с последующим транспортом этих субстанций в обменный слой кровеносных капилляров. АТФЭ участвует в обеспечении быстрого и селективного поступления субстанций из крови в ткани [5,6,7,8].

Врачи различных специальностей часто сталкиваются с трудностями в лечении больных аутоиммунными,

Л.Ж. Алекешева, А.М. Төлегенова, М.А. Смагул, Л.К. Касабекова <i>К ВОПРОСУ ЭЛИМИНАЦИИ КОРИ</i>	376
Д.М. Аскарар, А.К. Изекенова, В.А. Козловский, М.К. Амрин, А.Я. Перевалов <i>ОБЗОР МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ПРОВЕДЕНИЮ СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ, ПРИЛЕГАЮЩИХ К РАЙОНАМ РАКЕТНО-КОСМИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ</i>	379
С.Б. Дуйсекова, А.К. Тургамбаева <i>СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ БЕЗРАБОТНЫХ МОЛОДЫХ ЛЮДЕЙ</i>	383
Г.Б. Кabanбаева, Ж.В. Романова, А.Т. Душпанова, Г.М. Усатаева, А.Е. Уалиева, Л.Ж. Алекешева <i>ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ СТУДЕНТОВ КАЗАХСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ ОБ ИНФЕКЦИЯХ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ</i>	387
А.М. Рахметова, Г.А. Тусупбекова, А.Ж. Молдакарывова, К.Е. Жузжан, Г.К. Алшынбекова, Б.Б. Аманбай, М. Молсадыққызы, Ф.Т. Мағзумова <i>СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ УСЛОВИЙ ТРУДА РЕЗИНОТЕХНИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА</i>	392
Г.А. Тусупбекова, Г.К. Алшынбекова, А.Ж. Молдакарывова, А.К. Кыдырбаева, А.М. Рахметова, С.Т. Тулеуханов, Н.Т. Аблайханова, А.Ж. Шадетова, Б.Б. Аманбай <i>ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО ФАКТОРА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАСЕЛЕНИЯ ПРИАРАЛЬЯ</i>	397
Р.Р. Тухватшин, Т.М. Топчубаева, М.К. Балабекова <i>ПОКАЗАТЕЛИ ОБЛИГАТНО-АНАЭРОБНОЙ ФЛОРЫ ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗОНЕ УРАНОВЫХ ХВОСТОХРАНИЛИЩ</i>	401
А.Н. Жамакурова, Г.М. Усатаева <i>СТУДЕНТТЕР АРАСЫНДА ӨМІР САЛТЫН ҚАЛЫПТАСТЫРУДАҒЫ ФИЗИКАЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІКТІҢ РӨЛІ</i>	403
ИММУНОЛОГИЯ	
А.Б. Жубантурлиева, А.А. Абилябаева, Д.К. Куашова, А.Я. Абубакиров <i>НОВЫЕ АНТИГЕНЫ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS И ИХ ДИСКРИМИНАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОГО И АКТИВНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА</i>	407
ЛАБОРАТОРНАЯ МЕДИЦИНА	
Zh.K. KENZHEYEVA, M.T. VELYAMOV, G.U. DUYSKALIYEVA, T.N. DANELCHUK, Zh.A. KASHAGANOVA <i>THE RESEARCH OF THE FEASIBILITY OF BEETS FOR THE MANUFACTURE OF PECTIN-CONTAINING EXTRACT FOR THE FOOD INDUSTRY</i>	413
Т.Г. Кириятова, А.А. Габитова, А.Қ. Төлеубекова, Н.Т. Аблайханова, З.Б. Есимситова, С.Т. Тулеуханов, Г.А. Тусупбекова, А. Кожамжарова <i>ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ОТРАВЛЕНИИ ЧЕТЫРЬХХЛОРИСТЫМ УГЛЕРОДОМ С КОРРЕКЦИЕЙ КИСЛОМОЛОЧНЫХ ПРОДУКТОВ С ДОБАВЛЕННЫМ ПИЩЕВЫМ ВОЛОКНОМ</i>	415
Г.М. Омашева, А.Б. Даниярова, Л.Ж. Алекешева, Г.А. Арынова <i>СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ БРУЦЕЛЛЕЗА В РЕСПУБЛИКЕ КАЗАХСТАН В ПЕРИОД 2015-2019 ГГ.</i>	420
Л.В. Максяткина, Н.Т. Абагов, Л.Л. Ахмалтдинова, Р. М. Бадыров, А.Ш. Ирismetов, Е.Б. Болекбаев <i>АНАЛИЗ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ У КРЫС ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ДЕЦЕЛЛЮЛЯРИЗОВАННОЙ КСЕННОГЕННОЙ БРЮШИНЫ</i>	424
А.М. Нуралы, С.Х. Акназаров, А.Ж. Мутушев, А.С. Кожамжарова <i>РАЗРАБОТКА УГЛЕРОДНОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ДЕТОКСИКАЦИИ КРОВИ</i>	427
А. Есенбекова, Н.Т. Аблайханова, И. Русанова, А.Н. Қожахметова, А.С. Кожамжарова <i>ЖАСҚА САЙ АУРУЛАРДЫҢ ЭТИОЛОГИЯСЫНДА МИКРООРҒАН РӨЛІ</i>	429
Э.М. Сабирова, Р.А. Гареев, Н.О. Кудрина, А.М. Калекешов <i>ИЗУЧЕНИЕ СУБСТАНЦИЙ ПЕРЕНОСИМЫХ НА ПОВЕРХНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ</i>	434
А.М. Жұмабаева, Г.Қ. Атанбаева, С.Н. Әбдірешов, Н.С. Ахмад, Г.Т. Алжанбекова, М.С. Кулбаева, Л.Б. Умбетъярова, Н.Б. Исаева, М. Молсадыққызы, М.Қ. Төлегенова, А. Нұржан <i>ЖЕДЕЛ ГИПОКСИЯ КЕЗІНДЕГІ ЛИМФА АҒЫСЫ ЖӘНЕ ЛИМФА ТҮЙІНДЕРІНІҢ ЖИЫРЫЛУ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТТЕУ</i>	437
Н.Б. Исаева, С.Н. Әбдірешов, Г.Қ. Атанбаева, Г.Т. Алжанбекова, Н.С. Ахмад, А.М. Жұмабаева, М.С. Кулбаева, Л.Б. Умбетъярова, Б.Ж. Санбаева, М.Е. Ерболат, А.Е. Кенесжанова <i>ЕГЕУҚҰЙРЫҚТАРДЫҢ ЖЕДЕЛ ГИПОКСИЯ КЕЗІНДЕГІ ҚАННЫҢ БИОХИМИЯЛЫҚ КӨРСЕТКІШТЕРІН ЗЕРТТЕУ</i>	441
Г.К. Аширбеков, Н.К. Ходжаев, А.Ю. Сулейменова, А.У. Балтаева, К.Ж. Аширбекова, С.Т. Арыстанова, К.Ж. Литвинюк, Д.А. Дильбарханова, Т.М. Наримбетова, Р.Б. Жумабекова <i>СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ СУМИ-АЛЬФЫ И ЛОНТРИМА</i>	445