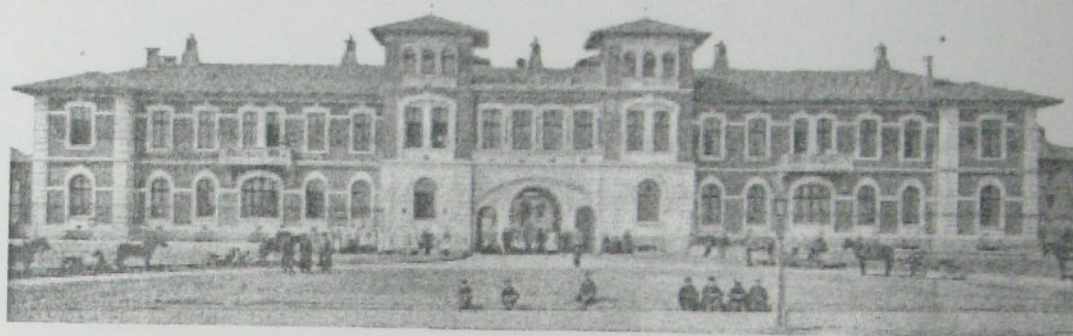


НОВАЯ ГОРОДСКАЯ БОЛЬНИЦА НА СЛОБОДКЕ-РОМАНОВКЕ



ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА № 11.

ОДЕССКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА №11.

1902 — 2002

**ЮБИЛЕЙНЫЙ
СБОРНИК ТРУДОВ**

Одесса – 2002

61
47

61 (082.1)

ББК 5г
Ю 13
УДК 61

Редакционная коллегия:

Председатель Кулаженко Е. В. — к. м. н., доцент.
Секретарь Литвак А.И. — к. м. н.
Члены: Анцыпович Е.А. — к. м. н.
Грубник Ю. В. — д. м. н.
Венгер В.Ф. — д. м. н., профессор.
Пеньковский Г.М. — к. м. н., доцент.
Соколов В.Н. — д. м. н., профессор.
Сон А.С. — д. м. н.

Юбилейный сборник трудов, посвященный столетию Одесской городской больницы № 11
Одесса 2002. — 192 с.

ISBN 966-555-186-8

РАЗДЕЛ 1. История медицины и вопросы управления	10
Тельчко А.С., Литвак А.И. <i>Наша городская больница</i>	10
Резник Б.М. <i>К столетию Одесской новой городской больницы</i>	13
Венгер В.Ф., Кулаженко Е.В., Попов А.И. <i>История травматологии и ортопедии в Одессе</i>	16
Владыка А.С., Чуев П.Н., Фельдджер О.М. <i>Роль больницы на Слободке в становлении и развитии анестезиологии в Одесском регионе</i>	20
Гаевский В.А., Пеньковский Г.М., Колесниченко В.И., Пилипюк Н.В. <i>Исторический путь ЛОР – клиники ГКБ № 11</i>	22
Резник Б.М., Новиков А.М. <i>Из истории урологической службы в Одессе</i>	24
Соколов В.Н. <i>История рентгенологии и радиологии в Одессе</i>	26
Решетняк В.В., Сон А.С. Хомицкая Т.В., Клаупик Л.Э. <i>Из истории нейрохирургии в Одесской области</i>	27
Вакуленко В.И., Кузнецов А.В. <i>Отделение челюстно–лицевой хирургии на рубеже столетий</i>	30
Хомицкая Т.В., Клаупик Л.Э., Решетняк В.В. <i>К истории организации нейрохирургического отделения областной клинической больницы</i>	32
Закржевский Д.В. <i>Двадцать лет отделению нейрохирургии ГКБ № 1</i>	33
Хомицкая Т.В., Клаупик Л.Э., Решетняк В.В. <i>История становления и развития нейроонкологической помощи в Одессе</i>	35
Кулаженко Е.В., Попов А.Г., Горovenko В.И., Десятский В.В. <i>Подготовка интернов–травматологов на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии</i>	37
Коваль С.Н., Потийко В.И., Ивченко Н.А., Осадченко О.В. <i>Система оценки сформированности профессиональных действий студентов по терапевтической стоматологии</i>	38
Литвак А.И. <i>Оценка рейтингового места</i>	40
РАЗДЕЛ 2. Теория медицины	43
Бажора Ю.И. <i>Значение расшифровки генома человека для медицины</i>	43
Гончарук С.Ф. <i>Значение аллергических и хронических бронхообструктивных заболеваний у родственников для возникновения бронхиальной астмы у детей</i>	46
Даниленко А.И., Буряжковская Э.С. <i>Патоморфология плаценты при ВИЧ-инфекции</i>	47
Бажора Ю. И. <i>Імунологічні аспекти виникнення первинних злоякісних пухлин печінки</i>	49
Луковцева Э.А., Даниленко А.И., Лебеденко В.С., Макулькин Р.Ф. <i>Патоморфология ветвистого хориона при раннем самопроизвольном аборте</i>	51
Сивоконюк О.В., Макулькин Р.Ф. <i>Морфология печени и органов иммунной системы при экспериментальном токсическом гепатите</i>	53

РАЗДЕЛ 2

ТЕОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 575 : 61

ЗНАЧЕНИЕ РАСШИФРОВКИ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ

Ю.И. Бажора

Одесский государственный медицинский университет

Достижения в области молекулярной биологии в последние десятилетия XX ст. привели к возникновению молекулярной медицины — нового междисциплинарного направления исследований (Э. Хофманн, 2001 г.). Это, в свою очередь, инициировало развитие прогрессивных технологий, которые совершенствовали старые и создавали новые методы. Подавляющее большинство этих методов автоматизированы и сопряжены с компьютерными технологиями. Наглядными примерами являются автоматические подходы секвенирования генома человека и следующие за ними исследования человеческого протеома. Новые технологии позволяют довольно быстро получить колоссальный объем информации о структуре до сих пор неизвестных белков. Последующее выделение и изучение их функций позволит досконально исследовать клеточные процессы, механизмы индивидуального развития, эволюции живого мира.

Идентификация новых белков усилит интеграцию биологии и фундаментальной медицины, что приведет к открытию новых диагностических маркеров, выявлению белков — мишеней для фармакологических препаратов. Большие надежды возлагаются на изучение протеома опухолей, что позволит улучшить их диагностику и особенно лечение.

Усилиями многих ученых, работающих в проекте “Геном человека” и в частной компании Celera Genomics, к началу 2001 года были представлены две предварительные версии генома человека. Обе версии содержат еще много пробелов и неточностей, которые продолжают устраняться. Тем не менее, полученные результаты позволили сопоставить геном человека с геномами других эукариот (дрожжей, червя, мухи дрозофила и растения). Установлено, что последовательность генома человека, как и других эукариот, состоит из областей, кодирующих белки (? 2%), областей, кодирующих РНК (? 20%), а более 50% составляют повторяющиеся последовательности, которые трудно клонируются и поэтому дают много пробелов.

Итак, большая часть генома человека не кодирует белки. В эту часть входят фрагменты, кодирующие только РНК и области ДНК повторов.

Тысячи генов у человека только транскрибируются и продуцируют РНК, которые не кодируют белок (нкРНК). Идентифицировано также около полутысячи генов для транспортных РНК. Нет пока полных последовательностей для рибосомальных РНК (рРНК), хотя интерес к ним очень большой, учитывая их роль в образовании пептидных связей при трансляции.

Кроме того, идентифицированы около 80-ти малых ядерных РНК, участвующих в сплайсинге незрелой РНК, а также около сотни генов малых ядрышковых РНК, участвующих в процессинге.

Гены нкРНК и возникшие из них псевдогены малы по своим размерам и не имеют групп — специфических структурных особенностей, их поиск с помощью компьютерных методов затруднен, хотя они очень распространены в геноме человека.

Давно установлено, что нет корреляции между количеством ДНК в клетке и уровнем организации живых существ. Например, геном человека в 200 раз меньше генома амебы. Причиной этому является то, что в геноме эукариот очень много повторов (более 50 % ДНК). Их разделяют на несколько групп:

1. Длинные и короткие, возникшие из подвижных элементов и рассеянные по всему геному повторы. Они составляют примерно 45 % генома человека.

2. Неактивные копии генов (псевдогены), которые образовались в результате обратной транскрипции.

3. Простые повторы последовательностей, состоящие из 1 — 13 оснований (“микросателлиты”), либо более длинных повторов (14 — 500 оснований), именуемых “минисателлитами”. В популяциях человека простые повторы характеризуются значительным полиморфизмом по длине, что имеет важное значение для генетических исследований.

4. Повторы больших (от 1 до 200 кпн) сегментов ДНК, которые копируются из одного района генома в другой в одной хромосоме или между разными хромосомами.

5. Часто наблюдаемые около центромеров хромосом и в теломерных участках хромосом человека тандемно повторяющиеся последовательности.

Ранее считалось, что ДНК-повторы не представляют научного интереса и это в последующем привело к ряду ошибочных выводов. В настоящее время предполагают, что “эгоистичная ДНК” (термин предложен

Ф. Криком) создает новые регуляторные элементы или генерирует новые гены. В геноме человека насчитано 47 генов — производных от обычных транспозонов.

Важным достижением при расшифровке генома человека было установление количества генов, кодирующих белки. На момент объявления о практическом завершении расшифровки генома ученые группы "Геном человека" насчитали 32000 белок-кодирующих генов, а группа Celera Genomics — около 40000, что оказалось намного меньшим, чем постулировалось ранее (до 150000). Предполагается, что протеом человека может содержать до 250000 разных белков. Столь большое различие между ожидаемыми и фактически полученными данными можно объяснить следующими причинами. Во-первых, полная расшифровка не завершена и многие вопросы идентификации генов еще предстоит решить. Во-вторых, не исключено, что человек каким-то непонятным образом экономно использует минимальное количество генов для шифровки большого количества белков. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут установить точное количество белок-кодирующих генов у человека.

Полученные данные позволяют охарактеризовать типичный ген человека. Он состоит примерно из 28000 оснований и включает в себя восемь экзонов. Кодированная последовательность такого гена имеет около 1300 пн и несет информацию о белке, состоящем из 450 аминокислот. Самый большой из обнаруженных генов человека — ген дистрофина (2,44106 пн). Фибриллярный белок титин включает 27000 аминокислотных остатков, а его ген содержит самое большое (234) число экзонов среди всех обнаруженных генов человека.

Структура генов человека намного сложнее, чем у других эукариот: часто они прерываются большими интронами, примерно 35 % генов могут считываться с разными рамками, 40 % иРНК могут подвергаться альтернативному сплайсингу. Следовательно, одна последовательность ДНК может кодировать более чем один тип иРНК.

В человеческой популяции широко распространены одиночные замены нуклеотидов — полиморфизм одиночных нуклеотидов — single nucleotide polymorphism (SNPs). В геноме человека точно картированы 1,42 млн одиночных нуклеотидных замен. Они чаще встречаются в областях кодирующих генов, чем в участках повторов ДНК. Внутри генов обнаружено 60000 одиночных замен нуклеотидов. Практически каждый ген человека отличается вариабельностью. В геноме человека есть области с повышенной и пониженной вариабельностью. Например, области главного комплекса гистосовместимости (МНС), кодирующие белки гистосовместимости, отличаются значительной вариабельностью, определяя иммунологическую индивидуальность человека.

Генетический полиморфизм имеет большое биологическое значение для человека. Так, полиморфизм гена апоЕ4 способствует увеличению плотности бляшек при болезни Альцгеймера, а делеция гена, кодирующего хемокиновый рецептор CCR 5, повышает устойчивость к вирусу иммунодефицита человека. Этот корецептор необходим, наряду с рецептором CD 4, для связывания и проникновения вируса в Т-лимфоцит. При сравнении расположения и частоты одиночных замен у больных и здоровых людей устанавливаются те замены, которые связаны с той или иной болезнью. Такие сопоставления позволяют выявить роль определенных генов в развитии мультифакториальных заболеваний. Исследования в этом направлении весьма перспективны и интенсивно развиваются в настоящее время.

В 1994 году в молекулярной биологии возник новый термин — протеом. Он подразумевает описание всей совокупности белков, которые синтезируются в течение жизни клеток организма. Область исследования структуры и функции белков — продуктов функционирования генов получила название протеомика. Ее значение в медицине чрезвычайно важно, так как будут идентифицированы белковые маркеры различных болезней. Перспективно также изучение эффектов взаимодействия лекарственных веществ с геномом человека (фармакогеномика).

Следует отметить, что расшифровка первичной структуры белков на основе изученных белок-кодирующих генов еще не указывает на раскрытие функций тех или иных продуктов генов. За этим следует длительный систематический анализ протеома человека. Большое значение в расшифровке роли определенных белок-синтезирующих генов имеет сравнение первичной структуры белков с известными и неизвестными функциями, которые получены от представителей видов различного уровня эволюционного развития. Сегодня такая работа начинается. На основе установления только первичной структуры белка нельзя говорить о точной его функции. Тем не менее, изучение генома дает важную информацию о возникновении белковых доменов, о расширении их семейств, семейств самих белков и т.д.

В геноме человека обнаружены гены, гомологичные таковым в геноме мухи (61%), в геноме червя (43%), в геноме дрожжей (46%). Это — основной набор генов, кодирующих главные жизненные процессы в клетке: основной метаболизм, репликация и репарация ДНК, биосинтез белка.

Выявлено также более 220 генов, продукты которых похожи на белки бактерий, но не похожи на белки дрожжей, растений, беспозвоночных. Скорее всего, эти гены попали в геном человека путем переноса от бактерий.

Сопоставление генома человека и исследованных беспозвоночных позволило установить значительно большее количество генов, отвечающих за различные регуляторные функции в организме: защита и иммунитет; развитие, структура и функции центральной нервной системы, белков, участвующих в построении цитоскелета и движении везикул; внутри- и межклеточная сигнализация в развитии и гомеостазе; транскрипция и трансляция; гемостаз; апоптоз и др.

Для генома человека характерно увеличение белковых семейств, участвующих в развитии нервной системы: нейротрофические факторы, факторы роста нервов, миелиновые, синаптические белки, сигнальные молекулы. С помощью традиционных методов выявлен ряд генов для белков цитоскелета клетки человека и высших позвоночных. При секвенировании генома гены большинства этих больших и многодоменных моторных белков обнаружены у человека.

По сравнению с беспозвоночными, у человека существенно расширилось семейство белков, которые участвуют в процессах развития и дифференцировки: фактор роста фибробластов, фактор роста нервов и другие факторы роста: гормоны, рецепторы, сигнальные молекулы, факторы транскрипции. Количество генов, кодирующих транскрипционные белки, а также белки, участвующие в посттранскрипционных процессах, у человека оказалось значительно больше, чем у беспозвоночных.

Секвенирование генома послужило толчком к исследованию генов, ответственных за болезни человека. Требуется проведение функциональной классификации самих генов и их продуктов — белков. Все гены (923), вызывающие моногенные заболевания или повышающие вероятность возникновения болезни, характеризовались по функции их продуктов в отношении патологического процесса и клинических проявлений. Наибольшую функциональную группу составили ферменты (31%). Вторая по величине группа — группа белков-активаторов и стабилизаторов, белков, участвующих в правильном сворачивании полипептидных цепей (14%). Каждая из остальных групп (рецепторы, факторы транскрипции, трансмембранные переносчики и др.) составляли менее 10% от всех генов, вызывающих болезни. Корреляционный анализ между функцией продуктов генных болезней и возрастом больных показал, что болезни, связанные с нарушением функции ферментов, проявляются на всех этапах развития. В то же время болезни, связанные с генами, кодирующими транскрипционные факторы, проявляются на этапе внутриутробного развития.

Таким образом, секвенирование генома человека свидетельствует об усложнении генома в ходе эволюции от дрожжей до человека. Однако количество генов увеличивалось только в 5 раз. Усложнение заключается в возникновении большого числа белков, а не белок-синтезирующих генов. Организм человека, используя известные структурные конструкции, собирает новые белки с новыми функциями. Возможно, это достигается с помощью сложных механизмов посттранскрипционных процессов.

Следует отметить, что описанные достижения еще не являются расшифровкой генетического "текста". Настоящее чтение генетического текста, перевод его с языка молекул на язык характеристик морфологических и функциональных особенностей человека, его болезней только начинается. Тем не менее, уже сейчас становится очевидным, что молекулярная медицина занимает ведущие позиции в клинических исследованиях и начинает внедряться в практическое здравоохранение.