

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ

Н.В. ФРИГО, И.Н. ЛЕСНАЯ, А.А. КУБАНОВ, С.В. РОТАНОВ, Л.Ф. ЗНАМЕНСКАЯ, В.С. СОЛОМКА

Major directions in the development of diagnostics technologies in dermatovenerology

N.V. FRIGO, I.N. LESNAYA, A.A. KUBANOV, S.V. ROTANOV, L.F. ZNAMENSKAYA, V.S. SOLOMKA

Об авторах:

Н.В. Фриго — главный научный сотрудник, заведующий отделом лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», д.м.н.;

И.Н. Лесная — заместитель директора по научно-клинической работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

А.А. Кубанов — заместитель директора по научной работе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, д.м.н., профессор

С.В. Ротанов — ведущий научный сотрудник отделения лабораторной диагностики сифилиса отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», д.м.н., доцент;

Л.Ф. Знаменская — заведующая отделом дерматологии ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.м.н.

В.С. Соломка — старший научный сотрудник отдела лабораторной диагностики ИППП и болезней кожи ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», г. Москва, к.б.н.

В обзоре освещены основные направления развития лабораторной диагностики ИППП и дерматозов в Российской Федерации. Рассмотрены стратегически определяющие направления развития диагностических подразделений дерматовенерологических учреждений (трехуровневая структура оказания лабораторной помощи, централизация, автоматизация, стандартизация исследований, осуществление внешнего и внутрилабораторного контроля качества, внедрение лабораторных информационных технологий и систем передачи лабораторной информации). Обоснованы приоритетные направления диагностики ИППП (этиологическая диагностика, ускорение лабораторного цикла обследования пациентов, определение резистентности возбудителей к антимикробным препаратам, молекулярный мониторинг распространения ИППП) и дерматозов (верификация диагноза, выявление органной патологии, маркерная диагностика, профилактика и прогнозирование эффективности и безопасности терапии дерматозов).

Ключевые слова: лабораторная диагностика, ИППП, дерматозы.

This review describes major directions in the development of laboratory diagnostics of STDs and dermatoses in the Russian Federation. It also discusses strategic directions in the development of diagnostics departments in dermatovenerological institutions (three-level structure of laboratory aid, centralization, automation, standardization of tests, external and internal laboratory quality control, introduction of laboratory information technologies and laboratory information exchange systems). It also substantiates the priority directions in the diagnostics of STDs (etiological diagnostics, acceleration of the cycle of laboratory tests for patients, determination of the resistance of causative agents to antimicrobial drugs, molecular monitoring of the spreading of STDs) and dermatoses (diagnosis verification, diagnosing an organ pathology, marker diagnostics, prevention and prediction of the efficacy and safety of dermatosis treatment).

Key words: laboratory diagnostics, STDs, dermatoses.

Качественная лабораторная диагностика является одним из ключевых факторов контроля над распространением инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и дерматозов на территории Российской Федерации. Анализ диагностических ресурсов, используемых лабораториями специализированных лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) дерматовенерологического профиля, проведенный Государственным научным центром дерматовенерологии (ГНЦД) в 2007—2008 гг., показал наличие

серьезных проблем, касающихся ресурсного обеспечения лабораторий, методологических принципов и эффективности проводимых лабораторных исследований, состояния системы внутрилабораторного и внешнего контроля качества [1], требующих проведения системных структурно-организационных и методологических преобразований диагностического процесса, направленных на его оптимизацию и соответствие современному уровню оказания медицинской помощи.

Наиболее рациональной в условиях современного здравоохранения представляется рекомендованная ВОЗ трехуровневая структура организации лабораторной диагностики учреждений, оказывающих ме-

дицинскую помощь больным ИППП и дерматозами, на основе централизации и применения наукоемких технологий [2—4]. При этом первый уровень должен обеспечивать потребности скрининговой диагностики ИППП и дерматозов в первичном звене здравоохранения (врачи общей практики); второй уровень предназначен для обеспечения высококвалифицированной лабораторной диагностики ИППП и дерматозов и мониторинга эффективности терапии, проводимых специалистами-дерматовенерологами в городских, областных, краевых и республиканских кожно-венерологических диспансерах.

Наиболее общим, стратегически определяющим вектором развития лабораторной диагностики в дерматовенерологии является централизация диагностических исследований и создание диагностических центров третьего уровня на базе высокотехнологичных региональных, межрегиональных и/или федеральных специализированных дерматовенерологических учреждений. Концентрация в таких центрах высокотехнологичного оборудования и инновационных методов диагностики позволит более рационально использовать научно-практический потенциал лабораторий для консультаций, разработки новых технологий, проведения циклов повышения квалификации и усовершенствования специалистов диагностических подразделений дерматовенерологических учреждений [2]. Примером таких центров в настоящее время являются ГНЦД, Уральский, Нижегородский научно-исследовательские институты, а также ряд межтерриториальных центров контроля над распространением ИППП (Городской кожно-венерологический диспансер Санкт-Петербурга, Краснодарский и Ставропольский краевые клинические кожно-венерологические диспансеры и др.).

Необходимым условием развития лабораторного обеспечения специализированной медицинской помощи в дерматовенерологии является *стандартизация лабораторных исследований* в соответствии с современным уровнем научно-технического прогресса в области медицины. Стандарт как комплекс требований, обеспечивающих необходимое качество клинических лабораторных исследований, определяет тот обязательный уровень, ниже которого клинико-диагностическая лаборатория не имеет права работать. При формировании стандартов лабораторного обеспечения медицинской помощи больным ИППП и дерматозами из перечня проводимых диагностических исследований необходимо исключить рутинные, малоинформативные и не соответствующие современным требованиям методы и включить современные высокотехнологичные методы, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью. В рамках обеспечения унифицированными лабораторными исследованиями специализированной медицинской помощи больным ИППП и дерматозами представляются необходимыми раз-

работка и внедрение в практику работы лабораторий стандартных операционных процедур (СОП). Цель создания СОП — стандартизация всех этапов (преаналитического, аналитического и постаналитического) лабораторных исследований и оптимизация качества их выполнения в каждом конкретном лечебно-профилактическом учреждении.

В ходе выполнения работ по предупреждению распространения ИППП на территории Российской Федерации в рамках мероприятий подпрограммы «О мерах по предупреждению дальнейшего распространения заболеваний, передаваемых половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с заболеваниями социального характера (2002—2004 гг.)» и подпрограммы «Инфекции, передаваемые половым путем» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007—2011 гг.)» специалистами ГНЦД был разработан комплект стандартных операционных процедур по обеспечению всех этапов лабораторных исследований при диагностике гонореи и сифилиса. СОП были внедрены в работу 83 специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля, что позволило улучшить качество диагностики гонококковой инфекции и сифилиса. Планируется разработка СОП по другим ИППП.

Важным условием повышения качества исследований в клинико-диагностических лабораториях дерматовенерологических учреждений является их *планомерное и достаточное материально-техническое обеспечение*, осуществляемое в рамках программ модернизации здравоохранения и федеральных целевых программ [5]. Соответствие парка вспомогательного и измерительного лабораторного оборудования стандартному табелю оснащенности [6, 7] и отказ от использования морально и физически устаревшего и исчерпавшего свой ресурс оборудования конца 80-х годов прошлого века — также неотъемлемая составляющая мероприятий по повышению качества диагностики.

Технологическое переоснащение лабораторий определяет реальные возможности автоматического выполнения значительной части преаналитических и аналитических процедур, что обеспечивает повышение качества исследований за счет устранения субъективного фактора и ускоряет процесс исследования. Применение анализаторов, позволяющих внедрять в работу лабораторий принципиально новые методы и средства обработки данных, предъявляет повышенные требования к формированию *лабораторных информационных технологий и систем коммуникаций для передачи результатов лабораторных исследований*. Их повсеместное внедрение, формирование документации и архива изображений на основе цифровых кодеров позволит разработать стандартные программы для формирования электронных сетей — лабораторных, госпи-

тальных, а также универсальных систем архивирования, обработки и передачи данных о пациенте (телеконсультации, телеконференции, экспертные системы и т. д.). Следует, однако, отметить, что на настоящий момент в большинстве лабораторий медицинских организаций дерматовенерологического профиля наблюдается медленное и бессистемное внедрение цифровых и компьютерных технологий, низкий уровень компьютеризации.

Залогом высокого качества выполнения лабораторных исследований является наличие в лабораториях высококвалифицированных, профессионально компетентных специалистов, владеющих современными диагностическими технологиями. Проведенный ГНЦД анализ используемых диагностических ресурсов лабораторий специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля показал недостаточную укомплектованность лабораторий квалифицированными кадрами и отсутствие в ряде лабораторий аттестованных специалистов. В связи с данным обстоятельством важным направлением модернизации лабораторной службы в дерматовенерологии является: соблюдение принципов Болонской декларации о Зоне европейского высшего образования (1999 г.) [8] о непрерывном последипломном образовании как работников лабораторий, так и клиницистов; обеспечение лабораторий высококвалифицированными сотрудниками, закончившими клиническую ординатуру по специальности «клиническая лабораторная диагностика» и имеющими сертификат специалиста.

Одним из основополагающих факторов обеспечения качественных лабораторных исследований в дерматовенерологии является проводимый на регулярной основе внешний и внутрилабораторный контроль качества их выполнения. В течение 2004—2008 гг. ГНЦД в ходе выполнения мероприятий федеральных целевых программ была разработана и внедрена в деятельность специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля Система внешнего и внутрилабораторного контроля качества сифилитической инфекции [9, 10]. Впервые разработаны и прошли регистрацию в установленном порядке контрольные материалы, проведены циклы внешнего контроля качества (2004—2009 гг.), позволившие установить правильность выполнения исследований лабораториями и улучшить качество серологической диагностики сифилиса; заложены основы современной системы контроля качества микробиологических методов исследования, применяемых при ИППП [11]. Вместе с тем эта работа требует постоянных усилий и пристального внимания со стороны как руководителей управления здравоохранения, так и руководителей специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля.

Современные тенденции и перспективы лабораторной диагностики ИППП. Основными приоритетами лабораторных исследований при ИППП,

принятыми мировым сообществом и ведущими научно-практическими медицинскими учреждениями страны, являются: этиологическая диагностика, ускорение лабораторного цикла обследования пациентов, изучение резистентности возбудителей к антимикробным препаратам и молекулярный мониторинг распространения возбудителей ИППП.

А. *Этиологическая диагностика*. В настоящее время приоритетными в диагностике ИППП являются прямые методы исследования, при этом выявление возбудителя или его ДНК служит абсолютным подтверждением окончательного диагноза.

К приоритетным прямым методам диагностики ИППП, признаваемым мировым сообществом, относятся:

- для выявления *N.gonorrhoeae*, *T. vaginalis* — культуральная диагностика; применение метода микроскопии допускается только для определенных категорий больных (при диагностике гонококковой инфекции — для мужчин с клинически выраженными симптомами, при диагностике трихомоноза — для женщин с клинически выраженными симптомами; при этом предпочтение отдается методу влажного мазка; ПЦР может быть рекомендована только для скрининга с последующим подтверждением культуральным методом) [12, 13];
- для идентификации *C.trachomatis*, *M.genitalium*, возбудителя генитального герпеса (вирусы герпеса типов 1,2), вируса папилломы человека предпочтение отдается полимеразной цепной реакции (ПЦР) ввиду высокой чувствительности и специфичности данного метода, трудоемкости выполнения культурального и других видов исследований, применяемых для идентификации возбудителей данных ИППП. Кроме этого, при проведении ПЦР у ряда возбудителей выявляется еще и генотип (вирус герпеса, вирус папилломы человека), что может иметь решающее значение при выборе тактики ведения больных и, учитывая высокий онкогенный потенциал ряда генотипов вируса папилломы человека, при определении прогноза жизни [14, 15];
- для выявления в очагах поражения больных сифилисом *T. pallidum* приоритетным остается метод темнопольной микроскопии; метод ПЦР также может быть применен, но при условии использования тест-систем, разрешенных к медицинскому применению; тест-системы *in house*, произведенные в лаборатории, должны быть валидированы путем тестирования не менее чем 10 образцов, содержащих *T. pallidum*, полученных от больных сифилисом с положительными результатами серологических реакций на сифилис, и не менее чем 10 образцов, не содержащих *T. pallidum*, полученных от пациентов с отрицательными результатами серологических реакций на сифилис [16].

Существуют и другие методы прямой детекции возбудителей ИППП: прямая иммунофлюоресценция, иммуноферментный анализ для определения антигенов возбудителей, но они существенно уступают методам амплификации нуклеиновых кислот (прежде всего ПЦР) в чувствительности и специфичности [17—19].

Определение антител к возбудителю служит для установления предполагаемого диагноза ИППП и может быть рекомендовано только для установления диагноза сифилиса — системной хронической инфекции со сложной иммунологической перестройкой и частым скрытым течением. Диагноз сифилиса при этом подтверждается результатами нетрепонемных и трепонемных тестов, в том числе таких высокотехнологичных современных методов, как иммуноблоттинг и иммунохемилюминесценция [20—22]. Для других инфекций (гонорея, трихомоноз, урогенитальный хламидиоз, микоплазменная, папилломавирусная инфекции) определение содержания антител к возбудителю не рекомендуется, так как эти методы не выявляют период «серологического окна», когда иммунный ответ на внедрение возбудителя еще не развился; выявляемые антитела могут быть свидетелями ранее перенесенной, а не активной инфекции; тест-системы, применяемые для проведения таких исследований, нередко не обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что не позволяет избежать ложноотрицательных и ложноположительных результатов. Выявление антител к возбудителю при ИППП (кроме сифилиса) рекомендуется только для проведения эпидемиологических исследований (определение превалентности инфекции в популяции) либо при установлении этиологии воспалительных заболеваний органов малого таза, когда из нижних отделов урогенитального тракта возбудитель выделить не удастся, а клинико-anamnestические данные указывают на возможность наличия ИППП.

Б. Ускорение лабораторного цикла обследования пациентов. Развитие данного направления связано с рациональной организацией лабораторного обеспечения, миниатюризацией формата исследования, использованием экспресс-диагностики, новых биомедицинских технологий и высокотехнологичных платформ для лабораторного анализа, компьютерного обеспечения.

С целью ускорения лабораторного обследования могут применяться хорошо зарекомендовавшие себя ранее методы экспресс-диагностики (реакция микропреципитации и темнопольная микроскопия при обследовании на сифилис, микроскопия мазков из уретры мужчин с симптомами гонококковой инфекции, микроскопия влажных мазков из влагалища при обследовании женщин с симптомами трихомонадной инфекции).

К современным методам, позволяющим ускорить цикл обследования пациентов, относится многопа-

раметрический анализ, позволяющий осуществлять одновременную детекцию нескольких возбудителей и/или антител к возбудителю в одном биологическом образце. К числу таких методологий относятся: биомикрочипы, мультипраймерная ПЦР, xМар-технологии, протеомная индикация патогенов.

Биочип представляет собой пластинку-носитель, на которой расположены ячейки, содержащие иммобилизованные одноцепочечные олигонуклеотиды (зонды) с уникальной последовательностью оснований. При наличии в биологическом материале ДНК искомого возбудителя происходит гибридизация зондов с ДНК микроорганизма, после чего в ячейках биочипа производится детекция молекул, меченных флюоресцентной меткой, строится профиль гибридизации и в автоматическом режиме регистрируется информация о наличии ДНК возбудителя в пробе. Наиболее значимой практической особенностью технологии ДНК-чипов является возможность анализа большого набора ДНК различных микроорганизмов в одной пробе биологического материала, что важно при проведении дифференциальной диагностики ИППП, сочетанных инфекциях, состояниях, сопровождающихся дисбалансом биотопа влагалища и т. д.

В настоящее время разработаны ДНК-чипы для выявления возбудителя туберкулеза и определения его чувствительности к противотуберкулезным препаратам, для выявления наиболее значимых хромосомных транслокаций, специфичных для разных типов лейкоза, генетической предрасположенности к развитию нарушений системы свертывания крови, артериальной гипертонии и ряду онкомаркеров, для идентификации возбудителей перинатальных инфекций: вируса простого герпеса и типов 1 и 2, цитомегаловируса, а также *C. trachomatis*, *M. hominis* и *Ur. urealyticum*, являющихся возбудителями внутриутробных и неонатальных инфекций [23, 24]. В ГНЦД разработаны ДНК-чипы для одновременной идентификации облигатных патогенов — возбудителей ИППП (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *T. pallidum*, *T. vaginalis*, *M. genitalium*, вирусы герпеса типов 1 и 2) и ряда условно-патогенных микроорганизмов — возбудителей инфекционных заболеваний мочеполовой сферы. В настоящее время в установленном порядке проводится работа по их регистрации в качестве изделий медицинского назначения.

Другой разновидностью биочипов являются белковые чипы, или иммуночипы. Принцип их работы заключается во взаимодействии антигенов (или антител), иммобилизованных на поверхности чипа, с антителами (или антигенами), содержащимися в пробе биологического материала. Результат взаимодействия регистрируется на чип-ридере посредством детекции флюоресцентного сигнала, поступающего при образовании комплекса антиген — антитело [25—27]. В настоящее время запатентованы технологии белкового чипа для диагностики рев-

матоидного артрита, птичьего гриппа, атипичной пневмонии, туберкулеза, а также для идентификации возбудителей ряда инфекционных заболеваний (гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная, герпетическая и др.) [28—33]. Сотрудниками ГНЦД разработан и запатентован иммуочип для одновременного выявления реагиновых и трепонемоспецифических IgG- и IgM -антител к возбудителю сифилиса [34].

Проблема идентификации большого числа патогенов в клинической пробе в настоящее время решается с помощью мультипраймерной ПЦР, что дает возможность обнаруживать несколько инфекционных агентов в одной пробе биологического материала. В настоящее время в России и за рубежом разработаны наборы, позволяющие при проведении одной ПЦР выявлять одновременно до пяти возбудителей ИППП (*C. trachomatis*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *Ur. urealyticum*, *Ur. T960*), наборы для выявления герпес-вирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса, вируса Эпштейна—Барр), папилломавирусов, лактобацилл и гарднереллы [24, 35—37].

Точную информацию о возбудителе способны дать и методы протеомного анализа. Самым бурно развивающимся направлением в этой области является анализ микроорганизмов с использованием матричной лазерной десорбционной ионизации в комплексе с времяпролетной масс-спектрометрией (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation Time Of Flight Mass-Spectrometry, MALDI-TOF MS). Метод позволяет проводить прямой масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки (прямое белковое профилирование, протеомная индикация патогенов) без фракционирования и очистки отдельных белков и получать уникальные масс-спектры с высокой точностью и разрешением. Метод отличается простотой выполнения, высокой дискриминирующей способностью и производительностью, может быть использован в рутинной практике клинических лабораторий и в научных целях. В настоящее время данным методом возможно определение более 3000 бактерий и грибов [38—42].

«Простые быстрые тесты», основанные на принципе иммунохроматографии, разработка которых была инициирована ВОЗ в рамках Международной программы «Инициатива диагностики заболеваний, передающихся половым путем (Sexual Transmitted Diseases Diagnostic Initiative (SDI))», пока не достигли статуса широко рекомендуемых методов ввиду невысокой чувствительности и специфичности. В настоящее время «простые быстрые тесты» могут быть рекомендованы для применения по эпидемиологическим показаниям, обусловленным необходимостью обследования населения на ИППП в условиях вооруженных конфликтов, техногенных и природных катастроф, сопровождающихся миграцией населения; обследования людей в отдаленных райо-

нах, где отсутствует налаженная система оказания медицинской помощи больным ИППП; обследования женщин, поступающих на роды без предварительного тестирования на ИППП [43—49].

В. *Определение резистентности возбудителей к антимикробным препаратам.* Одним из важных направлений применения лабораторных исследований является мониторинг лекарственной устойчивости возбудителей инфекционных болезней. Значительная генетическая пластичность возбудителей инфекционных болезней, в том числе ИППП, относительная легкость в приобретении плазмид и возникновения мутаций ведет к формированию штаммов, обладающих новыми биологическими характеристиками, и в первую очередь устойчивостью к действию противомикробных препаратов. Нерациональная антибиотикотерапия увеличивает сроки пребывания больных в стационарах, приводит к серьезным осложнениям и летальным исходам [50].

В течение ряда лет одним из ведущих направлений научно-практической работы ГНЦД является изучение уровня и механизмов резистентности возбудителей ИППП к антимикробным препаратам. К настоящему времени под руководством ГНЦД в Российской Федерации создана признанная мировым сообществом система мониторинга за изменчивостью возбудителей ИППП и их резистентностью к применяемым антимикробным препаратам — RU-GASP (The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme) [51]. Организационно в систему входит ГНЦД, выполняющий организующие, научно-методические, координирующие и исследовательские функции, и сеть специализированных ЛПУ дерматовенерологического профиля субъектов Российской Федерации, осуществляющих сбор и выделение штаммов возбудителей ИППП и их доставку в ГНЦД для проведения микробиологических и молекулярно-генетических исследований. В настоящее время проводятся исследования по изучению явления антибиотикорезистентности возбудителя гонококковой инфекции — *N. gonorrhoeae* и возбудителя сифилиса — *T. pallidum*.

Изучение антибиотикорезистентности возбудителей ИППП осуществляется с использованием микробиологических и молекулярных методов, позволяющих оценить распространение резистентных к антимикробным препаратам штаммов в различных регионах РФ, изучить молекулярные механизмы устойчивости, выбрать рациональную стратегию и тактику применения антимикробных препаратов, используемых для терапии ИППП, как на уровне Российской Федерации, так и в регионах [52—56].

Г. *Молекулярный мониторинг распространения ИППП.* Успешная борьба с социально значимыми инфекциями возможна лишь при условии хорошо налаженного эпидемиологического надзора, при

проведении которого используется широкий спектр лабораторных методов типирования микроорганизмов. [50]. Оптимальными методами типирования микроорганизмов в настоящее время являются генотипические методы (исследование полиморфизма длины рестриционных фрагментов хромосомной и плазмидной ДНК, саузерн-блоттинг, пульс-электрофорез, ряд методов ПЦР-типирования и метод секвенирования — определения нуклеотидных последовательностей ДНК), позволяющие охарактеризовать микроорганизм на основании изучения молекулярной структуры его генома, проследить пути его передачи на уровне конкретных пациентов, между географическими областями и т. д.

Разработка системы молекулярного мониторинга за возбудителями ИППП на моделях гонореи, сифилиса и урогенитального хламидиоза является одним из приоритетных направлений НИР. С использованием международно признанного метода молекулярного типирования штаммов *N.gonorrhoeae* NG MAST (*Neisseria gonorrhoeae* Multi Antigen Sequence Typing) было продемонстрировано значительное генетическое разнообразие штаммов *N.gonorrhoeae*, циркулирующих на территории Российской Федерации, наличие сиквенс-типов, ранее не зарегистрированных в международной базе данных (Департамента инфекционных болезней и эпидемиологии Имперского колледжа Великобритании), специфичных только для России и не встречающихся в других регионах мира. Результаты исследования были внесены в международную базу данных NG MAST (<http://www.ng-mast.net>) [57]. В настоящее время в ГНЦД разрабатываются методы молекулярного типирования и оценки клонального родства *T.pallidum* и *S. trachomatis*.

Современные тенденции и перспективы лабораторных исследований при дерматозах. Основными направлениями лабораторных исследований при обследовании больных дерматозами являются: верификация диагноза, своевременное выявление сопутствующих заболеваний, органной патологии, ранняя диагностика, профилактика дерматозов и прогнозирование эффективности и безопасности терапии.

А. Верификация диагноза. Основным лабораторным методом верификации диагноза при дерматозах до сих пор остается патоморфологическое исследование, позволяющее установить диагноз дерматоза на основании гистологической картины, характерной для конкретного заболевания. Материалом для исследования служат биоптаты из очагов пораженной кожи, удаленные новообразования, мазки-отпечатки с изъязвленных поверхностей. В последние годы получил распространение метод иммуногистохимии, в основе которого лежит использование моноклональных антител, выявляющих специфические структуры или рецепторы, локализованные в разных компартментах клетки (цитоплазматиче-

ской мембране, цитоплазме, ядре). На практике иммуногистохимический метод применяется главным образом для иммунофенотипирования клеточного состава пролиферата при злокачественных лимфомах кожи с определением иммуногистохимических профилей CD-клеток [58—60] и пузырьчатке (прямая РИФ с использованием моноспецифических сывороток против иммуноглобулинов G, M, A) [61—64].

К перспективным методам ранней диагностики лимфом кожи относится также выявление клональных Т-лимфоцитов, у которых имеются изменения в системе TCR-генов, методом ПЦР (грибовидный микоз, синдром Сезари). Для этого используется ткань кожи, лимфатических узлов или периферическая кровь, в которых определяются клональные лимфоциты [65, 66].

Более высокий уровень иммуногистохимических исследований может быть достигнут при использовании конфокальной микроскопии. С помощью этого метода осуществляется лазерное оптическое сканирование, в результате которого воссоздается полное изображение слоев кожи с высокой степенью разрешения, возможна демонстрация изображения в трех измерениях (высота, ширина и глубина) и реальном времени [67—70].

В диагностических целях могут применяться также методы выявления специфических антител к ДНК человека и ее компонентам, что особенно актуально для диагностики болезней соединительной ткани. Перспективным с точки зрения установления диагноза этих заболеваний в настоящее время являются белковые микрочипы, создаваемые на основе технологии SELDI («Surface-Enhanced Laser Desorption Ionization») [23, 71].

Б. Выявление органной патологии. Основным вектором развития данного направления является широкое внедрение процессов автоматизации. Высокопроизводительные и надежные системы биохимического, гематологического, иммуноферментного, ионоселективного, атомно-адсорбционного анализов, хемилюминесценции обеспечивают возможности для использования каждой из этих систем для решения широкого круга практических и научных задач клинической дерматологии. Предел обнаружения аналитов с помощью генно-инженерных антител, неизотопных меток, современных типов детекции в настоящее время достиг значений пептомолей ($1 \cdot 10^{-21}$) и йоктомолей ($1 \cdot 10^{-24}$) на 1 л, что позволяет говорить о многосторонней «технологической революции» лабораторной аналитики [3, 72].

Неограниченные возможности быстрого и информативного обследования больных дерматозами дает новаторская технология, основанная на реакции взаимодействия антиген-антитело на поверхности окрашенных полистирольных микросфер диаметром 5 мкм (технология xMap™), относящаяся к многопараметрическим методам исследования. В качестве изучаемых субстратов могут быть

использованы сыворотка/плазма крови, экстракт биоптата кожи, синовиальная жидкость, слюна, биологические секреты и другие жидкости организма. Преимущество xMar™ перед традиционными исследованиями состоит в возможности изучения широкого профиля биомолекул в пробе с минимальным объемом биоматериала, уменьшении времени фракционирования пробы, увеличении производительности, возможности использования мультимедийной платформы, позволяющей производить детекцию различных видов анализов (ДНК, антигена, ферменты, антигены). Предметом изучения могут являться маркеры острой фазы, ангиогенеза, сепсиса и апоптоза, метаболизма костной ткани и углеводного обмена, цитокины, изотипы иммуноглобулинов, системы передачи клеточных сигналов, наличие мутаций в генах (SNP-гено-типирование), белки, нуклеиновые кислоты, факторы транскрипции и др. [73].

В. Маркерная диагностика, профилактика и прогнозирование эффективности и безопасности терапии дерматозов. Существующий арсенал методов визуализации, гистологических, биохимических и молекулярных исследований не в полной мере удовлетворяет потребностям клинической медицины. Это определяется высокой стоимостью соответствующего оборудования и расходных материалов. В связи с данным обстоятельством индустриально развитые страны уделяют большое внимание разработке принципиально новых подходов к ранней диагностике различных видов патологии, в том числе к поиску новых молекулярных маркеров. Основной идеей такой целевой «маркерной» диагностики является идентификация определенных молекул или их комплексов, которые присутствуют только в пораженных тканях или клетках (но отсутствуют в нормальных тканях) и выделяются во внешнюю среду или внутренние среды организма [2]. При некоторых формах патологии в роли молекулярных маркеров могут выступать мутированные генетические последовательности или гены, обладающие опухолеспецифической экспрессией. Материалом при проведении таких исследований служат биологические жидкости, полученные неинвазивным или малоинвазивным путем. Основным методом, определяющим маркеры, является ПЦР, позволяющая обнаруживать как мутированные фрагменты ДНК, так и аномально экспрессирующиеся РНК-транскрипты («обратная» ПЦР) [74]. В последние годы появились перспективные разработки в области высокочувствительной детекции белков, поэтому исследования молекулярных маркеров в настоящее время включают не только геномные, но и протеомные подходы, касающиеся, в частности, идентификации кандидатных биомаркеров псориаза путем протеомного анализа сыворотки крови и интерстициальной жидкости, определения экспрессии в сыворотке крови кандидатных маркеров грибовидного

микоза — транстиренина и четырех его производных и др. [75, 76]. Однако существующие методики находятся в стадии научной разработки и пока не имеют широкого клинического применения.

Одним из наиболее перспективных направлений современной молекулярной медицины, опирающейся на лабораторные методы, является *предиктивная, превентивная (предупредительная) медицина*, которая изучает возможность прогнозирования заболеваний у человека на основе революционных достижений биологии XXI века, которую называют «многомерной биологией» (high dimensional biology). В нее входят: *геномика* — идентификация генов человека и нарушений в них, приводящих к наследственным заболеваниям либо к предрасположенности к ним; *протеомика* — изучение белковых продуктов генной экспрессии, включая их посттранскрипционные модификации; *транскриптомика* — идентификация матричных РНК и экспрессии генов, кодирующих белки; *метабомика* — идентификация и количественное определение метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в клетках, тканях, органах и биологических жидкостях. Именно эти передовые направления, называемые OMICS (genomics, transcriptomics и т. д.), а также нанобиотехнологии, клеточные технологии считаются основой медицины XXI века. [24, 77—78]. Основной стратегией, вытекающей из концепции персонифицированной медицины, является индивидуальное, базирующееся на специфике генов конкретного человека, предупреждение заболеваний. Методическую основу предиктивной персонифицированной медицины составляет выявление генов, определенные аллели которых предрасполагают или, наоборот, препятствуют развитию различных заболеваний [24].

К настоящему времени в значительной степени расшифрована генетическая основа многих генодерматозов [79], частично расшифрована структура наследственной предрасположенности к псориазу и другим дерматозам. Обнаружено сцепление доминантных форм псориаза с локусом главного комплекса гистосовместимости 6p21.3 (*PSORS1*), дистальным отделом хромосомы 17 — 17q25 (*PSORS2*), а также локусами 4q (*PSORS3*, локус ИЛ-15), 1q (*PSORS4*), 3q (*PSORS5*), 19p (*PSORS6*), 1p (*PSORS7*), 20p13 (*ADAM33*) [80]. Указывается на взаимосвязь между полиморфизмом гена *TNF-α* и рецепторов к нему, *RAGE*-гена с предрасположенностью, риском развития и фенотипическими проявлениями псориаза [81—86]; определена возможная роль врожденного дефекта клеток, экспрессирующих цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген, в патогенезе грибовидного микоза [87]; изучена ассоциация генотипов 692GG и 1654AA гена *DEFB1*, кодирующего антимикробный пептид дефензин 1, с предрасположенностью к atopическому дерматиту, и аллеля 1836A того же гена с ранним развитием заболевания [88].

Важным направлением исследований является прогнозирование клинической эффективности и безопасности различных видов терапии дерматозов, позволяющее выбирать рациональную стратегию лечения и экономить значительные материальные средства, затрачиваемые на лечение больных. В ГНЦД в настоящее время ведутся исследования в данном направлении. Установлена прогностическая значимость определения полиморфизма в позиции 676 шестого экзона гена *TNF-RII* в биоптатах кожи больных псориазом в отношении эффективности терапии генно-инженерным препаратом инфликсимаб, проводится изучение ассоциаций между полиморфизмами генов эксцизионной системы репарации ДНК и эффективностью и безопасностью ультрафиолетовой терапии больных псориазом [89—93]. При проведении работ используются высокотехнологичные молекулярно-генетические методы (секвенирование ДНК), позволяющие анализировать нуклеотидные последовательности изучаемых генов.

Таким образом, существующая в дерматовенерологии лабораторная база нуждается в совершенствовании. Однако уже сейчас можно сказать, что многие специализированные учреждения дерматовенерологического профиля располагают необходимым материально-техническим и кадровым потенциалом, позволяющим проводить лабораторные исследования больным ИППП и дерматозами, а также вести научные разработки на мировом уровне.

Очевидно, что перспективы развития диагностических научных исследований в дерматовенерологии определяются эффективным использованием современного лабораторного комплекса.

Обеспечение лечебно-диагностического процесса необходимой и качественной диагностической информацией, способствующей своевременному выявлению ИППП и дерматозов и проведению адекватных лечебно-оздоровительных мероприятий, направленных на сохранение здоровья и улучшение качества жизни населения, — один из важнейших путей модернизации отрасли.

Литература

- Фриго Н.В., Ротанов С.В., Лесная И.Н. и др. Лабораторная диагностика ИППП в Российской Федерации. Результаты национального исследования. *Вестн. дерматол.* 2008; 5: 33—41.
- Баранов А.А., Смирнов И.Е. ГУ Научный центр здоровья детей РАМН, 2005 (<http://www.nczd.ru/art1prg.htm>).
- Меньшиков В.В. Современные возможности клинической лабораторной аналитики. *Клин. лаб. диагн.* 2000; 3: 25—38.
- Меньшиков В.В. (ред.). Качество клинических лабораторных исследований. Новые горизонты и ориентиры. М.: 2002.
- Концепция развития службы клинической лабораторной диагностики в Российской Федерации. М.: 2008 (<http://pathology.narod.ru/Lab.htm>): 31.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Стандартные требования к организации деятельности лабораторий, осуществляющих диагностику ИППП. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. М.: ФГУ «ГНЦД Минздравсоцразвития России», 2008.
- Приказ Минздрава РФ № 380 от 25 декабря 1997 г. «О состоянии и мерах по совершенствованию лабораторного обеспечения диагностики и лечения пациентов в учреждениях здравоохранения Российской Федерации». М.: Минздрав РФ, 1997.
- Болонская декларация: Зона Европейского высшего образования. Совместное заявление европейских министров образования (Болонья, Италия, 19 июня 1999 г.) (http://bologna.mgimo.ru/fileserver/File/declarations/1999_Bologna-declaration_rus.pdf).
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Опыт организации системы контроля качества серологической диагностики сифилиса в Российской Федерации. *Вестн. дерматол.* 2009; 5: 27—34.
- Ротанов С.В. Организация системы контроля качества современных серологических исследований для диагностики сифилиса. Автореферат дис.... д-ра мед. наук. М.: 2009.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др. Система внешнего и внутреннего контроля качества лабораторной диагностики заболеваний, передаваемых половым путем, в Российской Федерации (Основные положения). М.: ГУ «ЦНИКВИ Росздрава», 2006.
- Кубанова А.А., Фриго Н.В., Савичева А.М. и др. Протоколы лабораторной диагностики гонорейной инфекции. *Вестн. дерматол.* 2008; (1): 83—98.
- Domeika M., Zhuravskaya L., Savicheva A. et al. Guidelines for the laboratory diagnosis of trichomoniasis in East European countries. *Eur Acad Dermatol Venereol* 2010 (Mar); 4.
- Anzivino E., Fioriti D., Mischitelli M. et al. Herpes simplex virus infection in pregnancy and in neonate: status of art of epidemiology, diagnosis, therapy and prevention. *J Virol.* 2009; 6: 40.
- Aubin F., Pr etet J.L., Jacquard A.C. et al. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clinical Infectious Diseases* 2008 (Sep); 47 (5): 610—5.
- Соколовский Е., Фриго Н., Ротанов С. и др. Руководство по лабораторной диагностике сифилиса в странах Восточной Европы. *Вестн. дерматол.* 2008; (5): 87—96.
- Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N. et al. Guidelines for laboratory diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in East-European countries. Part 1: gonorrhoea, sampling, and microscopy for diagnosis. *Acta Med. Lituan.* 2007; 4 (1): 65—74.
- Savicheva A., Sokolovsky E., Frigo N. et al. Guidelines for laboratory diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in East-European countries. Part 2: culture, non-culture methods, determination of antibiotic resistance, and quality assurance. *Acta Med. Lituan.* 2007; 4 (2): 123—34.
- Martinez M.A. Microbiological diagnosis of sexually transmitted infections (STI): Part 1. Non-viral STI. *Rev Chilena Infectol* 2009 (Dec); 26 (6): 529—39.
- Creagan L., Bauer H.M., Samuel M.C. et al. An evaluation of the relative sensitivities of the venereal disease research laboratory test and the Treponema pallidum particle agglutination test among patients diagnosed with primary syphilis. *Sex Transm Dis* 2007 (Dec); 34 (12): 1016—1018.
- Lam T.K., Lau H.Y., Lee Y.P. et al. Comparative evaluation of the INNO-LIA syphilis score and the MarDx Treponema pallidum immunoglobulin G Marblot test assays for the serological diagnosis of syphilis. *Int J STD AIDS* 2010 (Feb); 21 (2): 110—3.
- Gomez E., Jaspersen D.J., Harring J.A., Binnicker M.J. Evaluation of the Bio-Rad BioPlex 2200 syphilis multiplex flow immunoassay for the detection of IgM- and IgG-class antitreponemal antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2010 (Jun); 17 (6): 966—8.
- Мирзабеков А.Д., Прокопенко Д.М., Нечеткий В.Р. Применение матричных биочипов с иммобилизованной ДНК в биологии и в медицине в кн: Княжев В.А. (ред.) и Судаков К.В. (ред.) Информационные медико-биологические технологии. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
- Щербо С.Н., Тогузов Р.Т. Тенденции развития современной лабораторной медицины (лекция). *Клин. лаб. диагностика*, 2009; 3: 25—32.
- Tao S.C., Chen C.S., Zhu H. Applications of protein microarray technology. *Comb Chem High Throughput Screen* 2007 (Sep); 10 (8): 706—18.
- De Risi J., Penland L., Brown P.O. et al. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nat Genet* 1996; 14: 457.

27. Schena M., Shalon D., Davis R.W., Brown P.O. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270: 467.
28. Чеканова Т.А., Маркелов М.Л., Манзенюк И.Н. и др. Разработка иммуночипа для раздельной детекции антител к вирусу гепатита С. *Клин. лаб. диагностика*, 2008; 6: 25–30.
29. Lebrun Stewart J., Microarray-Based Analysis Of Rheumatoid Arthritis Markers, US Pat. 2008131417 (A1), 2008.
30. Lin Liancheng, Method Of Biochip For Simultaneous Testing Avian Influenza Infection Of Human And Fowls, Pat. CN101000340 (A), 2007.
31. Hu Zhangli. Human Sars Virus Surface Film Protein Antigen Determinant Polypeptide, Polynucleotide Sequence And Its Use, Pat. CN1580073 (A), 2005.
32. Xiaogang Zhang. Mycobacterium tuberculosis recombination fusion protein and application thereof, Pat. CN101100673 (A), 2008.
33. Zhang Tao. Protein chip for detecting infection disease in taken blood in blood bank, Pat. CN1373365 (A), 2002.
34. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др. Способ диагностики сифилиса путем одновременного определения реактивных и трепонемоспецифических антител к *T.pallidum* на микроскопных альдегидных стеклах. Патент RU № 2 394 496 С1. *Бюл.*, 2009 (20.07.10); 20.
35. Suntoke T.R., Hardick A., Tobian A.A. et al. Evaluation of multiplex real-time PCR for detection of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, herpes simplex virus type 1 and 2 in the diagnosis of genital ulcer disease in the Rakai District, Uganda. *Sex Transm Infect* 2009 (Apr); 85 (2): 97–101.
36. McKechnie M.L., Hillman R., Couldwell D. et al. Simultaneous identification of 14 genital microorganisms in urine by use of a multiplex PCR-based reverse line blot assay. *J Clin Microbiol* 2009 (Jun); 47 (6): 1871–7.
37. Wang H., Kong F., Wang B. et al. Multiplex polymerase chain reaction-based reverse line blot hybridization assay to detect common genital pathogens. *Int J STD AIDS* 2010 (May); 21 (5): 320–5.
38. Behrendt U., Schumann P., et al. *Agrococcus versicolor* sp. nov., an actinobacterium associated with the phyllosphere of potato plants. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008; 58(Pt 12): 2833–2838.
39. Hsieh S.Y., Tseng C.L. et al. Highly efficient classification and identification of human pathogenic bacteria by MALDI-TOF MS. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7(2): 448–456.
40. Nagy E., Maier T. et al. Species identification of clinical isolates of *Bacteroides* by matrix-assisted laser-desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (8): 796–802.
41. Seng P., Drancourt M. et al. Ongoing revolution in bacteriology: routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Infect Dis* (2009); 49 (4): 543–551.
42. Alispahic M., Hummel K., et al. Species-specific identification and differentiation of *Arcobacter*, *Helicobacter* and *Campylobacter* by full-spectral matrix-associated laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry analysis. *J Med Microbiol* 2010; 59 (Pt 3): 295–301.
43. Peeling R. WHO programme on the evaluation of diagnostic tests. *Bull World Health Organ* 2006 (Aug); 84 (8): 594.
44. Peeling R.W., Mabey D. Point-of-care tests for diagnosing infections in the developing world. *Clinical Microbiology And Infection* 2010 (Aug); 16 (8): 1062–9.
45. Peeling R.W., Holmes K.K., Mabey D., Ronald A. Rapid tests for sexually transmitted infections (STIs): the way forward. *Sex Transm Infect* 2006 (Dec); 82 (Suppl 5): 1–6.
46. Stoner B.P. Rapid tests for maternal syphilis screening: effective and cost-effective. *Sex Transm Dis* 2008 (Sep); 35 (9): 785–6.
47. Benzaken A.S., Galbán Garcia E., Sardinha J.C. et al. Rapid tests for diagnosing syphilis: validation in an STD clinic in the Amazon Region, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007; 23 (Suppl 3): 456–64.
48. Alary M., Gbenafa-Agossa C., Aina G. et al. Evaluation of a rapid point-of-care test for the detection of gonococcal infection among female sex workers in Benin. *Sex Transm Infect* 2006 (Dec); 82 (Suppl 5): 29–32.
49. Yin Y.P., Peeling R.W., Chen X.S. et al. Clinic-based evaluation of Clearview Chlamydia MF for detection of *Chlamydia trachomatis* in vaginal and cervical specimens from women at high risk in China. *Sex Transm Infect* 2006 (Dec); 82 (Suppl 5): 33–7.
50. Покровский В.И., Малеев В.В., Семина Н.А. Роль лабораторных исследований в диагностике и мониторинге инфекционных болезней: (<http://www.clinlab.ru/CDL/W8003.htm>).
51. Kubanova A., Frigo N., Kubanov A. et al. The Russian gonococcal antimicrobial susceptibility programme (RU-GASP) — national resistance prevalence in 2007 and 2008, and trends during 2005–2008. *Eurosurveillance* 2010 (Apr); 15 (Weekly issue 14): 10–15.
52. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2004 г. М.: ГУ «ЦНИКВИ», 2005.
53. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Припутневич Т.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2005 г. М.: ГУ «ЦНИКВИ», 2005.
54. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Кубанов А.А. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2006 г. М.: ФГУ «ЦНИКВИ Росздрава», 2006.
55. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Информационный бюллетень по состоянию резистентности гонококка к антибактериальным препаратам, 2007 г. М.: ГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий», 2007.
56. Кубанова А.А., Фриго Н.В., Сидоренко С.В. и др. Резистентность возбудителей ИППП к антибактериальным препаратам. Информационный бюллетень, 2008 г. М.: ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», 2008.
57. Сидоренко С.В., Соломка В.С., Кожушная О.С., Фриго Н.В. Методы типирования возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*N.gonorrhoeae*, *C.trachomatis*, *T.pallidum*). *Вестн. дерматол.*, 2010; 3: 12–21.
58. Ragab N.F. et al. Genotypic, immunophenotypic and clinicopathologic studies in patients with mycosis fungoides. Buenos Aires XXI world congress of dermatology, 2007.
59. Hodak E. Mycosis fungoides — unusual histopathological and immunohistochemical variants. Buenos Aires XXI world congress of dermatology, 2007.
60. Kim V.K., Surti U., Pandya A. et al. Clinicopathologic, immunophenotypic and molecular cytogenetic fluorescence in situ hybridization analysis of primary and secondary cutaneous follicular lymphomas. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 69–82.
61. Эллиниди В.Н., Аникеева Н.А., Максимова Н.А. Практическая иммуногистохимия. Методические рекомендации. С-Петербург: ВЦЭРМ МЧС РФ, 2002.
62. Dabbs D.J. (ed.) *Diagnostic immunohistochemistry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002.
63. Петров С.В. (ред.), Райхлина Н.Т. (ред.) *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. Издание 3-е, дополненное и переработанное. Казань: Титул, 2004.
64. Лезвинская Е.М., Вавилов А.М. Лимфолифферативные опухоли кожи: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2010.
65. Sokolowska-Wojdilo et al. The comparison of abnormal cell clones incidence in cutaneous T-cell lymphomas using molecular method of TCR gamma rearrangement and cytogenetic techniques. Buenos Aires XXI world congress of dermatology, 2007.
66. Mao X., Orchard G., Lillington D.M. Amplification and overexpression of JUNB is associated with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Blood* 2003; 101: 1513–1519.
67. Фефанов А.В. Спектральная лазерная сканирующая конфокальная микроскопия в биологических исследованиях. Успехи биологической химии, 2007; 47: 371–410.
68. Fink'Puches R., Hofmann-Wellenhof R., Smolle J., Kerl H. Confocal laser scanning microscopy: a new optical microscopic technique for applications in pathology and dermatology. *Cutaneous Pathology* 1995; 22: 252–259.
69. Semwogerere D., Weeks E.R. *Confocal Microscopy*. Atlanta, Georgia, USA: Emory University, 1997.
70. Amos W.B., White J.G. How the confocal laser scanning microscope entered biological research. *Biol Cell* 2003 (Sep); 95(6): 335–42.
71. Issa H.J. The SELDI-TOF MS approach to proteomics: protein profiling and biomarker identification. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292: 587–592.
72. Старцева О.Н., Хоровская Л.А., Эмануэль В.Л. Иерархический подход к системе медицинских лабораторных исследований. *Клин. лаб. диагностика*, 2003; 11: 25–32.

73. Останин А.А., Леплина О.Ю., Шевела Е.Я. и др. Оценка цитокинового профиля у больных с тяжелым сепсисом методом проточной флюориметрии (Bio-Plex-анализа). Цитокины и воспаление, 2004; 1.
74. Сапрыгин Д.Б., Романов М.Ю. Миокардиальные маркеры. Лаб. медиц., 1999; 2: 16—23.
75. Zhankui Liu et al. A preliminary screening study on the associated proteins in human psoriasis vulgaris by serum proteomics technologies. *J Nanjing Med University* 2007; 21(4): 272—276.
76. Macdonald N. et al. Proteomic analysis of suction blister fluid isolated from human skin. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31(3): 445—448.
77. Прогноз развития медицинской науки на период до 2025 года. Москва: РАМН, 2007 (утв. Президиумом РАМН 31 января 2007 г., Протокол № 2, § 1).
78. Арчаков А.И. Биоинформатика, геномика и протеомика — наука о жизни XXI столетия. *Вопр. мед. химии*, 2000; 46 (1): 3—7.
79. Скрипкин Ю.К. (ред.), Бутов Ю.Н. (ред.) Клиническая дерматовенерология: в 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; II: 928.
80. Довжанский С.И., Пинсон И.Я. Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза. *Росс. журн. кожн. И венерич. болезней*, 2006; 5: 15—17.
81. Nedoszytko B., Szczerkowska-Dobosz A., Zablotna M. et al. Association of promoter region polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene and early-onset psoriasis vulgaris in a northern polish population. *Br J Dermatol* 2007 (Jul); 157 (1): 165—167.
82. Höhler T. Kruger A., Schneider P.M. et al. A TNF-alpha promoter polymorphism is associated with juvenile onset psoriasis and psoriatic arthritis. *J Invest Dermatol* 1997 (Oct); 109 (4): 562—565.
83. Reich K., Hüffmeier U., König I.R. et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-857 independent of the PSORS1 risk allele. *Arthritis Rheum* 2007 (Jun); 56 (6): 2056—2064.
84. Biral A.C., Magalhaes R.F., Wastowski I.J. et al. Association of HLA-A, -B, -C genes and TNF microsatellite polymorphism with psoriasis vulgaris: a study of genetic risk in Brazilian patients. 2006 (Sep-Oct); 16 (5): 523—529.
85. Шульман А.Я. Изучение полиморфизма RAGE-гена как фактора предрасположенности к развитию псориаза. Автореф. дис.... канд. мед. наук. М.: 2008.
86. Каганова Н.Л. Генетические факторы, определяющие предрасположенность к псориазу и чувствительность больных к терапии генно-инженерным биологическим препаратом инфликсимаб. Автореф. дис.... канд. биол. наук. Уфа, 2010.
87. Wong H.K., Wilson A.J., Gibson H.M. et al. Increased expression of CTLA-4 in malignant T-cells from patients with mycosis fungoides — cutaneous Tcell lymphoma. *J invest Dermatol* 2006 (Jan); 126 (1): 212—9.
88. Prado-Montes de Oca E., Garcia-Vargas A., Lozano-Inocencio R. et al. Association of beta-defensin 1 single nucleotide polymorphisms with atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 142(3): 211—8.
89. Лесная И.Н., Фриго Н.В., Каганова Н.Л. и др. Молекулярные маркеры в прогнозировании клинической эффективности инфликсимаба у больных псориазом. *Вестн. дерматол.*, 2010; 1: 57—66.
90. Жилова М.Б., Каганова Н.Л., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф. и др. Выбор генов, ассоциированных с эксцизионной системой репарации ДНК. Разработка протокола исследования для изучения прогнозирования эффективности и безопасности ультрафиолетовой терапии больных псориазом. *Вестн. дерматол.*, 2009; 6: 59—67.
91. Жилова М.Б., Бутарева М.М., Волнухин В.А. Современные аспекты фототерапии псориаза. *Вестн. дерматол.*, 2010; 3: 27—32.
92. Жилова М.Б., Кубанов А.А., Лесная И.Н. и др. Клинические и молекулярно-генетические исследования эффективности и безопасности применения ультрафиолетового излучения у больных псориазом. *Вестн. дерматол.*, 2010; 4.