

А.Ю. Миронов,
д.м.н., профессор кафедры микробиологии,
вирусологии и иммунологии Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова

В.Г. Истратов,
д.м.н., старший научный сотрудник Института
хирургии им. А.В. Вишневского

Ю.Б. Терехова,
к.м.н., врач-дерматовенеролог
кожно-венерологического диспансера г. Королева

A.Yu. Mironov,
MD, prof. of the chair of microbiology, virology
and immunology of the First MSMU
named after I.M. Sechenov

V.G. Istratov,
MD, senior researcher of the Surgery Institute
named after A.V. Vishnevsky

Yu.B. Terehova,
PhD, physician-dermatovenereologist of Skin
and venereal diseases dispensary of Korolyov

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ДИАГНОСТИКИ СИФИЛИСА

INNOVATIVE LABORATORY TECHNOLOGIES OF THE DIAGNOSTICS OF SYPHILIS

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Андрей Юрьевич Миронов, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубешкая, д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 629–71–19

E-mail: andy.60@mail.ru

Статья принята к печати: 10.12.2012

Аннотация. Описано применения газовой хроматографии и масс-спектрометрии в лабораторной диагностике сифилиса. Приведены данные по индикации сифилитических поражений на основе определения молекулярных маркеров.

Annotation. The use of gas chromatography and mass spectrometry in the laboratory diagnostics of syphilis is described. The data of the indication of syphilitic lesions on the basis of identification of molecular markers are presented in this paper.

Ключевые слова. Молекулярные маркеры, газовая хроматография, масс-спектрометрия, сифилис.

Key words. Molecular markers, gas chromatography, mass-spectrometry, syphilis.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ, в начале XXI в. в мире зарегистрировано 12 млн. человек больных сифилисом. Смертность от сифилиса составляет 0,3%. В течение длительного времени заболеваемость сифилисом в развитых странах находилась под контролем, однако в последние годы наблюдается ее рост. Например, в США заболеваемость в течение 40 лет оставалась низким уровне, но с 2000 г. количество новых случаев прогрессивно увеличивается. Аналогичная ситуация наблюдается в Канаде и Европе. Большинство случаев сифилиса зарегистрировано у мужчин-гомосексуалистов, 75% которых инфицированы ВИЧ.

ВИЧ и сифилис вызывают особую озабоченность, так как у ВИЧ инфицированных пациентов, даже после полноценного лечения, нередко развивается нейросифилис [1]. В РФ увеличивается количество скрытых (43,2%), поздних (2,63%) и серорезистентных форм болезни (6%), нейросифилиса (5,5%), беременных женщин (5,5%) и детей (18%) больных сифилисом. В 4 раза увеличилось количество случаев нейросифилиса, продолжает регистрироваться третичный сифилис [1].

Причина резкого подъема заболеваемости сифилисом в последние годы до конца не изучена. Показана роль неблагоприятных демографических, социально-экономических факторов, а также ослабление

противоэпидемических мероприятий. Играет роль изменение структуры здравоохранения: увеличение доли частнопрактикующих врачей, оказывающих населению дерматовенерологические услуги, но не занимающихся противоэпидемической работой [1].

Чаще всего сифилисом заражаются люди в возрасте 20–29 лет. У мужчин сифилис, особенно первичный, регистрируется в 2–6 раз чаще, чем у женщин, что объясняется более ранним проявлением у них клиники заболевания и трудностями распознавания его у женщин [1].

Проблема ранней диагностики сифилиса и его органных поражений всегда стояла остро, поскольку в большинстве случаев сифилитический процесс в ЦНС не имеет четкой клинической симптоматики. Использование современных технологических и инструментальных разработок существенно расширяет возможности молекулярной диагностики. Молекулярная диагностика и прогноз течения сифилитической инфекции на основе современных технологий таких как газовая хроматография и масс-спектрометрия (ГХ-МС) биологического материала от больных сифилисом могут решить сложные задачи диагностики скрытых форм сифилиса и его органных поражений. Разработка современных недорогих, высокочувствительных и специфических методов лабораторной диагностики сифилиса является актуальной и имеет важное значение для медицины и практического здравоохранения.

Цель работы — разработка способа индикации молекулярных маркеров органных поражений при сифилитической инфекции на основе хромато-масс-спектрометрического анализа биологических жидкостей организма больного сифилисом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Методом ГХ-МС исследован биологический материал (кровь, ликвор, моча) от 152 больных сифилисом в возрасте от 15 до 60 лет (мужчин 45,5%, женщин — 55,5%).

ГХ-МС исследования периферической крови проведены у 145 больных, мочи — у 72 больных, ликвора — у 17 больных. Из 152 больных положительные серологические пробы (РПГА, РП, РИФ, ИФА) отмечены у 121 пациента, отрицательные — у 31 пациента.

Поражения нервной системы (нейросифилис) выявлены у 17 больных (11,2%); поражения мочеполовой системы (циститы, уретриты, пиелонефриты) — у 16 больных (10,5%); поражение кожи и слизистых оболочек — у 25 больных (16,3%).

В качестве контроля хроматографически исследованы биологические жидкости при других патологических состояниях: хирургический сепсис (27 больных), туберкулез (21 больной), эхинококкоз печени (15 больных).

Хроматографические исследования проводились

по разработанной схеме ГХ-МС анализа биологического материала больных сифилисом с переводом исследуемых соединений в ТМС-соединения и идентификации с помощью масс-селективного детектора [1, 2]. Использована ГХ-МС система Agilent 6890 MSD-5973 с масс-селективным детектором и идентификацией соединений с помощью химической станции Chem-Station.

Индикация активаторов «кооперативной чувствительности» микробов — лактонов, хинолонов, фурановых эфиров бора и родственных соединений проводилась с помощью ГХ-МС анализа с масс-селективным детектором (Agilent 6890 MSD-5973), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с масс-селективным детектором и метода капиллярного электрофореза.

Для ГХ-МС исследований использован хроматограф HP-6890 с масс-селективным детектором MSD-5973. Линейный динамический диапазон определяемых концентраций для MSD модели 5973 позволяет для пикограммов образца получать масс-спектры, пригодные для библиотечного поиска. Идентификация соединений проводилась с помощью химической станции GS/MSD-Chem/Station, работающей в среде Microsoft Windows. Химическая станция обеспечивает полный автоматизированный контроль всех рабочих параметров системы ГХ серии HP-6890, включая электронный контроль потоков (EPC). В работе химической станции использовались стандартные форматы Analyticae Instrument Association (AIA), Open Data Base Connectivity (ODBC), формат Windows Metafile (WMF).

Масс-селективный детектор (MSD) модели 5973 позволяет идентифицировать и количественно определять все компоненты сложных биологических матриц. Он обеспечивает классические спектры электронного удара (ЕТ) в режиме полного сканирования и регистрации отдельных ионов.

Для максимального эффективного использования возможностей ГХ-МС системы HP-6890 / MSD-5973 предварительно проводили моделирование процесса идентификации органических соединений с помощью программы фирмы Resteck.

В сложных для идентификации химических соединений случаях (незнакомое химическое соединение или низкий уровень содержания вплоть до следовых количеств) использовали скрининговые масс-спектрометрические исследования с применением селективных ионов (2 или 3 ионов характеристичных).

Для подготовки проб биологического материала использовали методы твердофазной экстракции с применением специальных предколонок и твердофазных картриджей фирмы Agilent.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на ПЭВМ. Статистическая обработка данных клинко-лабораторных исследова-

ний проводилась с применением корреляционного, факторного и кластерного анализов по программе Гарвардского университета BMDP-2M для биомедицинских исследований. Использован пакет прикладных программ Excel версия 7,0. Различия между сравниваемыми величинами признавались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$ по критерию Стьюдента.

При корреляционном анализе использован коэффициент Юла, который высчитывался с помощью таблицы сопряженности, а также с помощью корреляционной матрицы программ биомедицинских исследований Гарвардского университета BMDP-2M. Величина коэффициента корреляции указывала на связь между факторами: от 0 до 0,3 — слабой силы, от 0,3 до 0,7 — средней силы, от 0,7 до 0,9 — сильную взаимозависимость, 1 — полную (функциональную) связь.

Для оценки диагностической значимости разработанных хроматографических критериев, использованы унифицированные критерии пригодности лабораторных тестов для диагностики определенной формы патологии, примененные R. Galen и S. Gambino (1975) и В.В. Меньшиковым (1982), основанные на решении теоремы Байеса (расчет вероятности распределения результатов исследования).

Диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), диагностическая предсказуемость положительная (DP пол.), диагностическая предсказуемость отрицательная (DP отр.) рассчитывались следующим образом:

$$ДЧ = \frac{ИП}{ИП - ЛО} \times 100\%; ДС = \frac{ИО}{ИО - ЛП} \times 100\%;$$

$$DP_{пол} = \frac{ИП}{ИП - ЛП} \times 100\%;$$

$$DP_{отр} = \frac{ИО}{ИО - ЛО} \times 100\%,$$

где ИП — истина положительная, ИО — истина отрицательная, ЛО — логико-отрицательный результат, ЛП — логико-положительный результат.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Использование ГХ-МС позволяет с высокой степенью достоверности определить ранние признаки сифилитической инфекции и органных поражений в биологических жидкостях организма, наличие поражения органов и систем при отсутствии положительных серологических реакций и клинических проявлений болезни.

Поиск молекулярных маркеров сифилитической инфекции осуществлялся методом ГХ-МС [3]. Диагностические возможности ГХ-МС анализа использованы по трем направлениям:

- анализ биохимических изменений сыворотки крови больных с определением липидов, углеводов, аминокислот;
- поиск молекулярных маркеров органных поражений (ранние стадии заболевания), в том числе маркеров поражения нервной системы (головной мозг), почек и наружных покровов;
- поиск сигнальных соединений для реализации микробами «кооперативной чувствительности» — лактонов, хинолонов, фурановых эфиров.

Молекулярные маркеры сифилитической инфекции определяли в периферической крови больных, рассматривая сифилитическую инфекцию как проявление трепонемного сепсиса (сепсисоподобное состояние типично для проявления сифилитической инфекции с наличием возбудителя в крови и полиорганных поражений). Возможности ГХ-МС позволяют определять необходимые соединения в любой биологической жидкости организма. Они реализованы для исследования крови, мочи, ликвора.

В крови больных определяли липиды, углеводы, высшие жирные кислоты и их изомеры ($C_{13:0}$ и изомеры $C_{13:0}$; $C_{14:0}$ и $C_{15:0}$; изомеры $C_{16:0}$ и $C_{16:0}$; $C_{17:0}$ и $C_{18:0}$; изомеры $C_{19:0}$ и $C_{20:0}$; $C_{20:0}$ и $C_{21:0}$). Обнаружен холестерин и его эфиры, сквален. Среди углеводов присутствовали изомеры сахаров и ацетилированных сахаров — глюко-пираноза, манноза и манноза ацетат; сахароза, ацетил-сахароза и изомеры ацетил сахарозы, а также ацетилированные амины сахаров — N-ацетил-маннозамин и N-ацетил-глюкозамин.

Интересно обнаружение в крови сернистых соединений: L-метионин-сульфон — модифицированная аминокислота с сульфонильной группировкой; 1-1-сульфонил-бис (4-хлор) бензен с высокой токсичностью хлорированного остатка, ацетилированная 2-метил-S-пропановая кислота с тиогруппой и выраженным деструктивным действием, а также 4-4-дигидрокси-дифенилсульфон, N-N-бис-тетраметил-тиурам-дисульфид и бензен-метан-сульфонилхлорид в минимальных концентрациях. Уровень их содержания достаточно низок — $0,02 \pm 0,003$ ммоль/л для минимальных значений и $0,09 \pm 0,008$ ммоль/л для максимальных. Даже невысокое содержание сернистых метаболитов в крови больных обладает выраженным повреждающим действием, поскольку эти соединения имеют сродство к коллагену и способны повреждать ткани с развитием некроза и последующим распадом.

Важна идентификация в крови соединений, относящихся к «активаторам кооперативной чувствительности микробов» — бутиролактон; 2, 3, 6, 7-тетрагидро-1-Н-5-Н-бензохинолон, 2,2-бихинолин; N-N-диметил-метамин-тригидро-боран и 2-фуранил-2-пропиеновая кислота. Механизм реализации «кооперативной чувствительности» позволяет патогенным бактериям рационально использовать свой патогенный потенциал, определяя

системой *quorum sensing* момент включения генов патогенности только после достижения определенной плотности популяции, при которой синтезирующееся количество факторов патогенности гарантирует успешное развитие инфекционного процесса. Рассматривая сифилитическую инфекцию как септикоподобное состояние, мы использовали наличие активаторов «кооперативной чувствительности» в сыворотке крови для прогноза риска генерации инфекции.

При индикации молекулярных маркеров органических поражений использован опыт диагностики возможной локализации поражения при сепсисе с помощью ГХ-МС образцов крови больных [4–6]. Молекулярные маркеры органических поражений по данным ГХ-МС анализа биологических жидкостей организма больных представлены в табл. 1.

Таблица 1.

**Молекулярные маркеры органических поражений
больных сифилисом**

Локализация поражения	Идентифицированные соединения	Содержание в биологических жидкостях больных (ммоль/л)
Почки	Уксусная	0,06–0,09
	1-1-бензодиокси-5-ол	0,05–0,07
	Пропионовая	0,06–0,09
	2-пропанамид	0,03–0,06
	Изомасляная	0,02–0,04
	1-4-дитозил-2,3-изопропил-b-трейтол	0,04–0,07
	Масляная	0,24–0,31
	Нитробензен	0,02–0,04
	Изовалериановая	0,03–0,07
	4-4-ацетамидо-2,2,6,6-тетраметил-пиперидино-1-оксил	0,05–0,08
	Валериановая	0,08–0,12
	Ацетамид-N-амноксиметил	0,04–0,07
	Капроновая	0,06–0,09
	Лауриновая	0,07–0,10
	2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол	0,11–0,15
	4-4-1-метил-этил-бутил-фенол	0,13–0,17
	Фенилуксусная	0,14–0,19
	Фенилпропионовая	0,19–0,23
Головной мозг	Фосфорная кислота	0,18–0,23
	D-галактоза	0,46–0,54
	D-трентол (D-треоза и ее лактон)	0,51–0,63
	Пировиноградная кислота	0,11–0,17
	Метаболиты серотонина и его производных: индолуксусная кислота	0,07–0,11

Локализация поражения	Идентифицированные соединения	Содержание в биологических жидкостях больных (ммоль/л)
Головной мозг	Индолмасляная кислота	0,09–0,13
	α -глюкоза	1,03–1,19
	β -глюкоза	0,71–0,92
	D-манноза	0,56–0,63
	Рибоза	0,33–0,42
	N-ацетил-DL-триптофан	1,21–1,39
	4-ацетилморфолин	0,17–0,25
	индол уксусная кислота	0,08 $\pm$ 0,009 – 0,12 $\pm$ 0,007
	индолмасляная кислота	0,04 $\pm$ 0,005 – 0,06 $\pm$ 0,007
	N-ацетил-DL-триптофан	0,11 $\pm$ 0,009 – 0,13 $\pm$ 0,008
	4-ацетил-морфолин	0,07 $\pm$ 0,008 – 0,09 $\pm$ 0,005
	тиоморфолин	0,02 $\pm$ 0,003 – 0,04 $\pm$ 0,006

Исследования ликвора выявили глубокие обменные и функциональные изменения, в тканях головного мозга при развитии сифилитической инфекции. Обнаружение в ликворе предшественников и метаболитов окситриптомина позволяет делать вывод о существенных изменениях метаболической активности и функциональных способностей головного мозга. Следует обратить внимание на идентификацию естественных морфолиновых структур, обладающих сходными с опиатами частями структурной формы и действующими как транквилизаторы или естественные опиатоподобные структуры. Детекция тиоморфолина свидетельствует об опасности не только нарушения, но и разрушения определенных структур мозга, учитывая высокую токсичность данного соединения [7, 8].

В качестве контроля исследованы биологические жидкости больных с сепсисом (27 чел.), туберкулезом (21 чел.), эхинококкозом печени (15 чел.). Молекулярные маркеры характерные для органических поражений при сифилисе при других видах патологии не выявлены.

Содержание активаторов кооперативной чувствительности в периферической крови больных сепсисом в основном совпадало с содержанием этих соединений в крови больных сифилисом, за исключением некоторого повышения содержания фурановых эфиров. Это соответствует нашему представлению о септикоподобном течении сифилиса с генерализацией инфекции на фоне резкого снижения системы антиинфекционной резистентности с участием микробов разных видов.

Спектр липидов в периферической крови больных сепсисом отличался от спектра липидов в периферической крови больных сифилисом. У больных сепсисом суммарное содержание ЛЖК составило $2,613 \pm 0,486$ ммоль/л, а «токсических метаболитов» — $6,212 \pm 0,689$ ммоль/л. В сыворотке больных сифилисом определялось высокое содержание жирных кислот и их изомеров с нечетным числом углеродных атомов, отсутствующих в нормальной сыворотке крови.

Маркеры органических поражений в периферической крови больных сепсисом отличались от маркеров органических поражений у больных сифилисом. Это касалось церебротоксических метаболитов — ди- и полиаминов и ароматических аминов, как показателей обширного распада тканей при сепсисе и появлении интоксикационной энцефалопатии в отличие от углеводов периферической крови больных сифилисом, предшественников и метаболитов триптофана в ликворе больных сифилисом.

Высокое содержание фенолов, крезолов и ароматических жирных кислот в периферической крови больных сепсисом при воспалительном поражении почек соответствовало высокому уровню содержания указанных соединений в моче больных сифилисом при поражении почек и мочеполовых путей. Определяемые у больных сифилисом в моче с помощью селективного ГХ-МС анализа молекулярные маркеры отсутствовали у больных сепсисом.

У больных туберкулезом в периферической крови методом ГХ-МС обнаруживались микодиро-

новые кислоты и туберкулостеариновая кислота, которые не определялись у больных сифилисом.

У больных с эхинококкозом типичным являлось обнаружение метаболитов фарнезола-2-цис, 6-транс-фарнезола и 2-транс, 6-транс-фарнезола, а так же оболочечные метаболиты типа изомеров лейцина и изолейцина, что отсутствовало у больных сифилисом.

Прослежено распределение основных метаболитов по величине удельного веса (факторный анализ). Первые шесть мест заняли метаболиты серотонина и триптофана, ацетилморфолин в ликворе, лактоны и сернистые соединения в моче и крови. В первой десятке — фенолы и амиды в моче, хинолоны и изомеры сахаров в ликворе.

Проведено распределение основных групп метаболитов по уровням — молекулярные маркеры высокого, среднего и низкого уровня приоритетности. Критериями распределения избраны величины удельного веса хроматографических тестов на основании факторного анализа, их сопоставимость с клиническими результатами и сведения по диагностической эффективности распределения данных.

К молекулярным маркерам высокого уровня приоритетности (метаболиты I уровня) отнесены: активаторы кооперативной чувствительности — лактоны; ацетилморфолин в ликворе; метаболиты триптофана в ликворе; метаболиты серотонина в ликворе; сернистые соединения в крови; активаторы кооперативной чувствительности; фенолы в моче; амиды в моче.

Таблица 2.

Параметры диагностической значимости молекулярных маркеров сифилиса (в %)

ГХ-МС показатели		Диагностическая эффективность (%)				
		ДЧ	ДС	ДПол.	ДПотр.	
Индикация активаторов «кооперативной чувствительности» микробов	Лактоны (бутиролактон)	95,9	44,4	88,9	44,4	
	Хинолоны (2,3,6,7-тетрагидро-1-н-5-н-бензохинолон)	94,5	61,6	80,9	25,0	
	Фурановые эфиры бора (N-N-диметил-метаминдигидроборан и 2-фуранил-2пропиеновая кислота)	96,7	50,0	88,1	60,0	
Биохимические изменения сыворотки крови	Сернистые соединения	88,2	80,0	94,1	60,0	
	Липиды	93,3	50,0	80,0	83,3	
	Углеводы	69,2	75,0	61,5	33,3	
Индикация молекулярных маркеров органических поражений	Головной мозг	Метаболиты серотонина (индолуксусная и индолмасляная кислоты)	75,0	25,0	62,5	50,0
		Метаболиты триптофана (ацетилированные формы триптофана)	88,8	60,0	77,7	80,0
		Ацетилморфолин	80,0	75,0	90,0	50,0
		Изомеры сахаров в ликворе	85,7	20,0	43,2	80,0
	Почки	Сернистые соединения в моче	75,0	50,0	75,0	50,0
		Фенолы и амиды в моче	88,8	80,0	88,8	80,0
		Фенилкарбоновые кислоты в моче	71,4	25,0	57,1	50,0
		ЛЖК в моче	66,6	45,3	33,6	41,2

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров высокого уровня приоритетности составляла по ДЧ — от 55,9% до 96,7%; по ДР пол. — от 62,5% до 94,1%. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила от 72,7% до 96,9%, уровень удельного веса — от 0,744 до 0,903 (с 1 по 11 место).

К молекулярным маркерам среднего уровня приоритетности (метаболиты II уровня) отнесены: активаторы кооперативной чувствительности — хинолоны; липиды сыворотки крови; сернистые соединения в моче.

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров среднего уровня приоритетности составляла: по ДЧ от 75,0% до 94,5%; по ДР пол. от 75,0% до 80,9%.

Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила от 75,0 до 83,9%; уровень удельного веса (по данным факторного анализа) — от 0,611 до 0,819 (6–14 места).

К молекулярным маркерам низкого уровня приоритетности (метаболиты III уровня) отнесены: фенилкарбоновые кислоты в моче; углеводы сыворотки крови; изомеры сахаров в ликворе; ЛЖК в моче.

Диагностическая эффективность молекулярных маркеров низкого уровня приоритетности составила: ДЧ — от 66,6 до 85,7%; ДР пол. — от 33,6 до 80,0%. Сопоставимость клинических и хроматографических данных составила от 50,0 до 72,2%. Величина удельного веса (по данным факторного анализа) составила от 0,605 до 0,756 (10–15 места). Параметры диагностической значимости молекулярных маркеров сифилиса (в %) представлены в табл. 2.

Предложенные молекулярные маркеры сифилитической инфекции и органических поражений при сифилисе легли в основу «Способа лабораторной диагностики изменений центральной нервной системы при сифилисе» и «Способа лабораторной диагностики инфекционной патологии почек при сифилисе» [9, 10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ликворе больных сифилисом присутствуют молекулярные маркеры поражения ЦНС: D-галактоза, D-трентол, пировиноградная кислота; метаболиты серотонина и его производных — индолуксусная и индолмасляная кислоты; изомеры глюкозы — α - и β -глюкоза, D-манноза, рибоза, N-ацетил-DL-триптофан (ацетилированная форма предшественников серотонина), 4-ацетилморфоллин (ацетилированная форма гетероциклического амина), являющиеся продуктами деградации наиболее активных субстратов ЦНС — фосфатидилинозитола и фосфатидилэтаноламина. В моче

больных сифилисом присутствуют молекулярные маркеры поражения почек: уксусная, пропионовая, изомасляная, масляная, изовалериановая, валериановая, капроновая, лауриловая жирные кислоты; ароматические жирные кислоты — фенилуксусная и фенилпропионовая, 1-1-бензодиокси-5-ол, 2-пропанамид; 1-4-дитозил-2, 3-изопропил-б-трейтол; нитробензен; 4-4-ацетомидо-2, 2, 6, 6-тетрометил-пиперадино-1-оксил; ацетамид-N-аминооксиметил, 2-метил-5-(1-метил-этил)-фенол, 4-4-1-метилэтил-бутил-фенол, являющиеся продуктами нарушенного метаболизма углеводов и аминокислот при развитии вторичной инфекции мочеполовой сферы. В крови больных сифилисом присутствуют молекулярные маркеры поражения кожных покровов и слизистых оболочек: сернистые соединения, обладающие высокой токсичностью и тропизмом к коллагену, что и обуславливает поражение кожи и подкожной клетчатки. В крови больных сифилисом присутствуют активаторы «кооперативной чувствительности» микробов и родственные соединения: бутиролактон, 2, 3, 6, 7-тетрагидро-1-N-5-N-бензохинолон, N-N-диметил-метамин-тригидро-боран, 2,2-бихинолин и 2-фуранил-2-пропионовая кислота. Хроматографические характеристики биологических жидкостей больных сифилисом существенно отличаются от биологических жидкостей при других инфекционных и паразитарных заболеваниях (туберкулез, хирургический сепсис, эхинококкоз). Лабораторные диагностические критерии ГХ-МС индикации молекулярных маркеров органических поражений имеют высокий уровень диагностической чувствительности, диагностической специфичности, диагностической предсказуемости положительной и отрицательной. Определена значимость молекулярных маркеров: I группа — метаболиты высокого уровня приоритетности — лактоны, ацетилморфоллин, метаболиты триптофана и серотонина в ликворе, сернистые соединения в крови, фурановые эфиры бора, фенолы и амиды в моче; II группа — метаболиты среднего уровня приоритетности — хинолоны, липиды сыворотки крови, сернистые соединения в моче; III группа — метаболиты низкого уровня приоритетности — фенилкарбоновые кислоты и ЛЖК в моче, углеводы сыворотки крови, изомеры сахаров в ликворе.

Список литературы

1. Миронов А.Ю., Терехова Ю.Б. Современные методы диагностики сифилиса // Consilium medicum. Дерматология. — 2007. — № 1. — С. 34–40.
2. Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Воробьев А.А. и др. Индикация молекулярных маркеров *Treponema pallidum* в лабораторной диагностике сифилиса // Молекулярная медицина. — 2005. — № 4. — С. 58–63.

3. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А., Терехова Ю.Б.* Индикация молекулярных маркеров *Treponema pallidum* // Клиническая лабораторная диагностика. — 2005. — № 9. — С. 60.
4. *Воробьев А.А., Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А.* Оценка диагностических критериев сифилитической инфекции методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии // Вестник РАМН. — 2005. — № 2. — С. 22–26.
5. *Истратов В.Г., Миронов А.Ю., Осман К.А.* Хроматографические аспекты люэтической инфекции // Клиническая лабораторная диагностика. — 2004. — № 9. — С. 65.
6. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Воробьев А.А., Осман К.А.* Газовая хроматография и масс-спектрометрия в лабораторной диагностике сифилиса // Тез. докл. I международной конференции «Молекулярная медицина и биобезопасность». — М., 2004. — С. 133–135.
7. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Терехова Ю.Б.* и др. Инновационные технологии лабораторной диагностики нейросифилиса // Клиническая лабораторная диагностика. — 2008. — № 9. — С. 54.
8. *Терехова Ю.Б., Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А.* Индикация молекулярных маркеров нейросифилиса // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». — 2007. — № 2. — С. 59–66.
9. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Осман К.А.* и др. Способ диагностики изменений центральной нервной системы при сифилисе // Патент РФ от 29.10.2006. — № 2315303.
10. *Миронов А.Ю., Истратов В.Г., Терехова Ю.Б.* и др. Способ диагностики инфекционной патологии почек при сифилисе // Патент РФ от 29.10.2006. — № 2327165.