

**Научно-практический  
медицинский  
журнал**



---

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

---

**№ 1  
2020**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Научно-практический медицинский журнал**

*Издается с 2006 г.*

ТОМ 15  
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2020

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК  
для публикации основных результатов  
диссертационных исследований***

# **ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL**

**Scientific and practical medical journal**

*First published 2006*

VOLUME 15  
№ 1

ASTRAKHAN – 2020

**АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**  
**2020** **Том 15** **№ 1**

**Редакционная коллегия**

**Главный редактор**

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

**Заместители главного редактора**

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

**Члены редакционной коллегии**

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

С.С. АФНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.А. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Д.А. КОНОВАЛОВ – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

А. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Д.А. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

**Редакционный совет**

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

И.А. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКЕРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Т. ОГАНЕСЯН – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Ф. СТЕПАНОВА – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

**Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ**

*Материалы представленных статей рецензируются.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2020

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид  
либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.  
Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

**ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL**  
**2020**                      **Volume 15**                      **№ 1**

**Editorial Board**

**Editor-in-Chief**

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

**Deputy Editors-in-Chief**

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

**Members of Editorial Board**

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

D.A. KONOVALOV – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)

D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

**Editorial Council**

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

E.A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

A.A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.T. OGANESYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.F. STEPANOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

**Executive Editor – O.V. DENISOV**

*The materials of represented articles are reviewed.*

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC  
Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

Subscription index in the catalogue "Newspapers. Journals" of Rospechat agency is 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2020

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- P. Broz, S. Svobodova, M. Karlíkova,  
O. Topolčan, V. Treska, R. Kucera*  
Is PIVKA-II a promising biomarker for hepatocellular carcinoma?.....6
- А.Г. Гасанов, Р.Т. Меджидов*  
Опыт формирования билио- и панкреатодигестивных анастомозов  
на «каркасных» дренажах при гастропанкреатодуоденальной резекции.....10
- П.Б. Хиштилова, Д.Ф. Сергиенко*  
Особенности клинического течения бронхолегочной дисплазии у детей.....21
- М.А. Чичкова, А.А. Светличкина, А.М. Чичков*  
Влияние адаптивных нагрузок на параметры сердечно-сосудистой системы  
у пациентов с малыми аномалиями развития сердца  
и врожденной нейросенсорной тугоухостью.....28

### НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- О.А. Башкина, З.М. Нуржанова, А.А. Шилова,  
Э.Б. Белан, М.А. Самокруева*  
Поиск биологических маркеров дизрегуляторных  
нарушений при детском церебральном параличе.....36
- Е.И. Каширская, П.В. Логинов, Е.Б. Мавлютова*  
Нейротрофические факторы в регуляции  
и диагностике нейродегенеративных расстройств.....48
- А.В. Козлов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, О.А. Гусякова,  
А.В. Жестков, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Халиулин*  
Микобактериозы у пациентов с муковисцидозом: причина или следствие  
микробиологических изменений в бронхолегочной системе.....57
- О.В. Кондратенко*  
Адаптация и гетерогенность популяции штаммов *Burkholderia cepacia complex*  
в условиях хронической инфекции при муковисцидозе.....65
- В.С. Красовский, А.К. Ажикова, Л.Г. Сентюрова,  
Б.В. Фельдман, М.А. Самокруева*  
Биомаркеры регуляции иммунного гомеостаза в печени.....73
- Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов,  
М.А. Абдуллаев, С.В. Иванова*  
Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной  
болезни легких в условиях современной клинической практики.....84
- М.У. Сергалиева, Э.И. Абдулкадырова, А.Л. Ясенявская*  
Экспериментальные модели патологий щитовидной железы.....98
- М.А. Чичкова, О.С. Козлова, И.В. Житарева,  
Е.С. Муравьева, М.Ю. Чичков*  
Прогнозирование развития острого нарушения мозгового  
кровообращения у пациентов с ишемической болезнью сердца.....107

- ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**.....114

## CONTENTS

### ORIGINAL INVESTIGATIONS

*P. Broz, S. Svobodova, M. Karlíkova,*

*O. Topolcan, V. Treska, R. Kucera*

Is PIVKA-II a promising biomarker for hepatocellular carcinoma?.....6

*A.G. Gasanov, R.T. Medzhidov*

Experience of formation of bilio - and pancreatodigestive  
anastomoses on “frame” drainages during gastropancreatoduodenal resection.....10

*P.B. Hishtilova, D.F. Sergienko*

Features of the clinical course  
of bronchopulmonary dysplasia in children.....21

*M.A. Chichkova, A.A. Svetlichkina, A.M. Chichkov*

The effect of adaptive loads on the parameters of the cardiovascular system  
in patients with small abnormalities of the heart  
and congenital neurosensor hearing loss.....28

### SCIENTIFIC REVIEWS

*O.A. Bashkina, Z.M. Nurzhanova, A.A. Shilova,*

*E.B. Belan, M.A. Samotrueva*

Search for biological markers of disregulative  
disturbances in children's cerebral paralysis.....36

*E.I. Kashirskaya, P.V. Loginov, E.B. Mavlyutova*

Neurotrophic factors in the regulation  
and diagnostics of neurodegenerative disorders.....48

*A.V. Kozlov, A.V. Lyamin, O.V. Kondratenko,*

*O.A. Gusyakova, A.V. Zhestkov, D.D. Ismatullin, A.V. Khaliulin*

Mycobacteriosis in patients with cystic fibrosis:  
the cause or effect of microecological changes in the bronchopulmonary system.....57

*O.V. Kondratenko*

Adaptation and heterogeneity of Burkholderia cepacia complex strains population  
in conditions of chronic infection in cystic fibrosis.....65

*V.S. Krasovskiy, A.K. Azhikova, L.G. Sentyurova,*

*B.V. Fel'dman, M.A. Samotrueva*

Biomarkers for regulating immune homeostasis in the liver.....73

*E.A. Orlova, I.P. Dorfman, M.A. Orlov,*

*M.A. Abdullaev, S.V. Ivanova*

Contemporary issues in vaccine prophylaxis of chronic obstructive  
pulmonary disease in modern clinical practice conditions.....84

*M.U. Sergaliev, E.I. Abdulkadyrova, A.L. Yasenyavskaya*

Experimental models of thyroid pathologies.....98

*M.A. Chichkova, O.S. Kozlova, I.V. Zhitareva,*

*E.S. Murav'eva, M.Y. Chichkov*

Forecasting the development of acute disorder of brain  
circulation in patients with ischemic heart disease.....107

**ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....114**

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.03.10 – Clinical laboratory diagnostics (medical sciences)

УДК 616.006.66: 616-079.3

DOI 10.17021/2020.15.1.6.9

© P. Broz, S. Svobodova, M. Karlíkova,  
O. Topolcan, V. Treska, R. Kucera, 2020

### IS PIVKA-II A PROMISING BIOMARKER FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA?

**Broz Pavel**, MUDr., Ph.D., Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University; Institute of Clinical Biochemistry and Haematology, University Hospital in Pilsen, alley Svobody 1655/76, Pilsen, 32300, Czech Republic, tel.: (+420) 377-104-243, e-mail: brozp@fnplzen.cz.

**Svobodova Sarka**, MUDr., Ph.D., Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 13 Dr. E. Benese, Pilsen, 30100, Czech Republic, tel.: (+420) 224-966-695; Third Internal Medicine Department and First Medical Faculty, Charles University, 1 U Nemocnice, Prague 2, 12800, Czech Republic, tel.: (+420) 224-966-694, e-mail: sarka.svobodova@lf1.cuni.cz.

**Karlíkova Marie**, RNDr., Ph.D., Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 13 Dr. E. Benese, Pilsen, 30100, Czech Republic, tel.: (+420) 377-401-121, e-mail: karlikovam@fnplzen.cz.

**Topolcan Ondrej**, professor, MUDr., CSc, Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 13 Dr. E. Benese, Pilsen, 30100, Czech Republic, tel.: (+420) 377-401-366, e-mail: topolcan@fnplzen.cz.

**Treska Vladislav**, professor, MUDr., DrSc, Department of Surgery, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, alley Svobody 80, Pilsen, 32300, Czech Republic, tel.: (+420) 377-104-270, e-mail: treska@fnplzen.cz.

**Kucera Radek**, doctor PharmDr., Ph.D., Department of Immunochemistry Diagnostics, University Hospital and Faculty of Medicine in Pilsen, Charles University, 13 Dr. E. Benese, Pilsen, 30100, Czech Republic, tel.: (+420) 377-402-948.

**Aim.** To evaluate the clinical contribution of protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II) for the diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC). The second aim was to compare PIVKA-II with routinely used alpha-fetoprotein (AFP) for the same indication.

**Materials and methods.** 310 participants were enrolled in our study: 60 with HCC, 40 with liver metastases of colorectal cancer origin, 40 with liver cirrhosis, 20 with pancreatic cancer (PC) and 150 healthy individuals. Serum levels of PIVKA-II were measured using a chemiluminescent assay of the Architect 1000i System (“Abbott”, USA) and AFP levels using a chemiluminescent assay by DxI 800 (“Beckman Coulter”, USA). Serum concentrations of PIVKA-II and AFP were compared between the group with HCC and the other mentioned groups.

**Results.** PIVKA-II achieved better clinical sensitivity in comparison with AFP. PIVKA-II achieved its best sensitivity (96,9 %) in distinguishing between the HCC and control group with the proposed cut-off value of 60 mAU/ml.

**Conclusion.** PIVKA-II can be used alongside routinely established AFP as a valuable marker in the diagnosis of HCC.

**Key words:** PIVKA-II, AFP, hepatocellular carcinoma, biomarkers.

**Introduction.** Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common cancers worldwide [22]. The prognosis of patients with HCC is relatively poor and its mortality is almost equal to its morbidity [3, 15]. The prevalence of HCC is higher in Asian countries, e.g. in China. However, the incidence of HCC has also been increasing in developed countries over recent decades. This higher prevalence of HCC is connected with viral hepatitis B and C, liver cirrhosis associated with alcohol consumption and the influence of aflatoxin B [2, 16]. Serum alpha-fetoprotein (AFP) is well known as a tumour marker and routinely used in the detection and staging of HCC disease. However, its possibilities are limited and so new biomarkers are still being tested for this indication. Protein induced by vitamin K absence (PIVKA-II) has been studied in connection with HCC [23]. PIVKA-II concentrations have been described concerning to vitamin K deficiency but also in patients with HCC [7].

This pilot study **aims** to evaluate the clinical significance of PIVKA-II used in HCC diagnosis in comparison with AFP in the Czech population.

**Material and methods.** 310 participants were enrolled in the study. Patients with coagulation diseases, an uptake of vitamin K or vitamin K blocking agents, cancer duplicity, acute inflammatory disease, or renal or liver failure were excluded. The study cohort consisted of patients with HCC at different stages of the disease, patients with liver metastases from colorectal cancer, patients with pancreatic cancer, patients with benign liver disease including patients with liver cirrhosis caused by previous alcohol intake and a control group of healthy individuals who underwent a medical examination at the Department of Preventive cardiology. In the healthy control group, there were no signs of the presence of tumour or inflammatory disease. The characteristics of our study cohort are summarized in Table 1.

Table 1

**Characteristics of participants enrolled in the study**

Group	Number of individuals	Age (years)
Hepatocellular carcinoma	60	69,5 (33–80)
Stage I	5 (8 %)	
Stage II	10 (17 %)	
Stage III	17 (28 %)	
Stage IV	28 (47 %)	
Metastatic colorectal carcinoma	40	64,0 (36–78)
Benign liver disease – liver cirrhosis	40	63,0 (37–79)
Pancreatic cancer	20	69,0 (48–80)
Control group of healthy individual	150	61,5 (29–81)
Total	310	–

Note: Data are presented as median (min–max)

All samples were collected at the time of the diagnosis and before therapy. Blood samples were collected from the antecubital vein using the VACUETTE system (“Greiner Bio-one”, Kremsmünster, Austria). After collection, blood samples were centrifuged at 1300 g for 10 minutes. Samples were stored at -80° C before analysis.

Serum levels of PIVKA-II were analyzed using a chemiluminescent assay of the Architect 1000i System (“Abbott”, Libertyville, IL, USA) and serum concentrations of AFP were measured using a chemiluminescent assay of the Dxl 800 (“Beckman Coulter”, Brea, CA, USA). S.A.S. software (Statistical Analysis Software release 9.2; “SAS Institute Inc.”, Carry, NC, USA) was used for statistical analysis. Data are presented as median (min-max). Cut-off values were calculated at a 95 % level of specificity. The Wilcoxon two-sample test was used for comparison of the assessed parameters. The level of statistical significance was set at  $\alpha = 0,05$ .

**Results.** Data including PIVKA-II and AFP concentrations are summarized in Table 2. Proposed cut off values with sensitivity at 95 % specificity for HCC diagnosis are stated in Table 3 in a comparison involving all assessed groups.

Table 2

**Summary of the results for individual groups**

Group	n	PIVKA-II (mAU/ml)			AFP (IU/ml)		
		Median	Min	Max	Median	Min	Max
Hepatocellular carcinoma	60	7412	27,2	300000	6,96	1,00	118140
Metastatic colorectal carcinoma	40	36,1	32,4	275	2,55	1,00	6,80
Benign liver disease	40	123	20,1	541	7,82	1,00	23,00
Pancreatic cancer	20	37,5	20,6	724	3,00	1,00	6,00
Control group	150	32,5	10,2	88,5	3,00	1,00	9,00

Note: PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence), AFP – alpha-fetoprotein

Table 3

**Optimal cut-off for biomarkers at 95 % specificity**

Differential diagnosis	PIVKA-II		AFP	
	Cut-off (mAU/ml)	Sensitivity (%)	Cut-off (IU/ml)	Sensitivity (%)
HCC vs. control group	60	92,1	15	39,0
HCC vs. metastatic colorectal carcinoma	135	95,0	6	47,0
HCC vs. benign liver disease	265	88,6	22	36,5
HCC vs. pancreatic cancer	225	95,3	15	37,5

Note: Wilcoxon test. HCC – hepatocellular carcinoma; PIVKA-II – protein induced by vitamin K absence, AFP – alpha-fetoprotein

**Discussion.** In the time of introduction, AFP was considered as a milestone in the HCC diagnostics. During the time, advanced imaging techniques like sensitive ultrasonography started to be “a hard competition” in regard to the first line methods of the HCC examination. Nowadays, new biomarker was discovered and there is a possibility to increase the sensitivity of traditionally used biomarker using the combination with the newly introduced molecule. PIVKA II could serve as an example how the development moved forward.

The role of PIVKA-II in the diagnosis of HCC has been widely studied [5, 9, 11, 12, 13, 17, 20, 21, 24]. Although some previously published studies showed a worse sensitivity and specificity for PIVKA-II in comparison with AFP [9], the results of studies performed later with a revised enzyme immunoassay method showed better sensitivity and/or specificity of PIVKA-II in comparison with AFP [11, 13, 17, 21, 23]. Our results are in accordance with studies evaluating PIVKA-II as a promising biomarker in the diagnosis of HCC. However, several details should be mentioned. The etiology of HCC can differ from country to country and within any examined population. Liver cancer in Asia is mostly caused by viral hepatitis B or C in contrast to steatohepatitis of various origins in the European population [1, 10, 21]. In our opinion, every country, region or responsible reference lab should perform its own study with cut offs based on the particular population and analytical method. Additionally, levels of PIVKA-II and AFP do not always correlate e.g. in patients with HCC caused by chronic hepatitis C infection [14]. The utility of PIVKA-II in a comparison with AFP can be dependent on the size of the tumor [9]. Finally, concentrations of AFP are higher in patients with HBV-related HCC and this etiology is usually connected with more aggressive forms of HCC [14]. Based on these facts, the authors of the mentioned studies usually recommend assessing both complementary markers for the indication of HCC diagnosis. Even though our data suggest there can be a reasonable clinical use of PIVKA-II because of its higher value of sensitivity and specificity in the diagnosis of HCC in comparison with the routinely used AFP, we agree with the mentioned assertion that an assessment of PIVKA-II and AFP concentrations should be combined [4].

Neither PIVKA-II nor AFP are able to fulfil the necessary criteria for screening. However, concentrations of PIVKA-II in the group of metastatic colorectal carcinoma show values that are fairly similar to those in the control group. A maximum concentration of AFP was found in the same group of patients with metastatic colorectal carcinoma 6 IU/mL. We can conclude that both markers can also be useful in the differential diagnosis of HCC. Early diagnosis of HCC is crucial because of advanced surgery techniques and the effective therapy of HCC [6, 8, 19]. Finally, subsequent imaging methods can provide additional information about the extent of disease prior to the surgery.

As we mentioned above, PIVKA-II can also have reasonable values in the differential diagnosis of HCC. To our knowledge, there has only been one published study assessing levels of PIVKA-II in patients with pancreatic cancer [18]. The authors state that according to their results PIVKA-II can serve as an additional biomarker in the diagnosis of PC. We tried to analyze the possibilities of PIVKA-II by comparing levels of PIVKA-II between groups with HCC and those with pancreatic cancer. The results of our study show that PIVKA-II can also offer the possibility of distinguishing between HCC and pancreatic cancer. In contrast, AFP showed poor sensitivity in this setting. There are plans to continue this study in order to evaluate the early stages (I and II) of HCC. Hence we are also planning to investigate the potential of PIVKA-II in the early detection of HCC in the Czech population. Additionally, the correlation of PIVKA-II concentrations with histological findings and results of imaging methods (e.g. ultrasound, positron emission tomography/computed tomography) will be also taken into the consideration.

**Conclusion:** According to the results of our pilot study, PIVKA-II shows better sensitivity in comparison with AFP, a marker traditionally used in HCC diagnosis. We propose to add PIVKA-II to AFP determination in the routine practice. Use of the both biomarkers together can offer valuable additional information.

**Acknowledgements:** *The study was supported by Ministry of Health, Czech Republic-Conceptual Development of Research Organization (University Hospital in Pilsen-FNPL, 00669806).*

**Declaration of competing interests:** *The authors declare that there are no competing interests.*

## References

1. Asrih M., Jornayvaz F. R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2015, vol. 418, Pt. 1, pp. 55–65.
2. Effendi K., Sakamoto M. Molecular pathology in early hepatocarcinogenesis. *Oncology*, 2010, vol. 78, no. 2, pp. 157–160.
3. El-Serag H. B. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2012, vol. 142, no. 6, pp. 1264–1273.

4. Ertle J. M., Heider D., Wichert M., Keller B., Kueper R., Hilgard P., Gerken G., Schlaak J. F. A combination of  $\alpha$ -fetoprotein and des- $\gamma$ -carboxy prothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma. *Digestion*, 2013, vol. 87, no. 2, pp. 121–131.
5. Jang E. S., Jeong S. H., Kim J.W., Choi Y. S., Leissner P., Brechot C. Diagnostic Performance of Alpha-Fetoprotein, Protein Induced by Vitamin K Absence, Osteopontin, Dickkopf-1 and Its Combinations for Hepatocellular Carcinoma. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 3, e0151069. doi: 10.1371/journal.pone.0151069.
6. Kucera R., Topolcan O., Fiala O., Kinkorova J., Treska V., Zedníková I., Slouka D., Simanek V., Safanda M., Babuska V. The Role of TPS and TPA in the Diagnostics of Distant Metastases. *Anticancer Res.*, 2016, vol. 36, no. 2, pp. 773–777.
7. Lefrere J. J., Gozin D. Use of des-gamma-carboxyprothrombin in retrospective diagnosis of hidden intoxication of anticoagulants. *J. Clin. Pathol.*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 589.
8. Ludvík J., Duras P., Třeška V., Matoušková T., Brůha J., Fichtl J., Lysák D., Ferda J., Baxa J. Portal Vein Embolization with Contralateral Application of Stem Cells Facilitates Increase of Future Liver Remnant Volume in Patients with Liver Metastases. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 2017, vol. 40, no. 5, pp. 690–696.
9. Nakamura S., Nouse K., Sakaguchi K., Ito Y. M., Ohashi Y., Kobayashi Y., Toshikuni N., Tanaka H., Miyake Y., Matsumoto E., Shiratori Y. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am. J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 101, no. 9, pp. 2038–2043.
10. Nguyen-Dinh S. H., Do A., Pham T. N. D., Dao D. Y., Nguy T. N., Chen M. S. Jr. High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016. *World. J. Hepatol.*, 2018, vol. 10, no. 1, pp. 116–123.
11. Nomura F., Ishijima M., Kuwa K., Tanaka N., Nakai T., Ohnishi K. Serum des-gamma-carboxy prothrombin levels determined by a new generation of sensitive immunoassays in patients with small-sized hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, vol. 94, no. 3, pp. 650–654.
12. Okuda H., Nakanishi T., Takatsu K., Saito A., Hayashi N., Takasaki K., Takenami K., Yamamoto M., Nakano M. Serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinicopathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2000, vol. 88, no. 3, pp. 544–549.
13. Poté N., Cauchy F., Albuquerque M., Voitot H., Belghiti J., Castera L., Puy H., Bedossa P., Paradis V. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *J. Hepatol.*, 2015, vol. 62, no. 4, pp. 848–854.
14. Seo S. I., Kim H. S., Kim W. J., Shin W. G., Kim D. J., Kim K. H., Jang M. K., Lee J. H., Kim J. S., Kim H. Y., Kim D. J., Lee M. S., Park C. K. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2015, vol. 21, no. 13, pp. 3928–3935.
15. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin.*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 7–30.
16. Siriwardana R. C., Niriella M. A., Dassanayake A., Ediriweera D., Gunetilleke B., Sivasundaram T., de Silva J. Association of Serum Ferritin with Diabetes and Alcohol in Patients with Non-Viral Liver Disease-Related Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*, 2017, vol. 6, no. 4, pp. 307–312.
17. Sultanik P., Ginguay A., Vandame J., Popovici T., Meritet J. F., Cynober L., Pol S., Bories P. N. Diagnostic accuracy of des-gamma-carboxy prothrombin for hepatocellular carcinoma in a French cohort using the Lumipulse® G600 analyzer. *J. Viral Hepat.*, 2017, vol. 24, no. 1, pp. 80–85.
18. Tartaglione S., Pecorella I., Zarrillo S. R., Granato T., Viggiani V., Manganaro L., Marchese C., Angeloni A., Anastasi E. Protein Induced by Vitamin K Absence II (PIVKA-II) as a potential serological biomarker in pancreatic cancer: a pilot study. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2019, vol. 29, no. 2, pp. 020707.
19. Treska V., Fichtl J., Bruha J., Liska V., Kormunda S., Finek J. Liver Resections for Colorectal Metastases in Patients Aged Over 75 Years. *Anticancer Res.*, 2017, vol. 37, no. 3, pp. 1529–1533.
20. Viggiani V., Palombi S., Gennarini G., D’Ettorre G., De Vito C., Angeloni A., Frati L., Anastasi E. Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (PIVKA-II) specifically increased in Italian hepatocellular carcinoma patients. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2016, vol. 51, no. 10, pp. 1257–1262.
21. Wang X., Zhang W., Liu Y., Gong W., Sun P., Kong X., Yang M., Wang Z. Diagnostic value of prothrombin induced by the absence of vitamin K or antagonist-II (PIVKA-II) for early stage HBV related hepatocellular carcinoma. *Infect. Agent. Cancer*, 2017, vol. 12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569466/> (accessed 16 July 2019).
22. Yang J. D., Roberts L. R. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010, vol. 7, no. 8, pp. 448–458.
23. Yu R., Ding S., Tan W., Tan S., Tan Z., Xiang S., Zhou Y., Mao Q., Deng G. Performance of Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II (PIVKA-II) for Hepatocellular Carcinoma Screening in Chinese Population. *Hepat. Mon.* 2015, vol. 15, no. 7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539732/> (accessed 16 July 2019).
24. Zakhary N. I., Khodeer S. M., Shafik H. E., Abdel Malak C. A. Impact of PIVKA-II in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J. Adv. Res.*, 2013, vol. 4, no. 6, pp. 539–546.

УДК 616.366+37-089.819.43

DOI 10.17021/2020.15.1.10.21

© А.Г. Гасанов, Р.Т. Меджидов, 2020

## **ОПЫТ ФОРМИРОВАНИЯ БИЛИО- И ПАНКРЕАТОДИГЕСТИВНЫХ АНАСТОМОЗОВ НА «КАРКАСНЫХ» ДРЕНАЖАХ ПРИ ГАСТРОПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ**

*Гасанов Ахмед Гаджиевич*, ординатор хирургического отделения, ГБУ РД «Республиканская клиническая больница № 2», Россия, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, д. 31, тел.: 8-903-498-00-50, e-mail: rmcgv@mail.ru.

*Меджидов Расул Тенчаевич*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 367012, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1, тел.: 8-928-507-57-58, e-mail: dgma@list.ru.

Показан сравнительный анализ результатов проведения гастропанкреатодуоденальной резекции у 93 пациентов с хирургической патологией периапулярной зоны. Основную группу составили 48 (51,6 %) человек, у которых при формировании билио- и панкреатодигестивных анастомозов были использованы «каркасные» дренажи, выводимые на переднюю брюшную стенку. В контрольную группу вошли 45 (48,4 %) пациентов, при лечении которых были применены традиционные способы формирования анастомозов.

Местные интраоперационные осложнения отмечены в 7 (7,5 %) случаях, общие – в 2 (2,1 %) наблюдениях. Послеоперационный панкреатит в контрольной группе зафиксирован в 5 раз чаще, чем в основной; несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза наблюдалась в 4 раза чаще, чем в основной группе. Парапанкреатические абсцессы и жидкостные скопления в зоне операции отмечены в 5 (5,3 %) наблюдениях, из них в основной группе – 2, в контрольной – 3. Панкреатические фистулы в контрольной группе отмечены в 3 (6,9 %) наблюдениях, в основной не зафиксированы. Аррозивное кровотечение в просвет кишечника в контрольной группе возникло у 3 (6,9 %) пациентов, в основной группе не наблюдалось. Несостоятельность билиодигестивного анастомоза в контрольной группе отмечалась в 2 раза чаще, чем в основной. Общие послеоперационные осложнения в контрольной группе отмечены в 3 (6,6 %), в основной – 2 (4,2 %) наблюдениях. Раневые осложнения в контрольной группе пациентов имели место в 6 (13,3 %) эпизодах, а в основной – в 5 (10,4 %) случаях. Общая 30-суточная летальность в контрольной группе составила 8,9 %, а в основной – 0 %.

Продолжительность пребывания пациентов в стационаре в контрольной группе составила  $16,3 \pm 2,1$  дня, в основной –  $12,4 \pm 1,7$  дня. Стеноз билиодигестивного анастомоза зафиксирован в 1 наблюдении через 8 лет после гастропанкреатодуоденальной резекции. Одногодичная выживаемость составила 93,6 %, 3-летняя – 40,7 % и 5-летняя – 22,4 %.

На реконструктивно-восстановительном этапе гастропанкреатодуоденальной резекции новые технические решения являются высокоэффективными, их выполнение значительно снижает количество местных послеоперационных осложнений и летальность.

**Ключевые слова:** периапулярная зона, гастропанкреатодуоденальная резекция, билио- и панкреатодигестивные анастомозы, несостоятельность анастомоза, панкреатическая фистула, осложнения, летальность.

## **EXPERIENCE OF FORMATION OF BILIO - AND PANCREATODIGESTIVE ANASTOMOSES ON “FRAME” DRAINAGES DURING GASTROPANCREATODUODENAL RESECTION**

*Gasnov Akhmed G.*, resident of the surgical department, Republican Clinical Hospital № 2, 31 M. Gadzhieva St., Makhachkala, 367000, Russia, tel.: 8-903-498-00-50, e-mail: rmcgv@mail.ru.

*Medzhidov Rasul T.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Dagestan State Medical University, 1 sq. Lenin, Makhachkala, 367012, Russia, tel.: 8-928-507-57-58, e-mail: dgma@list.ru.

A comparative analysis of the results of gastropancreatoduodenal resection of 93 patients with surgical pathology of the periaampular zone carried out. The main group of 48 (51,6 %), where in the formation of bilio- and pancreatodigestive anastomoses used “frame” drainage, displayed on the anterior abdominal wall; control – 45 (48,4 %) cases where traditional methods of forming anastomoses were used.

Local intraoperative complications were present in 7 (7,5 %) cases, general – in 2 (2,1 %) cases. Postoperative pancreatitis in the control group noted 5 times more often than in the main group; Pancreatodigestive anastomosis failure occurred 4 times more often than in the main one. Parapancreatic abscesses and fluid accumulations in the operation

zone were noted in 5 (5,3 %) cases, of which in the main – 2, control – 3. Pancreatic fistulas in the control group were noted in 3 (6,9 %) cases, but not in the basis marked. Arrosive bleeding into the intestinal lumen in the control group occurred in 3 (6,9 %) patients, and this complication was not noted in the main group. The failure of the biliodigestive anastomosis in the control group was 2 times more likely than in the main one. General postoperative complications in the control group were noted in 3 (6,6 %), in the main – 2 (4,2 %) cases. Wound complications in the control group of patients occurred in 6 (13,3 %) cases, and in the main – in 5 (10,4 %) cases. The total 30-day mortality in the control group was 8,9 %, and in the main – 0 %.

The length of hospital stay of patients in the control group was  $1,63 \pm 2,1$  days, in the main  $12,4 \pm 1,7$  days. Stenosis of a biliodigestive anastomosis was observed in 1 case 8 years after gastropancreatoduodenal resection. The one-year survival rate in our observations was 93,6 %, the 3-year survival rate was 40,7 %, and the 5-year survival rate was 22,4 %.

At the reconstructive stage of gastropancreatoduodenal resection, new technical solutions are highly effective, the implementation of which significantly reduces the number of local postoperative complications and mortality.

**Key words:** *periampicular zone, gastropancreatoduodenal resection, bilio- and pancreatodigestive anastomoses, anastomosis failure, pancreatic fistula, complications, mortality.*

**Введение.** Операция гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) либо панкреатодуоденальная резекция все чаще используется при хирургическом лечении заболеваний периампиллярной зоны (ПЗ) [1, 3, 4, 5, 13, 15, 16, 19, 29, 31]. На протяжении многих лет летальность после ГПДР оставалась на уровне 25–35% и выше. В последние годы отмечается значительное снижение летальности, которая в среднем составляет 12–13 % [2, 3, 7, 9, 13, 14, 15].

Проблема восстановления непрерывности пищеварительного тракта после ГПДР остается весьма актуальной и далека от разрешения в силу развития множества осложнений, в том числе одной из самых грозных и порой фатальных – несостоятельности билио- и панкреатодигестивных анастомозов (Б/ПДА) [6, 7, 9, 11, 13, 14, 18, 22, 23, 26, 30, 33]. В связи с этим перед хирургом стоит несколько проблем: какой из полых органов выбрать для анастомоза с культей поджелудочной железы (ПЖ); какую применить технику вшивания культи ПЖ в просвет полого органа, чтобы она гарантировала надежность анастомоза; какими техническими приемами и дополнительными материалами добиться герметичности панкреатодигестивного анастомоза (ПДА); как предупредить развитие несостоятельности билиодигестивного анастомоза (БДА), рефлюкс-холангита, послеоперационного панкреатита, стеноза БДА [2, 3, 8, 10, 12, 15, 17, 21, 24, 27, 29, 30, 32, 33]. Частота несостоятельности ПДА и летальность в связи с этим остается достаточно высокой, в среднем: несостоятельность – от 3,8 до 24,0 %, летальность – от 1,8 до 17,2 % [3, 7, 12, 15, 18, 20, 22, 27, 30].

При резекции ПЖ послеоперационная панкреатическая фистула возникает у 18,8–30,0 % пациентов [6, 7, 9, 13, 22, 29, 34, 35]. Релапаротомия после ГПДР по поводу панкреатической фистулы проводится почти в 38,0 % наблюдениях [3, 7, 9, 22], экстирпация культи железы по этому поводу выполняется в 15,6 % случаях [7, 9, 14, 26] и летальность при этом составляет 30,0–60,0 % [14, 22].

Предложено множество модификаций формирования ПДА, в основу которых положено достижение целей: 1) техническое упрощение, 2) снижение риска осложнений, 3) создание «благоприятных физиологических взаимоотношений» [4, 10, 11, 17, 21, 24, 27, 32, 33].

Выбор метода обработки культи ПЖ при ее проксимальных резекциях и формирования ПДА определен рядом факторов, важнейшим из которых является степень фибротизации паренхимы ПЖ и диаметр главного панкреатического протока [18].

Основными применяемыми методиками обработки культи ПЖ при ГПДР являются: ушивание культи ПЖ наглухо, наружная панкреатикостомия, наружная панкреатикостомия с отсроченной окклюзией, окклюзия протоков культи ПЖ, дуоденопанкреатэктомия, инвагинационный ПДА, телескопический ПДА, продольный ПДА, панкреатогастроанастомоз, ПДА на «каркасных» дренажах, ПДА на стентах [1, 3, 8, 13, 15, 17, 18, 20, 24, 27, 32, 33, 36].

Технические проблемы в формировании ПДА возникают при диаметре панкреатического протока менее 2 мм в сочетании с рыхлой и сочной паренхимой ПЖ [13, 15, 18]. Хирурги, занимающиеся проблемами панкреатобилиарной системы [2, 3, 4, 6, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 25, 27, 28], выявили благоприятные, относительно благоприятные и неблагоприятные факторы при формировании Б/ПДА [18, 20]. Благоприятными факторами считают следующие: паренхима ПЖ плотная, склерозирована, диаметр ее протока составляет 5–6 мм и выше, стенка утолщена и уплотнена. К относительно благоприятным относят: ткань железы уплотнена незначительно, проток от 3 до 6 мм, стенка протока умеренно утолщена и уплотнена. Неблагоприятные условия: паренхима ПЖ сочная, мягкая, наблюдается

проток диаметром менее 3 мм, с тонкой нежной стенкой [13, 15, 18].

Также выделены благоприятные и неблагоприятные условия со стороны билиарного тракта [13, 15, 20]. Благоприятными считаются условия, при которых диаметр гепатикохоледоха более 12 мм с плотной утолщенной стенкой, относительно благоприятными – диаметр протока 8–12 мм с существенным утолщением его стенки, неблагоприятными – тонкостенный, менее 8 мм в диаметре проток. К последнему условию относится и гепатикохоледох любого диаметра с воспаленной рыхлой стенкой [20]. Имеются и другие факторы, которые могут повлиять на заживление Б/ПДА: длительность операции, наличие диабета, возраст пациента, длительность желтухи, наличие явлений печеночно-почечной недостаточности, объем интраоперационной кровопотери [10, 13, 15, 27].

Многие отечественные и зарубежные авторы [2, 3, 5, 6, 13, 14, 15, 16, 21] необходимыми условиями при формировании Б/ПДА считают: исключение контакта рассеченной ткани ПЖ с просветом кишки, прецизионную технику наложения анастомоза, использование монофиламентной нити, беспрепятственный отток панкреатического сока, обеспечение оптимальных условий функционирования органов пищеварения, опыт хирурга и количество выполненных операций.

Адекватное дренирование зоны анастомозов с использованием билиарных дренажей, стентов, назопанкреатического дренажа, длительное дренирование брюшной полости значительно снижает частоту фатальных осложнений и летальность [18, 20].

Предложены различные технические модификации при формировании Б/ПДА с целью снижения их несостоятельности: вирсунгоеюноанастомоз, панкреатогастроанастомоз, вирсунгостомия, использование инвагинационной техники, формирование анастомозов на «потерянных» дренажах, дренирование анастомоза по типу Gattell, путем сшивания слизистой при ПДА, дренирование протока ПЖ через кишку, назопанкреатический дренаж [13, 15, 18, 20, 33]. При этом авторы указывают на снижение несостоятельности анастомозов до 6,0 % со спонтанным заживлением образовавшихся свищей и летальности до 0 %.

Анализ литературных данных показывает, что осложнения, связанные с несостоятельностью Б/ПДА, несмотря на предложенные многочисленные методики их формирования, остаются на довольно высоком уровне (19 % и более) и данная проблема далека от разрешения.

**Цель:** улучшить результаты лечения пациентов с патологией периампулярной зоны путем повышения надежности билио- и панкреатодигестивных анастомозов, профилактики гемморагических осложнений и послеоперационного панкреатита после гастропанкреатодуоденальной резекции.

**Материалы и методы исследования.** Данное научное исследование основано на анализе результатов проведения ГПДР 93 пациентам с хирургической патологией ПЗ. Включенные в исследование больные были распределены на основную и контрольную группы. Основная группа была сформирована проспективно из 48 (51,6 %) пациентов с патологией ПЗ, которым на восстановительном этапе ГПДР были применены новые технические решения в формировании Б/ПДА. Контрольная группа состояла из 45 (48,9 %) пациентов с патологией ПЗ, у которых при формировании анастомозов использовались известные методики.

Критериями включения пациентов в исследование явились: возраст до 75 лет; отсутствие тяжелой сердечно-легочной патологии; периампулярные опухоли (ПО); кистозные образования головки ПЖ; хронический панкреатит с преимущественным поражением головки ПЖ с дистрофией двенадцатиперстной кишки; отсутствие прорастания опухоли в магистральные сосуды гепатопанкреатодуоденальной зоны (ГПДЗ); отсутствие отдаленных метастазов при ПО.

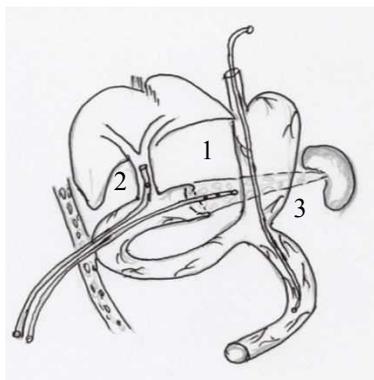
Параметрами оценки эффективности исследования послужили: характер течения послеоперационного периода; количество желчи, панкреатического и желудочного сока, а также экссудата из брюшной полости по дренажам; результаты динамического ультразвукового исследования (УЗИ) брюшной полости; результаты мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ); результаты клинико-биохимических исследований крови и мочи; наличие местных и общих осложнений, связанных с операцией; сроки восстановления функции желудочно-кишечного тракта; сроки начала энтерального питания и сроки стационарного лечения пациентов; 30-суточная летальность и сроки выживаемости пациентов.

Критериями сравнения основной и контрольной группы пациентов являлись: уровень местных и общих осложнений, несостоятельность БДА, биломы, желчный перитонит, стеноз БДА на поздних сроках, несостоятельность ПДА, послеоперационный панкреатит, панкреатические свищи, панкреатогенный перитонит, аррозивные кровотечения, осложнения со стороны легких, сердечно-сосудистой системы, абдоминальный сепсис, соответствие желчного и панкреатического протоков, уровня фибротизации ткани ПЖ, уровня общего билирубина в двух сравниваемых группах.

В основную группу вошли 30 (32,2 %) мужчин и 18 (19,4 %) женщин, в контрольную – 28 (30,1 %) и 17 (18,3 %), соответственно. В анализируемых группах большинство пациентов были в возрасте от 50 до 70 лет. Пациенты старческого возраста включены в исследование в небольшой пропорции (8,6 и 6,4 %, соответственно).

Среди 93 пациентов с патологией ПЗ зафиксирована ПО в 76 (81,7 %) наблюдениях, непаразитарные кисты головки ПЖ – в 7 (7,5 %) эпизодах, эхинококковая киста в III фазе жизнедеятельности – в 2 (2,1 %) случаях и хронический панкреатит – в 8 (8,7 %) эпизодах. В наблюдениях периампулярного рака карцинома головки ПЖ имела у 48 (63,5 %) пациентов, из них протоковая аденокарцинома – у 41 (88,2 %) человека, светлоклеточная аденокарцинома – у 5 (8,3 %) и низкодифференцированная аденокарцинома у 2 (3,5 %) больных. Рак терминального отдела холедоха выявлен в 15 (19,3 %) наблюдениях, фатерова сосочка – в 13 (17,2 %) случаях. Большинство пациентов со злокачественным опухолевым процессом ПЗ находились во II и III стадиях развития опухолевого процесса. Среди 93 пациентов с патологией ПЗ синдром механической желтухи (МЖ) отмечали у 81 (87,1 %) пациента, сопутствующую патологию – в 22,0 % эпизодах. В большинстве наблюдений (72 пациента) из-за наличия синдрома МЖ средней тяжести и тяжелой степени была предпринята двухэтапная тактика хирургического лечения.

В основной группе пациентов (n = 48) реконструктивно-восстановительный этап ГПДР осуществлен путем формирования Б/ПДА на «каркасных» дренажах, выводимых на брюшную стенку с созданием подвесной микроэнтеростомы (рис. 1), в 45 (93,8 %) наблюдениях на культю ПЖ наложен кисетный шов.



**Рис. 1.** ПДА «конец в конец» на «каркасном» дренаже + БДА «конец в бок» на «каркасном» дренаже + гастроэнтероанастомоз (ГЭА): 1 – ПДА; 2 – БДА; 3 – ГЭА

После завершения мобилизационно-резекционного этапа ГПДР в проток ПЖ вводится силиконовый катетер соответствующего диаметра с перфорированным рабочим концом (рис. 2) и, отступя от края среза ПЖ на 0,5–1,0 см, накладывается кисетный шов (рис. 3).



**Рис. 2.** Интраоперационное фото ПЖ. В проток ПЖ введен силиконовый катетер



**Рис. 3. Интраоперационное фото.**  
На культю наложен кисетный шов



**Рис. 4. Интраоперационное фото.**  
В гепатикохоledoх введен силиконовый катетер

Далее в желчный проток также вводится силиконовый катетер, который фиксируется к краю среза протока (рис. 4).

Дальнейший этап заключается в формировании ПДА «конец в конец» на «каркасном» дренаже (рис. 5, 6).



**Рис. 5. Интраоперационное фото.**  
Момент формирования задней губы ПДА



**Рис. 6. Интраоперационное фото.**  
Формирован ПДА и конец катетера выведен через отверстие в кишке

Затем на стенке отключенной петли тощей кишки (у места планируемой подвешной микроэнтеростомии) проводится прокол и через него выводятся концы «каркасных» дренажей (рис. 7).

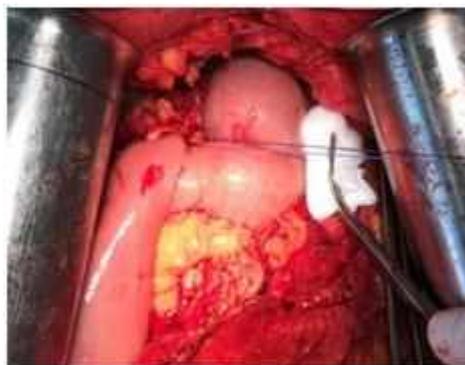


**Рис. 7. Интраоперационное фото.**  
Концы «каркасных» дренажей выведены через прокол отключенной петли тощей кишки

На следующем этапе формируется БДА (рис. 8, 9).

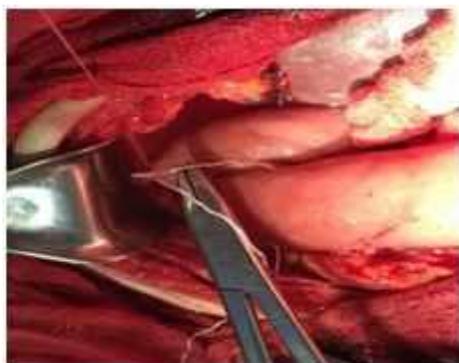


**Рис. 8. Интраоперационное фото.  
Момент формирования задней губы БДА**



**Рис. 9. Интраоперационное фото.  
Завершенный вариант БДА**

Отверстие в стенке кишки вокруг «каркасных» дренажей суживают путем наложения кисетного шва викриловыми нитями, концы которых выводятся на брюшную стенку. Кишка вокруг дренажей подшивается к париетальной брюшине узловыми швами (рис. 10, 11).



**Рис. 10. Интраоперационное фото.  
Момент подшивания стенки кишки  
к париетальной брюшине**



**Рис. 11. Интраоперационное фото.  
Концы «каркасных» дренажей  
выведены на брюшную стенку**

ГЭА формируется на единой петле позади ободочной кишки (рис. 12).



**Рис. 12. Интраоперационное фото. Завершенный вариант ГЭА**

В контрольной группе пациентов (n = 45) на реконструктивно-восстановительном этапе ГПДР Б/ПДА были формированы по известным методикам. Используемые варианты в формировании Б/ПДА представлены в таблице.

Варианты реконструктивно-восстановительного этапа ГПДР

Вариант реконструктивного этапа ГПДР	Исследуемая группа больных			
	Контрольная (n = 45)		Основная (n = 48)	
	абс.	%	абс.	%
ПДА «конец в конец» + БДА «конец в бок» + ГЭА на единой выключенной по Ру петле тощей кишки	6	13,3	-	-
ПДА на «коротком» стенке + БДА + ГЭА на единой петле	4	9,0	-	-
ПДА на назопанкреатическом дренаже + БДА + ГЭА на единой петле	32	71,1	-	-
ПГА на назопанкреатическом дренаже + ГЭА + БДА	1	2,2	-	-
ПДА «конец в бок» по принципу duct-to-mucosa + БДА + ГЭА на единой выключенной петле тощей кишки	2	4,4	-	-
ПДА на «каркасном» дренаже + БДА на «каркасном» дренаже + ГЭА + подвесная микроэнтеростомия	-	-	3	6,2
Кисетный шов на культю ПЖ + ПДА на «каркасном» дренаже + БДА + ГЭА + подвесная микроэнтеростомия	-	-	45	93,8
Итого	45	100	48	100

Примечание: абс. – абсолютные значения

Всем пациентам проводили комплексное обследование с использованием клинических и биохимических методов, УЗИ, МРТ, МСКТ, эндоскопических и рентгенконтрастных исследований желудка и двенадцатиперстной кишки, тонкоигольную биопсию головки ПЖ под УЗ-навигацией, чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС), лапароскопию, эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию. Обработку результатов исследования осуществляли по общепринятым методам вариационной статистики. Расчет числовых характеристик вариационного ряда проводили с помощью программ пакета Microsoft office XP («Microsoft», США).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Декомпрессия билиарного тракта (БТ) при двухэтапной лечебной тактике была проведена в 77,4 % наблюдениях. ЧЧХС выполнена в 13 (18,0 %) случаях. В постдекомпрессионном периоде в 1 (7,6 %) наблюдении отмечена дислокация катетера и желчеистечение в свободную брюшную полость. Выполнена лапароскопия, санация брюшной полости и редренирование БТ. Синдром «ускоренной» декомпрессии БТ отмечен в 2 (15,2 %) наблюдениях. В 57 (79,1 %) эпизодах для декомпрессии БТ был использован центральный доступ (холецистостомия). Осложнения зафиксированы у 4 (7,0 %) пациентов: повреждение противоположной стенки пузыря при чреспеченочном дренировании пузыря под УЗ-навигацией – 1 больной; неадекватное дренирование желчного пузыря из-за наличия в ней густой замазкообразной желчи – 2 человека и тампонада пузыря сгустками крови – 1 пациент. Осложнения ликвидированы конверсией на холецистостому из мини-доступа. У пациентов, которым декомпрессия БТ была проведена центральным доступом, синдром «ускоренной» декомпрессии БТ развился в 5 (8,7 %) наблюдениях. При декомпрессии БТ дистальным доступом (2,9 %) отмечено 1 осложнение – дислокация стента в просвет двенадцатиперстной кишки, проведена ЧЧХС. Двухэтапная тактика лечения при патологии ПЗ, осложненной МЖ в данном исследовании, позволила в подавляющем большинстве случаев произвести адекватную декомпрессию БТ, купировать печеночную недостаточность и холангит, подготовить пациентов к радикальной операции. Осложнения, связанные с техникой проведения декомпрессии БТ, имелись в небольшом числе случаев (8,3 %), а связанные с темпом желчеотведения – в 9,7 % наблюдений. Это объясняется тем, что в представленном исследовании практикуется проведение антиоксидантной защиты гепатоцитов сразу же после декомпрессии БТ. Указанные осложнения являются специфическими для лечебных манипуляций, проводимых на первом этапе лечения патологии ПЗ с МЖ. Имеющиеся литературные данные [10, 16] по частоте аналогичных осложнений коррелируют со сведениями, приведенными в представленном исследовании. Опыт показывает, что при МЖ на почве дистальной обструкции БТ его декомпрессию лучше провести центральным доступом, путем наложения холецистостомы из мини-доступа. Перед этим обязательным исследованием является МР-холангиография для подтверждения проходимости пузырного протока.

Местные интраоперационные осложнения при ГПДР в анализируемой группе пациентов возникли у 7 (7,5 %) человек, в основном они были обусловлены интраоперационным кровотечением. Последнее в большинстве наблюдений было связано с повреждением притоков воротной вены, либо

стенки самой вены (5 случаев). В 2 наблюдениях кровотечение возникло из-за повреждения нижней поджелудочно-двенадцатиперстной артерии. Общие интраоперационные осложнения имели место в 2 эпизодах и были связаны с наступлением острой сердечно-сосудистой недостаточности.

В представленных наблюдениях интраоперационное кровотечение имело место при местно-распространенном опухолевом процессе, это отмечают многие хирурги. В указанных условиях мобилизационный этап представляет определенные трудности в плане достижения «отрицательных» мобилизационных и резекционных краев. Стремление хирургов к достижению этой цели зачастую приводит к увеличению частоты интраоперационного кровотечения.

В контрольной группе пациентов медиана длительности операции была чуть выше, чем в основной ( $\chi^2 = 0,000$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,987$ ). Послеоперационный панкреатит имел место в 5 раз чаще, чем в основной группе ( $\chi^2 = 1,533$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,216$ ). При этом в 3 наблюдениях двухпросветные активные дренажи полностью забирали экссудат, проводимая интенсивная терапия позволила стабилизировать состояние пациентов. У 2 пациентов развился распространенный перитонит, оба скончались.

Несостоятельность ПДА в контрольной группе имела место в 4 раза чаще, чем в основной ( $\chi^2 = 2,283$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,131$ ). Стабилизировать состояние пациентов удалось в 3 наблюдениях. Двое из них были повторно оперированы, одна пациентка умерла от аррозивного кровотечения. Парапанкреатические абсцессы и жидкостные скопления в зоне операции отмечены в 5 (5,3 %) наблюдениях. Из них в основной группе – в 2 случаях, в контрольной – в 3 случаях. Панкреатические фистулы обнаружены в 3 (6,9 %) наблюдениях. Эти пациенты были выписаны на дальнейшее амбулаторное лечение, в одном случае выполнена повторная операция. По литературным данным [31], панкреатическая фистула при резекции ПЖ возникает примерно в 30 % случаев. Опасным послеоперационным осложнением является аррозивное кровотечение в просвет желудочно-кишечного тракта, которое развилось в контрольной группе у 3 (6,9 %) пациентов. В основной группе данное осложнение не отмечено ( $\chi^2 = 1,376$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,241$ ), что связано с внедрением в клиническую практику нового технического решения – наложения на край среза железы кисетного шва, отступя от края среза на 0,5 см и легкой компрессии ткани ПЖ этим швом. В случаях внутреннего кровотечения 2 пациентам выполнена релапаротомия, расшивание ПДА с прошиванием кровоточащего сосуда культи ПЖ. В одном наблюдении наступило выздоровление, во втором случае зафиксирован летальный исход. В третьем наблюдении кровотечение удалось остановить проведением консервативных мероприятий.

Несостоятельность БДА в контрольной группе отмечена в 2 раза чаще, чем в основной ( $\chi^2 = 0,533$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,466$ ). Пациенты были повторно прооперированы, в обоих случаях наступило выздоровление.

Общие послеоперационные осложнения отмечены в 3 (6,6 %) эпизодах в контрольной группе и в 2 (4,2 %) – в основной. Послеоперационная пневмония зафиксирована в 3 (3,2 %) случаях, тромбофлебит вен нижних конечностей – в 2 (2,1 %) эпизодах. Раневые осложнения в контрольной группе имели место в 6 (13,3 %) наблюдениях, в основной – в 5 (10,4 %) случаях ( $\chi^2 = 0,000$ ;  $df = 1$ ;  $p = 1,000$ ).

Общая 30-суточная летальность среди пациентов контрольной группы составила 8,9 %. В основной группе летальных исходов не отмечено, что подчеркивает достаточную эффективность применяемых технических приемов на реконструктивно-восстановительном этапе ГПДР.

Продолжительность пребывания в стационаре пациентов контрольной группы составила  $16,3 \pm 2,1$  дня, основной –  $12,4 \pm 1,7$  дня.

Стеноз БДА отмечен в одном наблюдении через 8 лет после ГПДР, проведено перкутанное чреспеченочное стентирование анастомоза.

Одногодичная выживаемость в представленных наблюдениях составила 93,6 %, 3-летняя – 40,7 % и 5-летняя – 22,4 %.

**Заключение.** Несмотря на многочисленные дискуссии вокруг радикального хирургического метода лечения пациентов с патологией периампулярной зоны, сегодня он остается основным. Наиболее частыми и фатальными осложнениями проксимальной резекции поджелудочной железы являются: несостоятельность билио- и панкреатодигестивных анастомозов с развитием панкреатических, желчных фистул и перитонита; послеоперационный панкреатит; аррозивные кровотечения; рефлюкс-холангит; стеноз билиодигестивного анастомоза. Для профилактики данных осложнений предложены различные варианты формирования указанных анастомозов и другие методы профилактики грозных осложнений. Применяемые на реконструктивно-восстановительном этапе гастропанкреатодуоденальной резекции новые технические решения являются высокоэффективными, их выполнение значительно уменьшает количество местных послеоперационных осложнений и общую летальность.

### Список литературы

1. Байчоров, Э. Х. Панкреатикогастроанастомоз при операции панкреатодуоденальной резекции / Э. Х. Байчоров, С. А. Новодворский, Б. Б. Хациев, А. Н. Кузьминов, М. Э. Байчоров, И. М. Гридасов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 6. – С. 19–23.
2. Байчоров, Э. Х. Прогнозирование послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений при панкреатодуоденальной резекции / Э. Х. Байчоров, Л. А. Бруснев, С. А. Новодворский, М. Э. Байчоров, И. М. Гридасов, С. С. Семенов, Ш. И. Гусейнов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 231–234.
3. Велигоцкий, Н. Н. Опыт 200 панкреатодуоденэктомий – оценка различных вариантов анастомозов / Н. Н. Велигоцкий, А. Н. Велигоцкий, С. Э. Арутюнов // Анналы хирургической гепатологии. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 100–105.
4. Восканян, С. Э. Лапароскопические технологии в хирургии новообразований печени и поджелудочной железы / С. Э. Восканян, А. И. Артемьев, Е. В. Найденев, Д. А. Забежинский, М. В. Шабалин, И. Ю. Утешев // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 30–37.
5. Егиев, В. Н. Бесконтактная мобилизация поджелудочной железы: Как я делаю это. Часть 1. Проксимальная резекция железы / В. Н. Егиев // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 3. – С. 92–98.
6. Егоров, В. И. Тотальная панкреатэктомия. Обзор литературы / В. И. Егоров, В. А. Вишневский, З. А. Коваленко, А. Н. Лебедева, О. В. Мелехина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 7. – С. 85–92.
7. Егоров, В. И. Экстирпация культи поджелудочной железы и тотальная дуоденопанкреатэктомия в профилактике и лечении осложнений резекции поджелудочной железы / В. И. Егоров // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 9–13.
8. Захарова, О. П. Хирургическое лечение опухолей поджелудочной железы: Компьютерно-томографические критерии резектабельности / О. П. Захарова, В. И. Егоров, Г. Г. Кармазановский // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 84–91.
9. Иванов, С. В. Экстирпация культи поджелудочной железы после панкреатодуоденальной резекции / С. В. Иванов, О. С. Горбачева, Г. В. Ягубов // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 107–113.
10. Каримов, Ш. И. Выбор хирургического лечения больных с периапулярными опухолями, осложненными механической желтухой / Ш. И. Каримов, М. Ш. Хакимов, А. А. Адылходжаев, С. У. Рахманов, Ф. А. Хаджибаев, В. Р. Хасанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 61–68.
11. Козлов, И. А. Резекция головки поджелудочной железы с сохранением двенадцатиперстной кишки при опухолях и хроническом панкреатите / И. А. Козлов, М. Д. Байдарова // Анналы хирургической гепатологии. – 2019. – Т. 24, № 1. – С. 92–98.
12. Кубышкин, В. А. Панкреатэктомия при опухолях поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, А. Г. Кригер, В. А. Вишневский, Г. Г. Кармазановский, А. В. Кочатков, Д. С. Горин, С. В. Берелавичус, С. О. Загагов, Е. М. Филиппова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 3. – С. 11–16.
13. Кубышкин, В. А. Рак головки поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. – М.: Медпрактика - М, 2003. – 386 с.
14. Лядов, К. В. Ургентная экстирпация культи поджелудочной железы / К. В. Лядов, В. Н. Егиев, В. К. Лядов, З. А. Коваленко, И. А. Козырин // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 19–22.
15. Патютко, Ю. И. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны / Ю. И. Патютко, А. Г. Котельников. – М.: Медицина, 2007. – 448 с.
16. Расулов, Р. И. Комплексное лечение больных местнораспространенным раком головки поджелудочной железы / Р. И. Расулов, Р. К. Хаматов, Г. И. Сонголов, М. В. Земко // Анналы хирургической гепатологии. – 2013. – Т. 18, № 2. – С. 75–89.
17. Рогаль, М. Л. Концептуальной панкреатоэнтероанастомоз при панкреатодуоденальной резекции / М. Л. Рогаль, П. А. Ярцев, А. В. Водясов // Анналы хирургической гепатологии. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 14–18.
18. Фетисов, Н. И. Сравнительные аспекты несостоятельности панкреатодигестивных анастомозов после панкреатодуоденальной резекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. И. Фетисов. – Волгоград, 2006. – 21 с.
19. Хатьков, И. Е. Лапароскопическая панкреатодуоденальная резекция: эволюция результатов 215 операций / И. Е. Хатьков, В. В. Цвиркун, Р. Е. Израйлов, О. С. Васнев, М. Э. Байчоров, П. С. Тютюнник, А. А. Хисамов, А. В. Андрианов, М. В. Михневич // Анналы хирургической гепатологии. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 47–54.
20. Чубинидзе, З. Ю. Предупреждение осложнений билиодигестивного анастомоза при панкреатодуоденальной резекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук / З. Ю. Чубинидзе. – Новосибирск, 2009. – 25 с.
21. Шабунин, А. В. Функциональное состояние желудка и тонкой кишки после оперативных вмешательств у больных раком головки поджелудочной железы / А. В. Шабунин, М. М. Тавобилов, А. А. Карпов // Анналы хирургической гепатологии. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 62–67.

22. Balzano, G. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies / G. Balzano, N. Pecorelli, L. Piemonti, R. Ariotti, M. Carvello, R. Nanno, M. Braga, C. Staudacher // *HPB (Oxford)*. – 2014. – Vol. 16, № 1. – P. 40–45.
23. Bassi, C. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions / C. Bassi, G. Butturini, E. Molinari, G. Mascetta, R. Salvia, M. Falconi, P. Pederzoli // *Digestive Surgery*. – 2004. – Vol. 21, № 1. – P. 54–59.
24. Beger, H. G. Benign tumors of the pancreas – radical surgery versus parenchyma - sparing local resection – the challenge facing surgeons / H. G. Beger // *J. Gastrointest Surg*. – 2018. – Vol. 22, № 3. – P. 562–566.
25. Chandwani, R. Cystic neoplasms of the pancreas / R. Chandwani, P. J. Allen // *Annual Review of Medicine*. – 2016. – Vol. 67, № 1. – P. 45–57.
26. Dellaportas, D. An ongoing dispute in the management of severe pancreatic fistula: pancreatectomy or not? / D. Dellaportas, A. Tympa, C. Nastos, V. Psychogiou, A. Karakatsanis, A. Polidorou, G. Fragulidis, I. Vassiliou, V. Smyrniotis // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2010. – Vol. 2, № 11. – P. 381–384.
27. Duffas, J. P. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy / J. P. Duffas, B. Suc, S. Msika, G. Fourtanier, F. Muscari, J. M. Hay, A. Fingerhut, B. Millat, A. Radovanowic, P. L. Fagniez // *Am. J. Surg.* – 2005. – Vol. 189, № 6. – P. 720–729.
28. Gaedcke, J. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials / J. Gaedcke, B. Gunawan, M. Grade, R. Szoke, T. Liersch, H. Becker, B. M. Ghadimi // *Lang. Arch. Surg.* – 2010. – Vol. 395, № 4. – P. 451–458.
29. Govil, S. Salvage pancreatogastrostomy for pancreatic fistulae after pancreaticoduodenectomy / S. Govil // *Indian J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 31, № 5. – P. 263–266.
30. Hill, J. S. A simple risk score to predict in hospital mortality after pancreatic resection for cancer / J. S. Hill, Z. Zhou, J. P. Simons, S. C. Ng, T. P. McDade, G. F. Whalen, J. F. Tseng // *Ann.Surg.Oncol.* – 2010. – Vol. 17, № 7. – P. 1802–1807.
31. Hirota, M. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique / M. Hirota, K. Kanemitsu, H. Takamori, A. Chikamoto, H. Tanaka, H. Sugita, J. Sand, I. Nordback, H. Baba // *Am. J. Surg.* – 2010. – Vol. 199, № 5. – P. 65–68.
32. Jiang, Y. Robot- assisted duodenum-preserving pancreatic head resection, with pancreatogastrostomy for benign or premalignant pancreatic head lesions: a single-center experience / Y. Jiang, J. B. Jin, Q. Zhan, X. X. Deng, C. H. Peng, B. Y. Shen // *Int. J. Med. Robot.* – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 1903.
33. Kent, T. S. The bridge stent technique for salvage ofpancreaticojejunal anastomotic dehiscence / T. S. Kent, M. P. Callery, C. M. Jr. Vollmer // *HPB (Oxford)*. – 2010. – Vol. 12, № 8. – P. 577–582.
34. Lai, E. G. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review / E. G. Lai, S. H. Lau, W. Y. Lau // *Arch. Surg.* – 2009. – Vol. 144, № 11. – P. 1074–1080.
35. Ramacciato, G. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review / G. Ramacciato, P. Mercantini, N. Petrucciani, G. R. Nigri, A. Kazemi, M. Muroli, M. Del Gaudio, M. Cescon, A. Cucchetti, M. Ravaioli // *Am. Surg.* – 2011. – Vol. 77, № 3. – P. 257–269.
36. Sanjay, P. Late post pancreatectomy haemorrhage. Risk factors and modern management / P. Sanjay, A. Fawzi, J. L. Fulke, C. Kulli, I. S. Tait, I. A. Zealley, F. M. Polignano // *JOP.* – 2010. – Vol. 11, № 3. – P. 220–225.

## References

1. Baychorov E. Kh., Novodvorskiy S. A., Khatsiev B. B., Kuz'minov A. N., Baychorov M. E., Gridasov I. M. Pankreatikogastroanastomoz pri operatsii pankreatoduodenal'noy rezektsii [Pancreatogastroanastomosis during pancreatoduodenal section]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery]*, 2012, no. 6, pp. 19–23.
2. Baychorov E. Kh., Brusnev L. A., Novodvorskiy S. A., Baychorov M. E., Gridasov I. M., Semenov S. S., Guseynov Sh. I. Prognozirovaniye posleoperatsionnykh gnoyno-vospalitel'nykh oslozhneniy pri pankreatoduodenal'noy rezektsii [Prediction of postoperative purulent-inflammatory complications in pancreatoduodenal section]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical news of the North Caucasus]*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 231–234.
3. Veligotskiy N. N., Veligotskiy A. N., Aruty S. E. Opyt 200 pankreatoduodenektomiy – otsenka razlichnykh variantov anastomozov [Experience 200 pancreatoduodenectomy – assessment of various options for anastomoses]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*, 2015, vol. 20, no. 1, pp. 100–105.
4. Voskanyan S. E., Artem'yev A. I., Naydenov Ye. V., Zabezhinskiy D. A., Shabalin M. V., Uteshev I. Yu. Laparoskopicheskie tekhnologii v khirurgii novoobrazovaniy pecheni i podzheludochnoy zhelezy [Laparoscopic technologies in the surgery of neoplasms of the liver and pancreas]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 30–37.
5. Egiev V. N. Beskontaktnaya mobilizatsiya podzheludochnoy zhelezy: Kak ya delayu eto. Chast' 1. Proksimal'naya rezektsiya zhelezy [No-touch Isolation of Pancreas: How I do it Part 1. Proximal Resection]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of Surgical Hepatology]*, 2014, vol. 19, no. 3, pp. 92–98.
6. Egorov V. I., Vishnevskiy V. A., Kovalenko Z. A., Lebedeva A. N., Melekhina O. V. Total'naya pankreatektomiya. Obzor literatury [Total pancreatectomy. Literature review]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery]*, 2012, no. 7, pp. 85–92.

7. Egorov V. I. Ekstirpatsiya kul'ti podzheludochnoy zhelezy i total'naya duodenopankreatektomiya v profilaktike i lechenii oslozhneniy rezektsii podzheludochnoy zhelezy [Extirpation of the pancreatic stump and total duodenopancreatectomy in the prevention and treatment of complications of pancreatic resection]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2014, vol. 19, no. 1, pp. 9–13.
8. Zakharova O. P., Egorov V. I., Karmazanovskiy G. G. Khirurgicheskoe lechenie opukholey podzheludochnoy zhelezy: Komp'yuterno-tomograficheskie kriterii rezektabel'nosti [Surgical treatment of pancreatic tumors: Computed tomography criteria for resectability]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2011, vol. 16, no. 1, pp. 84–91.
9. Ivanov S. V., Gorbacheva O. S., Yagubov G. V. Ekstirpatsiya kul'ti podzheludochnoy zhelezy posle pankreatoduodenal'noy rezektsii [Extirpation of the pancreatic stump after pancreatoduodenal resection]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2019, vol. 24, no. 1, pp. 107–113.
10. Karimov Sh. I., Khakimov M. Sh., Adylkhodzhaev A. A., Rakhmanov S. U., Khadzhibayev F. A., Khasanov V. R. Vybor khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s periampulyarnymi opukholyami, oslozhnennymi mekhanicheskoy zheltukhoy [The choice of surgical treatment of patients with periampullary tumors complicated by obstructive jaundice]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2013, vol. 18, no. 2, pp. 61–68.
11. Kozlov I. A., Baydarova M. D. Rezektsiya golovki podzheludochnoy zhelezy s sokhraneniem dvenadtsatiperstnoy kishki pri opukholyakh i khronicheskom pankreatite [Pancreatic head resection with preservation of the duodenum in tumors and chronic pancreatitis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2019, vol. 24, no. 1, pp. 92–98.
12. Kubyshev V. A., Kriger A. G., Vishnevskiy V. A., Karmazanovskiy G. G., Kochatkov A. V., Gorin D. S., Berelavichus S. V., Zagagov S. O., Filippova Ye. M. Pankreatektomiya pri opukholyakh podzheludochnoy zhelezy [Pancreatectomy for pancreatic tumors]. *Khirurgiya. Zhurnalim. N.I. Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2013, no. 3, pp. 11–16.
13. Kubyshev V. A., Vishnevskiy V. A. Rak golovki podzheludochnoy zhelezy [Pancreatic head cancer]. Moscow, Medpraktika - M, 2003, 386 p.
14. Lyadov K. V., Yegiyev V. N., Lyadov V. K., Kovalenko Z. A., Kozyrin I. A. Urgentnaya ekstirpatsiya kul'ti podzheludochnoy zhelezy [Urgent extirpation of the pancreatic stump]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2014, vol. 19, no. 1, pp. 19–22.
15. Patyutko Yu. I., Kotelnikov A. G. Khirurgiya raka organov biliopankreatoduodenal'noy zony [Surgery of cancer of the organs of the biliopancreatoduodenal zone]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2007, 448 p.
16. Rasulov R. I., Khamatov R. K., Songolov G. I., Zemko M. V. Kompleksnoe lechenie bol'nykh mestnorasprostranennym rakom golovki podzheludochnoy zhelezy [Comprehensive treatment of patients with locally advanced pancreatic head cancer]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2013, vol. 18, no. 2, pp. 75–89.
17. Rogal' M. L., Yartsev P. A., Vodyasov A. V. Kontseptivnoy pankreatoenteroanastomoz pri pankreatoduodenal'noy rezektsii [Conceptual pancreatoenteroanastomosis with pancreatoduodenal resection]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2014, vol. 19, no. 2, pp. 14–18.
18. Fetisov N. I. Sravnitel'nye aspekty nesostoyatel'nosti pankreatodigestivnykh anastomozov posle pankreatoduodenal'noy rezektsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Comparative aspects of the failure of pancreatodigestive anastomoses after pancreatoduodenal resection. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Volgograd, 2006, 21 p.
19. Khat'kov I. Ye., Tsvirkun V. V., Izrailov R. Ye., Vasnev O. S., Baychorov M. E., Tyutyunnik P. S., Khisamov A. A., Andrianov A. V., Mikhnevich M. V. Laparoskopicheskaya pankreatoduodenal'naya rezektsiya: evolyutsiya rezul'tatov 215 operatsiy [Laparoscopic pancreatoduodenal resection: evolution of the results of 215 operations]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2018, vol. 23, no. 1, pp. 47–54.
20. Chubinidze Z. Yu. Preduprezhdenie oslozhneniy biliodigestivnogo anastomoza pri pankreatoduodenal'noy rezektsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Prevention of complications of biliodigestive anastomosis in pancreatoduodenal resection. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Novosibirsk, 2009, 25 p.
21. Shabunin A. V., Tavobilov M. M., Karpov A. A. Funktsional'noe sostoyanie zheludka i tonkoy kishki posle operativnykh vmeshatel'stv u bol'nykh rakom golovki podzheludochnoy zhelezy [The functional state of the stomach and small intestine after surgical interventions in patients with pancreatic head cancer]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of Surgical Hepatology], 2016, vol. 21, no. 2, pp. 62–67.
22. Balzano G., Pecorelli N., Piemonti L., Ariotti R., Carvello M., Nanno R., Braga M., Staudacher C. Relaparotomy for a pancreatic fistula after a pancreaticoduodenectomy: a comparison of different surgical strategies. *HPB (Oxford)*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 40–45.
23. Bassi C., Butturini G., Molinari E., Mascetta G., Salvia R., Falconi M., Pederzoli P. Pancreatic fistula rate after pancreatic resection. The importance of definitions. *Digestive Surgery*. 2004, vol. 21, no. 1, pp. 54–59.
24. Beger H. G. Benign tumors of the pancreas-radical surgery versus parenchyma - sparing local resection – the challenge facing surgeons. *J. Gastrointest. Surg.*, 2018, vol. 22, no. 3, pp. 562–566.
25. Chandwani R., Allen P. J. Cystic neoplasms of the pancreas. *Annual Review of Medicine*, 2016, vol. 67, no. 1, pp. 45–57.

26. Dellaportas D., Tympa A., Nastos C., Psychogiou V., Karakatsanis A., Polidorou A., Fragulidis G., Vassiliou I., Smyrniotis V. An ongoing dispute in the management of severe pancreatic fistula: pancreatectomy or not? *World J. Gastrointest. Surg.*, 2010, vol. 2, no. 11, pp. 381–384.
27. Duffas J. P., Suc B., Msika S., Fournier G., Muscari F., Hay J. M., Fingerhut A., Millat B., Radovanovic A., Fagniez P. L. A controlled randomized multicenter trial of pancreatogastrostomy or pancreatojejunostomy after pancreatoduodenectomy. *Am. J. Surg.*, 2005, vol. 189, no. 6, pp. 720–729.
28. Gaedcke J., Gunawan B., Grade M., Szoke R., Liersch T., Becker H., Ghadimi B. M. The mesopancreas is the primary site for R1 resection in pancreatic head cancer: relevance for clinical trials. *Lang. Arch. Surg.*, 2010, vol. 395, no. 4, pp. 451–458.
29. Govil S. Salvage pancreatogastrostomy for pancreatic fistulae after pancreaticoduodenectomy. *Indian J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 31, no. 5, pp. 263–266.
30. Hill J. S., Zhou S. Z., Simons J. P., Ng S. C., McDade T. P., Whalen G. F., Tseng J. F. A simple risk score to predict in hospital mortality after pancreatic resection for cancer. *Ann. Surg. Oncol.*, 2010, vol. 17, no. 7, pp. 1802–1807.
31. Hirota M., Kanemitsu K., Takamori H., Chikamoto A., Tanaka H., Sugita H., Sand J., Nordback I., Baba H. Pancreatoduodenectomy using a no-touch isolation technique. *Am. J. Surg.*, 2010, vol. 199, no. 5, pp. 65–68.
32. Jiang Y., Jin J. B., Zhan Q., Deng X. X., Peng C. H., Shen B. Y. Robot-assisted duodenum-preserving pancreatic head resection, with pancreaticogastrostomy for benign or premalignant pancreatic head lesions: a single-center experience. *Int. J. Med. Robot.*, 2018, vol. 14, no. 4, pp. 1903.
33. Kent T. S., Callery M. P., Vollmer C. M. Jr. The bridge stent technique for salvage of pancreaticojejunal anastomotic dehiscence. *HPB (Oxford)*, 2010, vol. 12, no. 8, pp. 577–582.
34. Lai E. G., Lau S. H., Lau W. Y. Measures to prevent pancreatic fistula after pancreatoduodenectomy: a comprehensive review. *Arch. Surg.* 2009, vol. 144, no. 11, pp. 1074–1080.
35. Ramacciato G., Mercantini P., Petrucciani N., Nigri G. R., Kazemi A., Muroli M., Del Gaudio M., Cescon M., Cucchetti A., Ravaioli M. Risk factors of pancreatic fistula after pancreaticoduodenectomy: a collective review. *Am. Surg.*, 2011, vol. 77, no. 3, pp. 257–269.
36. Sanjay P., Fawzi A., Fulke J., Kulli C., Tait I. S., Zealley I. A., Polignano F. M. Late post pancreatectomy haemorrhage. Risk factors and modern management. *JOP*, 2010, vol. 11, no. 3, pp. 220–225.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.24-008.44

DOI 10.17021/2020.15.1.21.28

© П.Б. Хиштилова, Д.Ф. Сергиенко, 2020

## **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ**

*Хиштилова Патимат Багировна*, аспирант кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-133-30-27, e-mail: pkhishtilova@mail.ru.

*Сергиенко Диана Фикретовна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-728-04-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Представлены результаты исследования, посвященного изучению клинико-anamnestических данных, течения перинатального периода, соматического здоровья матерей, а также влиянию этих факторов на развитие и течение бронхолегочной дисплазии у детей. Выявлено, что ведущими факторами, определяющими тяжесть течения бронхолегочной дисплазии у детей, являются гестационный возраст ребенка, масса тела при рождении, течение перинатального периода, сопутствующая соматическая патология матери, длительность проводимой респираторной поддержки. Клиническое течение заболевания, характер микробиоты дыхательных путей и степень морфологических изменений на компьютерной томограмме легких, а так же исходы бронхолегочной дисплазии ассоциированы со степенью тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** дети, бронхолегочная дисплазия, недоношенность, исходы

## FEATURES OF THE CLINICAL COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN

**Hishtilova Patimat B.**, post graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-937-133-30-27, e-mail: pkhishtilova@mail.ru.

**Sergienko Diana F.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-728-04-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

The article presents the data of our own research devoted to the study of clinical and medical history data, the course of the perinatal period, somatic health of mothers and the influence of these factors on the development and course of bronchopulmonary dysplasia in children. In the course of the work, it was revealed that the leading predictors determining the severity of the course of bronchopulmonary dysplasia in children are the gestational age of the child, body weight at birth, the course of the perinatal period, concomitant somatic pathology of the mother, as well as the duration of the respiratory support. The clinical course of the disease, the nature of the microbiota of respiratory and morphological changes on CT lungs, as well as the outcomes of bronchopulmonary dysplasia are associated with the severity of the disease.

**Key words:** children, bronchopulmonary dysplasia, prematurity, outcomes.

**Ведение.** Бронхолегочная дисплазия (БЛД) в последние годы рассматривается как наиболее распространенное хроническое заболевание легких у детей младшего возраста, оно выходит на первое место по частоте и клинической значимости [2, 3, 10, 11]. Такая ситуация связана с переходом Российской Федерации на новые рекомендации Всемирной организации здравоохранения по критериям живорождения, которые регламентируют выхаживание детей с экстремально низкой массой тела при рождении от 500 г и выше [5, 6, 10]. Несмотря на активное изучение проблемы, перенос внимания с иммунных механизмов заболевания на иммуногенетическое изучение белков сурфактанта, коллагена, различных факторов воспаления, БЛД продолжает сохранять высокую медико-социальную значимость. Это объясняется высокой инвалидизацией детей, частой необходимостью стационарного лечения, высокими материальными затратами, направленными на выхаживание и реабилитацию этой категории больных [5, 6, 10].

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по ведению детей с бронхолегочной дисплазией, в классификации заболевания выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение БЛД [9].

У детей, перенесших БЛД в периоде новорожденности, возникает вероятность формирования хронических заболеваний легких, которые являются важной медико-социальной проблемой современной педиатрии. Согласно Рабочей классификации основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2008) диагноз БЛД устанавливается у детей до 3 лет [3]. По достижению данного возраста должно быть проведено комплексное обследование с решением вопроса о варианте трансформации БЛД в иную нозологическую форму бронхолегочной патологии, либо выздоровление с полным морфофункциональным восстановлением легочной ткани.

В качестве неблагоприятных исходов БЛД в настоящее время рассматривают формирование хронического бронхита, распространенных бронхоэктазов, пневмофиброза и облитерирующего бронхиолита. Данные формы характеризуются выраженными изменениями архитектоники мелких бронхов и альвеол с нарушением функции легких и реализацией хронического воспаления [3, 6, 7, 9, 12].

**Цель:** установить особенности клинического течения и предикторы исходов бронхолегочной дисплазии у детей в зависимости от течения перинатального периода, коморбидных состояний и сопутствующих заболеваний матери.

**Материалы и методы исследования.** Исследования выполнено на базе ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» г. Астрахани, в отделении пульмонологии в период с 2016 по 2019 гг. В ходе работы обследовано 146 детей, имевших диагноз «Бронхолегочная дисплазия».

Диагноз устанавливали исходя из критериев диагностики изложенных в Федеральных клинических рекомендаций по ведению детей с бронхолегочной дисплазией (2014 года) [9]. Пациентов обследовали на этапе пересмотра диагноза БЛД, а именно – в возрасте 3 лет, с включением общеклинических методов (сбор анамнеза, клиническое обследование, лабораторные исследования) и инструментальных исследований (бронхофонография, компьютерная томография легких, ультразвуковое исследование сердца). Оценку степени тяжести заболевания и форму бронхолегочной дисплазии определяли согласно Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей [8, 9].

В качестве исходов БЛД рассматривали следующие варианты: выздоровление, рецидивирующий бронхит, облитерирующий бронхолит и хронический бронхит [3, 9, 10].

В ходе анализа катamnестических данных все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести БЛД. В 1 группу вошли 14 (9,6 %) детей с легкой степенью тяжести, 2 группа включала в себя 72 (49,3 %) ребенка со средней степенью тяжести, 3 группу составили 60 (41,1 %) детей, имевших в анамнезе тяжелое течение БЛД.

Статистический анализ данных проводили с использованием программы Statistica 13.3 («StatSoft Inc.», США) [4]. Сравнение номинальных данных осуществляли при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. При анализе четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении менее 10 и 5 рассчитывали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса и точный критерий Фишера. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей использовали показатель отношения шансов (ОШ) [4].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Выявлено, что у детей, рожденных экстремально недоношенными (в гестационном возрасте до 28 недель), легкое течение БЛД отмечалось у 4 (12,5 %) обследованных, пациенты со средней степенью тяжести составили 31,3 % (10 детей), в то время как тяжелое течение диагностировано у 18 (56,2 %) пациентов. Таким образом, низкий гестационный возраст является предрасполагающим фактором для развития тяжелой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев OR = 2,204 (ДИ 0,995–4,883). В то же время анализ данных показал, что дети, рожденные в гестационном возрасте от 37–38 недель, имели преимущественно среднюю степень тяжести (OR = 5,806 (ДИ 1,225–27,514)). Тяжесть БЛД у таких пациентов связана с основным патогенетическим фактором, которым явился синдром аспирации мекония (табл. 1).

Таблица 1

**Тяжесть течения БЛД в зависимости от гестационного возраста пациентов**

Степень тяжести заболевания	Срок гестации				Значения $\chi^2$ , p, df
	До 28 недель (n = 32)	28–31 неделя (n = 50)	32–36 недель (n = 52)	37–38 недель (n = 12)	
Легкая	4 (12,5 %)	6 (12,0 %)	2 (3,8 %)	2 (16,7 %)	$\chi^2 = 15,871$ ; p < 0,05; df = 6
Средняя	10 (31,3 %)	22 (44,0 %)	30 (57,7 %)	10 (83,3 %), OR = 5,806 (ДИ 1,225–27,514)	$\chi^2 = 5,364$ ; p = 0,069; df = 3
Тяжелая	18 (56,2 %), OR = 2,204 (ДИ 0,995–4,883)	22 (44,0 %)	20 (38,5 %)	0	$\chi^2 = 11,759$ ; p = 0,009; df = 3

Согласно полученным данным (табл. 2), дети с легкой степенью тяжести БЛД были рождены с низкой (до 2500 г) или очень низкой массой тела (до 1500 г). У доношенных младенцев с нормальной массой тела (более 2500 г) была диагностирована среднетяжелое или тяжелое течение БЛД, что ассоциировано с развитием синдрома аспирации мекония с последующими тяжелыми необратимыми изменениями легочной ткани. Среди недоношенных пациентов со среднетяжелой формой заболевания с одинаковой частотой встречались дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Тяжелая форма достоверно чаще диагностировалась у детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г). Таким образом, анализ данных показал, что масса тела при рождении менее 1000 г является предрасполагающим фактором к тяжелому течению бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев ( $\chi^2 = 11,181$ ; p < 0,05; p = 0,011; df = 3; OR = 2,643 (ДИ 1,161–6,017)).

Таблица 2

**Тяжесть течения БЛД в зависимости от массы тела ребенка при рождении**

Степень тяжести заболевания	Масса тела				Значения $\chi^2$ , p, df
	Нормальная масса (более 2500 г) (n = 16)	Низкая масса тела (до 2500 г) (n = 48)	Очень низкая масса тела (до 1500 г) (n = 52)	Экстремально низкая масса тела (менее 1000 г) (n = 30)	
Легкая	0	6 (12,5 %)	8 (15,4 %)	0	$\chi^2 = 15,871$ ; p < 0,05; df = 6
Средняя	14 (87,5 %)	20 (41,7 %)	26 (50,0 %)	12 (40,0 %)	$\chi^2 = 7,363$ ; p = 0,062; df = 3
Тяжелая	2 (12,5 %)	22 (45,8 %)	18 (34,6 %)	18 (60,0 %), OR = 2,643 (ДИ 1,161–6,017)	$\chi^2 = 11,345$ ; p = 0,010; df = 3

Анализ клинико-anamnestических данных, характеризующих течение перинатального периода, показал, что у матерей младенцев, у которых впоследствии диагностирована БЛД легкой степени, беременность протекала благоприятно (острый гестоз диагностирован лишь у 2 (4,0 %) женщин, анемия – у 6 (8,8 %) матерей, хронический пиелонефрит – у 2 (7,7 %)). Акушерско-гинекологический анамнез характеризовался фетоплацентарной недостаточностью (8 (12,9 %)), угрозой прерывания беременности (10 (11,6 %)), хронической внутриутробной гипоксией плода (4 (8,7 %)) и кольпитом (4 (13,3 %)).

У матерей пациентов со средней степенью тяжести БЛД беременность была отягощена сопутствующей анемией (38 (55,9 %)), хроническим пиелонефритом (14 (53,8 %)), урогенитальными инфекциями (10 (62,5 %)). В акушерско-гинекологическом анамнезе лидировали: угроза прерывания беременности (42 (48,8 %)), фетопланцентарная недостаточность (34 (54,8 %)), острый гестоз (24 (48,0 %)), хроническая внутриутробная гипоксия плода (22 (47,8 %)), кольпит (20 (66,7 %)).

Из соматической патологии у матерей младенцев с тяжелым течением БЛД чаще всего наблюдалась анемия (14 (46,7 %)), хронический пиелонефрит (10 (38,5 %)) и ожирение (6 (100 %)). Акушерско-гинекологический анамнез был осложнен угрозой прерывания беременности (34 (39,5 %)), кольпитом (6 (20,0 %)), острым гестозом (24 (48,0 %)). Хроническая фетопланцентарная недостаточность определялась у 20 (32,3 %) женщин, хроническая внутриутробная гипоксия плода была зафиксирована в 20 (40,0 %) случаях.

С учетом степени тяжести дыхательной недостаточности дети получали респираторную поддержку, продолжительность которой составила от 3 суток до 3,5 месяцев. Анализ статистических данных показал, что у пациентов с длительностью респираторной поддержки более 2 недель бронхолегочная дисплазия чаще протекала в тяжелой форме. Так, среди детей, находившихся на искусственной вентиляции легких более месяца, у 16 (50,0 %) пациентов отмечали тяжелое течение БЛД, у 16 (50 %) обследованных – среднетяжелое. В то же время легкое течение заболевания не было выявлено ни у одного ребенка в данной группе.

Исследование функции внешнего дыхания является одним из важнейших критериев диагностики заболеваний респираторного тракта при оценке их тяжести и степени эффективности терапии. В ходе статистической обработки показателей бронхофонограммы выявлено, что у детей с легкой степенью тяжести заболевания БЛД в возрасте 3 лет преобладали легкие и умеренные нарушения проходимости дыхательных путей. При среднетяжелом течении БЛД достоверно чаще наблюдали умеренные нарушения бронхиальной проходимости (OR = 3,971 (ДИ 1,925–8,188)). В то же время среди обследуемых больных с тяжелым течением недуга у 44 пациентов из 62 степень нарушения дыхательной проходимости была определена как выраженная (табл. 3).

Таблица 3

**Нарушения функции внешнего дыхания в зависимости от тяжести течения БЛД**

Степень тяжести заболевания	Нарушения функции внешнего дыхания			Значения $\chi^2$ , p, df
	Легкие нарушения (n = 18)	Умеренные нарушения (n = 52)	Выраженные нарушения (n = 76)	
Легкая	4 (22,2 %)	8 (15,4 %)	2 (2,6 %)	$\chi^2 = 37,157$ ; p < 0,001; df = 4
Средняя	4 (22,2 %)	36 (69,2 %), OR = 3,971 (ДИ 1,925–8,188)	30 (39,5 %)	$\chi^2 = 9,572$ ; p < 0,01; df = 2
Тяжелая	10 (55,6 %)	8 (15,4 %)	44 (57,9 %), OR = 3,972 (ДИ 1,966–8,026)	$\chi^2 = 16,397$ ; p < 0,001; df = 2

Согласно статистическому анализу, не выявлено ассоциации между степенью тяжести БЛД, как у доношенных младенцев, так и у недоношенных, и уровнем поражения дыхательных путей (верхним, средним и нижним) ( $\chi^2 = 8,063$ ; p > 0,05; p = 0,090; df = 4).

В отличие от других систем, дыхательные пути имеют гомогенную микробиоту, которая уменьшается в биомассе от верхних отделов к нижним. Здоровое легкое не имеет обособленного микробиома, вместо этого оно содержит низкие уровни бактериальных сиквенсов, которые в значительной степени неотличимы от микрофлоры верхних дыхательных путей [1]. У детей с БЛД из 144 назофарингеальных мазков результат был положительным в 78 (54,2 %) случаях, в 66 (45,8 %) мазках флора не определялась или была нормальной. Были выявлены как представители грамположительной, так и грамотрицательной флоры, такие как *Streptococcus pneumoniae*,

*Staphylococcus*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*. Частота выявления бактериальной микрофлоры с учетом тяжести течения БЛД представлена на таблице 4.

При комплексной оценке характера микробиоты с учетом тяжести течения БЛД у детей были получены статистически значимые различия, а именно – у пациентов с тяжелым течением заболевания достоверно чаще были выявлены представители грамотрицательной микрофлоры (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ( $\chi^2 = 18,181$ ;  $p < 0,001$ ;  $df = 2$ )) (табл. 4).

Таблица 4

**Частота выявления бактериальной микрофлоры с учетом степени тяжести БЛД**

Степень тяжести заболевания	Бактериальная микрофлора			Значения $\chi^2$ , p, df
	Грамположительная микрофлора (n = 16)	Грамотрицательная микрофлора (n = 62)	Микрофлора отсутствует (n = 66)	
Легкая	0	4 (6,5 %)	10 (15,2 %)	$\chi^2 = 20,844$ ; p = 0,036; df = 4
Средняя	10 (62,5 %)	20 (32,2 %)	40 (60,6 %)	$\chi^2 = 4,695$ ; p = 0,096; df = 2
Тяжелая	6 (37,5 %)	38 (61,3 %), OR = 4,318 (ДИ 2,129–8,757)	16 (24,2 %)	$\chi^2 = 11,674$ ; p = 0,003; df = 2
				$\chi^2 = 18,181$ ; p = 0,001; df = 2

В течение первых лет жизни у больных с БЛД при развитии острой респираторной вирусной инфекции достоверно чаще развивается синдром бронхиальной обструкции, в отличие от здоровых младенцев. Как правило, синдром бронхиальной обструкции у данной когорты пациентов носит затяжной и рецидивирующий характер, а респираторные инфекции являются наиболее частым триггером обострения. При этом степень тяжести обструкции дыхательных путей, как правило, приводит к повторным госпитализациям с включением в комплекс лечения глюкокортикостероидов с последующим ведением пациентов на длительной терапии ингаляционными формами гормонов. В ходе исследования выявлено, что дети с тяжелым течением БЛД достоверно чаще нуждаются в длительном применении ингаляционных глюкокортикостероидов по сравнению с пациентами со среднетяжелой и легкой формами дисплазии ( $\chi^2 = 11,841$  ( $p < 0,001$ ), с поправкой Йейтса  $p = 0,002$ ;  $df = 1$ ; OR = 4,250 (ДИ 1,797–10,051)) (табл. 5).

Таблица 5

**Сроки использования ингаляционных глюкокортикостероидов у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания**

Степень тяжести заболевания	Сроки использование ингаляционных глюкокортикостероидов		Значения $\chi^2$ , p, df
	Длительно (n = 104)	Эпизодически (n = 42)	
Легкая	8 (7,7 %)	6 (14,3 %)	$\chi^2 = 11,931$ ; p = 0,003; df = 2
Средняя	44 (42,3 %), OR = 0,367 (ДИ 0,173–0,776)	28 (66,7 %)	$\chi^2 = 1,500$ ; p = 0,221; df = 1
Тяжелая	52 (50 %), OR = 4,250 (ДИ 1,797– 10,051)	8 (19,0 %)	$\chi^2 = 7,102$ ; p = 0,008; df = 1
			$\chi^2 = 11,841$ ; p = 0,002; df = 1

Длительное наблюдение за детьми с диагнозом БЛД свидетельствует о том, что заболевание носит циклический характер, степень выраженности клинических проявлений напрямую зависит от морфологических изменений легких и ассоциированных с ними функциональных нарушений.

Анализ литературных данных говорит о том, что у большинства младенцев наблюдается постепенное восстановление дыхательных функций, улучшение состояния с купированием основных клинических симптомов, таких как стридорозное дыхание, одышка (как в покое, так и при нагрузке), дистанционные хрипы и кашель. В то же время пациенты с тяжелой формой БЛД могут нуждаться в длительной дотации кислорода (не только в стационаре, но и в домашних условиях) и сохранять признаки дыхательных расстройств. Именно у данной когорты больных высока вероятность трансформации БЛД в хронические формы легочных заболеваний, таких как хронический бронхит и облитерирующий бронхиолит.

Согласно определению Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2008) [3], диагноз БЛД устанавливается у детей до 3-летнего возраста. В последующем возможна трансформация заболевания как в хронические заболевания (хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит), так и в форме благоприятных исходов в виде выздоровления или

рецидивирующего бронхита, характеризующихся ростом и морфофункциональным восстановлением легочной ткани. При анализе влияния степени тяжести заболевания на исходы БЛД у детей были выявлены статистически значимые различия. Так, у пациентов с тяжелым течением БЛД достоверно чаще формируются хронические заболевания легких (OR = 7,556 (ДИ 3,580–15,947)), в то время как у больных со средней степенью тяжести чаще отмечались благоприятные исходы заболевания (OR = 3,529 (ДИ 1,748–7,126)) (табл. 6).

Таблица 6

**Исходы БЛД у детей в зависимости от тяжести заболевания**

Степень тяжести заболевания	Исходы БЛД		Значения $\chi^2$ , p, df
	Выздоровления (Рецидивирующий бронхит + выздоровление) (n = 88)	Хронические заболевания легких (хронический бронхит + облитерирующий бронхит) (n = 58)	
Легкая	14 (15,9 %)	0	$\chi^2 = 33,935$ ; p < 0,001; df = 2
Средняя	54 (61,4 %) OR = 3,529 (ДИ 1,748–7,126)	18 (31,0 %)	$\chi^2 = 10,206$ ; p = 0,002; df = 1 критерий Фишера 0,00084
Тяжелая	20 (22,7 %)	40 (69,0 %) OR = 7,556 (ДИ 3,580–15,947)	$\chi^2 = 12,865$ ; p < 0,001; df = 1
			$\chi^2 = 30,876$ ; p < 0,001; df = 1

Известно, что данные, полученные при проведении компьютерной томографии легких, предоставляют подробную информацию о структурно-морфологических изменениях легочной ткани, бронхов, медиастанальных лимфатических узлов и аорты. При этом существует возможность оценки не только локализации процесса, но и степени повреждения.

Компьютерная томограмма легких у пациентов в возрасте 3 лет на момент снятия диагноза БЛД свидетельствует о том, что у детей с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания изменения в виде эмфиземы, булл, ателектазов, локального и распространенного пневмофиброза встречаются достоверно чаще, чем у больных с легкой формой ( $\chi^2 = 19,752$ ; p < 0,01; df = 5). У 4 (4,8 %) детей с легким течением заболевания при исследовании выявляли только локальный пневмофиброз (табл. 7).

Таблица 7

**Изменения в легких на компьютерной томограмме в зависимости от степени тяжести БЛД**

Степень тяжести заболевания	Данные компьютерной томографии легких						Значения $\chi^2$ , p, df
	Без патологии (n = 10)	Эмфизема (n = 14)	Буллы (n = 18)	Локальный пневмофиброз (n = 84)	Распространенный пневмофиброз (n = 14)	Ателектаз (n = 14)	
Легкая	4 (40 %)	0	0	4 (4,8 %)	0	0	$\chi^2 = 52,999$ ; p < 0,01; df = 10
Средняя	6 (60 %)	10 (71,4 %)	10 (55,6 %)	44 (52,4 %)	0	4 (28,6%)	$\chi^2 = 27,917$ ; p < 0,01, df = 5
Тяжелая	0	4 (28,6 %)	8 (44,4 %)	36 (42,8 %) OR = 3,091 (ДИ 0,919–10,394)	14 (100 %)	10 (71,4 %)	$\chi^2 = 19,752$ ; p < 0,01; df = 5
							$\chi^2 = 37,277$ ; p < 0,01; df = 5

**Выводы.** В ходе исследования установлено, что основными предикторами, определяющими течение бронхолегочной дисплазии у детей, являются: гестационный возраст ребенка, масса тела при рождении, течение перинатального периода, а именно – сопутствующая соматическая патология матери, длительность проводимой респираторной поддержки. Клиническое течение заболевания, характер микробиоты дыхательных путей и морфологических изменений на компьютерной томограмме легких, исходы бронхолегочной дисплазии ассоциированы со степенью тяжести заболевания.

### Список литературы

1. Астафьева, Н. Г. Роль микробиома дыхательных путей в респираторном здоровье / Н. Г. Астафьева, Д. Ю. Кобзев, И. В. Гамова, И. А. Перфилова, Е. Н. Удовиченко, Л. В. Скучаева, И. Э. Михайлова // *Лечащий врач*. – 2019. – № 5. – С. 88–92.
2. Бойцова, Е. В. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых / Е. В. Бойцова, А. В. Богданова, Д. Ю. Овсянников // *Вопросы диагностики в педиатрии*. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 5–11.
3. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М. : Российское респираторное общество. – 2009. – 18 с.
4. Марапов, Д. И. Критерии и методы / Д. И. Марапов // *Медицинская статистика*. – 2013. – Режим доступа : <https://medstatistic.ru/theory.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 11.02.2020.
5. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия : естественное развитие, исходы и контроль / Д. Ю. Овсянников // *Педиатрия*. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 143–150.
6. Овсянников, Д. Ю. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни / Д. Ю. Овсянников, Л. Г. Кузьменко, Е. А. Дегтярева // *Педиатрия*. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 56–60.
7. Панченко, А. С. Патогенетическая характеристика и прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. С. Панченко. – Иркутск, 2015. – 42 с.
8. Селиверстова, Е. Н. Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4 при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей / Е. Н. Селиверстова, Д. Ф. Сергиенко, О. А. Башкина, Т. Р. Стройкова, З. М. Гапархоева // *Астраханский медицинский журнал*. – 2019. – Т. 14, № 2. – С. 59–66.
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией. – М. : Союз педиатров России, 2014. – 31 с.
10. Хиштилова, П. Б. Факторы, определяющие степень тяжести и исходы бронхолегочной дисплазии у детей / П. Б. Хиштилова, Д. Ф. Сергиенко // *Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств, (Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / ред. кол. : Х. М. Галимзянов, О. А. Башкина. – Астрахань : АГМУ, 2018. – С. 196–197.*
11. Холичев, Д. А. Бронхолегочная дисплазия у детей / Д. А. Холичев, О. А. Сенкевич, В. А. Филонов, Н. В. Фирсова, А. С. Богданова // *Медицина и здравоохранения*. – 2014. – № 1. – С. 122–126.
12. Bhandari, V. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins / V. Bhandari, M. J. Bizzarro, A. Shetty, X. Zhong, G. P. Page, H. Zhang, L. R. Ment, J. R. Gruen // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117, № 6, – P. 1901–1906.

### References

1. Astaf'eva N. G., Kobzev D. Yu., Gamova I. V., Perfilova I. A., Udovichenko., E. N., Skuchaeva L. V., Mikhaylova I. E. Rol' mikrobioma dykhatel'nykh putey v respiratornom zdorov'e [The role of the respiratory microbiome in respiratory health.]. *Lechashchiy vrach* [Attending physician], 2019, no. 5. pp. 88–92.
2. Boytsova E. V., Bogdanova A. V., Ovsiannikov D. Yu. Posledstviya bronkholegochnoy displazii dlya respiratornogo zdorov'ya detey, podrostkov i molodykh vzroslykh [The consequences of bronchopulmonary dysplasia for respiratory health of children, adolescents and young adults]. *Voprosy diagnostiki v pediatrii*, [Diagnostic issues in pediatrics], 2013, vol. 5, no. 1, pp. 5–11.
3. Klassifikatsiya klinicheskikh form bronkholegochnykh zabolevaniy u detey. [Classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. Moscow, Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society], 2009. 18 p.
4. Marapov D. I. Kriterii i metody. [Criteria and Methods]. *Meditinskaya statistika* [Medical statistics], 2013. Available at.: <https://medstatistic.ru/theory.html> (accessed 11 February 2020.)
5. Ovsiannikov D. Yu. Bronkholegochnaya displaziya: estestvennoe razvitie, iskhody i kontrol' [Bronchopulmonary dysplasia: natural development, outcomes and control]. *Pediatriya*. [Pediatrics], 2011, vol. 90. no. 1. pp. 143–150.
6. Ovsiannikov D. Yu., Kuz'menko L. G., Degtyareva E. A. Vozmozhnosti vysokorazreshayushchey komp'yuternoy tomografii v diagnostike bronkholegochnoy displazii u detey pervykh dvukh let zhizni [Possibilities of high-resolution computed tomography in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in children of the first two years of life]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2010, vol. 89, no. 1, pp. 56–60.
7. Panchenko A. S. Patogeneticheskaya kharakteristika i prognozirovanie formirovaniya bronkholegochnoy displazii u nedonoshennykh detey. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Pathogenetic characteristic and prediction of the formation of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Irkutsk, 2015, 42 p.
8. Seliverstova E. N., Sergienko D. F., Bashkina O. A., Stroykova T. R., Gaparkhоеva Z. M. Kliniko-diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie gena IL-4 pri retsidiviruyushchem techenii sindroma bronkhial'noy obstruktsii u detey [Clinical, diagnostic and prognostic value of the IL-4 gene in recurrent wheezing in children]. *Astrakhan'skiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2019, vol. 14, no. 2, pp. 59–66.

9. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detey s bronkhologochnoy displaziey [Federal clinical guidelines for the management of children with bronchopulmonary dysplasia]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii [Union of Pediatricians of Russia], 2014, 31 p.

10. Khishtilova P. B., Sergienko D. F. Faktory, opredelyayushchie stepen' tyazhesti i iskhody bronkhologochnoy displazii u detey [Factors determining the severity and outcome of bronchopulmonary dysplasia in children]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 196–197.

11. Kholichev D. A., Senkevich O. A., Filonov V. A., Firsova N. V., Bogdanova A. S. Bronkhologochnaya displaziya u detey [Bronchopulmonary dysplasia in children]. Meditsina i zdravookhraneniya [Medicine and healthcare], 2014, no. 1, pp. 122–126.

12. Bhandari V., Bizzarro M. J., Shetty A., Zhong X., Page G. P., Zhang H., Ment L. R., Gruen J. R. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins // Pediatrics, 2006, vol. 117, no. 6, pp. 1901–1906.

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.1-073:616.28-008.1

DOI 10.17021/2020.15.1.28.35

© М.А. Чичкова, А.А. Светличкина, А.М. Чичков, 2020

### **ВЛИЯНИЕ АДАПТИВНЫХ НАГРУЗОК НА ПАРАМЕТРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С МАЛЫМИ АНОМАЛИЯМИ РАЗВИТИЯ СЕРДЦА И ВРОЖДЕННОЙ НЕЙРОСЕНСОРНОЙ ТУГОУХОСТЬЮ**

*Чичкова Марина Александровна*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-828-28-74; профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д. 19, строение 1А, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

*Светличкина Анастасия Александровна*, ассистент кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-961-054-71-17, e-mail: doronceva@rambler.ru.

*Чичков Андрей Михайлович*, студент педиатрического факультета, ФГАОУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, строение 4, тел.: 8-908-618-76-44, e-mail: chichkov1995@mail.ru.

Были обследованы 185 пациентов в возрасте от 18 до 25 лет с малыми аномалиями развития сердца и врожденной нейросенсорной тугоухостью I–IV степени. По результатам обследования больным подобраны программы адаптивного спорта: футбол, волейбол, плавание, силовой спорт. Физическая адаптация оказала положительный эффект на сердечно-сосудистую систему исследуемых в виде снижения частоты выявляемых аритмий, улучшения процессов реполяризации миокарда. Более эффективными оказались занятия адаптивным футболом, волейболом, адаптивным плаванием, чем занятия силовыми видами спорта в связи с регулярной тренировкой кардиореспираторной системы.

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая система, малые аномалии развития сердца, адаптивный спорт, пролапс митрального клапана, нарушения ритма сердца.

### **THE EFFECT OF ADAPTIVE LOADS ON THE PARAMETERS OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH SMALL ABNORMALITIES OF THE HEART AND CONGENITAL NEUROSENSOR HEARING LOSS**

**Chichkova Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-937-828-28-74; Professor of Department, Central State Medical Academy, 19/1A Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

**Svetlichkina Anastasia A.**, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-054-71-17, e-mail: doronceva@rambler.ru.

**Chichkov Andrey M.**, student of the pediatric faculty of the First Moscow State Medical University named I.M. Sechenov, 2/4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-908-618-76-44, e-mail: chichkov1995@mail.ru.

Based on the results of a survey of 185 patients aged 18 to 25 years with small abnormalities of heart development and congenital neurosensory hearing loss of I-IV degree, they selected adaptive sports programs: football, volleyball, swimming, power sports. Physical adaptation had a positive effect on the cardiovascular system of the studied in the form of a decrease in the frequency of detectable arrhythmias, improvement of myocardial repolarization processes. Adaptive football, volleyball, adaptive swimming classes turned out to be more effective than power sports, in connection with the regular training of the cardiorespiratory system.

**Key words:** cardiovascular system, small abnormalities of heart development, adaptive sport, mitral valve prolapse, cardiac arrhythmias.

**Введение.** В настоящее время в Российской Федерации остро стоит проблема недифференцированной дисплазии соединительной ткани в связи с ее возможным влиянием на развитие хронической патологии, в том числе кардиореспираторной системы [2, 5, 6, 9, 11, 13, 17].

В научной литературе отмечено частое сочетание недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а именно – малых аномалий развития сердца с врожденными нарушениями слуха [1, 14, 16, 19, 20]. Такие исследования проводились в основном у пациентов младше 18 лет [7, 18, 21].

Процессы адаптации и реабилитации подобных больных очень важны и заключаются в индивидуальном подходе к каждому пациенту, в частности к физической адаптации в виде занятий физической культурой и адаптивным спортом. Занятия адаптивным спортом активно используются как средство оздоровления таких больных и приспособления к жизни в обществе [3, 4, 12]. Спорт слабослышащих включает в себя адаптивное плавание, волейбол, настольный теннис и другие.

В литературе встречаются единичные исследования физических показателей у слабослышащих, занимающихся адаптивными футболом и волейболом, при этом крайне мало информации о сочетании врожденной нейросенсорной тугоухости с соматической патологией, а именно – недифференцированной дисплазией соединительной ткани, а также об изменении показателей состояния сердечно-сосудистой системы организма каждого занимающегося [8, 10, 15].

**Цель:** оценить эффективность индивидуально подобранных программ физической адаптации в виде занятий адаптивными видами спорта у людей с малыми аномалиями развития сердца и врожденной нейросенсорной тугоухостью в восстановлении параметров сердечно-сосудистой системы.

**Материалы и методы исследования.** В исследование вошли 185 пациентов (110 мужчин и 75 женщин) с малыми аномалиями развития сердца (пролапс митрального, трикуспидального, аортального клапанов; изолированная аортальная регургитация, эктопические хорды в полости левого желудочка сердца) и врожденной нейросенсорной тугоухостью (ВНСТ) I–IV степени по классификации ВОЗ (1997 г.).

Исследуемые были разделены на две группы:

- 1 группа – с малыми аномалиями развития сердца и ВНСТ I–II степени (91 человек);
- 2 группа – с малыми аномалиями развития сердца и ВНСТ III–IV степени (94 человека).

Контрольную группу (КГ) составили 30 человек (17 мужчин и 13 женщин) без патологии сердечно-сосудистой системы с врожденными нарушениями слуха.

При проведении данного проспективного исследования распределение обследуемых пациентов в группы в зависимости от вида недифференцированной дисплазии соединительной ткани было проведено следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов в группы  
в зависимости от вида недифференцированной соединительнотканной дисплазии**

Малые аномалии развития сердца	1 группа, %	2 группа, %
Пролапс митрального клапана I степени	25,3 ± 4,6	24,5 ± 4,5
Пролапс митрального клапана II степени	20,9 ± 4,3	37,8 ± 5,0
Аортальная регургитация I степени	6,6 ± 2,6	8,4 ± 2,9
Пролапс аортального клапана I степени	9,9 ± 3,1	10,5 ± 3,2
Эктопические хорды левого желудочка	29,7 ± 4,8	6,3 ± 2,5

Вышеуказанные пациенты подвергались физикальному и лабораторному исследованию, к ним применяли инструментальные методы диагностики (электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ в течение 24 часов, эхокардиография по общепринятым методикам).

Всем пациентам были индивидуально подобраны программы адаптивного спорта. КГ занималась физической культурой в специальной медицинской группе «А» в соответствии с программой Федерального государственного образовательного стандарта (ФГОС III) от 2017 г.

В соответствии с характером программ индивидуальной физической адаптации слабослышащие были разделены случайным образом на три подгруппы (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение пациентов по видам адаптивного спорта**

Вид адаптивного спорта	Всего (n)	Мужчины (n)	Женщины (n)
Игровые виды спорта (адаптивный футбол, адаптивный волейбол)	61	39	22
Адаптивное плавание	62	35	27
Адаптивные силовые виды спорта	62	36	26

Нагрузки дозировали индивидуально, в зависимости от исходного физического состояния пациентов и состояния их сердечно-сосудистой системы, тренировки проводили 3 раза в неделю на протяжении 6 месяцев.

Достоверность различий количественных признаков между исследуемыми группами оценивали с помощью критерия Стьюдента (t) для сравнения независимых выборок. Для оценки изменений клинических, инструментальных и лабораторных показателей на фоне индивидуальных программ физической адаптации через 6 месяцев использовали t-тест для зависимых выборок. Для определения достоверности различий качественных признаков между группами исследования использовали анализ таблиц сопряженностей с вычислением точного значения критерия  $\chi^2$  Пирсона. Результаты рассматривали как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку данных осуществляли при помощи статистической программы Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США) с использованием методов вариационной статистики.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Регулярные занятия адаптивным спортом у всех исследуемых пациентов положительно повлияли на их сердечно-сосудистую систему (табл. 3).

Таблица 3

**Статистическая значимость различий (t) нарушений ритма сердца у исследуемых пациентов**

Нарушения ритма сердца и проводимости	1 группа (n = 91)				t	2 группа (n = 94)				t	$\chi^2$	Уровень значимости p
	До физической адаптации		Через 6 месяцев			До физической адаптации		Через 6 месяцев				
	n	%	n	%		n	%	n	%			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Синусовая тахикардия	16	17,6	3	3,3	3,3	20	21,5	7	7,5	2,7	3,94	p = 0,042
Синусовая тахикардия	14	15,4	5	5,5	2,2	24	25,8	12	12,9	2,3	2,93	p = 0,087
Суправентрикулярная экстрасистолия	9	9,9	2	2,2	2,3	10	10,8	4	4,3	1,7	0,62	p = 0,430

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Желудочковая экстрасистолия	8	8,8	3	3,3	1,6	14	15,1	6	6,5	1,9	0,95	p = 0,330
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	11	12,1	9	9,9	0,5	4	4,3	3	3,2	0,4	3,42	p = 0,065
Нарушения процессов реполяризации желудочков	34	34,7	7	7,7	5,1	58	61,3	18	19,4	6,4	5,19	p = 0,023

Примечание:  $\chi^2$  – критерий существенности различий частоты нарушений ритма сердца и проводимости при сравнении 1 и 2 групп исследования, t-критерий Стьюдента

По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования ЭКГ, через 6 месяцев после регулярных нагрузок у пациентов 1 и 2 групп достоверно реже регистрировали синусовую тахикардию ( $t_1 - 3,3$ ,  $t_2 - 2,7$ ; p = 0,042) и нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков ( $t_1 - 5,1$ ,  $t_2 - 6,4$ ; p = 0,023). Статистически значимо снизился уровень выявления синусовой тахикардии ( $t_1 - 2,2$ ,  $t_2 - 2,3$ ; p = 0,087), суправентрикулярной экстрасистолии ( $t_1 - 2,3$ ,  $t_2 - 1,7$ ; p = 0,430), желудочковой экстрасистолии ( $t_1 - 1,6$ ,  $t_2 - 1,9$ ; p = 0,330), неполной блокады правой ножки пучка Гиса ( $t_1 - 0,5$ ,  $t_2 - 0,4$ ; p = 0,065) (табл. 3).

Эффективнее всех других среди всех видов адаптивного спорта оказались занятия адаптивным плаванием (табл. 4).

После проведенной физической адаптации с помощью спортивных программ адаптивного плавания у пациентов достоверно реже регистрировали нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков ( $t_1 - 3,6$ ,  $t_2 - 5,3$ ; p = 0,048), синусовую аритмию ( $t_1 - 0,3$ ,  $t_2 - 0$ ; p = 0,050) (табл. 4). Реже, но статистически недостоверно в конце исследования регистрировали синдром ранней реполяризации желудочков ( $t_1 - 0,5$ ,  $t_2 - 0,6$ ; p = 0,517), синусовую тахикардию ( $t_1 - 1,8$ ,  $t_2 - 2,1$ ; p = 0,593), миграцию суправентрикулярного водителя ритма сердца ( $t_1 - 0$ ,  $t_2 - 0,5$ ; p = 0,593), желудочковую экстрасистолию ( $t_1 - 1,4$ ,  $t_2 - 1,4$ ; p = 0,963), неполную блокаду правой ножки пучка Гиса ( $t_1 - 0,7$ ,  $t_2 - 0$ ; p = 0,271).

Таблица 4

Статистическая значимость различий (t) нарушений ритма сердца у пациентов, занимавшихся адаптивным плаванием

Нарушения ритма сердца и проводимости	1 группа (n = 30)					2 группа (n = 32)					$\chi^2$	Уровень значимости p
	До физической адаптации		Через 6 месяцев		t	До физической адаптации		Через 6 месяцев		t		
	n	%	n	%		n	%	n	%			
Синусовая аритмия	8	26,7	7	23,3	0,3	2	6,5	2	6,5	0	3,84	p = 0,050
Синдром ранней реполяризации желудочков	3	10,0	2	6,7	0,5	2	6,5	1	3,2	0,6	0,42	p = 0,517
Синусовая тахикармия	5	16,7	1	3,3	1,8	8	25,8	2	6,5	2,1	0,28	p = 0,593
Миграция суправентрикулярного водителя ритма сердца	1	3,3	1	3,3	0	3	9,7	2	6,5	0,5	0,28	p = 0,593
Желудочковая экстрасистолия	4	13,3	1	3,3	1,4	4	12,9	1	3,2	1,4	0,002	p = 0,963
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	5	16,7	3	10,0	0,7	1	3,2	1	3,2	0	1,21	p = 0,271
Нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков	11	36,7	1	3,3	3,6	20	67,7	4	12,9	5,3	3,90	p = 0,048

Примечание:  $\chi^2$  – критерий существенности различий частоты нарушений ритма сердца и проводимости при сравнении 1 и 2 групп исследования, t-критерий Стьюдента

У пациентов 1 и 2 групп исследования, занимавшихся адаптивными игровыми видами спорта (адаптивным футболом и волейболом) достоверно реже после регулярных нагрузок выявляли нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков ( $t_1 - 3,3$ ,  $t_2 - 3,9$ ; p = 0,048) и неполную блокаду правой ножки пучка Гиса ( $t_1 - 0$ ,  $t_2 - 0,6$ ; p = 0,050) (табл. 5). Синусовую аритмию ( $t_1 - 0,6$ ,  $t_2 - 0$ ; p = 0,106), синусовую тахикардию ( $t_1 - 2,1$ ,  $t_2 - 1,4$ ; p = 0,286), синусовую тахикардию ( $t_1 - 0,9$ ,  $t_2 - 1,1$ ; p = 0,614), суправентрикулярную экстрасистолию ( $t_1 - 1,0$ ,  $t_2 - 0,9$ ; p = 0,535) и желудочковую

экстрасистолию ( $t_1 = 0,6$ ,  $t_2 = 1,2$ ;  $p = 0,535$ ) регистрировали у пациентов 1 и 2 групп, занимавшихся игровыми видами спорта так же реже, но статистически недостоверно (табл. 5).

Таблица 5

Статистическая значимость различий ( $t$ ) нарушений ритма сердца у пациентов, занимавшихся адаптивными игровыми видами спорта (футбол, волейбол)

Нарушения ритма сердца	1 группа (n = 31)					2 группа (n = 30)					$\chi^2$	Уровень значимости p
	До физической адаптации		Через 6 месяцев		t	До физической адаптации		Через 6 месяцев		t		
	n	%	n	%		n	%	n	%			
Синусовая аритмия	7	22,6	9	29,0	0,6	4	13,3	4	13,3	0	2,63	p = 0,106
Синусовая тахикардия	6	19,4	1	3,2	2,1	7	23,3	3	10,0	1,4	1,14	p = 0,286
Синусовая тахиаритмия	4	12,9	2	6,5	0,9	6	20,0	3	10,0	1,1	0,25	p = 0,614
Суправентрикулярная экстрасистолия	3	9,7	1	3,2	1,0	4	13,3	2	6,7	0,9	0,38	p = 0,535
Желудочковая экстрасистолия	2	6,5	1	3,2	0,6	5	16,7	2	6,7	1,2	0,38	p = 0,535
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	6	19,4	6	19,4	0	2	6,7	1	3,3	0,6	3,85	p = 0,050
Нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков	12	38,7	2	6,5	3,3	14	46,7	2	6,7	3,9	4,01	p = 0,048

Примечание:  $\chi^2$  – критерий существенности различий частоты нарушений ритма сердца и проводимости при сравнении 1 и 2 групп исследования, t-критерий Стьюдента

Менее эффективными в восстановлении параметров сердечно-сосудистой системы стали занятия силовыми адаптивными видами спорта (табл. 6).

Таблица 6

Статистическая значимость различий ( $t$ ) нарушений ритма сердца у пациентов, занимавшихся силовыми видами спорта

Нарушения ритма сердца	1 группа (n = 30)					2 группа (n = 32)					$\chi^2$	Уровень значимости p
	До физической адаптации		Через 6 месяцев		t	До физической адаптации		Через 6 месяцев		t		
	n	%	n	%		n	%	n	%			
Синусовая тахикардия	6	20,0	2	6,7	1,5	7	21,9	3	9,4	0,2	0,15	p = 0,670
Синусовая тахиаритмия	5	16,7	2	6,7	1,2	10	31,3	7	21,9	0,9	2,88	p = 0,100
Суправентрикулярная экстрасистолия	3	10,0	1	3,3	1,0	3	9,4	2	6,3	0,5	0,38	p = 0,535
Нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков	11	36,7	4	13,3	2,4	22	68,8	14	43,8	2,0	6,95	p < 0,01

Примечание:  $\chi^2$  – критерий существенности различий частоты нарушений ритма сердца и проводимости при сравнении 1 и 2 групп исследования, t-критерий Стьюдента

При повторном исследовании в динамике у пациентов, занимавшихся силовыми видами спорта, достоверно реже регистрировали нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков ( $t_1 = 2,4$ ,  $t_2 = 2,0$ ;  $p < 0,01$ ). Остальные нарушения ритма сердца и проводимости регистрировали реже, однако эти данные были статистически недостоверны ( $p > 0,05$ ).

**Заключение.** В результате анализа полученных данных определено, что адаптивный спорт (плавание, футбол, волейбол) оказал положительный эффект на сердечно-сосудистую систему в виде снижения частоты выявляемых аритмий, улучшения процессов реполяризации миокарда. Более эффективными оказались занятия адаптивным футболом, волейболом, адаптивным плаванием, чем занятия силовыми видами спорта в связи с регулярной тренировкой кардиореспираторной системы.

### Список литературы

1. Балашова, Т. И. Врожденные пороки сердца и сосудов у детей, ассоциированные с нейросенсорной тугоухостью / Т. И. Балашова, Ю. В. Назарочкин, А. Л. Ефремов, Н. С. Черкасов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 3. – С. 142–143.
2. Бляхман, Ф. А. Ложные сухожилия в левом желудочке / Ф. А. Бляхман, Ю. А. Зиновьева, К. Р. Мехдиева, А. М. Найдич, С. Ю. Соколов, В. Э. Тимохина // Российский кардиологический журнал. – 2017. – Т. 2. – С. 87–91.
3. Бобровский, Е. А. Адаптивный спорт и физическая культура как метод реабилитации инвалидов / Е. А. Бобровский // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 4 (2). – С. 456–459.
4. Гадецких, А. А. Адаптация людей с ограниченными возможностями к учебной деятельности в неспециализированных образовательных учреждениях / А. А. Гадецких // Педагогические науки. – 2014. – № 9. – С. 181–184.
5. Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : путь к диагнозу / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – № 3. – С. 5–11.
6. Кужель, Д. А. Диагностика и лечение пролапса митрального клапана / Д. А. Кужель, Г. В. Матюшин, Е. А. Савченко // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2010. – № 6 (4). – С. 539–542.
7. Мещерякова, Н. В. Клинико-функциональные особенности сенсоневральной тугоухости у детей дошкольного возраста с синдромом дисплазии соединительной ткани : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Мещерякова. – Ставрополь, 2010. – 16 с.
8. Морозов, А. П. Комплексный контроль физической подготовленности высококвалифицированных бегунов с нарушением слуха на короткие и средние дистанции : автореф. дис. ... канд. пед. наук / А. П. Морозов. – М., 2013. – 23 с.
9. Обрубов, С. А. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани : современное состояние проблемы / С. А. Обрубов, М. Ю. Демидова, А. О. Иванова, Е. А. Кузнецова // Российская педиатрическая офтальмология. – 2009. – № 4. – С. 50–54.
10. Румянцева, Э. Р. Воспитание координационных способностей хоккеистов с нарушением слуха в группах начальной специализации / Э. Р. Румянцева, А. В. Овчинников, Н. Ю. Токмакова // Известия Тульского государственного университета. Физическая культура. Спорт. – 2017. – № 4. – С. 187–192.
11. Рымбаева, Т. Х. Дисплазия соединительной ткани как фактор риска формирования врожденных пороков сердца у детей / Т. Х. Рымбаева, М. Р. Мадиева, Р. Л. Иванова // Медицина (Алматы). – 2018. – № 3 (188). – С. 139–145.
12. Соколова, Н. И. Зависимость резерва адаптации организма спортсменов от степени проявления дисплазии соединительной ткани / Н. И. Соколова, Н. В. Криволап // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2007. – № 5. – С. 182–186.
13. Тимохина, В. Э. Дисплазия соединительной ткани у юных и молодых спортсменов : обзор литературы / В. Э. Тимохина, К. Р. Мехдиева, Ф. А. Бляхман // Человек. Спорт. Медицина. – 2018. – Т. 18, № 3. – С. 101–112.
14. Чичкова, М. А. Возможности адаптации сердечно-сосудистой системы к физическим нагрузкам у лиц с ограниченными слуховыми возможностями / М. А. Чичкова, А. А. Светличкина // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 64–71.
15. Янкевич, И. Е. Психофизиологическая адаптация к спортивной деятельности слабослышащих футболистов / И. Е. Янкевич, Н. А. Зинчук, А. В. Доронцев // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 326–329.
16. Янов, Ю. К. Нарушение сердечного ритма у больных с врожденной сенсоневральной тугоухостью / Ю. К. Янов, Л. Э. Тимчук, В. Е. Кузовков, А. С. Симбирцев, А. В. Демьянов, Л. М. Бернатович, Л. В. Юрченко, А. Н. Мироненко, С. С. Зудова // Российская оториноларингология. – 2012. – № 3 (58). – С. 203–213.
17. Guy, T. S. Mitral valve prolapse / T. S. Guy, A. C. Hill // Ann. Rev. Med. – 2012. – Vol. 63. – P. 277–292.
18. Lü, J. Screening for delayed-onset hearing loss in preschool children who previously passed the newborn hearing screening / J. Lü, Z. Huang, T. Yang, Y. Li, L. Mei, M. Xiang, Y. Chai, X. Li, L. Li, G. Yao, Y. Wang, X. Shen, H. Wu // Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. – 2011. – Vol. 75, № 8. – P. 1045–1049.
19. Luckner, J. L. A summary of the vocabulary research with students who are deaf or hard of hearing / J. L. Luckner, C. Cooke // Am. Ann. Deaf. – 2010. – Vol. 155, № 1. – P. 38–67.
20. Senthil Vadivu, A. Cochlear implantation and cardiac associations / A. Senthil Vadivu, R. Sampath, V. K. Paramasivan, M. Mohan, M. Kameswaran // International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. – 2013. – Vol. 77, № 8. – P. 1303–1307.
21. Wroblewska-Kaluzewska, M. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse / M. Wroblewska-Kaluzewska, A. Piorecka-Makula, A. Tomik // Wiad. Lek. – 2000. – Vol. 53, № 9–10. – P. 513–517.

## References

1. Balashova T. I., Nazarochnik Yu. V., Efremov A. L., Cherkasov N. S. Vrozhdennyye poroki serdtsa i sosudov u detey, assotsirovannyye s neyrosornoy tugoukhost'yu [Congenital heart and vascular malformations in children associated with sensorineural hearing loss]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2016, no. 3, pp. 142–143.
2. Blyakhman F. A., Zinov'eva Yu. A., Mekhdiya K. R., Naydich A. M., Sokolov S. Yu., Timokhina V. E. Lozhnye sukhozhiya v levom zheludochke [False tendons in the left ventricle]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2017, vol. 2, pp. 87–91.
3. Bobrovskiy Ye. A. Adaptivnyy sport i fizicheskaya kul'tura kak metod reabilitatsii invalidov [Adaptive sport and physical culture as a method of rehabilitation of people with disabilities]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2017, no. 4 (2), pp. 456–459.
4. Gadetskikh A. A. Adaptatsiya lyudey s ogranichennymi vozmozhnostyami k uchebnoy deyatelnosti v nespecializirovannykh obrazovatel'nykh uchrezhdeniyakh [Adaptation of people with disabilities to educational activities in non-specialized educational institutions]. *Pedagogicheskiye nauki* [Pedagogical sciences], 2014, no. 9, pp. 181–184.
5. Kadurina T. I., Abbakumova N. Displaziya soedinitel'noy tkani: put' k diagnozu [Dysplasia of connective tissue: the path to diagnosis]. *Vestnik Ivanovskoy Meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Ivanovo Medical Academy], 2014, no. 3, pp. 5–11.
6. Kuzhel' D. A., Matyushin G. V., Savchenko E. A. Diagnostika i lechenie prolapsa mitral'nogo klapana [Diagnosis and treatment of mitral valve prolapse]. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii* [Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2010, no. 6 (4), pp. 539–542.
7. Meshcheryakova N. V. Kliniko-funktsional'nye osobennosti sensornevrovnoy tugoukhosti u detey doskol'nogo vozrasta s sindromom displazii soedinitel'noy tkani. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and functional features of sensorineural hearing loss in preschool children with connective tissue dysplasia syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Stavropol, 2010, 16 p.
8. Morozov A. P. Kompleksnyy kontrol' fizicheskoy podgotovlennosti vysokokvalifitsirovannykh begunov s narusheniem slukha na korotkie i srednie distantsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata pedagogicheskikh nauk [Complex control of physical fitness of highly qualified runners with hearing impairment for short and medium distances. Abstract of thesis of Candidate of Pedagogical Sciences]. Moscow, 2013, 23 p.
9. Obrubov S. A., Demidova M. Yu., Ivanova A. O., Kuznetsova Ye. A. Nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani: sovremennoe sostoyanie problemy [Undifferentiated connective tissue dysplasia: current state of the problem]. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya* [Russian Pediatric Ophthalmology], 2009, no. 4, pp. 50–54.
10. Rumyantseva E. R., Ovchinnikov A. V., Tokmakova N. Yu. Vospitanie koordinatsionnykh sposobnostey khokkeistov s narusheniem slukha v gruppakh nachal'noy spetsializatsii [Education of the coordination abilities of hockey players with hearing impairment in the groups of initial specialization]. *Izvestiya Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Fizicheskaya kul'tura. Sport.* [Bulletin of Tula State University. Physical Culture. Sport.], 2017, no. 4, pp. 187–192.
11. Rymbayeva T. Kh., Madiya M. R., Ivanova R. L. Displaziya soyedinitel'noy tkani kak faktor riska formirovaniya vrozhdennykh porokov serdtsa u detey [Dysplasia of connective tissue as a risk factor for the formation of congenital heart defects in children]. *Meditsina (Almaty)* [Medicine (Almaty)], 2018, no. 3 (188), pp. 139–145.
12. Sokolova N. I., Krivolap N. V. Zavisimost' rezerva adaptatsii organizma sportsmenov ot stepeni proyavleniya displazii soyedinitel'noy tkani [Dependence of the reserve of adaptation of the body of athletes on the degree of manifestation of connective tissue dysplasia]. *Pedagogika, psikhologiya i mediko-biologicheskie problemy fizicheskogo vospitaniya i sporta* [Pedagogy, psychology and biomedical problems of physical education and sport], 2007, no. 5, pp. 182–186.
13. Timokhina V. E., Mekhdiya K. R., Blyakhman F. A. Displaziya soedinitel'noy tkani u yunyh i molodykh sportsmenov: obzor literatury [Dysplasia of connective tissue in young and young athletes: a literature review]. *Chelovek. Sport. Meditsina* [Man. Sport. The medicine], 2018, vol. 18, no. 3, pp. 101–112.
14. Chichkova M. A., Svetlichkina A. A. Vozmozhnosti adaptatsii serdechno-sosudistoy sistemy k fizicheskim nagruzkam u lits s ogranichennymi slukhovymi vozmozhnostyami [Possibilities of adaptation of the cardiovascular system to exercise in people with limited hearing capabilities]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 4, pp. 64–71.
15. Yankevich I. Ye., Zinchuk N. A., Dorontsev A. V. Psikhofiziologicheskaya adaptatsiya k sportivnoy deyatelnosti slaboslyshchikh futbolistov [The psychophysiological adaptation to sport activity of football players with lack of hearing]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 1, pp. 326–329.
16. Yanov Yu. K., Timchuk L. E., Kuzovkov V. Ye., Simbirtsev A. S., Dem'yanov A. V., Bernatovich L. M., Yurchenko L. V., Mironenko A. N., Zudova S. S. Narushenie serdechnogo ritma u bol'nykh s vrozhdennoy sensornevrovnoy tugoukhost'yu [Heart rhythm disturbance in patients with congenital sensorineural hearing loss]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya* [Russian otorhinolaryngology], 2012, no. 3 (58), pp. 203–213.

17. Guy T. S. Hill A. C. Mitral valve prolapse. *Ann Rev Med*, 2012, vol. 63, pp. 277–292.
18. Lü J., Huang Z., Yang T., Li Y., Mei L., Xiang M., Chai Y., Li X., Li L., Yao G., Wang Y., Shen X., Wu H. Screening for delayed-onset hearing loss in preschool children who previously passed the newborn hearing screening // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2011, vol. 75, no. 8, pp. 1045–1049.
19. Luckner J. L., Cooke C.A summary of the vocabulary research with students who are deaf or hard of hearing. *Am. Ann. Deaf*, 2010, vol. 155, no. 1, pp. 38–67.
20. Senthil Vadivu A., Sampath R., Paramasivan V. K., Mohan M., Kameswaran M. Cochlear implantation and cardiac associations. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2013, vol. 77, no. 8, pp. 1303–1307.
21. Wroblewska-Kałużewska M. Piorecka-Makuła A., Tomik A. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse. *Wiad. Lek*, 2000, vol. 53, no. 9–10, pp. 513–517.

УДК 616.831-009.11:616-071

DOI 10.17021/2020.15.1.36.48

© О.А. Башкина, З.М. Нуржанова, А.А. Шилова,  
Э.Б. Белан, М.А. Самотруева, 2020

## **ПОИСК БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ДИЗРЕГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ**

**Башкина Ольга Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

**Нуржанова Зулфия Маликовна**, заведующая отделением кинезиотерапии, ГАУ АО «Астраханский областной социально-реабилитационный центр «РУСЬ», г. Астрахань, 414042, ул. Коновалова, д. 14, тел.: 8-917-181-84-56, e-mail: lax-07@mail.ru.

**Шилова Анна Анатольевна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-610-89-75, e-mail: ash14@list.ru.

**Белан Элеонора Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: 8-961-080-10-10, e-mail: post@volgmed.ru.

**Самотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

В научном обзоре литературы представлена информация о перспективных биологических маркерах сигнальных молекулярных мишеней на уровне структур головного мозга при детском церебральном параличе, необходимость поиска которых обусловлена поздней диагностикой заболевания, низкой адаптированностью детского организма к возрастающим физическим нагрузкам, симптоматическим подходом в реализации лечебного процесса. Для решения подобных вопросов необходима систематизированная информация по биологическим индикаторам, ответственным за развитие дизрегуляторных нарушений, участвующих в реализации патогенетических механизмов развития указанной патологии.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, биологические маркеры, нейроспецифические белки, апоптоз.

## **SEARCH FOR BIOLOGICAL MARKERS OF DISREGULATIVE DISTURBANCES IN CHILDREN'S CEREBRAL PARALYSIS**

**Bashkina Ol'ga A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

**Nurzhanova Zulfiya M.**, Head of Department, Astrakhan Regional Social and Rehabilitation Center "Rus", 14 Kononov St., Astrakhan, 414042, Russia, tel.: 8-917-181-84-56, e-mail: lax-07@mail.ru.

**Shilova Anna A.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-610-89-75, e-mail: ash14@list.ru.

**Belan Eleonora B.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-961-080-10-10, e-mail: post@volgmed.ru.

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

A scientific review of the literature provides information on promising biological markers of signalling molecular targets at the level of brain structures in cerebral palsy, the need for a search for which is due to late diagnosis of the disease, low adaptability of the child's body to increase physical activity, and symptomatic approach to the implementation of the treatment process. To resolve such issues, systematic information on biological indicators responsible for the

development of dysregulation disorders involved in the implementation of pathogenetic mechanisms of the development of this pathology is required.

**Key words:** *cerebral palsy, biological markers, neurospecific proteins, apoptosis.*

Важнейшим направлением фундаментальной и прикладной медико-биологической науки являются исследования, направленные на поиск и изучение различных сигнальных молекул, участвующих в реализации патогенетических механизмов развития заболеваний. Сегодня благодаря успехам молекулярной медицины и развитию идеологии поиска сигнальных молекул, участвующих в развитии патологических процессов, появилась возможность решения этого вопроса.

В последние годы в связи с наличием сложного симптомокомплекса различных неврологических и коморбидных проявлений, высоким процентом инвалидизации, отсутствием этиопатогенетического подхода в лечении особую актуальность приобретает проблема детского церебрального паралича (ДЦП). Если ранее о ДЦП говорили как о стационарном состоянии, то в настоящее время существуют данные, свидетельствующие о постоянно прогрессирующем процессе, имеющем место не только в нервной системе, но в других системах организма [23]. На протяжении многих лет патогенетический процесс при ДЦП связывали с повреждением структур головного мозга, однако наблюдается некое несоответствие между патологическим очагом в центральной нервной системе (ЦНС) и прогрессирующей задержкой развития психомоторных навыков, коморбидной патологией. По данным разных авторов, среди патогенетических механизмов развития ДЦП особая роль принадлежит помимо морфологических изменений в головном мозге, ведущих к нарушению развития двигательных актов, биохимическим процессам, таким как активное свободнорадикальное окисление [8, 9, 14]. Современные данные говорят об участии клеточных и гуморальных факторов иммунной системы в патогенезе многих заболеваний, в частности, гипоксически-ишемических поражений ЦНС и их последствий, в том числе и ДЦП [7].

У большинства детей с ДЦП наряду с выраженными изменениями в состоянии опорно-двигательного аппарата и когнитивной сфере отмечается развитие коморбидной патологии, затрагивающей, в первую очередь, функционирование сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Подобные изменения не всегда объяснимы лишь с точки зрения наличия патологического очага в ЦНС. Причины развития подобной симптоматики имеют более сложный характер, а именно – задействованы более тонкие биомолекулярные процессы на клеточном и, видимо, генетическом уровнях. С другой стороны, не у каждого ребенка с отягощенным антенатальным и постнатальным анамнезом формируется ДЦП [31]. Очевидно, имеет место генетически детерминированная предрасположенность организма к развитию заболевания при воздействии тех или иных неблагоприятных факторов [38]. В связи с вышесказанным является актуальным детальное изучение проблемы прогнозирования развития, определения степени тяжести, наличия коморбидной патологии, эффективности терапевтических и реабилитационных мероприятий при ДЦП на основании определения патогенетической роли биологических маркеров развития заболевания.

В основе развития многих патологических процессов большую роль играют так называемые нейроспецифические белки (НСБ), которые несут ответственность за расположение, выраженность и направление биохимических реакций, протекающих в мозге. НСБ могут быть обнаружены только при изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [3].

Согласно классификации, предложенной Д.В. Блиновым, выделяют следующие группы НСБ в зависимости от их структурных и функциональных параметров:

- 1) неферментные нейроспецифические Са<sup>+</sup>-связывающие белки, наиболее известными представителями среди которых является популяция белков S100;
- 2) неферментные НСБ, функцией которых является адгезия и идентификация клеток. Эта группа представлена гликопротеинами;
- 3) сократительные и цитоскелетные белки нервной ткани, которые ответственны за нейропластичность, передачу информации внутри клетки и пр.;
- 4) секретлируемые регуляторные и транспортные НСБ, среди которых выделяют нейрофизины и нейротрофины (факторы роста и трофики нервов, потенцирующие дифференциацию нервных клеток, поддерживающие их жизнеспособность, стимулирующие рост дендритов и аксонов);
- 5) белки миелина, наиболее изученным представителем которых является основной белок миелина (ОБМ);

б) НСБ глии, в частности нейроспецифический  $\alpha 2$ -гликопротеин и глиофибрилярный кислый протеин (glial fibrillary acidic protein (GFAP)) [4].

Рассмотрим каждую из групп более подробно. Так, среди  $Ca^{+}$ -связывающих белков в зависимости от структурных аспектов выделяют аннексины и белки, обладающие так называемой «EF-руKoff» петлей. Представителем аннексинов является наиболее изученный белок группы S100. Указанный маркер начинает синтезироваться на третьем месяце пренатального периода. Термин S100 группа приобрела, поскольку обладала свойством полной (100 %) растворимости в сульфате аммония при pH 7,2. S100 представлен в виде нескольких фракций: S100A1 (S100 $\alpha$ ) и S100B (S100 $\beta$ ) [25]. Этот белок располагается в астроцитах – до 90 % от общего содержания в нервной ткани. Рассматривают несколько функций данного белка, в том числе проведение нервного импульса. Семейство белков S100 принимает участие в механизме регулирования основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, которые непосредственно связаны с обеспечением механизмов восприятия и передачи информации, поступающей в нервную систему, участвует в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [2]. Содержание белка в крови и спинномозговой жидкости увеличивается при травматическом повреждении головного мозга. В частности, отмечается рост концентрации S100B в сыворотке крови и ликворе, что находится в прямой зависимости от тяжести повреждения мозга и является признаком неблагоприятного исхода, что дает возможность рассматривать данный белок как диагностический и прогностический маркер. Подобная корреляция наблюдается также между уровнем протеина S100B и обширностью ишемического очага при инсульте [39]. Отмечается увеличение концентрации S100B при болезни Альцгеймера [10]. Исследования М.А. Gruden с соавторами (2007) свидетельствуют о более высоких значениях S100B в крови и ликворе на начальных этапах заболевания, тогда как на более поздних этапах отмечается их нормализация [50]. В научно-исследовательских работах ряда авторов есть наблюдения, свидетельствующие об увеличении показателей S100B при обострениях шизофрении [54]. Увеличение концентрации белка определяется при гипоксических состояниях у ребенка. М.Г. Соколова отмечает, что белок S100 может рассматриваться в качестве показателя, характеризующего тяжесть поражения головного мозга при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) у новорожденных [33].

Другим представителем группы аннексинов является кальмодулин, который помимо нервной ткани содержится и в других тканях организма, в связи с чем включение его в категорию НСБ условно. Однако его значение для нервной ткани достаточно велико, поскольку он является одним из важнейших регуляторов и посредников эффектов  $Ca^{+}$ . Так, в ответ на кальциевый сигнал этот белок может связываться с белками-мишенями и регулировать их активность. В качестве мишеней выступают более 30 клеточных систем, включая протеинкиназу, фосфатазу, синтазу оксида азота. В свою очередь, функции кальмодулина находятся под контролем двух других белков: кальцинейрина и фосфомиристина. Кальцинейрин является ингибитором кальмодулина, тогда как фосфомиристин обладает способностью связывать и резервировать кальмодулин.

Неферментные НСБ преимущественно представлены гликопротеинами, которые принимают активное участие в межклеточном взаимодействии, обеспечивая взаимное узнавание и адгезию определенных нейронов, в процессах синаптической передачи, рецепторных реакциях, формировании памяти. Сегодня отсутствует единый принцип классификации данной группы. Известно, что нет четкой дифференциации между гликопротеинами и кислыми белками ввиду того, что некоторые из белков практически неотделимы от углеводного компонента. Наиболее изучены поверхностные гликопротеины, такие как D2, N-CAM, K4, BSP-2, L-1, молекулы клеточной нейроглии Ng-CAM, TAG-1, MAG, DCC83 [48]. Характерной особенностью первых четырех белков является изменение структуры в процессе онтогенеза, что в большей степени затрагивает ее углеводную часть. Эта группа обеспечивает адгезивные процессы между нейронами, тогда как гликопротеин Ng-CAM несет ответственность за адгезию между нейронами и клетками глии [53]. Существует ряд других гликопротеинов (NSA-3, Thy-1), которые располагаются в постсинаптических соединениях и являются субстратом протеиназ и сиалидаз, детерминирующих изменение структуры гликопротеина как ответную реакцию на изменение функционального состояния синапса. Есть данные, что Thy-1, возможно, задействован в механизмах реализации нейробиологической памяти [55].

Большое внимание в последнее время уделяют белку  $\beta$ APP, который является предшественником амилоидного пептида, располагаясь таким образом, что его концевой фрагмент находится на поверхности нейрона. Амилоид обладает нейротоксическими свойствами, активируя тканевые медиаторы воспаления, усиливая выброс возбуждающих медиаторов, способствуя повышенному

образованию свободных радикалов. Результатом всего этого сложного каскада процессов становится повреждение и гибель нейронов, что установлено при ряде нейродегенеративных процессов. Амилоидный пептид (A $\beta$ ), образуется в результате протеолиза более крупных молекул белка-предшественника амилоидного пептида под действием ряда протеиназ [51, 47]. Амилоидный пептид обладает высоко выраженными фибриногенными свойствами, и его олигомеры являются токсичными для нервных клеток, вызывая дегенерацию и гибель нейронов, а также нарушение, в частности, холинэргической синаптической передачи [52].

Сократительные и цитоскелетные белки несут ответственность за пластичность и механическую подвижность нервной ткани, участвуют в транспорте молекул в различные отделы нейрона, а также принимают активное участие в поддержании пространственного расположения структур нервной клетки. Не все представители данной группы являются нейроспецифичными, в частности, актин и миозин не отличаются от подобных белков в других тканях. Наиболее изучены нейрин, кинезин, нейронспецифическая енолаза (neuron-specific enolase (NSE)) [4]. Нейрин локализуется в пресинаптических мембранах совместно с другим белком стенином, образуя нейростенин, ответственный за раскрытие везикул и выход медиатора в пресинаптическую щель. Большой интерес вызывает другой сократительный белок кинезин, представляющий собой многофункциональную структуру и являющийся представителем большого надсемейства моторных белков кинезинов [5]. Кинезин осуществляет транспорт целого ряда органелл и макромолекулярных комплексов, в том числе цитоскелетных элементов, мультиферментных систем, нейронных «грузов»: предшественников синаптических везикул, рецепторов нейромедиаторов [11].

Нейронспецифическая енолаза представляет собой фермент гликолиза, содержащийся в нейронах головного мозга и нейроэндокринных клетках, который при значительном проникновении через ГЭБ в цереброспинальную жидкость и кровь при перинатальном поражении ЦНС является маркером интенсивности повреждения нейронов [6]. Отмечается корреляционная зависимость между увеличением концентрации NSE в спинномозговой жидкости у новорожденных с асфиксией в родах и задержкой темпов психомоторного развития. Наличие NSE в амниотической жидкости у беременных на 24–32 неделях гестации является признаком разрушения нервной клетки и находится в прямой зависимости с формированием таких состояний, как внутрижелудочковое кровоизлияние и перивентрикулярная лейкомаляция. Концентрация NSE в крови и ликворе новорожденных с ГИЭ значительно повышается, при этом просматривается корреляционная зависимость между тяжестью ГИЭ и уровнем NSE [18]. Нейронспецифическая енолаза характеризуется как индикатор нарушения нейронального гликолиза при шизофрении, сенильной деменции и болезни Альцгеймера. Уменьшение активности NSE у больных с психическими заболеваниями является результатом энергетического дефицита в клетках головного мозга этих пациентов [26]. Д.В. Блинов характеризует NSE как диагностический параметр, свидетельствующий о степени повреждения нейронов при ишемических и геморрагических инсультах, а также отмечает повышение концентрации NSE при инсульте, когда наблюдается прямая зависимость уровня этого белка от тяжести патологического процесса [4].

Секретируемые регуляторные и транспортные НСБ представлены нейрофизинами и нейтрофинами. Нейрофизины выполняют транспортную и защитную функции для ряда биологически активных пептидов в ЦНС. Нейрофизины – это семейство белков с небольшой молекулярной массой, полипептидная цепь которых включает в состав до 100 аминокислотных остатков. Синтез нейрофизинов осуществляется совместно с окситоцином и антидиуретическим гормоном как часть одного белка. В интактном состоянии нейрофизины находятся в комплексном соединении с окситоцином и вазопрессином. В регуляции выделения окситоцина важную роль играют такие белки, как CD38/АДФ-рибозилциклаза и CD157, которые определяют интенсивность выделения окситоцина и имеют прямое отношение к процессам развития головного мозга, нейропластичности, синаптогенеза, а их дефицит может быть причастен к формированию таких состояний, как аутизм, шизофрения, тревожные состояния и депрессия [37].

Нейтрофины (НТФ) – это полипептидные соединения, в продуцировании которых принимают участие нейрональные клетки и клетки глии, оказывающие непосредственное влияние на рост и дифференцировку нервной ткани. Наибольший интерес среди них представляют следующие: фактор роста нерва (nerve growth factor (NGF)), цилиарный нейротрофический фактор (ciliary neurotrophic factor (CNTF)), нейротрофический фактор головного мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)), эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor (VEGF)). NGF – нейтрофин, обеспечивающий жизнеспособность нервных клеток, способствует росту аксонов и их ветвлению [49]. CNTF является маркером повреждения ЦНС и обеспечивает защитную функцию для поврежденных

или аксонотомированных нейронов [54]. BDNF, как и описанные выше нейтрофины, участвует в развитии и сохранении нейронов мозга, включая сенсорные нейроны, допаминергические нейроны черной субстанции, холинергические нейроны переднего мозга, гиппокампа, ганглиев сетчатки. Большое значение приобретает роль BDNF как в нейропротекции, так и в патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Однако экспериментальные данные по объяснению механизмов разностороннего действия BDNF в настоящее время противоречивы и являются предметом дискуссии в нейробиологии [27]. VEGF участвует в процессах васкулогенеза и ангиогенеза, осуществляет функцию сосудистой поддержки [28]. Также он обладает плейотропными эффектами в ЦНС, в том числе потенцирует нейрогенез, непосредственно регулирует электровозбудимость нейронов и астроцитов, участвует в трофическом обеспечении нейронов и клетки глии в центральной и периферической нервной системе, активирует перемещение клеток-предшественников олигодендроцитов и нейронов в развивающемся мозге [56]. VEGF является биохимическим маркером неврологических нарушений [46, 20]. Г.С. Голосная с соавторами отмечают низкую концентрацию VEGF в сыворотке крови у детей со сформировавшимися тяжелыми постгипоксическими изменениями, однако в дальнейшем при благоприятном течении заболевания отмечается повышение значений указанного фактора, что свидетельствует об активном ангиогенезе, позволяющем компенсировать последствия тяжелой гипоксии-ишемии мозга [13]. В исследованиях детей с ДЦП в возрастной группе 5–10 лет, проводимых М.Г. Соколовой (2015), было установлено, что NGF и CNTF являются показателями степени выраженности патологического процесса при ДЦП [33]. Повышенное содержание CNTF в сыворотке крови у детей с локально обусловленной эпилепсией может указывать на активно протекающий процесс глиоза в ЦНС. Г.С. Голосная с соавторами (2010) указывают, что у новорожденных со структурными трансформациями головного мозга наблюдалось увеличение концентрации VEGF, а у новорожденных с внутрижелудочковыми кровоизлияниями – снижение показателей VEGF на первом месяце жизни [12]. Концентрация VEGF у детей с ГИЭ уменьшалась к концу первого месяца жизни [21]. Уровень VEGF в ликворе коррелирует с тяжестью и глубиной перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [58]. Л.Н. Захарова (2015) в работе по изучению НСБ у недоношенных новорожденных говорит о том, что у детей с органическим поражением ЦНС отмечается снижение концентрации BDNF в сыворотке крови, что автор расценивает как неблагоприятный прогностический признак. Концентрация VEGF значительно выше у детей с органическими изменениями ЦНС, чем у недоношенных с транзиторным поражением головного мозга [19].

Белки миелина подразделяются на две группы в зависимости от расположения: внешние и внутренние. Всего описано более 29 белков миелина. Наиболее изучены ОБМ, протеолипидный белок (ПЛП), миелин-ассоциированный гликопротеин (МАГ), которые составляют до 80 % белков миелина. Также выделяют миелин-олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ), который играет большую роль в обеспечении структурно-функциональных связей в миелине [36]. ПЛП представляет собой интегральный белок, не имеющий поверхностно расположенных фрагментов, способных приводить к развитию иммунных реакций. Значительно более сложное строение имеет МОГ, представляющий собой белок с экспозицией крупного фрагмента на наружной поверхности, что обуславливает отношение к нему как к потенциальному аутоантигену, принимающему активное участие в патогенезе демиелинизирующих заболеваний. В настоящее время МОГ рассматривают в качестве маркера, отражающего состояние миелиновых оболочек ЦНС [22, 40].

Основной функцией миелина является быстрое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает. Помимо передачи нервного импульса, миелин участвует в питании нервного волокна, а также выполняет структурную и защитную функции. Миелинизация происходит в различных структурах мозга в разное время, с наибольшей скоростью процесс протекает до рождения ребенка. Нарушения синтеза миелина ведут к развитию так называемых демиелинизирующих заболеваний [15]. ОБМ и МОГ выступают в качестве маркеров подобных заболеваний, в связи с чем в нейробиологии выделено направление, рассматривающее вопросы диагностики демиелинизирующих заболеваний [41]. Известно, что концентрация ОБМ в сыворотке крови повышается при черепно-мозговых травмах, ишемическом инсульте [45]. А.А. Задворнов с соавторами отмечают повышение концентрации ОБМ в крови и ликворе у новорожденных с некротизирующим энтероколитом в первые сутки, причем наблюдается прямая зависимость уровня ОБМ от степени выраженности процесса [18]. В.П. Чехонин с соавторами описывают достоверное повышение уровней ОБМ при цереброваскулярных инсультах и в группах детей с энцефалопатиями [41].

К белкам глии относятся нейроспецифический  $\alpha 2$ -гликопротеин и GFAP.  $\alpha 2$ -гликопротеин начинает синтезироваться на 16 неделе эмбрионального развития и рассматривается как маркер

астроглии. GFAP представляет собой структурный компонент астроцитарной клетки. Астроциты определяют перемещение нейротрансмиттеров, производят синтезирование биологически активных молекул, оказывающих влияние на эндотелиоциты, нейроны и другие клетки [51]. Целостность ГЭБ поддерживается за счет взаимного влияния астроцитов и эндотелиоцитов [43]. В связи с вышесказанным наличие в крови и спинальной жидкости GFAP свидетельствует о нарушении проницаемости ГЭБ и возможной гибели клеток астроцитарной глии [42]. Выявление GFAP у взрослых расценивается как показатель специфических изменений при инсульте, черепно-мозговой травме, опухолевом поражении ЦНС и т.д. [59]. М. Vlennow с соавторами изучали вопросы изменения концентрации GFAP в спинномозговой жидкости у новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением. Исследователи наблюдали повышение уровня GFAP в спинномозговой жидкости в первые двое суток после перинатальной асфиксии [44]. И.М. Демьянова с соавторами (2008) показывают, что концентрация GFAP у новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга выше, чем у здоровых новорожденных, что свидетельствует о развитии реактивного астроглиоза. Таким образом, увеличение концентрации GFAP в сыворотке крови новорожденных можно расценивать как индикатор выраженности церебральной ишемии [17].

В качестве биологических маркеров развития ДЦП могут рассматриваться маркеры апоптоза, поскольку реализация процесса развития гипоксически-ишемического поражения идет через сложный каскад биохимических реакций, исходом которых является апоптоз. Данные об изменении уровня маркеров апоптоза в спинно-мозговой жидкости или плазме крови при травме мозга, ишемическом повреждении, хронической нейродегенерации, опухолях мозга, к сожалению, весьма противоречивы.

М.Г. Соколова (2015) отмечает повышенное содержание белка Bcl-2 в сыворотке крови детей с ДЦП [33]. Этот белок выполняет защитную функцию при апоптозе, воздействии ишемических, токсических факторов. Несомненно, что Bcl-2 является центральным звеном множества регуляторных систем клетки, таких как апоптоз и клеточная пролиферация. Но его роль при других заболеваниях до конца не изучена.

Важнейшим маркером апоптоза является система Fas-рецептор и Fas-лиганд (FasR – FasL), представляющая собой цитокин, относящийся к семейству TNF. FasL экспрессируется преимущественно в активированных лимфоцитах и естественных киллерах. FasR экспрессируется на поверхности многих типов клеток: тимоцитов, фибробластов, гепатоцитов, кератиноцитов, активированных T- и B-лимфоцитов, клеток головного мозга. Система FasR – FasL несет ответственность за апоптоз клеток нейрональной и глиальной природы при нейровоспалении [30]. В.И. Скворцова указывает, что концентрация в периферической крови детей с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС лимфоцитов, экспрессирующих FasR, ниже, а содержание FasL-позитивных клеток выше, чем у здоровых детей [32]. Однако Т.Е. Таранушенко с соавторами отмечают, что при определении уровня sFasL у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС никаких изменений не обнаружено [35].

Другим важнейшим маркером апоптоза является активированная молекула лейкоцитарной клеточной адгезии (activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM)), которая относится к надсемейству иммуноглобулинов. ALCAM участвует в процессе регулирования таких сложных свойств клеток, как адгезия, рост и миграция. Д.И. Албагачиева наблюдала повышение концентрации ALCAM у детей с тяжелой асфиксией в родах [1].

В настоящее время существует множество научных исследований по проблемам нейроиммунологических аспектов развития ДЦП. В частности, в работах А.С. Семенова и соавторов отмечается, что у детей с резидуальной стадией ДЦП была повышена концентрация антител к белку S-100, основному белку миелина,  $\alpha 2$ -гликопротеину. Зависимости между выраженностью клинических проявлений заболевания и концентрацией антител не обнаружено, однако уровень антител в сыворотке крови у пациентов с ДЦП является достаточно значимым по сравнению со здоровыми детьми [29]. М.Г. Девялтовская (2015) также отмечает повышение уровня антител к НСБ: S-100, GFAP, ОБМ, NGF [16].

Большое значение в механизме реализации ГИЭ принадлежит фактору некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), который представляет собой внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин. ФНО- $\alpha$  несет ответственность за продукцию интрелейкина-1 и интрелейкина-6, усиливая к нему чувствительность тканей [47]. А.В. Моргун с соавторами отмечают, что увеличение концентрации ФНО- $\alpha$  в пуповинной крови новорожденного свидетельствует о гипоксических изменениях в головном мозге [21]. Повышение концентрации ФНО- $\alpha$  в микроглии и в спинномозговой жидкости отмечается при перивентрикулярной лейкомаляции и постгеморрагической ветрикуломегалии [57, 58]. Корреляционная зависимость между уровнем ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови и последующим

развитием ликворо-гемодинамических нарушений остается неясной [34]. М.С. Панова и А.С. Панченко отмечают двойную роль указанного белка, например, есть данные, свидетельствующие о негативном влиянии ФНО- $\alpha$  на клетки головного мозга, однако имеют место доказательства роли ФНО- $\alpha$  в восстановлении структур ЦНС после повреждения [24].

В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что в основе развития детского церебрального паралича находится сложный патогенетический механизм, включающий в себя как нейроэндокринные, так и иммунные аспекты. Актуальность поиска биологических маркеров ДЦП определяется симптоматическим подходом в лечении этого тяжелого инвалидизирующего заболевания, отсутствием эффективных методик реабилитации, в то время как для создания и реализации максимально успешной реабилитационной программы необходимо воздействие на все звенья патогенеза и раннее начало. В связи с вышесказанным очевидна острая необходимость ведения дальнейших изысканий в области поиска биологических маркеров ДЦП с целью более ранней диагностики данного заболевания и, соответственно, более раннего начала лечебного процесса с учетом патогенетических аспектов.

### Список литературы

1. Албагачиева, Д. И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 31 с.
2. Белобородова, Н. В. Диагностическая значимость белка S100B при критических состояниях / Н. В. Белобородова, И. Б. Дмитриева, Е. А. Черневская // Общая реаниматология. – 2011. – Т. 7, № 6. – С. 72–76.
3. Блинов, Д. В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2016. – Т. 10, № 2. – С. 55–63.
4. Блинов, Д. В. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде / Д. В. Блинов, А. А. Терентьев // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30, № 1. – С. 22–28.
5. Васильева, Н. А. Моторные белки микротрубочек и механизмы синаптической пластичности / Н. А. Васильева, А. С. Пивоваров // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 2. – С. 148–162.
6. Выговская, Л. Е. Прогностическое значение перинатальных факторов в развитии церебральной патологии у недоношенных детей / Л. Е. Выговская, Е. В. Урлапова // Мануальная терапия. – 2018. – Т. 69, № 1. – С. 44–52.
7. Гайнетдинова, Д. Д. Особенности иммунологических показателей у детей раннего возраста, больных спастическими формами детского церебрального паралича / Д. Д. Гайнетдинова, Л. З. Афандиева, Р. Ф. Хакимова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 153–157.
8. Гайнетдинова, Д. Д. Патент № 2413226 Рос. Федерация. Способ определения нестабильности генома у детей, больных детским церебральным параличом с перивентрикулярной лейкомаляцией / Д. Д. Гайнетдинова, Д. В. Айзатулина, Э. Ф. Юсупова // № 2009143066/15, заявл. 20.11.2009; опубл. 27.02.2011. Бюл. № 6.
9. Гайсина, Л. З. Клинико-иммунологические и цитогенетические аспекты патогенеза спастических форм детского церебрального паралича / Л. З. Гайсина, Р. Ф. Хакимова, Д. Д. Гайнетдинова // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 507–512.
10. Ганина, К. К. Релиз-активные антитела к белку S100 способны корректировать лечение экспериментального аллергического энцефаломиелита / К. К. Ганина, Ю. Л. Дугина, К. С. Жаберт, И. А. Эртузин, О. И. Эпштейн, И. Н. Абдурасулова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 78–82.
11. Гиоева, Ф. К. Моторный белок кинезин: молекулярные основы многофункциональности / Ф. К. Гиоева, А. Д. Минин // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 3. – С. 42–49.
12. Голосная, Г. С. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, Т. М. Красильщикова, Д. И. Албагачиева, А. Л. Эрлих, С. В. Трепилец, А. Б. Карпенко, А. Ю. Герасимов, А. С. Трифонова // Педиатрия. – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 20–25.
13. Голосная, Г. С. Диагностическое значение уровня трофических факторов у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. В. Яковлева, А. Л. Заплатников, О. Е. Мачевская, С. В. Трепилец, Е. Н. Дьяконова, Е. В. Шниткова, И. В. Зольникова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 15–22.
14. Громада, Н. Е. Ультраструктурные морфологические изменения митохондрий в плаценте матери и пуповине недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела / Н. Е. Громада, Н. А. Холмогорова, С. В. Пичугова, Л. Г. Тулакина, Я. Б. Бейкин // Уральский медицинский журнал. – 2015. – № 4 (127). – С. 123–126.
15. Давыдов, В. В. Биохимия нервной ткани : учебно-методическое пособие для самостоятельной работы студентов по специальности «Лечебное дело» / В. В. Давыдов, О. С. Комаров // ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – М. : Белый Ветер, 2018. – 56 с.

16. Девялтовская, М. Г. Аутоиммунные механизмы развития детского церебрального паралича / М. Г. Девялтовская // Наука о жизни и здоровье. – 2015. – № 1–2. – С. 73–75.
17. Демьянова, И. М. Маркеры повреждения нейронов и астроцитов в плазме крови новорожденных при церебральной ишемии разной степени тяжести / И. М. Демьянова, Т. Е. Таранушенко, А. Б. Салмина, О. С. Окунева, А. В. Моргун, Н. А. Малиновская, Г. А. Тагаева, Л. А. Шароглазова, И. А. Крицкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – № 2 (50). – С. 27–31.
18. Задворнов, А. А. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы / А. А. Задворнов, А. В. Голомидов, Е. В. Григорьев // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2017. – № 1 (15). – С. 47–57.
19. Захарова, Л. Н. Прогностическое значение нейроспецифических белков при перинатальном поражении головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Н. Захарова – Екатеринбург, 2015. – 26 с.
20. Клименко, Л. Л. Нейроспецифические белки в этиопатогенезе ишемического инсульта у лиц позднего возраста / Л. Л. Клименко, А. А. Турна, М. С. Савостина, И. С. Баскаков, М. Н. Буданова, А. Н. Мазилина, А. И. Деев // Клиническая геронтология. – 2015. – Т. 21, № 9–10. – С. 69.
21. Моргун, А. В. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей / А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко, С. И. Устинова, О. С. Окунева, С. К. Антонова, Д. Ф. Гилязова, О. А. Успенская, А. Б. Салмина // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 3 (81). – С. 3–11.
22. Морозова, А. А. Особенности белкового состава миелиновой оболочки и осевых цилиндров аксонов периферического нерва в норме и при повреждении / А. А. Морозова, С. И. Пиняев, Э. С. Ревина // XLIV Огаревские чтения : мат-лы научной конференции: в 3 ч. Ч. 2 : Естественные науки (г. Саранск, 8–15 декабря 2015 г.) / отв. за выпуск П. В. Сенин. – Саранск : Изд-во Мордовского университета, 2016. – С. 206–211.
23. Нуржанова, З. М. Коморбидная патология при детском церебральном параличе и особенности реабилитационного процесса / З. М. Нуржанова, О. А. Башкина, М. А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2019. – Т. 14, № 1. – С. 27–38.
24. Панова, М. С. Роль цитокинов и их генетического полиморфизма в развитии гипоксически-ишемической энцефалопатии у доношенных новорожденных детей / М. С. Панова, А. С. Панченко // Педиатр. – 2017. – Т. 8, № 6. – С. 99–104.
25. Петрова, Н. Н. Современные биологические методы диагностики психических расстройств / Н. Н. Петрова, Б. Г. Бутома. – М. : Издательский Центр «Академия», 2015. – 189 с.
26. Преображенская, И. С. Проницаемость гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера и паркинсонизме с когнитивными нарушениями / И. С. Преображенская, В. П. Чехонин, Н. Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 5. – С. 23–28.
27. Сахарнова, Т. А. Нейротрофический фактор головного мозга и его роль в функционировании центральной нервной системы / Т. А. Сахарнова, М. В. Ведунова, И. В. Мухина // Нейрохимия. – 2012. – Т. 29, № 4. – С. 269–277.
28. Светозарский, Н. Л. Фактор роста эндотелия сосудов: биологические свойства и практическое значение (обзор литературы) / Н. Л. Светозарский, А. А. Артифксова, С. Н. Светозарский // Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 5. – С. 24.
29. Семенов, А. С. Иммунопатологические и патохимические аспекты патогенеза перинатального поражения мозга (детский церебральный паралич, алкогольный синдром плода) / А. С. Семенов, А. В. Скальный. – СПб. : Наука, 2009. – 368 с.
30. Серкина, Е. В. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту / Е. В. Серкина, О. А. Громова, И. Ю. Торшин, Н. Ю. Сотникова, А. А. Никонов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 11. – С. 62–66.
31. Скворцов, И. А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии / И. А. Скворцов, Н. А. Ермоленко. – М. : МЕДпресс-информ, 2003. – 368 с.
32. Скворцова, В. И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта / В. И. Скворцова // Врач. – 2004. – № 6. – С. 26–32.
33. Соколова, М. Г. Нейтрофины-маркеры репаративно-деструктивного процесса в ЦНС у детей, больных детским церебральным параличом / М. Г. Соколова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 93–96.
34. Таболин, В. А. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В. А. Таболин, Н. Н. Володин, М. В. Дегтярева // Детская иммунология. – 2004. – № 1. – С. 1–14.
35. Таранушенко, Т. Е. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии / Т. Е. Таранушенко, О. С. Окунева, И. М. Демьянова, А. Б. Салмина, Н. А. Малиновская, Л. А. Шароглазова, И. А. Критская, А. В. Моргун // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 25–30.

36. Фегю, Н. Нейропротективные свойства опиоидных пептидов, в частности бета-эндорфина, при некоторых аутоиммунных эндокринопатиях / Н. Фегю, Л. Кожокаръ // *Studia Universitatis*. – 2013. – Т. 21, № 1. – С. 106–110.
37. Циркин, В. И. Окситоцин: синтез, выделение, метаболизм и регуляция этих процессов / В. И. Циркин, С. И. Трухина, А. Н. Трухин // *Журнал медико-биологических исследований*. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 270–283.
38. Чегодаев, Д. А. Генетические аспекты патогенеза детского церебрального паралича / Д. А. Чегодаев, О. А. Львова, Д. А. Баранов // *Системная интеграция в здравоохранении*. – 2012. – Т. 17, № 3. – С. 52–60.
39. Чехонин, В. П. Иммуноферментный анализ нейронспецифической елоназы на основе моноклональных антител в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при невропсихических заболеваниях / В. П. Чехонин, И. А. Гурина, И. А. Рябухин // *Российский психиатрический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 15–19.
40. Чехонин, В. П. Миелин-олигодендроглиоцитарный протейн: строение, функции, роль в патогенезе демиелинизирующих расстройств / В. П. Чехонин, А. В. Семенова, О. И. Турина, Т. Б. Дмитриева // *Биомедицинская химия*. – 2003. – Т. 49, № 5. – С. 411–423.
41. Чехонин, В. П. Основной белок миелина. Строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний / В. П. Чехонин, О. В. Гурина, Т. Б. Дмитриева, А. В. Семенова, Е. А. Савченко, М. Э. Григорьев // *Вопросы медицинской химии*. – 2000. – Т. 46, № 6. – С. 549–563.
42. Чехонин, В. П. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных / В. П. Чехонин, С. В. Лебедев, Д. В. Блинов, О. И. Гурина, А. В. Семенова, И. П. Лазаренко, С. В. Петров, И. А. Рябухин, С. О. Рогаткин, Н. Н. Володин // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 50–61.
43. Abbot, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbot, L. Ronnback, E. Hansson // *Nature Reviews. Neuroscience*. – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 41–53.
44. Blennow, M. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Sävman, P. Ilves, M. Thoresen, L. Rosengren // *Acta paediatrica*. – 2007. – Vol. 90, № 10. – P. 1171–1175.
45. Brouns, R. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients / R. Brouns, B. De Vil, P. Cras, D. De Surgeloose, P. Mariën, P. P. De Deyn // *Clinical Chemistry*. – 2010. – Vol. 56, № 3. – P. 451–458.
46. Chan, S. J. Endogenous regeneration: Engineering growth factors for stroke / S. J. Chan, C. Love, M. Spector, S. M. Cool, V. Nurcombe, E. H. Lo // *Neurochemistry International*. – 2017. – Vol. 107. – P. 57–65.
47. Clarke, M. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome / M. Clarke, R. W. Newton, P. E. Klapper, H. Sutcliffe, I. Laing, G. Wallace // *Developmental Medicine Child Neurology*. – 2006. – Vol. 48, № 4. – P. 294–300.
48. Eggers, K. Polysialic acid controls NCAM signals at cell-cell contacts to regulate focal adhesion independent from FGF receptor activity / K. Eggers, S. Werneburg, A. Schertzinger, M. Abeln, M. Schiff, M. A. Scharenberg, H. Burkhardt, M. Mühlhoff, H. Hildebrandt // *J. Cell Sci*. – 2011. – Vol. 124, № 19. – P. 3279–3291.
49. Forgie, A. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor / A. Forgie, F. Kuehnel, S. Wyatt, A. M. Davies // *Eur. J. Neurosci*. – 2000. – Vol. 12, № 2. – P. 670–676.
50. Gruden, M. A. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A $\beta$ <sub>(25-35)</sub> oligomers, S100b and neurotransmitters / M. A. Gruden, T. B. Davidova, M. Malisaukas, R. D. Sewell, N. I. Voskresenskaya, K. Wilhelm, E. I. Elistratova, V. V. Sherstnev, L. A. Morozova-Roche // *Journal of Neuroimmunology*. – 2007. – Vol. 186, № 1–2. – P. 181–192.
51. Hatton, G. I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain / G. I. Hatton // *Advances in Physiology Education*. – 2002. – Vol. 26, № 1–4. – P. 225–237.
52. Kar, S. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: Implications for Alzheimer's disease / S. Kar, S. P. Slowikowski, D. Westaway, H. T. Mount // *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. – 2004. – Vol. 29, № 6. – P. 427–441.
53. Kim, S. Y. Quantitative control of neuron adhesion at a neural interface using a conducting polymer composite with low electrical impedance / S. Y. Kim, K. M. Kim, D. Hoffman-Kim, H. K. Song, G. T. Palmore // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2011. – Vol. 3, № 1. – P. 16–21.
54. Leibinger, M. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration / M. Leibinger, A. Andreadaki, H. Diekmann, D. Fischer // *Cell Death Dis*. – 2013. – Vol. 4, № 9. – P. e805.
55. Marchi, N. Peripheral markers of blood-brain barrier damage / N. Marchi, M. Cavaglia, V. Fazio, S. Bhudia, K. Hallene, D. Janigro // *Clinica Chimica Acta*. – 2004. – Vol. 342, № 1–2. – P. 1–12.
56. Rosenstein, J. M. VEGF in the nervous system / J. M. Rosenstein, J. M. Krum, C. Ruhrberg // *Organogenesis*. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 107–114.
57. Sävman, K. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation / K. Sävman, M. Blennow, H. Hagberg, E. Tarkowski, M. Thoresen, A. Whitelaw // *Acta Paediatr*. – 2007. – Vol. 91, № 12. – P. 1357–1363.

58. Soliman, A. M. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators /A. M. Soliman, R. A. Al-Gendy, H. Abdel-Moety// Australian J. Basic and Applied Sci. – 2011. – Vol. 5, № 5. – P. 82–87.
59. Welch, R. D. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, and S100b concentrations in patients with traumatic brain injury / R. D. Welch, M. Ellis, L. M. Lewis, S. I. Ayaz, V. H. Mika, S. Millis, L. Papa // Neurotrauma. – 2017. –Vol. 34, № 11. –P. 1957–1971.

### References

1. Albagachieva D. I. Proapoptoticheskie faktory v strukture patogeneza gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS u novorozhdennykh detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Proapoptotic factors in the structure of the pathogenesis of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Moscow, 2010, 31 p.
2. Beloborodova N. V., Dmitrieva I. B., Chernevskaya E. A. Diagnosticheskaya znachimost' belka S100B pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Diagnostic Value of S100B Protein in Critical Conditions]. Obshchaya reanimatologiya [General Reanimatology], 2011, vol. 7, no. 6, pp. 72–76.
3. Blinov D. V. Belkovye markery gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS v perinatal'nom periode [Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period]. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya [Obstetrics, Gynecology and Reproduction], 2016, vol. 10, no. 2, pp. 55–63.
4. Blinov D. V., Terent'ev A. A. Belkovye markery gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS v perinatal'nom periode [Protein markers of the hypoxic-ischemic injury of the central nervous system in the perinatal period]. Neyrokimiya [Neurochemical Journal], 2013, vol. 30, no. 1, pp. 22–28.
5. Vasil'eva N. A., Pivovarov A. S. Motornye belki mikrotrubochek i mekhanizmy sinapticheskoy plastichnosti [Motor Proteins of Microtubules and Mechanisms of Synaptic Plasticity]. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity], 2016, vol. 66, no. 2, pp. 148–162.
6. Vygovskaya L. E., Ural'pova E. V. Prognosticheskoe znachenie perinatal'nykh faktorov v razvitiy tserebral'noy patologii u nedonoshennykh detey [A prognostic value of perinatal factors in the development of cerebral organic pathology in premature children]. Manual'naya terapiya [The Manual Therapy Journal], 2018, vol. 69, no. 1, pp. 44–52.
7. Gaynetdinova D. D., Afandieva L. Z., Khakimova R. F. Osobennosti immunologicheskikh pokazateley u detey rannego vozrasta, bol'nykh spasticheskimi formami detskogo tserebral'nogo paralicha [Features of immunological status in young children, with spastic forms of infantile cerebral paralysis.]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2017, vol. 62, no. 5, pp. 153–157.
8. Gaynetdinova D. D., Ayzatulina D. V., Yusupova E. F. Sposob opredeleniya nestabil'nosti genoma u detey, bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom s periventrikularnoy leykomalyatsiyey [Method of determining genome instability in children with infantile cerebral paralysis with periventricular leukomalacia]. Patent RF, no. 2413226, 2011.
9. Gaysina, L. Z., Khakimova R. F., Gaynetdinova D. D. Kliniko-immunologicheskie i tsitogeneticheskie aspekty patogeneza spasticheskikh form detskogo tserebral'nogo paralicha [Clinico-immunologic and cytogenetic aspects of pathogenesis in spastic infantile cerebral paralysis]. Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology], 2012, vol. 14, no. 6, pp. 507–512.
10. Ganina K. K., Dugina Yu. L., Zhabert K. S., Ertuzin I. A., Epshteyn O. I., Abdurasulova I. N. Reliz-aktivnyeyantitela k belku S100 sposobny korrektilirovat' lechenie eksperimental'nogo allergicheskogo entsefalomielita [Release-active antibodies to S100 protein are able to improve the experimental allergic encephalomyelitis]. Zhurnal nevrologii i psikhitarrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2015, vol. 115, no. 6, pp. 78–82.
11. Gioeva F. K., Minin A. D. Motornyy belok kinezin: molekulyarnye osnovy mnogofunktsional'nosti [Kinesin motor protein: molecular bases of multifunctionality]. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN [Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS], 2003, vol. 14, no. 3, pp. 42–49.
12. Golosnaya G. S., Petrukhin A. S., Krasil'shchikova T. M., Albagachieva D. I., Erlikh A. L., Trepilets S. V., Karpenko A. B., Gerasimov A. Yu., Trifonova A. S. Vzaimodeystvie neyrotroficheskikh i proapoptoticheskikh faktorov v patogeneze gipoksicheskogo porazheniya golovnogogo mozga u novorozhdennykh [Interaction of neurotrophic and proapoptotic factors in the pathogenesis of hypoxic brain damage in newborns]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2010, vol. 89, no. 1, pp. 20–25.
13. Golosnaya G. S., Yakovleva A. V., Zaplatnikov A. L., Machevskaya O. E., Trepilets S. V., D'yakonova E. N., Shnitkova E. V., Zol'nikova I. V. Diagnosticheskoe znachenie urovnya troficheskikh faktorov u novorozhdennykh s perinatal'nym gipoksicheskim porazheniem TsNS [Diagnostic value of trophic factors level in newborns with perinatal hypoxic CNS lesions]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2017, vol. 96, no. 1, pp. 15–22.
14. Gromada N. E., Kholmogorova N. A., Pichugova S. V., Tulakina L. G., Beykin J. B. Ul'trastrukturnyye morfologicheskie izmeneniya mitokhondriy v platsente materi i pupovine nedonoshennykh novorozhdennykh s ochen' nizkoy massoy tela [The ultrastructural morphological changes of mitochondria in the placenta and umbilical cord in preterm infants with very low birth weight]. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal], 2015, no. 4 (127), pp. 123–126.

15. Davydov V. V., Komarov O. S. Biokhimiya nervnoy tkani [Biochemistry of Nerve Tissue]. FGBOU VO RNIMU imeni N.I. Pirogova Minzdrava Rossii [Pirogov Russian National Research Medical University]. Moscow, Izdatel'stvo «Belyy Veter» [Publishing House “White Wind”], 2018, 56 p.
16. Devyaltovskaya M. G. Autoimmunnye mekhanizmy razvitiya detskogo tserebral'nogo paralicha [Autoimmune mechanisms in infantile cerebral paralysis]. Nauka o zhizni i zdorov'e [Life and health science], 2015, no. 1-2, pp. 73–75.
17. Dem'yanova I. M., Taranushenko T. E., Salmina A. B., Okuneva O. S., Morgun A. V., Malinovskaya N. A., Tagaeva G. A., Sharoglazova L. A., Kritskaya I. A. Markery povrezhdeniya neyronov i astrotsitov v plazme krovi novorozhdennykh pri tserebral'noy ishemii raznoy stepeni tyazhesti [Markers of neuron and astrocytes damage in the blood serum of newborns with different degree of cerebral ischemia]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie [Siberian Medical Review], 2008, no. 2 (50), pp. 27–31.
18. Zadornov A. A., Golomidov A. V., Grigor'ev E. V. Biomarkery perinatal'nogo porazheniya tsentral'noy nervnoy sistemy [Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training], 2017, no. 1 (15), pp. 47–57.
19. Zakharova, L. N. Prognosticheskoe znachenie neyrospetsificheskikh belkov pri perinatal'nom porazhenii golovnogogo mozga u novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The prognostic value of neurospecific proteins in perinatal brain damage in newborns with extremely low body weight. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Ekaterinburg, 2015, 26 p.
20. Klimenko L. L., Turna A. A., Savostina M. S., Baskakov I. S., Budanova M. N., Mazilina A. N., Deev A. I. Neyrospetsificheskie belki v etiopatogeneze ishemicheskogo insulta u lits pozdnego vozrasta [Neurospecific proteins in the etiopathogenesis of ischemic stroke in patients of late age]. Klinicheskaya gerontologiya [Clinical gerontology], 2015, vol. 21, no. 9-10, p. 69.
21. Morgun A. V., Ovcharenko N. V., Taranushenko T. E., Ustinova S. I., Okuneva O. S., Antonova S. K., Gilyazova D. F., Uspenskaya O. A., Salmina A. B. Markery apoptoza i neyrospetsificheskie belki v diagnostike perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey [Markers of apoptosis and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of central nervous system in newborns]. Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. [Siberian Medical Review], 2013, no. 3 (81), pp. 3–11.
22. Morozova A. A., Pinyaev S. I., Revina E. S. Osobennosti belkovogo sostava mielinovoy obolochki i osevykh tsilindrov aksonov perifericheskogo nerva v norme i pri povrezhdenii [Features of the protein composition of the myelin sheath and axial cylinders of the axons of the peripheral nerve are normal and with damage]. Materialy nauchnoy konferentsii “XLIV Ogarevskie chteniya” v 3 chastyakh. Chast' 2. Estestvennye nauki [Materials of scientific conference “XLIV Ogarev readings” in 3 parts. Part 2. Natural sciences. Saransk, December 8–15, 2015). Saransk, Mordovian University Press, 2016, pp. 206–211.
23. Nurzhanova Z. M., Bashkina O. A., Samotruyeva M. A. Komorbidnaya patologiya pri detskom tserebral'nom paraliche i osobennosti reabilitatsionnogo protsessa [Comorbid pathology in infantile cerebral palsy and features of the rehabilitation process]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2019, vol. 14, no. 1, pp. 27–38.
24. Panova M. S., Panchenko A. S. Rol' tsitokinov i ikh geneticheskogo polimorfizma v razvitii gipoksicheskoi ishemicheskoy entsefalopatii u donoshennykh novorozhdennykh detey [The role of cytokines and their genetic polymorphism in the development of hypoxic-ischemic encephalopathy among full-term newborn children]. Pediatr [Pediatr], 2017, vol. 8, no. 6, pp. 99–104.
25. Petrova N. N., Butoma B. G. Sovremennye biologicheskie metody diagnostiki psikhicheskikh rasstroystv [Modern biological methods for the diagnosis of mental disorders]. Moscow, Izdatel'skiy tsentr “Akademiya” [Publishing house “Academia”], 2015, 189 p.
26. Preobrazhenskaya I. S., Chekhonin V. P., Yakhno N. N. Pronitsaemost' gematoentsefalicheskogo bar'era pri bolezni Al'tsgeymera i parkinsonizme s kognitivnymi narusheniyami [Permeability of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease and Parkinsonism with cognitive impairment]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2001, vol. 101, no. 5, pp. 23–28.
27. Sakharnova T. A., Vedunova M. V., Mukhina I. V. Neytroficheskiy faktor golovnogogo mozga i ego rol' v funktsionirovanii tsentral'noy nervnoy sistemy [Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its role in the functioning of the central nervous system]. Neyrokhiimiya [Neurochemical Journal], 2012, vol. 29, no. 4, pp. 269–277.
28. Svetozarskiy N. L., Artifeksova A. A., Svetozarskiy S. N. Faktor rosta endoteliya sosudov: biologicheskie svoystva i prakticheskoe znachenie (obzor literatury) [Growth promoting factor of endothelium of vessels: biological properties and practical value (literature review)]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri [Journal of Siberian Medical Sciences], 2015, no. 5, p. 24.
29. Semenov A. S., Skal'nyy A. V. Immunopatologicheskie i patokhimicheskie aspekty patogeneza perinatal'nogo porazheniya mozga (detskiy tserebral'nyy paralich, alkogol'nyy sindrom ploda) [Immunopathological and pathochemical aspects of the pathogenesis of perinatal brain damage (cerebral palsy, fetal alcohol syndrome)]. Saint Petersburg, Nauka, 2009, 368 p.
30. Serkina E. V., Gromova O. A., Torshin I. Yu., Sotnikova N. Yu., Nikonov A. A. Tserebrolizin oblegchaet sostoyanie bol'nykh s perinatal'nym porazheniem TsNS cherez modulyatsiyu autoimmuniteta i antioksidantnuyu zashchitu [Cerebrolysin alleviates perinatal CNS disorders through the autoimmune modulation and antioxidant protection]. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2008, vol. 108, no. 11, pp. 62–66.

31. Skvortsov I. A., Ermolenko N. A. Razvitiye nervnoy sistemy u detey v norme i patologii [The development of the nervous system in children is normal and pathological]. Moscow, MEDpress-inform [Publishing house "MEDpress-inform"], 2003, 368 p.
32. Skvortsova V. I. Neyroprotektivnaya terapiya ishemicheskogo insulta [Neuroprotective therapy for ischemic stroke]. Vrach [The Doctor], 2004, no. 6, pp. 26–32.
33. Sokolova M. G. Neytrofyny-markery reparativno-destruktivnogo protsessa v TsNS u detey, bol'nykh detskim tserebral'nym paralichom [Neutrophins-markers reparative-destructive processes in children with cerebral palsy]. Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov], 2015, vol. 7, no. 1, pp. 93–96.
34. Tabolin V. A., Volodin N. N., Degtyareva M. V. Aktual'nye voprosy perinatal'noy immunologii [Actual issues of perinatal immunology]. Detskaya immunologiya [Pediatric Immunology], 2004, no. 1, pp. 1–14.
35. Taranushenko T. E., Okuneva O. S., Dem'yanova I. M., Salmina A. B., Malinovskaya N. A., Sharoglazova L. A., Kritskaya I. A., Morgun A. V. Urovni belkov neyronal'noy i glial'noy prirody v krovi novorozhdennykh pri tserebral'noy ishemii [Protein levels of neuronal and glial nature in the blood of newborns with cerebral ischemia]. Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatria" named after G.N. Speransky], 2010, vol. 89, no. 1, pp. 25–31.
36. Fegyu N., Kozhokar' L. Neyroprotektivnye svoystva opioidnykh peptidov, v chastnosti beta-endorfina, pri nekotorykh autoimmunnykh endokrinopatiyakh [Neuroprotective properties of opioid peptides, in particular beta-endorphin, in some autoimmune endocrinopathies]. Studia Universitatis [Studia Universitatis], 2013, vol. 21, no. 1, pp. 106–110.
37. Tsirkin V. I., Trukhina S. I., Trukhin A. N. Oksitotsin: sintez, vydelenie, metabolizm i regulyatsiya etikh protsessov [Oxytocin: synthesis, release, metabolism and the regulation of these processes]. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy [Journal of Medical and Biological Research], 2018, vol. 6, no. 3, pp. 270–283.
38. Chegodaev D. A., L'vova O. A., Baranov D. A. Geneticheskie aspekty patogeneza detskogo tserebral'nogo paralicha [Cerebral palsy – genetic aspects of pathogenesis]. Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneni [System Integration in Health Care], 2012, vol. 17, no. 3, pp. 52–60.
39. Chekhonin V. P., Gurina I. A., Ryabukhin I. A. Immunofерментный анализ нейроспецифической элоназы на основе моноклональных антител в отсенке проницаемости гематоэнцефалического барьера при нервнопсихических заболеваниях [Enzyme-linked immunosorbent assay of neuron-specific elastase based on monoclonal antibodies in assessing the permeability of the blood-brain barrier in neuropsychiatric diseases]. Rossiyskiy psikiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry], 2000, no. 4, pp. 15–19.
40. Chekhonin V. P., Semenova A. V., Turina O. I., Dmitrieva T. B. Mielin-oligodendroglitsitarnyy protein: stroenie, funktsii, rol' v patogeneze demieliniziruyushchikh rassstroystv [Myelin oligodendroglial glycoprotein: the structure, functions, role in pathogenesis of demyelinating diseases]. Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical chemistry], 2003, vol. 49, no. 5, pp. 411–423.
41. Chekhonin V. P., Gurina O. V., Dmitrieva T. B., Semenova A. V., Savchenko E. A., Grigor'ev M. E. Osnovnoy belok mielina. Stroenie, svoystva, funktsii, rol' v diagnostike demieliniziruyushchikh zabolevaniy [Myelin basic protein. Structure, physico-chemical properties, biological function and diagnostic significance for the demyelinating diseases]. Voprosy meditsinskoy khimii [Biomedical chemistry], 2000, vol. 46, no. 6, pp. 549–563.
42. Chekhonin V. P., Lebedev S. V., Blinov D. V., Gurina O. I., Semenova A. V., Lazarenko I. P., Petrov S. V., Ryabukhin I. A., Rogatkin S. O., Volodin N. N. Patogeneticheskaya rol' narusheniya pronitsaemosti gematoencefalicheskogo bar'era dlya neyrospeцифических белков при перинатальных гипоксическо-ишемических поражениях центрального нервной системы у новорожденных [A pathogenetic role of impaired permeability of the hematoencephalic barrier for neurospecific proteins in perinatal hypoxic-ischemic damages of the central nervous system in neonates]. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2004, vol. 3, no. 2, pp. 50–61.
43. Abbot N. J., Ronnback L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. Nature Reviews. Neuroscience, 2006, vol. 7, no. 1, pp. 41–53.
44. Blennow M., Sävman K., Ilves P., Thoresen M., Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. Acta paediatrica, 2007, vol. 90, no. 10, pp. 1171–1175.
45. Brouns R., De Vil B., Cras P., De Surgeloose D., Mariën P., De Deyn P. P. Neurobiochemical markers of brain damage in cerebrospinal fluid of acute ischemic stroke patients. Clinical Chemistry, 2010, vol. 56, no. 3, pp. 451–458.
46. Chan S. J., Love C., Spector M., Cool S. M., Nurcombe V., Lo E. H. Endogenous regeneration: Engineering growth factors for stroke. Neurochemistry International, 2017, vol. 107, pp. 57–65.
47. Clarke M., Newton R. W., Klapper P. E., Sutcliffe H., Laing I., Wallace G. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. Developmental Medicine Child Neurology, 2006, vol. 48, no. 4, pp. 294–300.
48. Eggers K., Werneburg S., Schertzinger A., Abeln M., Schiff M., Scharenberg M. A., Burkhardt H., Mühlhoff M., Hildebrandt H. Polysialic acid controls NCAM signals at cell-cell contacts to regulate focal adhesion independent from FGF receptor activity. J. Cell Sci., 2011, vol. 124, no. 19, pp. 3279–3291.
49. Forgie A., Kuehnel F., Wyatt S., Davies A. M. In vivo survival requirement of a subset of nodose ganglion neurons for nerve growth factor. Eur. J. Neurosci., 2000, vol. 12, no. 2, pp. 670–676.

50. Gruden M. A., Davidova T. B., Malisaukas M., Sewell R. D., Voskresenskaya N. I., Wilhelm K., Elistratova E. I., Sherstnev V. V., Morozova-Roche L. A. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A $\beta$ <sub>(25-35)</sub> oligomers, S100b and neurotransmitters. *Journal of Neuroimmunology*, 2007, vol. 186, no. 1-2, pp. 181–192.
51. Hatton G. I. Glial-neuronal interactions in the mammalian brain. *Advances in Physiology Education*, 2002, vol. 26, no. 1-4, pp. 225–237.
52. Kar S., Slowikowski S. P., Westaway D., Mount H. T. Interactions between beta-amyloid and central cholinergic neurons: Implications for Alzheimer's disease. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 2004, vol. 29, no. 6, pp. 427–441.
53. Kim S. Y., Kim K. M., Hoffman-Kim D., Song H. K., Palmore G. T. Quantitative control of neuron adhesion at a neural interface using a conducting polymer composite with low electrical impedance. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 16–21.
54. Leibinger M., Andreadaki A., Diekmann H., Fischer D. Neuronal STAT3 activation is essential for CNTF- and inflammatory stimulation-induced CNS axon regeneration. *Cell Death Dis.*, 2013, vol. 4, no. 9, pp. e805.
55. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta*, 2004, vol. 342, no. 1-2, pp. 1–12.
56. Rosenstein J. M., Krum J. M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system. *Organogenesis*, 2010, vol. 6, no. 2, pp. 107–114.
57. Sävman K., Blennow M., Hagberg H., Tarkowski E., Thoresen M., Whitelaw A. Cytokine response in cerebrospinal fluid from preterm infants with posthaemorrhagic ventricular dilatation. *Acta Paediatr*, 2007, vol. 91, no. 12, pp. 1357–1363.
58. Soliman A. M., Al-Gendy R. A., Abdel-Moety H. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators. *Australian J. Basic and Applied Sci.*, 2011, vol. 5, no. 5, pp. 82–87.
59. Welch R. D., Ellis M., Lewis L. M., Ayaz S. I., Mika V. H., Millis S., Papa L. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, and S100b concentrations in patients with traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*, 2017, vol. 34, no. 11, pp. 1957–1971.

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика  
(медицинские науки)

УДК 616.8-009.85-053.36

DOI 10.17021/2020.15.1.48.57

© Е.И. Каширская, П.В. Логинов, Е.Б. Мавлютова, 2020

## НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ В РЕГУЛЯЦИИ И ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

**Каширская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Логинов Павел Вадимович**, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

**Мавлютова Елена Борисовна**, ассистент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: [agma@astranet.ru](mailto:agma@astranet.ru).

Нейротрофические факторы участвуют в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания нервных клеток, а также в процессах их адаптации к экзогенным воздействиям. Фактор роста нервов является доминирующим нейротрофическим фактором, действующим на симпатические и сенсорные нейроны и обеспечивающим трофическую поддержку нейронов базального переднего мозга. Нейротрофический фактор мозга – один из наиболее изученных нейротрофических факторов центральной нервной системы, способен вызвать рост нейронов, аксонов и дендритов, участвует в формировании синапсов. Многие психические и нейродегенеративные расстройства связаны с изменением уровней фактора роста нервов и нейротрофического фактора мозга и с измененной экспрессией их рецепторов. Введение фактора роста нервов частично снижает холинергическую атрофию у пожилых грызунов. Также показано, что как избыточная, так и недостаточная экспрессия нейротрофического фактора мозга отмечается не только у детей с нейродегенеративными и психическими

расстройствами, но и у пожилых людей, страдающих болезнью Альцгеймера. Повышенные уровни нейротрофического фактора мозга, очевидно, выполняют компенсаторную трофическую роль для выживания нейронов в условиях развития нейродегенеративных нарушений.

**Ключевые слова:** нейротрофины, синапсы, фактор роста нервов, нейротрофический фактор мозга, нейродегенеративные заболевания, холинэргические нейроны, низкомолекулярные миметики, нейрогенез.

## NEUROTROPHIC FACTORS IN THE REGULATION AND DIAGNOSTICS OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

**Kashirskaya Elena I.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Loginov Pavel V.**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Chemistry Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

**Mavlyutova Elena B.**, assistant of the Chemistry Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Neurotrophic factors are involved in the regulation of growth, development, differentiation and survival of nerve cells, as well as in the processes of their adaptation to exogenous effects. A nerve growth factor is the dominant neurotrophic factor that acts on sympathetic and sensory neurons and provides trophic support for the basal forebrain neurons. Brain-derived neurotrophic factor – one of the most studied neurotrophic factors of the central nervous system, can cause the growth of neurons, axons and dendrites, and is also involved in the formation of synapses. Many mental and neurodegenerative disorders are associated with altered levels of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor and altered expression of their receptors. It has also been shown that both excessive and insufficient expression of brain-derived neurotrophic factor is observed not only in children with neurodegenerative and mental disorders but also in elderly people suffering from Alzheimer's disease. Elevated levels of brain-derived neurotrophic factor, obviously, play a compensatory trophic role for the survival of neurons in the development of neurodegenerative disorders.

**Key words:** neurotrophins, synapses, nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurodegenerative diseases, cholinergic neurons, low molecular weight mimetics, neurogenesis.

Нейротрофические факторы – относительно большая группа пептидов, собранных в одно- и двухцепочечные формы и выполняющих существенную роль в сохранении и развитии структур центральной и периферической нервной системы. Эти полипептиды участвуют в регуляции роста, развития, дифференцировки и выживания нервных клеток, а также в процессах их адаптации к экзогенным воздействиям [2, 19, 34]. В настоящее время подтверждена ключевая роль нейротрофинов в развитии, пролиферации, дифференцировке и выживании клеток сетчатки, особенно при дегенеративных заболеваниях. Исследователи предполагают, что при данной патологии гибели клеток сетчатки способствует депонирование нейротрофинов. Кроме того, развитие возрастной дегенерации желтого пятна, приводящее к слепоте во многих развитых странах мира, также связано с изменениями в балансе нейротрофических факторов в сетчатке [31].

Как известно, нервные стволовые клетки подвергаются апоптотической гибели во время развития нервной системы как у детей, так и у взрослых. Тем не менее мало что известно о биохимической регуляции нейропротекции с помощью нейротрофических факторов в этих клетках.

**Общая характеристика нейротрофических факторов NGF и BDNF.** К настоящему времени насчитывается не менее 8 групп нейротрофических факторов, хотя некоторые авторы по-разному подходят к вопросу их классификации [27, 33]. В начале 1950-х гг. был открыт фактор роста нервов (nerve growth factor (NGF)), а через 30 лет был обнаружен нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor (BDNF)) [20]. Полученный из мозга нейротрофический фактор (BDNF) был впервые идентифицирован в межпозвонковом диске. NGF построен из двух субъединиц по 13 и 25 кД, однако описаны и более сложные субъединичные ассоциации [1]. В связи с открытием BDNF проявился особый интерес ко всем другим нейротрофическим факторам. Дальнейшие исследования показали, что BDNF способен вызвать рост нейронов, аксонов и дендритов, а также участвовать в формировании синапсов и других процессов нейропластичности не только на ранних этапах онтогенеза, но и в мозге зрелого человека [8, 18], что ранее считалось невозможным.

В настоящее время BDNF – это один из наиболее изученных нейротрофических факторов центральной нервной системы (ЦНС). Вместе с тем BDNF отличается структурной и функциональной сложностью, которая связана с: 1) экспрессией сразу нескольких транскриптов, которые подвержены альтернативному сплайсингу или имеют различные модели полиаденилирования; 2) наличием нескольких промоторов в кодирующей части гена; 3) наличием нескольких изоформ предшественника, но при этом только одной формой зрелой молекулы; 4) существованием двух различных рецепторов (TrkB и p75), которые в результате активации вызывают противоположные эффекты. Совокупность всех этих факторов обуславливает всю сложность избирательного молекулярного механизма, определяющего регуляцию синтеза и функциональной активности BDNF [4, 21]. Сегодня известно, что BDNF участвует в ряде биологических функций, включая регуляцию дифференцировки и выживания сенсорных нейронов, регуляцию ноцицептивной функции и модуляцию гиперчувствительности при воспалении. Кроме того, более поздние исследования показывают, что BDNF может индуцировать образование сосудистых структур [15].

**Механизм регуляторного действия нейротрофических факторов.** Нейротрофические факторы или нейротрофины представляют собой группу факторов роста, которые были классически описаны в соответствии с их способностью регулировать дифференцировку и поддерживать рост во время развития нервной системы позвоночных. Семейство нейротрофинов состоит из NGF, BDNF, нейротрофина 3 (NT3) и нейротрофина 4 (NT4). Нейропротекторное действие как NGF, так и BDNF опосредовано активацией рецепторов тирозинкиназы А, В и С типов (TrkA, TrkB, TrkC). Для проявления соответствующего биологического эффекта каждый из этих факторов связывается с одним из членов семейства Trk: NGF связывается с TrkA, BDNF и NT4 связываются с TrkB, а NT3 связывается с TrkC [26, 29, 30]. Говоря непосредственно о BDNF еще раз отметим, что этот фактор активирует киназу В, связанную с TrkB, с высокой эффективностью и специфичностью, способствуя выживанию нейронов, дифференцировке и синаптической функции. Корреляции между измененной экспрессией BDNF и механизмами, лежащими в основе многочисленных нейродегенеративных состояний, включая болезнь Альцгеймера и черепно-мозговую травму, позволяют предположить, что агонисты TrkB могут иметь терапевтический потенциал. Таким образом, вызываемая нейротрофическая активность зависела от TrkB и его нижестоящих мишеней, хотя индуцированная агонистами кинетика активации передачи сигналов отличалась от таковой, запускаемой самим фактором BDNF [22].

Несмотря на то, что разные нейротрофины действуют на разные рецепторы в мозге, NGF и BDNF вызывают профункциональные ответы, используя одни и те же сигнальные пути: путь митоген-активируемой протеинкиназы (mitogen-activated protein kinase (MAPK)), фосфатидилинозитол-3-киназы протеинкиназы В и путь фосфолипазы С-γ. Связывание с нейротрофическим фактором вызывает димеризацию и аутофосфорилирование рецептора Trk, что приводит к активации сигнальных каскадов через белки-адаптеры Src и Shc, которые рекрутируются на рецептор Trk.

**Нейротрофические факторы в диагностике нейродегенеративных расстройств.** В периферической нервной системе NGF является доминирующим нейротрофическим фактором, действующим на симпатические и сенсорные нейроны. Тем не менее в ЦНС преобладающим нейротрофином является BDNF, тогда как NGF обеспечивает трофическую поддержку нейронов базального переднего мозга. Исследования на гетерозиготных мышах, экспрессирующих пониженные уровни NGF и BDNF, показывают, что эти два фактора важны для множества функций на протяжении всей взрослой жизни, таких как правильное приобретение памяти, сохранение памяти, долговременное потенцирование и холинергическая иннервация [4, 13].

Учитывая критическую роль, которую играют нейротрофины в регуляции нейрональных функций, неудивительно, что значительное количество психиатрических и нейродегенеративных расстройств связано с изменением уровней NGF и BDNF и с измененной экспрессией их рецепторов. Например, нейродегенеративные фенотипы с признаками болезни Альцгеймера, наблюдаются в модели на мышах, в которой половина уровня NGF нейтрализуется антителами [7]. Фактически мозг пациентов с болезнью Альцгеймера и пожилых крыс демонстрирует снижение уровня NGF в базальных холинергических нейронах (БХН) переднего мозга [11, 32]. Другое нейродегенеративное расстройство, такое как синдром Дауна, демонстрирует сходный дефицит передачи сигналов NGF в той же области мозга [9]. Таким образом, нейротрофины, несомненно, играют важную роль в предотвращении гибели клеток БХН.

Ключевая роль NGF была обнаружена в ранних исследованиях на фимбриях, в которых введение NGF вызывало заметное снижение гибели холинергических нейронов [14]. Кроме того, было обнаружено, что введение NGF частично снижает холинергическую атрофию у пожилых грызунов [24].

Дальнейшие нейродегенеративные нарушения связаны с изменениями уровня BDNF и его рецепторов, наблюдаемых в двух очень важных областях, которые контролируют пространственную память и более высокую когнитивную функцию, – лобной и энторинальной коре. Изменения BDNF в этих нейронах и общая избирательная уязвимость определенных областей к дегенерации наблюдаются не только у пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом Дауна, но и у пожилых людей с нарушениями мозговой деятельности. Уровни белка и мРНК BDNF снижаются в дофаминергических нейронах черной субстанции, наиболее уязвимых при болезни Паркинсона [23]. Показано, что BDNF здесь играет компенсаторную роль выживания, и изменения BDNF, скорее всего, сопровождают заболевание [17, 19].

Хотя до сих пор неясно, почему определенные участки мозга более уязвимы при различных расстройствах по сравнению с другими областями мозга, несомненно, что потеря синапсов и дисфункция нейронов в этих областях приводят к пагубным изменениям общей синаптической передачи. [10, 37]. Возможно, что клеточные и внутриклеточные изменения в нейронах, вызванные изменениями в сигнальных каскадах, могут нарушать способность нейрона функционировать должным образом. Доказанная роль нейротрофических факторов в предотвращении гибели клеток и поддержании клеточной функции побудила ученых исследовать их трансляционные преимущества. На сегодняшний день потенциальное благотворное влияние нейротрофинов NGF и BDNF было изучено в свете нескольких нейродегенеративных расстройств, таких как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофической склероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и даже ожирение [6, 12, 36].

**Связь между уровнем BDNF у новорожденных и развитием ребенка.** Поскольку нейротрофинам, в частности BDNF, классически отводится роль регуляторных факторов во время развития нервной системы позвоночных, то особый интерес представляет изучение данных показателей применительно к неонатальной практике. Тем более что в нескольких исследованиях на животных показана взаимосвязь пренатальных факторов риска с уровнем BDNF у новорожденных. Например, у крыс воздействие никотина во время беременности повышало уровни BDNF в полосатом теле, лобной коре и гиппокампе потомства [20]. В исследовании с мышами воздействие сигаретного дыма во время беременности снижало уровни BDNF в полосатых телах у потомства [43]. По сравнению с мышами с нормальной диетой мыши, получавшие диету для индуцирования ожирения у матери, имели потомство с более низкими уровнями BDNF в гиппокампе, что приводило к нарушениям в дендритной артериализации нейронов гиппокампа. Кроме того, у крыс, подвергшихся пренатальному стрессу, было снижено количество BDNF в обонятельных луковицах и гиппокампе через 1–5 дней после рождения [39]. К сожалению, данных о материнском образе жизни и факторах окружающей среды, которые могут потенциально влиять на BDNF новорожденных в человеческой популяции, крайне мало. В литературных источниках встречаются сведения о проведении когортного исследования с донорскими синглтонами, по данным которых курение матери во время беременности связано с более высоким уровнем BDNF в сыворотке крови, взятой из пуповины. В другом исследовании сообщалось, что психические расстройства у детей связаны с более низким уровнем BDNF в их пуповинной крови [16, 40].

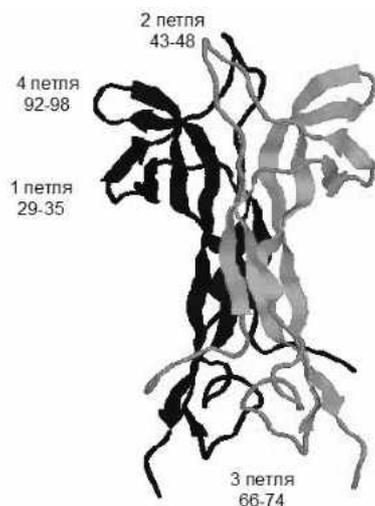
Поскольку BDNF вовлечен в ряд психоневрологических расстройств (депрессия [17, 29], расстройство аутистического спектра, эпилепсия и шизофрения), представляет интерес исследование взаимосвязей между уровнем BDNF у новорожденных и особенностями развития их нервной системы в дальнейшем, в течение жизни. Так, P.G. Nelson с соавторами в ретроспективном анализе сухих пятен крови новорожденных изучили и показали избыточную экспрессию BDNF у детей с аутизмом по сравнению с обычно развивающимися детьми [31]. Впоследствии авторы показали несостоятельность сделанных прежде выводов на основе проведенных дополнительных исследований. Другие исследователи также не выявили связи между уровнем BDNF у новорожденных и аутизмом [13]. В исследовании «случай-контроль» с использованием Национального биобанка в Дании сообщалось, что в образцах сыворотки крови новорожденных, у которых позже был выявлен аутизм, уровни BDNF оказались ниже, чем в контрольной группе [1]. Таким образом, однозначные выводы делать рано и говорить о какой-либо коррелятивной связи между уровнем BDNF в крови новорожденного и развитием аутизма пока не представляется возможным.

Исследования в этом направлении показали положительную связь между уровнем BDNF в крови новорожденного и формированием в дальнейшем личностно-социальных навыков у детей [44], а также отсутствие ассоциации с церебральным параличом и вместе с тем положительную связь с синдромом Дауна [31, 35, 41]. Данные результаты представляют особый интерес, поскольку известно, что нарушения в нескольких областях развития предшествуют психопатологии в детстве [36, 38]. Например, ретроспективная оценка детей с аутизмом и проспективное наблюдение за детьми из группы

риска подтверждают, что у детей с аутизмом наблюдались симптомы задержки в моторном развитии, экспрессивной речи и социальном развитии уже в продромальной фазе [24, 42, 43]. Следовательно, теоретически возможно, что уровни BDNF у новорожденных связаны с разнообразными последствиями нарушения нервно-психического развития у маленьких детей вплоть до появления психопатологии, поскольку BDNF играет решающую роль в антенатальных и постнатальных процессах развития головного мозга, включая нейрогенез, миграцию нейронов и образование синапсов.

**Нейротрофин-пептидные соединения с нейротрофическими свойствами.** В настоящее время существуют веские основания полагать, что увеличение поступления нейротрофинов в дегенеративные нейроны может быть мощным способом восстановления нейрональной функции в нейродегенеративных условиях. Однако доставка нейротрофинов в мозг оказалась нетривиальным вопросом. Общеизвестно, что заболевания ЦНС трудно поддаются лечению из-за наличия гематоэнцефалического барьера, который делает практически невозможным проникновение больших белков и сложных соединений из крови в мозг. Кроме того, корковые и подкорковые контуры головного мозга взаимосвязаны, что приводит к перекрестным помехам между несколькими регионами. Более того, нейротрофины представляют собой относительно большие полярные молекулы, которые не могут легко преодолевать гематоэнцефалический барьер и поэтому должны вводиться непосредственно в ЦНС. В связи с вышеизложенным разработка стратегии лечения представляет собой серьезную проблему, которую необходимо решать особенно тщательным образом.

Многие из проблем, стоящих перед прямой инфузией нейротрофического фактора и методами доставки генов, могут быть преодолены путем введения небольших молекул, которые нацелены на рецептор нейротрофического фактора. Это позволило бы специфически активировать только один тип рецептора, такой как TrkA или TrkB, а не p75, смягчая побочные эффекты. В связи с этим особый интерес представляют исследования пептидных миметиков, обладающих улучшенной биодоступностью [5], и малых молекул-лигандов для рецепторов Trk. Исследование структуры BDNF позволило выявить несколько так называемых зон, способных специфически связываться с рецепторами: петля 1 (аминокислотная последовательность 29-35), петля 2 (последовательность 43-48), петля 3 (последовательность 66-74) и петля 4 (последовательность 92-98) (рис.). Так, к примеру, были синтезированы миметики из петли 4, соответствующие аминокислотной последовательности <sup>94</sup>Ser-<sup>95</sup>Lys (ГСБ 104, ГСБ 106) и обладающие фармакологической активностью [27].



**Рис. Пространственная структура нейротрофического фактора BDNF**

Терапевтический эффект пептидных миметов BDNF был показан на примере активации TrkB, в модели на животных при исследовании эмбриональных сенсорных нейронов ганглия дорсального корешка [25]. Кроме того, низкомолекулярные миметики BDNF обладают высокой активностью и специфичностью по отношению к TrkB, могут способствовать выживанию нейронов, а также индуцировать дифференцировку и синаптическую функцию в культивируемых нейронах гиппокампа. При введении мышам с болезнью Альцгеймера, Хантингтона и Паркинсона низкомолекулярного пептида BDNF удавалось остановить гибель клеток до такой же степени, что и в случае инфузии самого фактора BDNF [22].

Дальнейшие исследования с использованием низкомолекулярных миметиков BDNF подтвердили их широкое применение как для восстановления функции TrkB, так и для улучшения дыхательной функции у мышей на модели синдрома Ретта [28], а также для облегчения функционального восстановления после инсульта, способствуя увеличению числа нейронов, прилегающих к месту удара [16]. В настоящее время проводится ряд клинических испытаний с использованием миметиков нейротрофического фактора. Результаты этих исследований, особенно касающиеся побочных эффектов и эффективности, расширяют и улучшают терапию на основе нейротрофических факторов для лечения нейродегенеративных расстройств. Со временем представление о единственном способе или средстве для лечения нейродегенеративных расстройств оказалось не вполне состоятельным. Это хорошо видно в случае болезни Альцгеймера. Например, ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата были одобрены для лечения болезни Альцгеймера, но оба препарата лечат симптомы и проявляют лишь умеренную эффективность. К сожалению, использование этих препаратов не позволяет замедлить когнитивные проявления заболевания [15]. Вместе с тем идея комбинированной терапии для лечения различных нейродегенеративных расстройств заслуживает серьезного внимания, учитывая тот факт, что многие попытки монотерапии не принесли успеха.

Воздействие стресса может быть связано с увеличением производства активных форм кислорода. Следовательно, высокий уровень окислительного стресса может в конечном итоге привести к накоплению окислительного повреждения и развитию многочисленных нейродегенеративных заболеваний. Поскольку мозговой нейротрофический фактор BDNF поддерживает нейроны против различных нейродегенеративных состояний, можно полагать, что одним из механизмов протекторного эффекта BDNF является улучшение антиоксидантного статуса в мозговой ткани за счет выработки дополнительных факторов антиоксидантной защиты. В этой связи разработка миметиков нейротрофических факторов позволит значительно сократить развитие многих нейродегенеративных расстройств. В последнее время появляется все больше доказательств того, что изменения в церебральной нейротрофической поддержке, особенно в экспрессии BDNF и его взаимодействии с АФК, могут быть важны при различных расстройствах и нейродегенеративных заболеваниях [3, 19].

Таким образом, нейротрофические факторы NGF, BDNF и другие представители этого семейства оказывают мощную трофическую поддержку нейронам. Их воздействие на вырождающиеся нейроны нельзя сопоставить ни с какими небольшими молекулами или соединениями, идентифицированными к настоящему времени. Терапия на основе нейротрофинов вполне может оказаться эффективным средством борьбы с многочисленными нейродегенеративными заболеваниями. Сложная природа нейродегенеративных заболеваний может потребовать комбинационной терапии, которая будет нацелена на многочисленные пути эффективного лечения.

### Список литературы

1. Биохимия мозга / под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова, Н. Д. Ещенко. – СПб. : Изд-во СПбГУ, 1999. – 328 с.
2. Гомазков, О. А. Ростовые и нейротрофические факторы в регуляции трансформации стволовых клеток и нейрогенеза / О. А. Гомазков // *Нейрохимия*. – 2007. – Т. 24, № 2. – С. 101–112.
3. Николаев, А. А. Свободные радикалы и биоантиоксиданты в репродуктивных процессах (обзор литературы) / А. А. Николаев, П. В. Логинов, Е. Б. Мавлютова, А. А. Белявская // *Проблемы репродукции*. – 2018. – Т. 24, № 1. – С. 21–26.
4. Попова, Н. К. Нейротрофический фактор мозга : влияние на генетически и эпигенетически детерминированные нарушения поведения / Н. К. Попова, М. В. Морозова // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. – 2013. – Т. 99, № 10. – С. 1125–1137.
5. Тодоров, И. Н. Стресс, старение и их биохимическая коррекция / И. Н. Тодоров, Г. И. Тодоров. – М. : Наука, 2003. – 479 с.
6. Abdallah, M. W. Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders / M. W. Abdallah, E. L. Mortensen, K. Greaves-Lord, N. Larsen, E. C. Bonefeld-Jørgensen, B. Nørgaard-Pedersen, J. Grove // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2012. – Vol. 128, № 1. – P. 61–69.
7. Adessi, C. Converting a peptide into a drug : strategies to improve stability and bioavailability / C. Adessi, C. Soto // *Current Medicinal Chemistry*. – 2002. – Vol. 9, № 9. – P. 963–978.
8. Capsoni, S. Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice / S. Capsoni, G. Ugolini, A. Comparini, F. Ruberti, N. Berardi, A. Cattaneo // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2000. – Vol. 97, № 12. – P. 6826–6831.
9. Cohen-Cory, S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity / S. Cohen-Cory, A. H. Kidane, N. J. Shirkey, S. Marshak // *Developmental Neurobiology*. – 2010. – Vol. 70, № 5. – P. 271–288.

10. Cooper, J. D. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion / J. D. Cooper, A. Salehi, J. D. Delcroix, C. L. Howe, P. V. Belichenko, J. Chua-Couzens, J. F. Kilbridge, E. J. Carlson, C. J. Epstein, W. C. Mobley // *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*. – 2001. – Vol. 98, № 18. – P. 10439–10444.
11. Cooper, J. D. Reduced transport of [125I]nerve growth factor by cholinergic neurons and down-regulated TrkA expression in the medial septum of aged rats / J. D. Cooper, D. Lindholm, M. V. Sofroniew // *Neuroscience*. – 1994. – Vol. 62, № 3. – P. 625–629.
12. Croarkin, P. E. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder / P. E. Croarkin, A. J. Levinson, Z. J. Daskalakis // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 818–825.
13. Croen, L. A. Brain-derived neurotrophic factor and autism : maternal and infant peripheral blood levels in the Early Markers for Autism (EMA) Study / L. A. Croen, P. Goines, D. Braunschweig, R. Yolken, C. K. Yoshida, J. K. Grether, J. Van de Water // *Autism Research*. – 2008. – Vol. 1, № 2. – P. 130–137.
14. Dey, N. D. Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease / N. D. Dey, M. C. Bombard, B. P. Roland, S. Davidson, M. Lu, J. Rossignol, M. I. Sandstrom, R. L. Skeel, L. Lescaudron, G. L. Dunbar // *Behavioural Brain Research*. – 2010. – Vol. 214, № 2. – P. 193–200.
15. Dranovsky, A. Hippocampal neurogenesis : regulation by stress and antidepressants / A. Dranovsky, R. Hen // *Biological Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59, № 12. – P. 1136–1143.
16. Flock, A. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum / A. Flock, S. K. Weber, N. Ferrari, C. Fietz, C. Graf, R. Fimmers // *Psychoneuroendocrinology*. – 2015. – Vol. 63. – P. 191–197.
17. Groves, J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? / J. O. Groves // *Molecular Psychiatry*. – 2007. – Vol. 12, № 12. – P. 1079–1088.
18. Gruber, H. E. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the human and the sand rat intervertebral disc / H. E. Gruber, J. A. Ingram, G. Hoelscher, N. Zinchenko, H. J. Norton, E. N. Hanley // *Arthritis Research & Therapy*. – 2008. – Vol. 10, № 4. – P. R82.
19. Hacıoglu, G. Assessment of oxidative stress parameters of brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice in acute stress model / G. Hacıoglu, A. Senturk, I. Ince, A. Alver // *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. – 2016. – Vol. 19, № 4. – P. 388–393.
20. Harrod, S. B. Gestational IV nicotine produces elevated brain-derived neurotrophic factor in the mesocorticolimbic dopamine system of adolescent rat offspring / S. B. Harrod, R. T. Lacy, J. Zhu, B. A. Hughes, M. K. Perna, R. W. Brown // *Synapse*. – 2011. – Vol. 65, № 12. – P. 1382–1392.
21. Homberg, J. R. The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology / J. R. Homberg, R. Molteni, F. Calabrese, M. A. Riva // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2014. – Vol. 43. – P. 35–47.
22. Hoyng, S. A. Nerve surgery and gene therapy : a neurobiological and clinical perspective / S. A. Hoyng, M. R. Tannemaat, F. De Winter, J. Verhaagen, M. J. Malessy // *Journal of Hand Surgery (European Volume)*. – 2011. – Vol. 36, № 9. – P. 735–746.
23. Hyman, C. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra / C. Hyman, M. Hofer, Y. A. Barde, M. Juhasz, G. D. Yancopoulos, S. P. Squinto, R. M. Lindsay // *Nature*. – 1991. – Vol. 350, № 6315. – P. 230–232.
24. Landa, R. J. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders : The First 3 Years / R. J. Landa, E. A. Stuart, A. L. Gross, A. Faherty // *Child Development*. – 2013. – Vol. 84, № 1. – P. 429–442.
25. Levi-Montalcini, R. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system / R. Levi-Montalcini // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 1952. – Vol. 55, № 2. – P. 330–344.
26. Martinez-Levy, G. A. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system / G. A. Martinez-Levy, C. S. Cruz-Fuentes // *Yale Journal of Biology and Medicine*. – 2014. – Vol. 87, № 2. – P. 173–186.
27. Massa, S. M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents / S. M. Massa, T. Yang, Y. Xie, J. Shi, M. Bilgen, J. N. Joyce, D. Nehama, J. Rajadas, F. M. Longo // *Journal of Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 120, № 5. – P. 1774–1785.
28. Mogi, M. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease / M. Mogi, A. Togari, T. Kondo, Y. Mizuno, O. Komure, S. Kuno, H. Ichinose, T. Nagatsu // *Neuroscience Letters*. – 1999. – Vol. 270, № 1. – P. 45–48.
29. Molendijk, M. L. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression : evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484) / M. L. Molendijk, P. Spinhoven, M. Polak, B. A. Bus, B. W. Penninx, B. M. Elzinga // *Molecular Psychiatry*. – 2014. – Vol. 19, № 7. – P. 791–800.
30. Nathanson, N. M. Regulation of neurokinin receptor signaling and trafficking / N. M. Nathanson // *Neurochemistry International*. – 2012. – Vol. 61, № 6. – P. 874–878.

31. Nelson, P. G. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines : developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome / P. G. Nelson, T. Kuddo, E. Y. Song, J. M. Dambrosia, S. Kohler, G. Satyanarayana, K. B. Nelson // *International Journal of Developmental Neuroscience*. – 2006. – Vol. 24, № 1. – P. 73–80.
32. O'Leary, P. D. Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor / P. D. O'Leary, R. A. Hughes // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278, № 28. – P. 25738–25744.
33. Powson, T. Protein modules and signalling network / T. Powson // *Nature*. – 1995. – Vol. 373, № 6515. – P. 573–580.
34. Price, R. D. Advances in small molecules promoting neurotrophic function / R. D. Price, S. A. Milne, J. Sharkey, N. Matsuoka // *Pharmacology & Therapeutics*. – 2007. – Vol. 115, № 2. – P. 292–306.
35. Schmid, D. A. A TrkB small molecule partial agonist rescues TrkB phosphorylation deficits and improves respiratory function in a mouse model of Rett syndrome / D. A. Schmid, T. Yang, M. Ogier, I. Adams, Y. Mirakhur, Q. Wang, S. M. Massa, F. M. Longo, D. M. Katz // *Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32, № 5. – P. 1803–1810.
36. Szuhany, K. L. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor / K. L. Szuhany, M. Bugatti, M. W. Otto // *Journal of Psychiatric Research*. – 2015. – Vol. 60. – P. 56–64.
37. Tanila, H. The role of BDNF in Alzheimer's disease / H. Tanila // *Neurobiology of Disease*. – 2017. – Vol. 97. – P. 114–118.
38. Telegina, D. V. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration / D. V. Telegina, O. S. Kozhevnikova, N. G. Kolosova // *Advances in Gerontology*. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 17–24.
39. Van den Hove, D. L. Prenatal stress and neonatal rat brain development / D. L. Van den Hove, H. W. Steinbusch, A. Scheepens, W. D. Van de Berg, L. A. Kooiman, B. J. Boosten // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 137, № 1. – P. 145–155.
40. Venero, J. L. Expression of neurotrophin and trk receptor genes in adult rats with fimbria transections: effect of intraventricular nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor administration / J. L. Venero, B. Knusel, K. D. Beck, F. Hefti // *Neuroscience*. – 1994. – Vol. 59, № 4. – P. 797–815.
41. Voutilainen, M. H. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease / M. H. Voutilainen, U. Arumäe, M. Airavaara, M. Saarna // *FEBS Letters*. – 2015. – Vol. 589, № 24. – P. 3739–3748.
42. Weissmiller, A. M. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders / A. M. Weissmiller, C. Wu // *Translational Neurodegeneration*. – 2012. – Vol. 1, № 1. – Published online 2012 Jul 26.
43. Yochum, C. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior : role of altered catecholamines and BDNF / C. Yochum, S. Doherty-Lyon, C. Hoffman, M. M. Hossain, J. T. Zelikoff, J. R. Richardson // *Experimental Neurology*. – 2014. – Vol. 254. – P. 145–152.
44. Yu, X. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure : LW birth cohort, China / X. Yu, L. Chen, C. Wang, X. Yang, Y. Gao, Y. Tian // *Chemosphere*. – 2016. – Vol. 163. – P. 446–451.

## References

1. Ashmarin I. P., Stukalov P. V., Eshchenko N. D. *Biokhimiya mozga* [Brain biochemistry]. Saint Petersburg, Saint Petersburg University Publishing House, 1999, 328 p.
2. Gomazkov O. A. Rostovye i neyrotroficheskie faktory v regulyatsii transformatsii stvolovykh kletok i neyrogeneza [Growth and neurotrophic factors in the regulation of stem cell transformation and neurogenesis]. *Neyrokhimiya* [Neurochemistry], 2007, vol. 24, no. 2, pp. 101–112.
3. Nikolaev A. A., Loginov P. V., Mavlyutova E. B., Belyavskaya A. A. Svobodnye radikaly i bioantioksidanty v reproduktivnykh protsessakh (obzor literatury) [Free radicals and bioantioxidants in reproductive processes (a review)]. *Problemy reproduktivnoy biologii* [Russian Journal of Human Reproduction], 2018, vol. 24, no. 1, pp. 21–26. doi: 10.17116/repro201824121-26.
4. Popova N. K., Morozova M. V. Neyrotroficheskiy faktor mozga: vliyanie na geneticheski i epigeneticheski determinirovannye narusheniya povedeniya [Neurotrophic factor of the brain: effects on genetically and epigenetically determined behavioral disorders]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. Sechenova* [Russian journal of physiology], 2013, vol. 99, no. 10, pp. 1125–1137.
5. Todorov I. N., Todorov G. I. Stress, starenie i ih biohimicheskaya korektsiya [Stress, aging and their biochemical correction]. Moscow, Nauka Publishing House, 2003, 479 p.
6. Abdallah M. W., Mortensen E. L., Greaves-Lord K., Larsen N., Bonefeld-Jørgensen E. C., Nørgaard-Pedersen B., Grove J. Neonatal levels of neurotrophic factors and risk of autism spectrum disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2012, vol. 128, no. 1, pp. 61–69. doi: 10.1111/acps.12020.
7. Adessi C., Soto C. Converting a peptide into a drug: strategies to improve stability and bioavailability. *Current Medicinal Chemistry*, 2002, vol. 9, no. 9, pp. 963–978. doi: 10.2174/0929867024606731.
8. Capsoni S., Ugolini G., Comparini A., Ruberti F., Berardi N., Cattaneo A. Alzheimer-like neurodegeneration in aged antinerve growth factor transgenic mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2000, vol. 97, no. 12, pp. 6826–6831. doi: 10.1073/pnas.97.12.6826.

9. Cohen-Cory S., Kidane A. H., Shirkey N. J., Marshak S. Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Developmental Neurobiology*, 2010, vol. 70, no. 5, pp. 271–288. doi: 10.1002/dneu.20774.
10. Cooper J. D., Salehi A., Delcroix J. D., Howe C. L., Belichenko P. V., Chua-Couzens J., Kilbridge J. F., Carlson E. J., Epstein C. J., Mobley W. C. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)*, 2001, vol. 98, no. 18, pp. 10439–10444. doi: 10.1073/pnas.181219298.
11. Cooper J. D., Lindholm D., Sofroniew M. V. Reduced transport of [125I]nerve growth factor by cholinergic neurons and down-regulated TrkA expression in the medial septum of aged rats. *Neuroscience*, 1994, vol. 62, no. 3, pp. 625–629. doi: 10.1016/0306-4522(94)90462-6.
12. Croarkin P. E., Levinson A. J., Daskalakis Z. J. Evidence for GABAergic inhibitory deficits in major depressive disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, vol. 35, no. 3, pp. 818–825.
13. Croen L. A., Goines P., Braunschweig D., Yolken R., Yoshida C. K., Grether J. K., Van de Water J. Brain-derived neurotrophic factor and autism: maternal and infant peripheral blood levels in the Early Markers for Autism (EMA) Study. *Autism Research*, 2008, vol. 1, no. 2, pp. 130–137. doi: 10.1002/aur.14.
14. Dey N. D., Bombard M. C., Roland B. P., Davidson S., Lu M., Rossignol J., Sandstrom M. I., Skeel R. L., Lescaudron L., Dunbar G. L. Genetically engineered mesenchymal stem cells reduce behavioral deficits in the YAC 128 mouse model of Huntington's disease. *Behavioural Brain Research*, 2010, vol. 214, no. 2, pp. 193–200. doi: 10.1016/j.bbr.2010.05.023.
15. Dranovsky A., Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biological Psychiatry*, 2006, vol. 59, no. 12, pp. 1136–1143. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.082.
16. Flock A., Weber S. K., Ferrari N., Fietz C., Graf C., Fimmers R. Determinants of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in umbilical cord and maternal serum. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, vol. 63, pp. 191–197. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.028.
17. Groves J. O. Is it time to reassess the BDNF hypothesis of depression? *Molecular Psychiatry*, 2007, vol. 12, no. 12, pp. 1079–1088. doi: 10.1038/sj.mp.4002075.
18. Gruber H. E., Ingram J. A., Hoelscher G., Zinchenko N., Norton H. J., Hanley E. N. Brain-derived neurotrophic factor and its receptor in the human and the sand rat intervertebral disc. *Arthritis Research & Therapy*, 2008, vol. 10, no. 4, pp. R82. doi: 10.1186/ar2456.
19. Han J., Pollak J., Yang T., Siddiqui M. R., Doyle K. P., Taravosh-Lahn K., Cekanaviciute E., Han A., Goodman J. Z., Jones B., Jing D., Massa S. M., Longo F. M., Buckwalter M. S. Delayed administration of a small molecule tropomyosin-related kinase B ligand promotes recovery after hypoxic-ischemic stroke. *Stroke*, 2012, vol. 43, no. 7, pp. 1918–1924. doi: 10.1161/strokeaha.111.641878
20. Harrod S. B., Lacy R. T., Zhu J., Hughes B. A., Perna M. K., Brown R. W. Gestational IV nicotine produces elevated brain-derived neurotrophic factor in the mesocorticolimbic dopamine system of adolescent rat offspring. *Synapse*, 2011, vol. 65, no. 12, pp. 1382–1392. doi: 10.1002/syn.20975.
21. Homberg J. R., Molteni R., Calabrese F., Riva M. A. The serotonin–BDNF duo: Developmental implications for the vulnerability to psychopathology. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2014, vol. 43, pp. 35–47. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.012.
22. Hoyng S. A., Tannemaat M. R., De Winter F., Verhaagen J., Malessy M. J. Nerve surgery and gene therapy: a neurobiological and clinical perspective. *Journal of Hand Surgery (European Volume)*, 2011, vol. 36, no. 9, pp. 735–746. doi: 10.1177/1753193411420348.
23. Hyman C., Hofer M., Barde Y. A., Juhasz M., Yancopoulos G. D., Squinto S. P., Lindsay R. M. BDNF is a neurotrophic factor for dopaminergic neurons of the substantia nigra. *Nature*, 1991, vol. 350, no. 6315, pp. 230–232. doi: 10.1038/350230a0.
24. Landa R. J., Stuart E. A., Gross A. L., Faherty A. Developmental trajectories in children with and without autism spectrum disorders: The First 3 Years. *Child Development*, 2013, vol. 84, no. 1, pp. 429–442. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01870.x.
25. Levi-Montalcini R. Effects of mouse tumor transplantation on the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1952, vol. 55, no. 2, pp. 330–344.
26. Martinez-Levy G. A., Cruz-Fuentes C. S. Genetic and epigenetic regulation of the brain-derived neurotrophic factor in the central nervous system. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 2014, vol. 87, no. 2, pp. 173–186.
27. Massa S. M., Yang T., Xie Y., Shi J., Bilgen M., Joyce J. N., Nehama D., Rajadas J., Longo F. M. Small molecule BDNF mimetics activate TrkB signaling and prevent neuronal degeneration in rodents. *Journal of Clinical Investigation*, 2010, vol. 120, no. 5, pp. 1774–1785. doi: 10.1172/JCI41356.
28. Mogi M., Togari A., Kondo T., Mizuno Y., Komuro O., Kuno S., Ichinose H., Nagatsu T. Brain-derived growth factor and nerve growth factor concentrations are decreased in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 1999, vol. 270, no. 1, pp. 45–48. doi: 10.1016/S0304-3940(99)00463-2.
29. Molendijk M. L., Spinhoven P., Polak M., Bus B. A., Penninx B. W., Elzinga B. M. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Molecular Psychiatry*, 2014, vol. 19, no. 7, pp. 791–800. doi: 10.1038/mp.2013.105.

30. Nathanson N. M. Regulation of neurokinin receptor signaling and trafficking. *Neurochemistry International*, 2012, vol. 61, no. 6, pp. 874–878. doi: 10.1016/j.neuint.2012.01.018.
31. Nelson P. G., Kuddo T., Song E. Y., Dambrosia J. M., Kohler S., Satyanarayana G., Nelson K. B. Selected neurotrophins, neuropeptides, and cytokines: developmental trajectory and concentrations in neonatal blood of children with autism or Down syndrome. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2006, vol. 24, no. 1, pp. 73–80. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2005.10.003.
32. O'Leary P. D., Hughes R. A. Design of potent peptide mimetics of brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Biological Chemistry*, 2003, vol. 278, no. 28, pp. 25738–25744. doi: 10.1074/jbc.M303209200.
33. Powson T. Protein modules and signalling network. *Nature*, 1995, vol. 373, no. 6515, pp. 573–580.
34. Price R. D., Milne S. A., Sharkey J., Matsuoka N. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 115, no. 1, pp. 292–306. doi: 10.1016/j.pharmthera.2007.03.005.
35. Schmid D. A., Yang T., Ogier M., Adams I., Mirakhor Y., Wang Q., Massa S. M., Longo F. M., Katz D. M. A TrkB small molecule partial agonist rescues TrkB phosphorylation deficits and improves respiratory function in a mouse model of Rett syndrome. *Journal of Neuroscience*, 2012, vol. 32, no. 5, pp. 1803–1810.
36. Szuhany K. L., Bugatti M., Otto M. W. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *Journal of Psychiatric Research*, 2015, vol. 60, pp. 56–64.
37. Tanila H. The role of BDNF in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease*, 2017, vol. 97, pp. 114–118. doi: 10.1016/j.nbd.2016.05.008.
38. Telegina D. V., Kozhevnikova O. S., Kolosova N. G. Molecular mechanisms of cell death in retina during development of age-related macular degeneration. *Advances in Gerontology*, 2017, vol. 7, no. 1, pp. 17–24. doi: 10.1134/s207905701701015.
39. Van den Hove D. L., Steinbusch H. W., Scheepens A., Van de Berg W. D., Kooiman L. A., Boosten B. J. Prenatal stress and neonatal rat brain development. *Neuroscience*, 2006, vol. 137, no. 1, pp. 145–155.
40. Venero J. L., Knusel B., Beck K. D., Hefti F. Expression of neurotrophin and trk receptor genes in adult rats with fimbria transections: effect of intraventricular nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor administration. *Neuroscience*, 1994, vol. 59, no. 4, pp. 797–815. doi: 10.1016/0306-4522(94)90285-2.
41. Voutilainen M. H., Arumäe U., Airavaara M., Saarna M. Therapeutic potential of the endoplasmic reticulum located and secreted CDNF/MANF family of neurotrophic factors in Parkinson's disease. *FEBS Letters*. 2015, vol. 589, no. 24, pp. 3739–3748.
42. Weissmiller A. M., Wu C. Current advances in using neurotrophic factors to treat neurodegenerative disorders. *Translational Neurodegeneration*, 2012, vol. 1, no. 1. Published online 2012 Jul 26. doi: 10.1186/2047-9158-1-14.
43. Yochum C., Doherty-Lyon S., Hoffman C., Hossain M. M., Zelikoff J. T., Richardson J. R. Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: role of altered catecholamines and BDNF. *Experimental Neurology*, 2014, vol. 254, pp. 145–152. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.01.016.
44. Yu X., Chen L., Wang C., Yang X., Gao Y., Tian Y. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure: LW birth cohort, China. *Chemosphere*, 2016, vol. 163, pp. 446–451. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.07.095.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки)

УДК 616.24-008.8-074

DOI 10.17021/2020.15.1.57.65

© А.В. Козлов, А.В. Лямин, О.В. Кондратенко, О.А. Гусякова,  
А.В. Жестков, Д.Д. Исмагуллин, А.В. Халиулин, 2020

### **МИКОБАКТЕРИОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МУКОВИСЦИДОЗОМ: ПРИЧИНА ИЛИ СЛЕДСТВИЕ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ**

*Козлов Андрей Владимирович*, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

*Лямин Артем Викторович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

**Кондратенко Ольга Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

**Гусякова Оксана Анатольевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

**Жестков Александр Викторович**, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

**Исмагуллин Данир Дамирович**, ассистент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhalitov@mail.ru.

**Халиулин Алмаз Вадимович**, старший преподаватель кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

В обзорной статье приведены актуальные данные о состоянии микробиологического биоценоза бронхолегочной системы у пациентов с муковисцидозом. Отражены основные этиопатогенетические звенья развития патологического процесса при муковисцидозе, описаны основные возбудители бактериальных осложнений. Охарактеризованы особенности микробного пейзажа легочной ткани при указанной врожденной генетической патологии, показана взаимосвязь возможных инфекционных осложнений с имеющимся фоновым патологическим процессом. Описана роль железа как фактора, с одной стороны, усугубляющего течение инфекционного процесса, а с другой – позволяющего объяснить возникающие микробиологические нарушения, возникающие при микст-инфекции на фоне муковисцидоза, приводящие к развитию серьезных, часто жизнеугрожающих осложнений. Описаны фундаментальные биохимические процессы, регулирующие доставку железа в микробные клетки, представлены возможные новые терапевтические подходы борьбы с инфекционными осложнениями, которые могут в дальнейшем улучшить прогноз течения основного заболевания для данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** микобактериоз, нетуберкулезные микобактерии, неферментирующие грамотрицательные бактерии, муковисцидоз, железо, микробиологическая диагностика.

### **MYCOBACTERIOSIS IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: THE CAUSE OR EFFECT OF MICROECOLOGICAL CHANGES IN THE BRONCHOPULMONARY SYSTEM**

**Kozlov Andrey V.**, Senior teacher, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

**Lyamin Artem V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

**Kondratenko Olga V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

**Gusyakova Oksana A.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

**Zhestkov Aleksandr V.**, honored scientist of the Russian Federation, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

**Ismatullin Danir D.**, Assistant of the Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: danirhalitov@mail.ru.

**Khaliulin Almaz V.**, Senior teacher, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

This review article provides relevant data on the state of the microbiological biocenosis of the bronchopulmonary system in patients with cystic fibrosis. The main etiopathogenetic links of the development of the pathological process in cystic fibrosis are reflected, the main pathogens of bacterial complications are described. Besides, the characteristics of the microbial landscape of the lung tissue with the indicated congenital genetic pathology are characterized, the relationship of possible infectious complications with the existing background pathological process is shown. The role of iron as a factor is described, on the one hand, exacerbating the course of the infectious process, and on the other, allowing explaining the emerging microecological disturbances arising from mixed infections with cystic fibrosis, leading to the development of serious, often life-threatening complications. The fundamental biochemical processes that regulate the delivery of iron to microbial cells are described, as well as possible new therapeutic approaches to combat infectious complications that can further improve the prognosis of the course of the underlying disease for this group of patients, are presented.

**Key words:** *mycobacteriosis, non-tuberculous mycobacteria, non-fermenting gram-negative bacteria, cystic fibrosis, iron, microbiological diagnosis.*

Долгое время при упоминании термина «микобактерии» в первую очередь возникала ассоциация с хорошо известными возбудителями из *Mycobacterium tuberculosis* complex, что, безусловно, небезосновательно, так как во многих регионах мира, включая Российскую Федерацию, туберкулез остается социально и эпидемиологически значимой инфекцией. Однако последние десятилетия все чаще встречаются случаи инфицирования нетуберкулезными микобактериями (НТМ), что может быть связано прежде всего с повышением числа пациентов с иммуносупрессивными коморбидными состояниями, а также с появлением новых диагностических возможностей в бактериологии. Однако ситуация с проблемой диагностики инфекций, вызванных НТМ, остается актуальной в большинстве регионов Российской Федерации. Это обусловлено спецификой возбудителей – сложностями культивирования и видовой идентификации данных микроорганизмов, их редким выявлением в рутинной практике бактериолога, а также недостаточной информацией об особенностях распространения, метаболизма и культуральных свойств микобактерий. Вследствие сказанного в ближайшем будущем количество случаев инфицирования и летальности, вызванных НТМ, может значительно возрасти [5, 7].

НТМ широко распространены в окружающей среде, большинство их представителей считаются сапрофитными и условно-патогенными бактериями. В литературе нетуберкулезные микобактерии классифицируют в виде следующих основных комплексов: *M. avium* complex, *M. fortuitum* complex, *M. terrae* complex, *M. abscessus* complex, *M. simiae* complex, *M. mucogenicum* complex, *M. smegmatis* complex, однако современные исследования и новые подходы к терапии подразумевают выделение дополнительных комплексов. И, хотя большинство НТМ, окружающих человека, не представляют опасности, возрастает число пациентов с различными нозологиями, при которых микобактериозы являются клинически значимыми. К ним относятся пациенты с ВИЧ-инфекцией, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), иммуносупрессией различной этиологии, муковисцидозом (МВ) [3].

На сегодняшний день МВ (кистозный фиброз) является одним из наиболее часто встречающихся наследственных заболеваний в Европе, Северной Америке и России. В странах Европы частота встречаемости в среднем составляет 1 : 3 000 новорожденных, в России – приблизительно 1 : 10 000. Патология обусловлена мутацией гена CFTR, расположенного в длинном плече седьмой хромосомы, и передается по аутосомно-рецессивному принципу наследования. Ген CFTR кодирует одноименный белок-переносчик хлора эпителиальных клеток – CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), который в норме регулирует транспорт электролитов между клеткой и межклеточной жидкостью. Этиопатогенез МВ связан либо с нарушением синтеза, либо с нарушением функции белка CFTR, что приводит к нарушению реабсорбции натрия и хлоридов эпителиальными клетками, выстилающими выводные протоки желез внешней секреции. В результате возникает дегидратация и изменение электролитного состава секрета желез, он становится густым и вязким, что приводит к нарушению функционирования ряда органов и систем: поджелудочной железы, печени, кишечника, легких, репродуктивных органов у мальчиков. Наиболее опасными для жизни пациентов с МВ являются осложнения со стороны бронхолегочной системы, так как ввиду особенностей патогенеза заболевания, приводящих к секреции густой, вязкой, трудно отделяемой мокроты и нарушению мукоцилиарного клиренса, именно в нижних дыхательных путях формируется благоприятная среда для присоединения инфекционного агента. При этом зачастую микрофлора дыхательных путей пациентов с МВ представлена нетривиальными микроорганизмами, в том числе НТМ, редко встречающимися в повседневной практике врача-бактериолога и клиницистов. По данным литературы, наиболее патогмоничное значение для пациентов

с МВ имеют комплексы *M. avium complex* и *M. abscessus complex* [10, 12].

Распространенность НТМ среди пациентов с МВ широко варьируется от 1,3 до 32,7 % в различных регионах Европы и США [11]. В России на сегодняшний день официальные данные по НТМ среди пациентов с МВ отсутствуют, так же как и какие-либо нормативные документы по лабораторной диагностике и лечению МВ [2]. Представлены лишь единичные исследования, показывающие, что порядка 10 % пациентов с МВ инфицированы НТМ [1], что актуализирует работу бактериологической службы в этом направлении.

Симптомы легочной микобактериозной инфекции включают в себя хронический кашель с выделением мокроты, кровохарканье, боль в груди, одышку, а также менее специфичные конституциональные симптомы: недомогание, лихорадку и потерю веса [17]. Такие клинические проявления встречаются и при других состояниях, связанных с МВ. Однако при проведении спирометрии и оценке объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) достоверно отмечается более выраженное ухудшение функции внешнего дыхания у пациентов, дыхательные пути которых инфицированы нетуберкулезными микобактериями, по сравнению с больными, страдающими от хронической инфекции респираторного тракта, вызванной другими значимыми возбудителями – неферментирующими грамотрицательными бактериями (НФГОБ), такими как *Pseudomonas aeruginosa* и представителями *Burkholderia cepacia complex* [22].

Нижние дыхательные пути пациентов с МВ ввиду особенностей этиопатогенеза заболевания формируют своего рода особую «экологическую нишу» с определенными особенностями, которые могут подходить для жизнедеятельности нетривиальных микроорганизмов, в том числе НТМ. Одна из таких особенностей – изменение электролитного состава секретов дыхательных путей. Смоделированные *in vitro* условия показали, что различные концентрации соли в окружающей среде могут по-разному влиять на адаптацию микобактерий, что может быть значимо при возможном инфицировании респираторного тракта пациентов с МВ. Например, концентрация соли выше 3 % приводит к прекращению роста *M. tuberculosis* и *M. cannetti*, в то же время представители нетуберкулезных микобактерий (*M. avium*, *M. intracellulare*) могут сохранять жизнеспособность при 5 %, а для некоторых из них (*M. abscessus*, *M. fortuitum*) ингибирующая концентрация NaCl составляет 7–8 % [6, 15]. Учитывая изменение электролитного состава на поверхности эпителиоцитов, а также частое применение ингаляционных гипертонических растворов, для пациентов с МВ возможен дополнительный триггер колонизации НТМ дыхательных путей.

Другая интересная особенность – повышение концентрации свободного железа в секрете и на поверхности эпителиальных клеток респираторного тракта. Уровень железа в мокроте у пациентов с МВ достоверно повышается в несколько раз по сравнению с пациентами с пневмонией или хронической обструктивной болезнью легких [25]. И причина таких изменений может стать предметом для обсуждения: повышение железа в дыхательных путях пациентов с МВ – проявление патогенетических особенностей заболевания или следствие воздействия специфичной микрофлоры? Для этого необходимо понять, насколько важен этот микроэлемент для бактерий, вовлеченных в инфекционно-воспалительный процесс нижних дыхательных путей пациентов с МВ.

Железо является эссенциальным фактором для роста, жизнедеятельности и размножения большинства микроорганизмов, и НТМ не являются исключением. Благодаря способности легко менять свою валентность, железо эволюционно стало необходимым кофактором для ферментов-оксидоредуктаз, обеспечивающих окислительно-восстановительные реакции в клетке микроорганизма. Например, для работы рибонуклеотидредуктаз, катализирующих синтез нуклеиновых кислот и деление микробной клетки, наличие железа является необходимым. Кроме того, ввиду аэробного типа дыхания микобактерий железо обеспечивает постоянную работу цитохромов и синтез энергии при участии кислорода, и в то же время – предохраняет бактериальную клетку от оксидативных стрессов и прямого влияния активных форм кислорода, обуславливая работу ферментов-антиоксидантов – каталазы и супероксиддисмутазы. Очевидно, что постоянный источник железа из окружающей среды является одним из определяющих условий существования микобактерий. При этом его количество должно быть оптимальным, потому что избыток этого микроэлемента, например, при культивировании, потенциально опасен для бактерии, так как может катализировать реакцию Фентона, которая приводит к образованию токсичных кислородных радикалов из нормальных продуктов аэробного метаболизма. С другой стороны – дефицит железа, с которым микобактерии могут столкнуться в физиологических средах макроорганизма также может привести к бактериостатическому эффекту, поскольку железо в организме человека находится либо в связанном с различными белками состоянии, либо заключено во внутриклеточном пуле, в то время как эпителиальные поверхности тканей обычно

бедны на наличие свободного железа. Таким образом, формируются предпосылки к возникновению и развитию способов приобретения столь ценного микроэлемента бактериями из окружающей среды, один из них – синтез высокоаффинных хелатирующих молекул – сидерофоров.

Изучены три основных вида сидерофоров, выделяемых микобактериями: экзохелин, микобактин, карбоксимикобактин. При этом синтез микобактина и карбоксимикобактина преобладает у патогенных микобактерий (включая *M. tuberculosis*), а экзохелина у условно-патогенных и сапрофитных [4]. Другие микроорганизмы, контаминирующие респираторный тракт пациентов с МВ, также активно используют механизмы по высвобождению железа и продуцируют свои сидерофоры. В первую очередь речь идет о бактериях из *Burkholderia cepacia* complex и *Pseudomonas aeruginosa*. Данные НФГОБ вырабатывают целый ряд факторов патогенности, способствующих деструкции тканей, стимулируя воспаление и высвобождение железа из белков и клеток. Формируется среда, богатая железом, что может быть важно в патогенезе воспаления, так как известны примеры конкуренции среди разных микроорганизмов за железо и даже случаи «обкрадывания», когда бактерии могут использовать чужие сидерофоры для усвоения железа [19, 26, 28, 30]. Таким образом, возможно формирование условий, при которых микобактерии могут попасть уже в богатую железом среду. Но и при дефиците этого металла микобактерии могут его добывать из структур окружающих их тканей. Одним из основных источников железа для микобактерий в тканях человека являются фагоциты, однако как представители *M. tuberculosis* complex, так и НТМ могут секретировать гемолизины, обеспечивающие высвобождение железа из гема [27]. Также в некоторых случаях сидерофоры могут связывать железо из трансферрина и внеклеточного ферритина макроорганизма [9]. Далее комплексы сидерофоров, связанных с железом, транспортируются в бактериальную клетку через специальные белки – порины. После этого часть железа включается в различные метаболические процессы, происходящие в бактерии, а часть связывается с белками для предотвращения развития негативных окислительных процессов. Механизм депонирования железа бактериальной клеткой интересен своей схожестью с таковым у человека – микобактерии синтезируют два белка для сохранения железа: бактериоферритин (BfrA) и ферритин-подобный белок (BfrB). Оба белка состоят из 24 субъединиц, способных концентрировать необычайно большое количество атомов железа – до 2 400 каждый [23, 24]. Для сравнения ферритин человека также состоит из 24 субъединиц и связывает до 4 600 атомов железа. Также у этих белков отмечены различия в функции: BfrA обеспечивает бактериальную клетку железом в условиях дефицита его поступления из окружающей среды, тогда как BfrB обладает более высокой способностью к депонированию и хранению железа, а также является основным защитным белком от окислительных процессов в условиях избыточного содержания железа [14].

Для метаболизма микобактерий железо играет критическую роль, его отсутствие в окружающей среде приведет к неминуемой гибели микроорганизма. Было подсчитано, что для поддержания роста микобактериям необходимо от 7 до 64 мкг железа на один грамм бактериальной клеточной массы [8]. В организме млекопитающих работают физиологические процессы, опосредованные специфическими белками-регуляторами гепсидином и липокалином-2, обеспечивающие гипоферремию при длительном инфекционно-воспалительном процессе, вызванном микобактериями, что рядом авторов считается защитным бактериостатическим механизмом. Гепсидин является пептидом, синтезируемым в печени, увеличение его количества индуцируется воспалительными реакциями, в частности выделением цитокинов (IL-6). Гепсидин ингибирует работу ферропортина, ограничивая тем самым транспорт железа в клетки и ингибируя его выход из макрофагов, что приводит к железodefициту в организме [20, 21]. Липокалин-2 выделяется нейтрофилами, макрофагами и эпителиальными клетками, может связывать микобактины и потенцировать активность нейтрофилов по отношению к микобактериям [13, 18]. Возникает предположение о позитивном влиянии железodefицита в организме и возможности его использования в борьбе с микобактериозной инфекцией. Действительно, с одной стороны ограничение поступления железа в бактериальную клетку даст бактериостатический эффект, но с другой – это ограничение не должно быть создано ценой ресурсов макроорганизма, так как искусственно вызванный дефицит железа в окружающей среде может спровоцировать агрессивный ответ у микроорганизмов в виде усиленного синтеза сидерофоров и других факторов патогенности, причем со стороны не только НТМ, но и другой значимой флоры, например, НФГОБ. Также железо выполняет функцию защиты клеток путем катализа окислительных процессов, губительных для микобактерий, а также обеспечения синтеза бактерицидных железосодержащих белков, таких как лактоферрин. Поэтому стратегии лечения, основанные на создании железodefицита в микобактериальной клетке, требуют учета всех последствий для пациента, которые могут возникнуть во время инфекционно-воспалительного процесса и иммунного ответа организма. Как возможный вариант

в будущем можно рассматривать терапевтический подход к лечению микобактериозов при помощи соединений, ингибирующих ключевые ферменты синтеза сидерофоров, подавляющих гены их экспрессии, либо стимулирующих образование эндогенных лигандов сидерофоров – липокалинов [16]. Такой вектор терапии наиболее благоприятен для пациентов, поскольку не нарушает метаболизм железа в организме и минимизирует потребность в классических антибактериальных препаратах, снижая вероятность развития возможных осложнений, включая появление штаммов микобактерий с широкой и множественной лекарственной устойчивостью [29].

Многие аспекты метаболизма микобактерий остаются недостаточно изученными и представляют интерес для различного рода исследований. При этом уже имеющиеся данные могут быть использованы для разработки альтернативных тест-систем и новых подходов к выделению и видовой идентификации нетуберкулезных микобактерий из клинического материала, в том числе и пациентов с муковисцидозом.

### Список литературы

1. Ларионова, Е. Е. Микробиологическая диагностика сопутствующей микобактериальной инфекции при кистозном фиброзе (муковисцидозе) / Е. Е. Ларионова, И. Ю. Андриевская, С. Н. Андреевская, Т. Г. Смирнова, Л. Н. Черноусова // Уральский медицинский журнал. – 2018. – № 8. – С. 65–68. doi: 10.25694/URMJ.2018.05.54.
2. Соломай, Т. В. Эпидемиологические особенности микобактериозов, вызванных нетуберкулезными микобактериями / Т. В. Соломай // Санитарный врач. – 2015. – № 3. – С. 30–36.
3. Эргешов, А. Э. Нетуберкулезные микобактерии у пациентов с заболеваниями органов дыхания (клинико-лабораторное исследование) / А. Э. Эргешов, Е. И. Шмелев, М. Н. Ковалевская, Е. Е. Ларионова, Л. Н. Черноусова // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 303–308.
4. Agoro, R. Iron Supplementation Therapy, A Friend and Foe of Mycobacterial Infections? / R. Agoro, C. Mura // *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 75. doi: 10.3390/ph12020075.
5. Alcolea-Medina, A. An improved simple method for the identification of Mycobacteria by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization mass spectrometry) / A. Alcolea-Medina, M. T. C. Fernandez, N. Montiel, M. P. L. Garcia, C. D. Sevilla, N. North, M. J. M. Lirola, M. Wilks // *Scientific reports*. – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 20216. doi: 10.1038/s41598-019-56604-7.
6. Asmar, S. Inverse correlation between salt tolerance and host-adaptation in mycobacteria / S. Asmar, M. Sassi, M. Phelippeau, M. Drancourt // *BMC Research Notes*. – 2016. – Vol. 9. – P. 249. doi: 10.1186/s13104-016-2054-y.
7. Chin, K. L. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections : current state and future management / K. L. Chin, M. E. Sarmiento, N. Alvarez-Cabrera, M. N. Norazmi, A. Acosta // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. doi: 10.1007/s10096-019-03771-0.
8. De Voss, J. J. Iron acquisition and metabolism by mycobacteria / J. J. De Voss, K. Rutter, B. G. Schroeder, C. E. Barry 3rd. // *Journal of Bacteriology*. – 1999. – Vol. 181, № 15. – P. 4443–4451.
9. De Voss, J. J. The salicylate-derived mycobactinsiderophores of *Mycobacterium tuberculosis* are essential for growth in macrophages / J. J. De Voss, K. Rutter, B. G. Schroeder, H. Su, Y. Zhu, C. E. Barry 3rd. // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2000. – Vol. 97, № 3. – P. 1252–1257. doi: 10.1073/pnas.97.3.1252.
10. Degiacomi, G. *Mycobacterium abscessus*, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients / G. Degiacomi, J. C. Sammartino, L. R. Chiarelli, O. Riabova, V. Makarov, M. R. Pasca // *International journal of molecular sciences*. – 2019. – Vol. 20, № 23. – P. 5868.
11. Floto, R. A. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis / R. A. Floto, K. N. Olivier, L. Saiman, C. L. Daley, J. L. Herrmann, J. A. Nick, P. G. Noone, D. Bilton, P. Corris, R. L. Gibson, S. E. Hempstead, K. Koetz, K. A. Sabadosa, I. Sermet-Gaudelus, A. R. Smyth, J. van Ingen, R. J. Wallace, K. L. Winthrop, B. C. Marshall, C. S. Haworth // *Thorax*. – 2016. – Vol. 71. – P. 1–22.
12. Friedman, D. Z. P. Non-tuberculous mycobacteria in lung transplant recipients : prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction / D. Z. P. Friedman, C. Cervera, K. Halloran, G. Tyrrell, K. Doucette // *Transplant infectious disease*. – 2019. – P. e13229. doi: 10.1111/tid.13229.
13. Holmes, M. A. Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration / M. A. Holmes, W. Paulsene, X. Jide, C. Ratledge, R. K. Strong // *Structure*. – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 29–41. doi: 10.1016/j.str.2004.10.009.
14. Khare, G. Differential Roles of Iron Storage Proteins in Maintaining the Iron Homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis* / G. Khare, P. Nangpal, A. K. Tyagi // *PLoS ONE*. – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169545. doi: 10.1371/journal.pone.0169545.

15. Khatri, B. High throughput phenotypic analysis of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis* strains' metabolism using biologic phenotype microarrays / B. Khatri, M. Fielder, G. Jones, W. Newell, M. Abu-Oun, P. R. Wheeler // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. e52673. doi: 10.1371/journal.pone.0052673.
16. Lamb, A. L. Breaking a pathogen's iron will : Inhibiting siderophore production as an antimicrobial strategy / A. L. Lamb // *Biochimica et biophysica acta*. – 2015. – Vol. 1854, № 8 – P. 1054–1070. doi: 10.1016/j.bbapap.2015.05.001.
17. Lu, M. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis / M. Lu, V. Saggi, P. N. Britton, H. Selvadurai, P. D. Robinson, C. Pandit, B. J. Marais, D. A. Fitzgerald // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2019. – Vol. 29. – P. 42–52. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.001.
18. Martineau, A. R. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria / A. R. Martineau, S. M. Newton, K. A. Wilkinson, B. Kampmann, B. M. Hall, N. Nawroly, G. E. Packe, R. N. Davidson, C. J. Griffiths, R. J. Wilkinson // *The Journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol. 117, № 7. – P. 1988–94. doi: 10.1172/JCI31097.
19. Nairz, M. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface / M. Nairz, A. Schroll, T. Sonnweber, G. Weiss // *Cellular Microbiology*. – 2010. – Vol. 12, № 12. – P.1691–1702. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.
20. Nicolas, G. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation / G. Nicolas, C. Chauvet, L. Viatte, J. L. Danan, X. Bigard, I. Devaux, C. Beaumont, A. Kahn, S. Vaulont // *The Journal of clinical investigation*. – 2002. – Vol. 110, № 7. – P. 1037–1044. doi: 10.1172/JCI15686.
21. Pigeon, C. New mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud, P. Leroyer, B. Turlin, P. Brissot, O. A. Loréal // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7811–7819. doi:10.1074/jbc.M008923200.
22. Qvist, T. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis / T. Qvist, D. Taylor-Robinson, E. Waldmann, H. V. Olesen, C. R. Hansen, I. H. Mathiesen, N. Høiby, T. L. Katzenstein, R. L. Smyth, P. J. Diggle, T. Pressler // *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 380–385. doi:10.1016/j.jcf.2015.09.007.
23. Reddy, P. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of *Mycobacterium tuberculosis* in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection / P. Reddy, R. V. Puri, A. Khera, A. K. Tyagi // *Journal of bacteriology*. – 2012. – Vol. 194, № 3. – P. 567–575. doi: 10.1128/JB.05553-11.
24. Sritharan, M. Iron homeostasis in *Mycobacterium tuberculosis* : mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake / M. Sritharan // *Journal of bacteriology*. – 2016. – Vol. 198, № 18. – P. 2399–2409. doi: 10.1128/JB.00359-16.
25. Stites, S. W. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis / S. W. Stites, B. Walters, A. R. O'Brien-Ladner, K. Bailey, L. J. Wesselius // *Chest*. – 1998. – Vol. 114, № 3. – P. 814–819.
26. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the *Burkholderia cepacia* complex / M. S. Thomas // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 20, № 3–4. – P. 431–452. doi:10.1007/s10534-006-9065-4.
27. Tullius, M. V. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system / M. V. Tullius, C. A. Harmston, C. P. Owens, N. Chim, R. P. Morse, L. M. McMath, A. Iniguez, J. M. Kimmey, M. R. Sawaya, J. P. Whitelegge, M. A. Horwitz, C. W. Goulding // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 2011. – Vol. 108, № 12. – P. 5051–5056. doi:10.1073/pnas.1009516108.
28. Wiens, J. R. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* / J. R. Wiens, A. I. Vasil, M. J. Schurr, M. L. Vasil // *MBio*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – e01010-13. doi: 10.1128/mBio.01010-13.
29. Wilschanski, M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis / M. Wilschanski // *Discovery medicine*. – 2013. – Vol. 15, № 81. – P. 127–133.
30. Wolz, C. Iron release from transferrin by pyoverdinin and elastase from *Pseudomonas aeruginosa* / C. Wolz, K. Hohloch, A. Ocaktan, K. Poole, R. W. Evans, N. Rochel, A. M. Albrecht-Gary, M. A. Abdallah, G. Döring // *Infection and Immunity*. – 1994. – Vol. 62, № 9. – P. 4021–4027.

## References

1. Larionova E. E., Andrievskaya I. Yu., Andreevskaya S. N., Smirnova T. G., Chernousova L. N. Mikrobiologicheskaya diagnostika soputstvuyushchey mikobakterial'noy infektsii pri kistoznom fibroze (mukovistsidoze) [Microbiological diagnosis of concomitant mycobacterial infection with cystic fibrosis]. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal]*, 2018, no. 8, doi: 10.25694/URMJ.2018.05.54.
2. Solomay, T. V. Epidemiologicheskie osobennosti mikobakteriozov, vyzvannykh netuberkuleznymi mikobakteriyami [Epidemiological features of mycobacteriosis caused by non-tuberculous mycobacteria]. *Sanitarnyy vrach [Sanitary doctor]*, 2015, no. 3, pp. 30–36.
3. Ergeshov A. E., Shmelev E. I., Kovalevskaya M. N., Larionova E. E., Chernousova L. N. Netuberkuleznye mikobakterii u patsientov s zabolevaniyami organov dykhaniya (kli-niko-laboratornoe issledovanie) [Non-tuberculous mycobacteria in patients with respiratory diseases (clinical and laboratory research)]. *Pul'monologiya [Pulmonology]*, 2016, vol. 26, no. 3, pp. 303–308.

4. Agoro R., Mura C. Iron Supplementation Therapy, A Friend and Foe of Mycobacterial Infections? Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2019, vol. 12, no. 2, pp. 75. doi: 10.3390/ph12020075.
5. Alcolea-Medina A., Fernandez M. T. C., Montiel N., García M. P. L., Sevilla C. D., North N., Lirola M. M. J., Wilks M. An improved simple method for the identification of Mycobacteria by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption- Ionization mass spectrometry). Scientific reports, 2019, vol. 9, no. 1, p. 20216. doi: 10.1038/s41598-019-56604-7.
6. Asmar S., Sassi M., Phelippeau M., Drancourt M. Inverse correlation between salt tolerance and host-adaptation in mycobacteria. BMC Research Notes, 2016, vol. 9, pp. 249. doi: 10.1186/s13104-016-2054-y.
7. Chin K. L., Sarmiento M. E., Alvarez-Cabrera N., Norazmi M. N., Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2019. doi: 10.1007/s10096-019-03771-0.
8. De Voss J. J., Rutter K., Schroeder B. G., Barry C. E. 3rd. Iron acquisition and metabolism by mycobacteria. Journal of Bacteriology, 1999, vol. 181, no. 15. pp. 4443–4451.
9. De Voss J. J., Rutter K., Schroeder B. G., Su H., Zhu Y., Barry C. E. 3rd. The salicylate-derived mycobactinsiderophores of Mycobacterium tuberculosis are essential for growth in macrophages. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, vol. 97, no. 3, pp. 1252–1257. doi: 10.1073/pnas.97.3.1252.
10. Degiacomi G., Sammartino J. C., Chiarelli L. R., Riabova O., Makarov V., Pasca M. R. Mycobacterium abscessus, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients. International journal of molecular sciences, 2019, vol. 20, no. 23, p. 5868.
11. Floto R. A., Olivier K. N., Saiman L., Daley C. L., Herrmann J. L., Nick J. A., Noone P. G., Bilton D., Corris P., Gibson R. L., Hempstead S. E., Koetz K., Sabadosa K. A., Sermet-Gaudelus I., Smyth A. R., van Ingen J., Wallace R. J., Winthrop K. L., Marshall B. C., Haworth C. S. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax, 2016, vol. 71, pp. 1–22.
12. Friedman D. Z. P., Cervera C., Halloran K., Tyrrell G., Doucette K. Non-tuberculous mycobacteria in lung transplant recipients: prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction. Transplant infectious disease, 2019, p. e13229. doi: 10.1111/tid.13229.
13. Holmes M. A., Paulsene W., Jide X., Ratledge C., Strong R. K. Siderocalin (Lcn 2) also binds carboxymycobactins, potentially defending against mycobacterial infections through iron sequestration. Structure. 2005, vol. 13, no. 1, pp. 29–41. doi: 10.1016/j.str.2004.10.009.
14. Khare G., Nangpal P., Tyagi A. K. Differential Roles of Iron Storage Proteins in Maintaining the Iron Homeostasis in Mycobacterium tuberculosis. PLoS ONE, 2017, vol. 12, no. 1, p. e0169545. doi: 10.1371/journal.pone.0169545.
15. Khatri B., Fielder M., Jones G., Newell W., Abu-Oun M., Wheeler P. R. High throughput phenotypic analysis of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis strains' metabolism using biologic phenotype microarrays. PLoS ONE, 2013, vol. 8, no. 1, p. e52673. doi: 10.1371/journal.pone.0052673.
16. Lamb A. L. Breaking a pathogen's iron will: Inhibiting siderophore production as an antimicrobial strategy. Biochimica et biophysica acta. 2015, vol. 1854, no. 8, pp. 1054–1070. doi: 10.1016/j.bbapap.2015.05.001.
17. Lu M., Saddi V., Britton P. N., Selvadurai H., Robinson P. D., Pandit C., Marais B. J., Fitzgerald D. A. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. Paediatric Respiratory Reviews, 2019, vol. 29, pp. 42–52. doi: 10.1016/j.prrv.2018.05.001.
18. Martineau A. R., Newton S. M., Wilkinson K. A., Kampmann B., Hall B. M., Nawroly N., Packe G. E., Davidson R. N., Griffiths C. J., Wilkinson R. J. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. The Journal of clinical investigation, 2007, vol. 117, no. 7, pp. 1988–1994. doi: 10.1172/JCI31097.
19. Nairz M., Schroll A., Sonnweber T., Weiss G. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface. Cellular Microbiology, 2010, vol. 12, no. 12, pp. 1691–1702. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.
20. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L., Danan J. L., Bigard X., Devaux I., Beaumont C., Kahn A., Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. The Journal of clinical investigation, 2002, vol. 110, no. 7, pp. 1037–1044. doi: 10.1172/JCI15686.
21. Pigeon C., Ilyin G., Courselaud B., Leroyer P., Turlin B., Brissot P., Loréal O.A. New mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. The Journal of Biological Chemistry, 2001, vol. 276, no. 11, pp. 7811–7819. doi: 10.1074/jbc.M008923200.
22. Qvist T., Taylor-Robinson D., Waldmann E., Olesen H. V., Hansen C. R., Mathiesen I. H., Høiby N., Katzenstein T. L., Smyth R. L., Diggle P. J., Pressler T. Comparing the harmful effects of nontuberculous mycobacteria and Gram negative bacteria on lung function in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 380–385. doi: 10.1016/j.jcf.2015.09.007.
23. Reddy P., Puri R. V., Khera A., Tyagi A. K. Iron storage proteins are essential for the survival and pathogenesis of Mycobacterium tuberculosis in THP-1 macrophages and the guinea pig model of infection. Journal of bacteriology, 2012, vol. 194, no. 3, pp. 567–575. doi: 10.1128/JB.05553-11.
24. Sritharan M. Iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake. Journal of bacteriology, 2016, vol. 198, no. 18, pp. 2399–2409. doi: 10.1128/JB.00359-16.

25. Stites S. W., Walters B., O'Brien-Ladner A. R., Bailey K., Wesselius L. J. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis. *Chest*, 1998, vol. 114, no. 3, pp. 814–819.
26. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the *Burkholderia cepacia* complex. *Biometals*, 2007, vol. 20, no. 3–4, pp. 431–452. doi: 10.1007/s10534-006-9065-4.
27. Tullius M. V., Harmston C. A., Owens C. P., Chim N., Morse R. P., McMath L. M., Iniguez A., Kimmey J. M., Sawaya M. R., Whitelegge J. P., Horwitz M. A., Goulding C. W. Discovery and characterization of a unique mycobacterial heme acquisition system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, vol. 108, no. 12, pp. 5051–5056. doi:10.1073/pnas.1009516108.
28. Wiens J. R., Vasil A. I., Schurr M. J., Vasil M. L. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio*, 2014, vol. 5, no. 1, e01010-13. doi: 10.1128/mBio.01010-13.
29. Wilschanski M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. *Discovery medicine*, 2013, vol. 15, no. 81, pp. 127–133.
30. Wolz C., Hohloch K., Ocaktan A., Poole K., Evans R. W., Rochel N., Albrecht-Gary A. M., Abdallah M. A., Döring G. Iron release from transferrin by pyoverdinin and elastase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity*, 1994, vol. 62, no. 9, pp. 4021–4027.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.-002.8: 616-008.98  
DOI 10.17021/2020.15.1.65.73  
© О.В. Кондратенко, 2020

## **АДАПТАЦИЯ И ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ПОПУЛЯЦИИ ШТАММОВ *BURKHOLDERIA CEPACIA* COMPLEX В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ**

**Кондратенко Ольга Владимировна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Муковисцидоз является самым частым наследственным заболеванием, его прогноз, а также продолжительность жизни пациентов обусловлены тяжестью респираторной патологии. В ряду наиболее прогностически неблагоприятных возбудителей муковисцидоза лидируют бактерии *Burkholderia cepacia* complex. При бронхопупмональной колонизации они способны приводить к развитию «серасия»-синдрома, являющегося одной из основных причин летальности пациентов. С момента начала колонизации и до ее завершения в микробной популяции происходит большое количество приспособительных изменений, направленных на ее сохранение. Одним из таких процессов можно считать явление гетерогенности, микробиологическое и клиническое значение которого показано в обзоре, отражающем опыт европейских исследователей. Кроме того, освещены и другие адаптационные процессы. Показано, что штаммы, изолированные в начале и в конце инфекции, различаются по морфологическим и культуральным свойствам, чувствительности к антибиотикам и ультрафиолетовому облучению, способности к адгезии и инвазии, а также продукции О-антигена и способности к утилизации железа.

**Ключевые слова:** гетерогенность, *Burkholderia cepacia* complex, муковисцидоз, адаптация, О-антиген.

## **ADAPTATION AND HETEROGENEITY OF *BURKHOLDERIA CEPACIA* COMPLEX STRAINS POPULATION IN CONDITIONS OF CHRONIC INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS**

**Kondratenko Olga V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Cystic fibrosis is the most common hereditary disease, the life expectancy and prognosis of which is determined by the severity of respiratory pathology. One of the most prognostically unfavorable pathogens in this disease are bacteria *Burkholderia cepacia* complex. With bronchopulmonary colonization, they can lead to the development of “cepacia” - a syndrome that is one of the main causes of mortality in patients. From the beginning of colonization until its completion, a significant number of adaptive changes aimed at its preservation occur in the microbial population. One of such

processes can be considered the phenomenon of heterogeneity. The review shows the experience of European researchers, reflecting the microbiological and clinical significance of this phenomenon, as well as a number of other adaptation processes. It is shown that strains isolated at the beginning and end of infection differ in their morphological and cultural properties, sensitivity to antibiotics and ultraviolet radiation, ability to adhesion and invasion, as well as the production of O-antigen and the ability to utilize iron.

**Key words:** *heterogeneity, Burkholderia cepacia complex, cystic fibrosis, adaptation, O-antigen.*

Муковисцидоз (МВ) является наиболее распространенным наследственным заболеванием, обусловленным мутацией гена, который расположен на длинном плече седьмой хромосомы, и передающимся по аутосомно-рецессивному пути при наследовании двух мутантных аллелей. В результате мутации гена происходит нарушение синтеза, структуры и функции белка трансмембранного регулятора проводимости, поэтому хлорные каналы становятся патологически непроницаемыми для ионов хлора при гиперабсорбции натрия и одновременном поступлении в клетку воды, что вызывает дегидратацию апикальной поверхности секреторного эпителия и увеличение вязкости слизи. Заболевание является мультисистемным, поражающим преимущественно дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт, печень, поджелудочную железу, а также слюнные, потовые железы, репродуктивную систему. При этом патология дыхательных путей является основной причиной осложнений и летальности. Генетический дефект, лежащий в основе патогенеза МВ, как известно, приводит к повышению вязкости респираторного секрета, что создает комфортные условия для роста и размножения бактериальной популяции [1, 2, 4, 5].

В структуре основных бактериальных патогенов при МВ можно выделить *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans*. Однако наиболее «проблемными» возбудителями в настоящее время считаются бактерии *Burkholderia cepacia complex* [1, 2, 3]. Изначально выделенные В. Буркхольдером как фитопатогены, уже через год они были описаны как возбудители инфекций человека, а спустя несколько лет выделены и от пациентов с МВ. Сегодня бактерии группы *Burkholderia cepacia complex* являются одними из самых прогностически неблагоприятных патогенов при МВ, способных к формированию хронической инфекции, которая приводит в 20 % случаев к развитию «сераси́а»-синдрома [1, 4].

Виды *Burkholderia cepacia complex* характеризуются высокой пластичностью генома, что дает им большое преимущество в адаптации в стрессовой среде легких [9, 13, 15]. Широко распространенное положительное селективное давление в геноме *Burkholderia cepacia complex* приводит к появлению множества фенотипических клональных вариантов, которые демонстрируют различные паттерны антибиотикорезистентности и другие различия [8, 12, 22]. Понимание основных механизмов, используемых бактериями *Burkholderia cepacia complex* для адаптации к среде дыхательных путей, имеет решающее значение для борьбы с хронической инфекцией и оптимизации терапии. Изучение механизмов и динамики эволюции микробов в среде хозяина и ее взаимосвязи с патогенностью и вирулентностью в настоящее время являются предметом первостепенной важности в науках о здоровье.

Создание в легких популяции буркхольдерий с высокой плотностью способствует накоплению в ней мутаций и участию мутантных клонов в естественном отборе. Известно, что микробная популяция, особенно при культивировании *in vivo*, не может оставаться гомогенной по своим свойствам, даже если изначально вся популяция являлась клональным потомком одной клетки. После определенного числа делений в каждой бактериальной популяции появляются генетически гетерогенные особи. Это происходит в результате обмена генетической информацией как в рамках указанной популяции, так и с другими микроорганизмами, присутствующими в легких при МВ. Обмен информацией при этом происходит за счет явлений трансформации, трансдукции, конъюгации, а также при участии мобильных генетических элементов, в частности R-плазмид. Показано, что данные образования способны не только приводить к распространению лекарственной устойчивости, но и увеличивать сроки выживания патогенов в окружающей среде, что является дополнительным фактором, повышающим вероятность инфицирования в условиях стационара и в быту.

В то же время при хронической легочной инфекции условно-патогенные микроорганизмы в дыхательных путях при МВ развиваются в ответ на стресс-селективное давление, оказываемое средой хозяина, в результате действия факторов иммунной системы, антимикробной терапии, снижения доступности питательных веществ и ограничения кислорода. Это приводит к появлению фенотипических вариантов основной клональной популяции, которые проявляют различные паттерны антимикробной восприимчивости, например, размер образованных биопленок и другие фенотипические различия [9].

Гетерогенность популяции для бактерий является важным фактором для сохранения вида. Она повышает надежность существования вида, особенно в условиях вынужденного противостояния неблагоприятным средовым факторам, одним из которых, при хронической инфекции, ассоциированной с *Burkholderia cepacia* complex, является непрерывная антибактериальная терапия. Появление в составе многомиллионной бактериальной популяции буркхольдерий хотя бы одной особи, устойчивой к применяемому в отношении нее антибактериальному препарату, обеспечивает под его влиянием отбор только резистентных особей и формирование популяции с фенотипом лекарственной устойчивости. По этой причине применение антибактериальных препаратов без изучения и учета клональной структуры популяции может быть объяснено не только отсутствием клинического эффекта от терапии, но и увеличением количества резистентных особей в результате естественного отбора.

Имеющаяся у популяции бактерий изначальная минимальная гетерогенность усиливается и нарастает по мере воздействия на нее неблагоприятных факторов. Возрастает вариабельность клеток по размеру, антибиотикорезистентности, гемолитической активности и другим свойствам.

При этом популяция буркхольдерий, выделенных из мокроты пациентов с МВ, может быть морфологически как гомогенной, так и гетерогенной. Получение при культивировании морфологически однородной культуры не исключает вероятности их генетической неоднородности, в том числе и различий по антибиотикорезистентности. По этой причине определение антибиотикорезистентности только одной колонии может не давать или даже искажать данные об устойчивости популяции в целом. Действие на бактериальную популяцию любых факторов, лимитирующих или снижающих ее численность, а особенно прекращение их воздействия, может приводить к росту численности популяции измененного штамма.

Под действием факторов иммунной системы и антибактериальной терапии в гетерогенной популяции происходят наиболее существенные сдвиги, заключающиеся в селекции клонов с определенным набором биологических признаков. По мере роста и развития часть клонов – определенный фенотип – может исчезать или заменяться другим клональным потомком. Можно предположить, что при МВ исход инфекции, ассоциированной с *Burkholderia cepacia* complex, в том числе и переход в «сераси́а»-синдром, определяется и степенью гетерогенности штамма, колонизирующего дыхательные пути пациента.

Первым случаем описания гетерогенности популяции буркхольдерий при МВ следует считать публикацию исследователей из Португальского центра МВ, где авторы приводят описание двух пар малых и «нормальных» морфотипов данных бактерий, выделенных из мокроты пациентов с МВ. При этом ученые продемонстрировали, что малые колониальные варианты показали себя более устойчивыми к антибактериальным препаратам и ультрафиолетовому облучению. Первое обстоятельство может приводить к неэффективности лечения при использовании стандартных схем терапии, а второе – повышать сроки выживания возбудителей на объектах окружающей среды, тем самым увеличивая вероятность распространения указанного морфотипа среди пациентов. Кроме того, малые колониальные варианты оказались более активными пленкообразователями по сравнению с колониями стандартного размера, а также более вирулентными [8, 9].

Было выяснено, что мутация в гене *mavAsRNA* у буркхольдерий приводит к формированию морфотипа, устойчивого к имипенему, цефтазидиму, тетрациклину и ко-тримоксазолу, тем самым повышая шансы популяции на выживание [8, 9]. Более резистентные клоны были получены после обострения и более агрессивной терапии. Таким образом, стресс, полученный бактериальной популяцией вследствие действия антибактериальной терапии, приводит к появлению устойчивой популяции [9]. Установлено, что низкое содержание кислорода в легочной ткани при МВ также является важным фактором формирования антибиотикорезистентности [9, 17, 33].

Адаптивным ответом на рост в условиях гипоксии является снижение степени насыщения клеточных мембран жирными кислотами. У штаммов в процессе многолетней колонизации в легких снижается процент насыщения клеточной стенки насыщенными жирными кислотами и повышается содержание ненасыщенных жирных кислот, что является результатом адаптации бактерий к селективному давлению в условиях окислительного стресса и гипоксии [8].

К фенотипическим признакам, связанным с персистенностью и патогенностью бактерий, относятся, помимо различий в антибиотикорезистентности, эффективность роста при ограничении доступности железа, а также продукция экзополисахаридов.

Свойства исходного изолята и полученного спустя несколько лет после инфицирования отличались. Сравнение штаммов, выделенных в начале инфицирования и спустя 3 года, показало, что у последних имеется более выраженная устойчивость к антибактериальным препаратам, активация

белков и генов, связанных с транспортом железа, более высокая способность к извлечению железа из среды с ограниченным его содержанием. Более высокая способность к поглощению железа является адаптивной чертой, которая способствует повышению устойчивости бактериальной популяции в легочной ткани [9, 37]. В то же время штаммы, выделенные в начале инфицирования, менее приспособлены к росту в условиях ограничения железа.

Изоляты, полученные в последние месяцы жизни пациентов, обнаруживают повышенное содержание белков, поглощающих железо и способных более эффективно захватывать железо из окружающей среды. Четыре белка, участвующих в поглощении железа, более распространены в поздних изолятах. Три из них также сверхэкспрессируются в позднем изоляте по сравнению с ранним. Это предполагаемый белок, взаимодействующий с сидерофором, предполагаемый белок рецептора пиохелина FptA и TonB-зависимый рецептор [25]. OrbC, предполагаемо связанный с транспортом железа АТФ-связывающий белок, экспрессия гена которого повышена за счет OrbS в условиях депривации железа, был сверхэкспрессирован только в последнем изоляте. Значительный уровень сидерофоров секретируется изолятами в течение 2 часов после воздействия обедненной железом среды, демонстрируя способность этого вида быстро приспосабливаться к низкой концентрации железа [8].

К числу важных фенотипических модификаций относится изменение структуры липополисахарида на уровне присутствия O-антигена, влияющее на адгезию, колонизацию и способность уклоняться от действия факторов иммунной системы. Показано, что *Burkholderia cenocepacia* и *Burkholderia multivorans* способны терять O-антиген при хронической инфекции. В то же время *Burkholderia contaminans* и *Burkholderia cepacia* сохраняют свой O-антиген даже по прошествии 10–15 лет с момента инфицирования [8, 9, 11]. Во время хронической инфекции могут происходить изменения в молекуле липополисахарида буркхольдерий, являющегося одним из главных компонентов клеточной стенки, основным фактором вирулентности и способности к адгезии, ускользания от иммунной защиты и адаптации [14, 26, 31]. Структура липополисахарида состоит из трех компонентов: высокоспецифичного липида А, известного как эндотоксин, ковалентно связанного с олигосахаридом центрального ядра, и O-антигена, состоящего из повторяющихся полисахаридных единиц [36]. Большая часть гетерогенности в молекулах липополисахарида обнаруживается в полисахаридных и липидных фрагментах O-антигена [14, 26, 31]. O-антиген важен для подвижности некоторых бактерий, защиты от окислительного стресса и уклонения от иммунной системы хозяина [6, 7, 21, 29, 32, 35]. Считается, что липополисахарид является иммунодоминантной молекулой, которая может модулировать взаимодействие хозяина с патогеном, и предполагается, что он находится под селективным давлением у грамотрицательных бактерий [19, 26]. Исследования изолятов *Pseudomonas aeruginosa* при инфекции у пациентов с МВ выявили переход от гладкого – в начале инфицирования – к грубому липополисахариду с короткой или отсутствующей боковой цепью O-антигена на поздней стадии инфекции, что делает бактерии не типизируемыми [19, 26, 38]. В отношении же штаммов *Burkholderia cepacia* complex описано изменение присутствия или модификация O-антигена во время персистирующей инфекции в легких при МВ, что может повлиять на патогенность *Burkholderia cepacia* complex [16, 22, 26, 34]. Показано, что мутации в гене *manC* нарушают синтез O-антигена у поздних изолятов [32]. Так, при анализе 11 изолятов *Burkholderia cenocepacia* complex, выделенных от пациента с МВ в начале инфицирования и 3,5 года спустя, выявлено, что O-антиген присутствовал только в первом изоляте [16].

В то же время показано, что штаммы *Burkholderia dolosa* очень быстро теряют O-антиген [24]. Этим можно объяснить высокий уровень ранней летальности при инфицировании данным геномным комплексом.

Наличие O-антигена важно для уклонения от иммунного ответа, он индуцирует выработку антител, которые могут активировать систему комплемента по классическому или альтернативному пути. Измененный O-антиген способен мимикрировать под антигены хозяина, тем самым облегчая инвазию. Отмечается, что более низкое его содержание приводит к формированию морфотипа R-колоний. Дефицит O-антигена способствует усилению адгезии к эпителию бронхов [9]. Большинство изолятов, полученных в начале колонизации при культивировании на питательных средах, давало рост в виде S-колоний. Со временем часть популяции приобретала склонность к росту в виде R-колоний, и все поздние изоляты, выделенные у пациентов во время «серасия»-синдрома или незадолго до него, росли в виде R-колоний. Возможно, это обстоятельство могло бы использоваться как предиктор скорого снижения легочной функции. Потеря O-антигена способствует внутриклеточному паразитированию буркхольдерий, тем самым теряется способность бактерий к росту на питательных средах, поэтому данная ситуация может быть клинически неверно расценена как эрадикация. Отсутствие O-антигена способствует повышению выживаемости *Burkholderia cepacia* complex в эукариотических клетках человека, эпителиальных клетках и макрофагах, а также амебах [21, 26, 32]. Потеря

O-антигена для буркхольдерий является важным фактором сохранения вида посредством внутриклеточной выживаемости.

Белки, ответственные за синтез липополисахарида, а именно – фосфоманномутаза ManB и NAD-зависимой эпимеразы, имеют более низкое содержание в поздних изолятах. Фосфоманномутаза ManB участвует в синтезе липида A, а NAD-зависимая эпимераза – в синтезе олигосахарида ядра и O-антигена, которые являются компонентами липополисахарида. Обе формы фактора сборки белка YaeT, которые участвуют в экструзии белка на наружную мембрану, поддерживая гомеостатическое отношение липополисахарида к белку, имеют более высокое содержание в поздних изолятах [27, 30].

Помимо этого, выявлена повышенная регуляция многих генов, связанных с синтезом и трансляцией белков в более позднем изоляте, что может способствовать росту устойчивости к отдельным классам антибактериальных препаратов [8, 9]. Изоляты, извлеченные из мокроты одного и того же пациента в разные сроки инфекции, имели разные аллельные профили [9]. Генетическая адаптация буркхольдерий в легочной ткани при MB находит свое подтверждение при сравнении протеомов и транскриптомов клональных вариантов [9].

Проведенные исследования эпителиальных взаимодействий клональных изолятов демонстрируют, что штаммы, выделенные во время последней стадии заболевания, обладают значительно большей способностью к эпителиальной инвазии и нарушению целостности эпителиального монослоя по сравнению со штаммами, полученными в начале инфицирования. При этом исходные изоляты снижали трансэпителиальную резистентность через 8 часов, а поздние – через 4 часа. Кроме того, в поздних изолятах зарегистрировано более высокое содержание белков, участвующих в синтезе пурина и пиримидина, а также белков, участвующих в трансляции. В то же время в ранних изолятах был больше представлен белок аденилосукцинатсинтетаза, который катализирует первую стадию превращения инозината в аденозинмонофосфат. Также показано более высокое содержание белков в поздних изолятах, в том числе белка-шаперона DnaK, белка теплового шока, и триггерного фактора Tg. Белок DnaK был описан у *Brucella suis* как фактор, играющий роль в репарации белка, защищающего бактерии от окружающей среды в фагосоме макрофага [20].

Кроме того, в течение колонизации большинство штаммов утрачивает свою подвижность, что также является адаптивной реакцией бактериальной популяции [8].

Таким образом, в процессе хронической колонизации легких бактерии *Burkholderia cepacia complex* сталкиваются со стрессорными и измененными условиями окружающей среды как следствием действия со стороны иммунной системы, воспалительных реакций, антибактериальных препаратов, активных форм кислорода, высокой осмолярности, низкого значения pH, роста биопленки и присоединения других микроорганизмов [10, 18]. Исходная популяция во время длительной инфекции накапливает генетические изменения, приводящие к генотипической и фенотипической диверсификации, образуя гетерогенное бактериальное сообщество, которое очень сложно ликвидировать терапевтически [22, 23, 25, 28, 34].

Описанные динамические сдвиги, являющиеся следствием бактериальной адаптации, следует учитывать врачам-бактериологам при микробиологической диагностике, осуществляемой в виде учета гетерогенности культуры и морфотипа колоний, а также врачам-клиницистам при корректировке терапии и прогнозировании рисков возможных осложнений.

### Список литературы

1. Афанасьева, М. В. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленного микроорганизмами *Burkholderia cepacia complex* / М. В. Афанасьева, Е. Л. Амелина, А. В. Черняк, И. Н. Бутюгина, О. Ю. Грачева, И. А. Шагинян, С. В. Поликарпова, М. Ю. Чернуха, Л. Р. Аветисян, Е. И. Кондратьева, А. В. Аверьянов, С. А. Красовский // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 60–64.
2. Воронина, О. Л. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации / О. Л. Воронина, М. Ю. Чернуха, И. А. Шагинян, М. С. Кунда, Л. Р. Аветисян, А. А. Орлова, В. Г. Лунин, Л. В. Авакян, Н. И. Капранов, Е. Л. Амелина, А. Г. Чучалин, А. Л. Гинцбург / Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – № 2. – С. 22–30.
3. Красовский, С. А. Динамика показателей национального регистра больных муковисцидозом за 2011-2017 года / С. А. Красовский, Е. Л. Амелина, Н. Ю. Каширская, А. Ю. Воронкова, О. Г. Зоненко // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2. – С. 14–18.

4. Красовский, С. А. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами *B. cenocepacia* complex как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом / С. А. Красовский, М. В. Афанасьева, Е. Л. Амелина, А. В. Черняк, И. А. Шагинян, С. В. Поликарпова, Л. Р. Аветисян, М. Ю. Чернуха, О. Г. Зоненко, И. Н. Бутюгина // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2. – С. 89–94.
5. Сергиенко, Д. Ф. Особенности клинического течения и механизмы иммунной регуляции у детей с муковисцидозом / Д. Ф. Сергиенко, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов. – Астрахань. : АГМА, 2010. – 138 с.
6. Berry, M. C. Effect of a *waaL* mutation on lipopolysaccharide composition, oxidative stress survival, and virulence in *Erwinia amylovora* / M. C. Berry, G. C. McGhee, Y. Zhao, G. W. Sundin // FEMS Microbiol. Lett. – 2009. – Vol. 291, № 1. – P. 80–87.
7. Bowden, S. D. Surface swarming motility by *Pectobacterium atrosepticum* is a latent phenotype that requires O antigen and is regulated by quorum sensing / S. D. Bowden, N. Hale, J. C. S. Chung, J. T. Hodgkinson, D. R. Spring, M. Welch // Microbiology. – 2013. – Vol. 159. – P. 2375–2385.
8. Coutinho, C. P. *Burkholderia cenocepacia* phenotypic clonal variation during a 3.5-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient / C. P. Coutinho, C. C. De Carvalho, A. Madeira, A. Pinto-De-Oliveira, I. Sá-Correia // Infect. Immun. – 2011. – Vol. 79, № 7. – P. 2950–2960.
9. Coutinho, C. P. Long-term colonization of the cystic fibrosis lung by *Burkholderia cepacia* complex bacteria: epidemiology, clonal variation, and genome-wide expression alterations / C. P. Coutinho, S. C. dos Santos, A. Madeira, N. P. Mira, A. S. Moreira, I. Sá-Correia // Front Cell Infect. Microbiol. – 2011. – Vol. 1. – P. 1–11.
10. Cullen, L. Bacterial adaptation during chronic respiratory infections / L. Cullen, S. McClean // Pathogens. – 2015. – Vol. 4, № 1. – P. 66–89.
11. Cunha, M. V. Molecular analysis of *Burkholderia cepacia* complex isolates from a Portuguese cystic fibrosis center: a 7-year study / M. V. Cunha, J. H. Leitão, E. Mahenthiralingam, P. Vandamme, L. Lito, C. Barreto, M. J. Salgado, I. Sá-Correia // J. Clin. Microbiol. – 2003. – Vol. 41, № 9. – P. 4113–4120.
12. Cunha, M. V. Studies on the involvement of the exopolysaccharide produced by cystic fibrosis-associated isolates of the *Burkholderia cepacia* complex in biofilm formation and in persistence of respiratory infections / M. V. Cunha, S. A. Sousa, J. H. Leitão, L. M. Moreira, P. A. Videira, I. Sá-Correia // J. Clin. Microbiol. – 2004. – Vol. 42, № 7. – P. 3052–3058.
13. Döring, G. Differential adaptation of microbial pathogens to airways of patients with cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease / G. Döring, I. G. Parameswaran, T. F. Murphy // FEMS Microbiol. Rev. – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 124–146.
14. Faure, E. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic lung infections: how to adapt within the host? / E. Faure, K. Kwong, D. Nguyen // Front. Immunol. – 2018. – Vol. 9. – P. 2416.
15. Harrison, F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung / F. Harrison // Microbiology. – 2007. – Vol. 153. – P. 917–923.
16. Hassan, A. A. Structure of O-antigen and hybrid biosynthetic locus in *Burkholderia cenocepacia* clonal variants recovered from a cystic fibrosis patient / A. A. Hassan, R. F. Maldonado, S. C. dos Santos, F. Di Lorenzo, A. Silipo, C. P. Coutinho // Front. Microbiol. – 2017. – Vol. 8. – P. 1027.
17. Hoboth, C. Dynamics of adaptive microevolution of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* during chronic pulmonary infection in patients with cystic fibrosis / C. Hoboth, R. Hoffmann, A. Eichner, C. Henke, S. Schmoltdt, A. Imhof, J. Heesemann, M. Hogardt // J. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 200, № 1. – P. 118–130.
18. Hogardt, M. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during persistence in the cystic fibrosis lung / M. Hogardt, J. Heesemann // Int. J. Med. Microbiol. – 2010. – Vol. 300, № 8 – P. 557–562.
19. King, J. D. Review: Lipopolysaccharide biosynthesis in *Pseudomonas aeruginosa* / J. King, D. Kocincova, E. L. Westman, J. S. Lam // Innate Immunity – 2009. – Vol. 15, № 5. – P. 261–312.
20. Köhler, S. Induction of *dnaK* through its native heat shock promoter is necessary for intramacrophagic replication of *Brucella suis* / S. Köhler, E. Ekaza, J. Y. Paquet, K. Walravens, J. Teyssier, J. Godfroid, J. P. Liatard // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70, № 3. – P. 1631–1634.
21. Kotrange, S. *Burkholderia cenocepacia* O polysaccharide chain contributes to caspase-1-dependent IL-1 $\beta$  production in macrophages / S. Kotrange, B. Kopp, A. Akhter, D. Abdelaziz, A. Abu Khweek, K. Caution, B. Abdulrahman, M. D. Wewers, K. McCoy, C. Marsh, S. A. Loutet, X. Ortega, M. A. Valvano, A. O. Amer // J. Leukoc. Biol. – 2011. – Vol. 89, № 3. – P. 481–488.
22. Lieberman, T. D. Parallel bacterial evolution within multiple patients identifies candidate pathogenicity genes / T. D. Lieberman, J. B. Michel, M. Aingaran, G. Potter-Bynoe, D. Roux, M. R. Davis Jr., D. Skurnik, N. Leiby, J. J. LiPuma, J. B. Goldberg, A. J. McAdam, G. P. Priebe, R. Kishony // Nat. Genetics. – 2011. – Vol. 43, № 12. – P. 1275–1280.
23. Lieberman, T. D. Genetic variation of a bacterial pathogen within individuals with cystic fibrosis provides a record of selective pressures / T. D. Lieberman, K. B. Flett, I. Yelin, T. R. Martin, A. J. McAdam, G. P. Priebe, R. Kishony // Nat. Genetics. – 2014. – Vol. 46, № 1. – P. 82–87.
24. Lorenzo, F. D. Chemistry and biology of the potent endotoxin from a *Burkholderia dolosa* clinical isolate from a cystic fibrosis patient / F. D. Lorenzo, L. Sturiale, A. Palmigiano, L. Lembo-Fazio, I. Paciello, C. P. Coutinho, I. Sá-Correia, M. Bernardini, R. Lanzetta, D. Garozzo, A. Silipo, A. Molinaro // Chem. Biochem. – 2013. – Vol. 14, № 9. – P. 1105–1115.

25. Madeira, A. Quantitative proteomics (2-D DIGE) reveals molecular strategies employed by *Burkholderia cenocepacia* to adapt to the airways of cystic fibrosis patients under antimicrobial therapy / A. Madeira, P. M. Santos, C. P. Coutinho, A. Pinto-de-Oliveira, I. Sá-Correia // *Proteomics*. – 2011. – Vol. 11, № 7. – P. 1313–1328.
26. Maldonado, R. F. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection / R. F. Maldonado, I. Sá-Correia, M. A. Valvano // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2016. – Vol. 40, № 4. – P. 480–493.
27. Malinverni, J. C. YfiO stabilizes the YaeT complex and is essential for outer membrane protein assembly in *Escherichia coli* / J. C. Malinverni, J. Werner, S. Kim, J. G. Sklar, D. Kahne, R. Misra, T. J. Silhavy // *Mol. Microbiol.* – 2006. – Vol. 61, № 1. – P. 151–164.
28. Moreira, A. S. *Burkholderia dolosa* phenotypic variation during the decline in lung function of a cystic fibrosis patient during 5.5 years of chronic colonization / A. S. Moreira, C. P. Coutinho, P. Azevedo, L. Lito, J. Melo-Cristino, I. Sá-Correia // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, Pt 4. – P. 594–601.
29. Murray, G. L. Regulation of *Salmonella typhimurium* lipopolysaccharide O antigen chain length is required for virulence; identification of FepE as a second Wzz / G. L. Murray, S. R. Attridge, R. Morona // *Mol. Microbiol.* – 2003. – Vol. 47, № 5. – P. 1395–1406.
30. Nikaïdo, H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited / H. Nikaïdo // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2003. – Vol. 67, № 4. – P. 593–656.
31. Pier, G. B. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity / G. B. Pier // *Int. J. Med. Microbiol.* – 2007. – Vol. 297, № 5. – P. 277–295.
32. Saldias, M. S. *Burkholderia cenocepacia* O antigen lipopolysaccharide prevents phagocytosis by macrophages and adhesion to epithelial cells / M. S. Saldias, X. Ortega, M. A. Valvano // *J. Med. Microbiol.* – 2009. – Vol. 58, Pt. 12. – P. 1542–1548.
33. Schobert, M. Contribution of oxygen-limiting conditions to persistent infection of *Pseudomonas aeruginosa* / M. Schobert, P. Tielen // *Future Microbiol.* – 2010. – Vol. 5, № 4. – P. 603–621.
34. Silva, I. N. Mucoïd morphotype variation of *Burkholderia multivorans* during chronic cystic fibrosis lung infection is correlated with changes in metabolism, motility, biofilm formation and virulence / I. N. Silva, A. S. Ferreira, J. D. Becker, J. E. Zlosnik, D. P. Speert, J. He, D. Mil-Homens, L. M. Moreira // *Microbiology*. – 2011. – Vol. 157, Pt. 11. – P. 3124–3137.
35. Toguchi, A. Genetics of swarming motility in *Salmonella enterica* serovar typhimurium: critical role for lipopolysaccharide / A. Toguchi, M. Siano, M. Burkart, R. M. Harshey // *J. Bacteriol.* – 2000. – Vol. 182, № 22. – P. 6308–6321.
36. Vinion-Dubiel, A. D. Lipopolysaccharide of *Burkholderia cepacia* complex / A. D. Vinion-Dubiel, J. B. Goldberg // *J. Endotoxin Res.* – 2003. – Vol. 9, № 4. – P. 201–213.
37. Weaver, V. B. *Burkholderia* spp. alter *Pseudomonas aeruginosa* physiology through iron sequestration // V. B. Weaver, R. Kolter // *J. Bacteriol.* – 2004. – Vol. 186, № 8. – P. 2376–2384.
38. Winstanley, C. *Pseudomonas aeruginosa* evolutionary adaptation and diversification in cystic fibrosis chronic lung infections / C. Winstanley, S. O'Brien, M. A. Brockhurst // *Trends Microbiol.* – 2016. – Vol. 24, № 5 – P. 327–337.

### References

1. Afanas'eva M. V., Amelina E. L., Chernyak A. V., Butyugina I. N., Gracheva O. Yu., Shaginyan I. A., Polikarpova S. V., Chernukha M. Yu., Avetisyan L. R., Kondrat'eva E. I., Aver'yanov A. V., Krasovskiy S. A. Vyzhivaemost' vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom s khronicheskoy infektsiyey respiratornogo trakta, obuslovlennogo mikroorganizmami *Burkholderia cepacia* complex [Survival of adult cystic fibrosis patients with chronic respiratory tract infection caused by *Burkholderia cepacia* complex microorganisms]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. [Practical pulmonology], 2018, no. 1, pp. 60–64.
2. Voronina O. L., Chernukha M. Yu., Shaginyan I. A., Kunda M. S., Avetisyan L. R., Orlova A. A., Lunin V. G., Avakyan L. V., Kapranov N. I., Amelina E. L., Chuchalin A. G., Gintsburg A. L. Kharakteristika genotipov shtammov *Burkholderia cepacia* complex, vydelennykh ot bol'nykh v statsionarakh Rossiyskoy Federatsii [Characteristics of genotypes of *Burkholderia cepacia* complex strains isolated from patients in hospitals of the Russian Federation]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular genetics, Microbiology and Virology.], 2013, no. 2, pp. 22–30.
3. Krasovskiy S. A., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Voronkova A. Yu., Zonenko O. G. Dinamika pokazateley natsional'nogo registra bol'nykh mukovistsidozom za 2011–2017 goda [Dynamics of indicators of the national register of patients with cystic fibrosis for 2011–2017]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review], 2019, no. 2, pp. 14–18.
4. Krasovskiy S. A., Afanas'eva M. V., Amelina E. L., Chernyak A. V., Shaginyan I. A., Polikarpova S. V., Avetisyan L. R., Chernukha M. Yu., Zonenko O. G., Butyugina I. N. Infitsirovanie respiratornogo trakta mikroorganizmami *B. cepacia* complex kak neblagopriyatnyy prognosticheskiy faktor u bol'nykh mukovistsidozom [Infection of the respiratory tract by *B. cepacia* complex microorganisms as an unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. [Siberian Medical Review], 2019, no. 2, pp. 89–94.

5. Sergienko D. F., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M. Osobnosti klinicheskogo techeniya i mekhanizmy immunoy regulyatsii u detey s mukovistsidozom [Features of the clinical course and mechanisms of immune regulation in children with mucoviscidosis]. Astrakhan', Astrakhan State Medical Academy, 2010, 138 p.
6. Berry M. C., McGhee G. C., Zhao Y., Sundin G. W. Effect of a waaL mutation on lipopolysaccharide composition, oxidative stress survival, and virulence in *Erwinia amylovora*. FEMS Microbiol. Lett., 2009, vol. 291, no. 1, pp. 80–87.
7. Bowden S. D., Hale N., Chung J. C. S., Hodgkinson J. T., Spring D. R., Welch M. Surface swarming motility by *Pectobacterium atrosepticum* is a latent phenotype that requires O antigen and is regulated by quorum sensing. Microbiology, 2013, vol. 159, pp. 2375–2385.
8. Coutinho C. P., De Carvalho C. C., Madeira A., Pinto-De-Oliveira A., Sá-Correia I. Burkholderia cenocepacia phenotypic clonal variation during a 3.5-year colonization in the lungs of a cystic fibrosis patient. Infect. Immun., 2011, vol. 79, no. 7, pp. 2950–2960.
9. Coutinho C. P., dos Santos S. C., Madeira A., Mira N. P., Moreira A. S., Sá-Correia I. Long-term colonization of the cystic fibrosis lung by Burkholderia cepacia complex bacteria: epidemiology, clonal variation, and genome-wide expression alterations. Front Cell Infect. Microbiol., 2011, vol. 1, pp. 1–11.
10. Cullen L., McClean S. Bacterial adaptation during chronic respiratory infections. Pathogens, 2015, vol. 4, no. 1, pp. 66–89.
11. Cunha M. V., Leitão J. H., Mahenthalingam E., Vandamme P., Lito L., Barreto C., Salgado M. J., Sá-Correia I. Molecular analysis of Burkholderia cepacia complex isolates from a Portuguese cystic fibrosis center: a 7-year study. J. Clin. Microbiol., 2003, vol. 41, no. 9, pp. 4113–4120.
12. Cunha M. V., Sousa S. A., Leitão J. H., Moreira L. M., Videira P. A., Sá-Correia I. Studies on the involvement of the exopolysaccharide produced by cystic fibrosis-associated isolates of the Burkholderia cepacia complex in biofilm formation and in persistence of respiratory infections. J. Clin. Microbiol., 2004, vol. 42, no. 7, pp. 3052–3058.
13. Döring G., Parameswaran I. G., Murphy T. F. Differential adaptation of microbial pathogens to airways of patients with cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. FEMS Microbiol. Rev., 2011, vol. 35, no. 1, pp. 124–146.
14. Faure E., Kwong K., Nguyen D. Pseudomonas aeruginosa in chronic lung infections: how to adapt within the host? Front. Immunol., 2018, vol. 9, p. 2416.
15. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. Microbiology, 2007, vol. 153, pp. 917–923.
16. Hassan A. A., Maldonado R. F., dos Santos S. C., Di Lorenzo F., Silipo A., Coutinho C. P., Cooper V. S., Molinaro A., Valvano M. A., Sá-Correia I. Structure of O-antigen and hybrid biosynthetic locus in Burkholderia cenocepacia clonal variants recovered from a cystic fibrosis patient. Front. Microbiol., 2017, vol. 8, p. 1027.
17. Hoboth C., Hoffmann R., Eichner A., Henke C., Schmoltdt S., Imhof A., Heesemann J., Hogardt M. Dynamics of adaptive microevolution of hypermutable Pseudomonas aeruginosa during chronic pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. J. Infect. Dis., 2009, vol. 200, no. 1, pp. 118–130.
18. Hogardt M., Heesemann J. Adaptation of Pseudomonas aeruginosa during persistence in the cystic fibrosis lung. Int. J. Med. Microbiol., 2010, vol. 300, no. 8, pp. 557–562.
19. King J. D., Kocincova D., Westman E. L., Lam J. S. Review: Lipopolysaccharide biosynthesis in Pseudomonas aeruginosa. Innate Immunity, 2009, vol. 15, no. 5, pp. 261–312.
20. Köhler S., Ekaza E., Paquet J. Y., Walravens K., Teyssier J., Godfroid J., Liautard J. P. Induction of dnaK through its native heat shock promoter is necessary for intramacrophagic replication of Brucella suis. Infect Immun., 2002, vol. 70, no. 3, pp. 1631–1634.
21. Kotrange S., Kopp B., Akhter A., Abdelaziz D., Abu Khweek A., Caution K., Abdulrahman B., Wewers M. D., McCoy K., Marsh C., Loutet S. A., Ortega X., Valvano M. A., Amer A. O. Burkholderia cenocepacia O polysaccharide chain contributes to caspase-1-dependent IL-1beta production in macrophages. J. Leukoc. Biol., 2011, vol. 89, no. 3, pp. 481–488.
22. Lieberman T. D., Michel J. B., Aingaran M., Potter-Bynoe G., Roux D., Davis M. R. Jr., Skurnik D., Leiby N., LiPuma J. J., Goldberg J. B., McAdam A. J., Priebe G. P., Kishony R. Parallel bacterial evolution within multiple patients identifies candidate pathogenicity genes. Nat. Genetics, 2011, vol. 43, no. 12, pp. 1275–1280.
23. Lieberman T. D., Flett K. B., Yelin I., Martin T. R., McAdam A. J., Priebe G. P., Kishony R. Genetic variation of a bacterial pathogen within individuals with cystic fibrosis provides a record of selective pressures. Nat. Genetics, 2014, vol. 46, no. 1, pp. 82–87.
24. Lorenzo F. D., Sturiale L., Palmigiano A., Lembo-Fazio L., Paciello I., Coutinho C. P., Sá-Correia I., Bernardini M., Lanzetta R., Garozzo D., Silipo A., Molinaro A. Chemistry and biology of the potent endotoxin from a Burkholderia dolosa clinical isolate from a cystic fibrosis patient. Chem. Biochem., 2013, vol. 14, no. 9, pp. 1105–1115.
25. Madeira A., Santos P. M., Coutinho C. P., Pinto-de-Oliveira A., Sá-Correia I. Quantitative proteomics (2-D DIGE) reveals molecular strategies employed by Burkholderia cenocepacia to adapt to the airways of cystic fibrosis patients under antimicrobial therapy. Proteomics, 2011, vol. 11, no. 7, pp. 1313–1328.
26. Maldonado R. F., Sá-Correia I., Valvano M. A. Lipopolysaccharide modification in Gram-negative bacteria during chronic infection. FEMS Microbiol. Rev., 2016, vol. 40, no. 4, pp. 480–493.

27. Malinverni J. C., Werner J., Kim S., Sklar J. G., Kahne D., Misra R., Silhavy T. J. YfiO stabilizes the YaeT complex and is essential for outer membrane protein assembly in Escherichia coli. Mol. Microbiol., 2006, vol. 61, no. 1, pp. 151–164.
28. Moreira A. S., Coutinho C. P., Azevedo P., Lito L., Melo-Cristino J., Sá-Correia I. Burkholderia dolosa phenotypic variation during the decline in lung function of a cystic fibrosis patient during 5.5 years of chronic colonization. J. Med. Microbiol., 2014, vol. 63, pt. 4, pp. 594–601.
29. Murray G. L., Attridge S. R., Morona R. Regulation of Salmonella typhimurium lipopolysaccharide O antigen chain length is required for virulence; identification of FepE as a second Wzz. Mol. Microbiol., 2003, vol. 47, № 5, pp. 1395–1406.
30. Nikaido H. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. Microbiol. Mol. Biol. Rev., 2003, vol. 67, no. 4, pp. 593–656.
31. Pier G. B. Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. Int. J. Med. Microbiol., 2007, vol. 297, no. 5, pp. 277–295.
32. Saldias M. S., Ortega X., Valvano M. A. Burkholderia cenocepacia O antigen lipopolysaccharide prevents phagocytosis by macrophages and adhesion to epithelial cells. J. Med. Microbiol., 2009, vol. 58, pt. 12, pp. 1542–1548.
33. Schobert M., Tielen P. Contribution of oxygen-limiting conditions to persistent infection of Pseudomonas aeruginosa. Future Microbiol., 2010, vol. 5, no. 4, pp. 603–621.
34. Silva I. N., Ferreira A. S., Becker J. D., Zlosnik J. E., Speert D. P., He J., Mil-Homens D., Moreira L. M. Mucoid morphotype variation of Burkholderia multivorans during chronic cystic fibrosis lung infection is correlated with changes in metabolism, motility, biofilm formation and virulence. Microbiology, 2011, vol. 157, pt. 11, pp. 3124–3137.
35. Toguchi A., Siano M., Burkart M., Harshey R. M. Genetics of swarming motility in Salmonella enterica serovar typhimurium: critical role for lipopolysaccharide. J. Bacteriol., 2000, vol. 182, no. 22, pp. 6308–6321.
36. Vinion-Dubiel A. D., Goldberg J. B. Lipopolysaccharide of Burkholderia cepacia complex. J. Endotoxin Res., 2003, vol. 9, no. 4, pp. 201–213.
37. Weaver V. B., Kolter R. Burkholderia spp. Alter Pseudomonas aeruginosa physiology through iron sequestration. J. Bacteriol., 2004, vol. 186, no. 8, pp. 2376–2384.
38. Winstanley C., O'Brien S., Brockhurst M. A. Pseudomonas aeruginosa evolutionary adaptation and diversification in cystic fibrosis chronic lung infections. Trends Microbiol., 2016, vol. 24, no. 5, pp. 327–337.

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология  
(медицинские науки)

УДК 611.018.1

DOI 10.17021/2020.15.1.73.84

© В.С. Красовский, А.К. Ажикова, Л.Г. Сентюрова,  
Б.В. Фельдман, М.А. Самотруева, 2020

## **БИОМАРКЕРЫ РЕГУЛЯЦИИ ИММУННОГО ГОМЕОСТАЗА В ПЕЧЕНИ**

**Красовский Виктор Сергеевич**, старший преподаватель кафедры биологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-965-452-09-03, e-mail: vsk-ss@ Rambler.ru.

**Ажикова Альфия Кадыровна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imateva@mail.ru.

**Сентюрова Людмила Георгиевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-20-47, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

**Фельдман Бронислав Владимирович**, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-857-96-81, e-mail: agmafarm@gmail.com.

**Самотруева Марина Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Представлены сведения о биологических маркерах иммунного гомеостаза печени. Изложены данные, свидетельствующие о сложных механизмах системной координации физиологических и патофизиологических процессов в ней. Приведены доказательства сопровождения функциональной активности печени со стороны нервной, эндокринной и иммунной систем организма. Выявлена роль врожденного иммунитета при воспалительных изменениях печени. Показано участие органа в специфических и неспецифических реакциях иммунной системы в норме и в условиях дисрегуляционных изменений гомеостаза. Охарактеризованы структурные компоненты иммунной системы печени: лимфоидная и нелимфоидная популяции, выступающие биомаркерами регуляции иммунного состояния печени, что подтверждает участие печени в защитно-приспособительных возможностях организма.

**Ключевые слова:** печень, иммунология, синусоидальные эндотелиальные клетки печени, клетки Купфера, печеночные звездчатые клетки, натуральные киллеры Т-клеток.

## BIOMARKERS FOR REGULATING IMMUNE HOMEOSTASIS IN THE LIVER

**Krasovskiy Viktor S.**, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-965-452-09-03, e-mail: vsk-ss@rambler.ru.

**Azhikova Al'fiya K.**, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

**Sentyurova Lyudmila G.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-284-20-47, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

**Fel'dman Bronislav V.**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-857-96-81, e-mail: agmafarm@gmail.com.

**Samotrueva Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

The article presents information about biological markers of immune homeostasis of the liver. The data testifying to complex mechanisms of system coordination of physiological and pathophysiological processes in it are presented. The article provides evidence of accompanying the functional activity of the liver by the nervous, endocrine and immune systems of the body. The role of innate immunity in inflammatory changes of the liver was revealed. It is shown that the organ participates in specific and non-specific reactions of the immune system in normal and in conditions of dysregulation changes in homeostasis.

Structural components of the liver immune system are characterized: lymphoid and non-lymphoid populations that act as biomarkers of the regulation of the immune state of the liver, which confirms the participation of the liver in the protective and adaptive capabilities of the body.

**Key words:** liver, immunology, sinusoidal endothelial cells of the liver, Kupfer cells, liver stellate cells, natural killer T cells.

**Введение.** Актуальность исследования гомеостаза печени обусловлена медико-социальной значимостью в связи со сложностью патогенеза заболеваний печени [11]. В последние годы в исследовании патогенетических механизмов и восстановительного потенциала печени особое внимание отводится изучению системной координации физиологических и патофизиологических процессов, происходящих в ней.

Печень как часть гепатобилиарной системы принимает непосредственное участие в защитно-восстановительных механизмах организма (детоксикация, желчеобразование, экскреция и др.). Поэтому возникает вопрос об особенностях морфофункционального состояния органа в условиях дисрегуляционных изменений гомеостаза.

Нарушения со стороны регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) запускают резервно-приспособительные механизмы адаптации на уровне печени, приводящие к ее структурно-функциональным преобразованиям [7, 10].

Подтверждением взаимодействия печени с нервной системой служит тот факт, что паренхиматозные и непаренхиматозные клетки печени иннервируются как симпатическими, так и парасимпатическими нервными волокнами. Нервные влияния осуществляются через афферентные и эфферентные компоненты вегетативной нервной системы. Вегетативная нервная система, представленная

адренергическими, холинергическими и пептидергическими волокнами, играет важную роль как в регуляции кровотока, активности купферовских клеток, проницаемости синусоидального эндотелия, так и в дегенеративных и воспалительных изменениях в печени. Причем структурно-функциональная модификация гепатоцеллюлярных функций находится в прямой зависимости от числа нервных сосудов. Так, например, у пациентов с циррозом печени алкогольного генеза снижается количество нейрональных волокон, содержащих нейропептиды в области *v. porta* и в синусоидах регенеративных узлов. При этом наблюдаются также нарушения в периферической части вегетативной нервной системы [36]. Клинически доказано снижение количеств Н17У и СР-иммунореактивных нервных волокон у пациентов с язвенным колитом [18].

Афферентная иннервация печени, представленная пептидергическими афферентными нервными нитями, осуществляется: 1) дендритами псевдоуниполярных нейронов нижних грудных спинальных ганглиев; 2) дендритами нейронов чувствительного ядра блуждающего нерва, а также дендритами клеток Догеля II типа параорганных вегетативных ганглиев.

Среди эффекторных компонентов вегетативной нервной системы, вовлеченных в развитие воспалительных процессов в печени, выделяют гормоны, ростовые факторы, нейротрансмиттеры, факторы дифференцировки, мембраносвязанный полипептид [42].

Участие эндокринной системы организма в функциональной активности печени определяется нейроэндокринными влияниями на процессы регуляции метаболических функций [5]. Гормональная секреция может осуществляться как непосредственно через гепатобилиарную систему, так и при взаимодействии с нервной системой, гипоталамо-гипофарным комплексом, поджелудочной железой и др. Так, например, соматотропный гормон (СТГ) регулирует рост организма посредством выработки гепатоцитами в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF 1), осуществляющего обратную отрицательную связь СТГ с гипоталамусом. Кроме того, известно, что в обмене тиреоидных гормонов печень осуществляет деградацию их избытка в плазме крови и регулирует их количество за счет энтеропеченочной циркуляции. Благодаря синтезу тироксинсвязывающих транспортных белков печень контролирует уровень свободного тироксина в крови, изменяя темпы экскреции и реабсорбции гормона. Активацию функции щитовидной железы при гепатобилиарных поражениях связывают с нарушением холестерина обмена, что и определяет взаимодействие печени с эндокринной системой.

Осуществление сложнейших защитно-приспособительных процессов в печени обусловлено резидентными клетками врожденной и адаптивной иммунной системы. До сих пор малоизученными остаются вопросы иммунных механизмов в патогенезе заболеваний и/или патологических состояний печени. Учитывая приоритетное вовлечение иммунной системы во все патологические процессы, научный интерес вызывает исследование иммунологической активности печени. Взаимосвязь «печень – иммунная система» объясняет причинно-следственную связь деструктивных и дисфункциональных изменений как локально, так и на уровне целого организма.

Доказательством иммунного сопровождения физиологической активности печени служит тот факт, что экзо- и эндогенная интоксикация, развивающиеся на фоне воспалительных заболеваний в желчевыводящих путях, провоцируют изменения функции иммунной системы. Это проявляется в нарушении функционирования иммунокомпетентных клеток, накоплении избыточного количества циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови из-за нарушения процессов их элиминации. Кроме того, причинно-следственная связь гепато-иммунных взаимодействий проявляется в изменениях функциональной активности иммунной системы, выражающихся либо активацией гуморальных и клеточных звеньев, либо их супрессией, провоцирующих, соответственно, развитие аутоиммунных и аллергических состояний, а также иммунодефицитов и т.д. [14, 22]. К примеру, на фоне инфекционного процесса в ткани печени установлены некро-воспалительные явления, активация клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение вирусной репликации [4].

Барьерно-защитная функция печени заключается в разрушении поступаемых с кровью микроорганизмов и их токсинов, в условиях, когда инфекционные факторы «прорывают» другие защитные барьеры организма (кожные покровы и слизистые оболочки, регионарные лимфоузлы, селезенку) и попадают в кровь.

Рассматривая вопрос влияния изменений печени на иммунное состояние организма, важное внимание следует уделить изучению роли печеночных лимфатических узлов, являющихся индикаторами иммунного состояния печени. Доказано, что именно в них осуществляется формирование приспособительной реакции на антигены [9]. В условиях патологического процесса происходят дисфункциональные изменения лимфатического дренажа во всех его звеньях, приводящие

к деструктивным преобразованиям лимфатических узлов печени и развитию иммунодефицитных состояний, что определяет сложный механизм гепато-иммунных взаимодействий [4, 6, 13].

**Роль врожденного иммунитета при воспалении печени.** Ключевая роль в купировании патологических состояний печени принадлежит иммунным клеткам врожденной иммунной системы. Локализация таких клеток, как звездчатых макрофагов (клеток Купфера), рit-клеток, дендритных и лимфоидных клеток позволяет рассматривать печень как «орган иммунной системы». Многие из этих клеток являются компонентами врожденной иммунной системы, играющими важную роль при формировании иммунного ответа в условиях патологических состояний печени [1].

На фоне локального повреждения и/или инфекционного процесса в печени резидентные клетки Купфера и моноциты/макрофаги инициируют иммунный ответ. При фагоцитозе патогенного материала фагоциты высвобождают различные химические «мессенджеры», такие как фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерлейкины IL-1 и IL-6, которые инициируют острофазовую реакцию и воспаление. Воспалительный процесс проявляется в повышении концентрации многочисленных белков плазмы, которые в совокупности называют белками острой фазы (БОФ). БОФ представляют собой гетерогенную группу белков плазмы, которые синтезируются исключительно в печени и включают пентраксины (С-реактивный белок (СРБ), сывороточный амилоид П (САП) и длинный пентраксин 3 (ПТХ), сывороточный амилоид А (САА), сывороточный манноза-связывающий лектин, оросомукоид, ингибиторы протеаз ( $\alpha$ -1-антитрипсин,  $\alpha$ -1-антихимотрипсин,  $\alpha$ -2-макроглобулин), факторы коагуляции (фибриноген, протромбин, ФVIII, плазминоген), транспортные белки (гаптоглобин, гемопексин, ферритин) и компоненты комплемента. Особенностью белков острой фазы является тот факт, что их концентрация может быть увеличена (положительные БОФ) или уменьшена (отрицательные БОФ) на фоне патологических изменений печени.

Являясь критическими компонентами врожденного иммунного ответа, БОФ способствуют восстановлению гомеостаза после инфекции или воспаления, выполняя гемостатическую (фибриноген), антитромботическую ( $\alpha$ -1-кислый гликопротеин), микробицидную и фагоцитарную функции (СРБ и дополняющие компоненты), необходимые для поддержания активности протеаз в условиях воспалительного процесса ( $\alpha$ -2-макроглобулин, 1-антитрипсин;  $\alpha$ -1-антихимотрипсин).

Одним из основных БОФ у человека является С-реактивный белок (СРБ), продуцируемый главным образом гепатоцитами, а также клетками Купфера, моноцитами и лимфоцитами. Связываясь с фосфохолиновыми и фосфолипидными компонентами чужеродных патогенов и поврежденных клеток, с хроматином в ядерных комплексах ДНК-гистон, он выступает в качестве опсонина для различных патогенов и активатора системы комплемента. Взаимодействие СРБ с рецепторами индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, которые дополнительно усиливают воспалительный ответ.

**Лимфоидная организация иммунной системы печени.** Формирование иммунологической компетентности печени осуществляется еще на этапах пренатального онтогенеза. Именно эмбриональная печень ответственна за образование и развитие лимфоцитов. Подтверждением этому служит тот факт, что, наряду с кровяными островками желточного мешка, фетальная печень продуцирует первые стволовые клетки. Кроме того, печень обеспечивает развитие, созревание и дифференцировку В-клеток. Так, экспрессия пре-В-лимфоцитов у плода в фетальной печени установлена уже на восьмой неделе эмбрионального развития [9].

Имунофункциональную основу паренхимы печени составляет лимфоидная ткань, представленная составом В- и Т-клеток, натуральных киллеров (NK) и натуральных киллеров Т-клеток (NKT) [16, 25, 45].

Ключевая роль отводится печеночным натуральным киллерным клеткам (rIt-клеткам или NK), обладающим литической активностью и осуществляющим иммунологический надзор в печени. Взаимодействуя с клетками Купфера, эти клетки регулируют функциональную активность последних за счет участия в развитии воспаления и в регуляции клеточных функций. Так, будучи активированными, NK стимулируют кровообразование (GM-CSF), эозинофильную активность (IL-5), воспалительную реакцию (CXCL8).

NK являются основным продуцентом IFN- $\gamma$ , активирующим фрагментацию фагоцитированного макрофагом антигена. NK продуцируют большое количество цитокинов: хемотаксические факторы; факторы некроза опухоли TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ ; гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF); серотонин; адреналин; простагландины;  $\beta$ -эндорфин и другие факторы. Кроме того, экспериментально доказано, что, являясь составляющими врожденного иммунитета, эти клетки способны адаптироваться на протяжении всего развития [44, 45]. В условиях инфекционного воздействия NK-клетки приобретают антиген-специфические рецепторы, проходя клональную экспансию и

продуцируя «клетки памяти» [8].

Функциональная активность NKT-клеток печени обусловлена их высоким иммунорегуляторным потенциалом, проявляющимся в экспрессии рецепторов T-клеток (TCR), CD161c, NK1.1, NKR-P1 [2, 12, 18, 37]. Клинически установлено, что NKT составляют 20–30 % от общего количества печеночных лимфоцитов человека [14, 16, 21]. Их высокое содержание в печени обусловлено выполнением ими основной роли контроля за инфекцией путем уничтожения инфицированных гепатоцитов.

Функциональная способность NKT-клеток в основном опосредуется продукцией различных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-9, IL-12), играющих важную роль в регуляции иммунологических процессов [30, 35, 40]. Принимая во внимание тот факт, что IFN- $\gamma$  является критическим регулятором функциональной активности иммунной системы, можно сделать вывод о том, что лейкоциты способны экспрессировать рецептор IFN- $\gamma$  [32]. Экспериментально доказано, что в условиях *in vivo* индивидуальные NKT одновременно продуцируют цитокины Th1-типа (интерферон- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и фактор некроза опухолей (TNF $\alpha$ ) и Th2-типа (IL-4, IL-10 и IL-13) [12]. Также установлено, что маркером для NKT-клеток является мультипротеиновый комплекс CD56, субпопуляции которого обладают цитотоксической активностью.

Популяция лимфоцитов печени включает в себя обычные и нетрадиционные субпопуляции лимфоцитов как врожденной, так и адаптивной иммунной системы. В-лимфоциты составляют лишь 5 % от общего количества лимфоцитов. Обычная популяция T-клеток включает в себя CD8<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> T-клетки, представленные в различных сочетаниях с T-клеточными рецепторами (TCP) [19, 31], ответственными за идентификацию процессированных антигенов и запуск соответствующего клеточного ответа.

Более 80 % CD3<sup>+</sup> T-клеток представляют собой  $\alpha\beta$ -клетки, а остальная часть экспрессирует рецептор  $\gamma\delta$ -T-клеток в печени. Несмотря на повышенную экспрессию  $\gamma\delta$ (TCP)<sup>+</sup> клеток в печени, их роль в иммунном гомеостазе печени остается малоизученной. Вместе с тем описано их участие в контроле над инфекционным процессом, а также в регуляции канцерогенеза [27, 28, 34], в индукции и поддержании специфического для печени аутоиммунитета. Клинически доказано увеличение числа таких клеток у пациентов с активным аутоиммунным гепатитом и первичным склерозирующим холангитом [23, 34, 48].

**Нелимфоидная организация иммунной системы печени.** Иммунологический потенциал печени также обусловлен наличием клеток нелимфоидного происхождения, играющих ключевую роль в формировании врожденного иммунного ответа. К их числу относятся клетки Купфера, звездчатые, дендритные клетки, эндотелиальные клетки печеночных синусоидов и эндотелиальные клетки портовых и терминальных печеночных вен.

Способность иммунокомпетентных клеток мигрировать через разные области микроциркуляторного русла печени определяет их непосредственное участие в иммунном ответе. Так, например, в случае патогенной контаминации нейтрофилы из периферической крови перемещаются в периферические ткани, в том числе – ткани печени. Механизм «рекрутинга» лейкоцитов зависит от последовательных взаимодействий с молекулами эндотелиальной адгезии и хемокинами. Первоначальные взаимодействия между эндотелием сосудов и лейкоцитами вызывают привязывание и свертывание лейкоцитов на поверхности эндотелия через временные связи между селектинами и их гликопротеиновыми лигандами, что позволяет лейкоцитам селективно мигрировать в микроокружение для хемокинов, способных секретировать активированным эндотелием, иммунными клетками и иммобилизовать гликозаминогликанами на поверхности эндотелиальных клеток. Связывание хемокинов с хемокиновыми рецепторами на лейкоцитах приводит к быстрой передаче сигналов, связанных с G-белком, которые запускают перестройку цитоскелета и активацию интегринов лейкоцитов. Активированные интегрин связываются с персонализированными лигандами, а иммуноглобулины, в свою очередь, экспрессируются на поверхности эндотелия, прочно задерживая лейкоциты на эндотелии. На последнем этапе лейкоциты проходят через эндотелиальный монослой в ходе диапедеза.

**Синусоидальные эндотелиальные клетки печени (СЭК).** Роль СЭК заключается в активном удалении из кровообращения макромолекул (ферменты, токсины и их бактерии) за счет рецепторно-опосредованного мембранного транспорта. Эти клетки характеризуются наличием на их мембранах рецепторов к гиалуроновой кислоте, хондроитинсульфату, гликопротеину, Fc-фрагментам иммуноглобулинов и к белку, связывающему липополисахариды. Экспериментально установлена их способность освобождать сосуды крови от разрушенного коллагена, связывая и поглощая липопротеины [14]. В условиях патологических процессов СЭК совместно с фактором роста эндотелия сосудов изменяют количество, размер и локализацию фенестраций [15]. Также было установлено, что за счет

эндоцитарных носителей, содержащихся в большом объеме в СЭК, последним принадлежит роль поглощения белков, циркулирующих в синусоидальной крови. Эта гипотеза была успешно подтверждена спустя 15 лет, когда гиалуроновую кислоту идентифицировали как первую физиологическую макромолекулу, очищенную от крови с помощью СЭК крысы.

Экспериментально доказана роль синусоидальных эндотелиальных клеток в формировании иммунитета. Например, выявлена их способность поглощать антигены, тем самым индуцируя «толерантность» к Т-клеткам. Кроме того, выявлено, что эндотоксикация влияет на процессинг антигена и экспрессию вспомогательных молекул, не изменяя активность СЭК [22, 31]. Доказано, что синусоидальные эндотелиальные клетки печени способны регулировать поликлональную популяцию Т-клеток с прямой аллоспецифичностью. Причем путь трансмембранного белка II типа – Fas лиганда важен для толерантности синусоидальных эндотелиальных клеток печени к аллореактивным Т-клеткам. Несмотря на то, что молекулярные механизмы, ответственные за синусоидально-эндотелиально-индуцированную энергию Т-клеток, недостаточно изучены, представленные данные позволяют считать, что передача сигналов B7-H1 на СЭК является необходимым условием для индукции толерантности к CD8<sup>+</sup>-Т клеткам посредством лигирования с программируемой гибелью (PD-L1) [14]. Лиганд запрограммированной клеточной смерти (PD-L1) участвует в совместной передаче сигналов в клеточных иммунных реакциях и способствует хронизации воспаления и выходу опухолевых клеток из-под иммунологического надзора [24]. С другой стороны, СЭК обладают свойствами дендритных клеток, осуществляя экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, костимулирующие молекулы CD40, CD80 и CD86 и CD11c способны эффективно стимулировать нативные Т-лимфоциты [38]. В ходе исследований установлено, что физиологические концентрации эндотоксинов, содержащихся в крови, дренированной из воротных вен в печень, могут индуцировать секрецию интерлейкина-10 (IL-10) из СЭК [14, 29], что еще раз доказывает иммунологическую важность этих клеток.

*Клетки Купфера.* Ключевая роль в процессе формирования иммунновоспалительной реакции в печени в условиях патологического воздействия принадлежит звездчатым макрофагам – клеткам Купфера [3, 12]. Особое топографическое положение в синусоидах печени позволяет им абсорбировать гематологические патогены, поступающие из портального или артериального кровообращения [43]. Являясь первой линией защиты от макрочастиц, проходящих через портальную циркуляцию, клетки Купфера выполняют противовоспалительную функцию, предотвращая движение иммунореактивных веществ, полученных из кишечника, через печеночную синусоиду [25, 43]. Экспериментально установлено, что клетки Купфера стимулируют фиброгенез посредством продукции активных форм кислорода (АФК) и провоспалительных цитокинов. ПАФК представлены ионами кислорода, свободными радикалами или перекисями как неорганического, так и органического происхождения. Примером цитокиновой провоспалительной секреции является трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β), способствующий конвертации звездчатых клеток в миофибробласты в ходе фиброгенеза [10].

В нормальных физиологических условиях печени клетки Купфера обладают так называемым «толерогенным» фенотипом. Это свойство необходимо для предотвращения неблагоприятных иммунных реакций при поступлении иммунореактивных веществ в синусоиду печени (токсины кишечника, антигены умирающих эритроцитов) [43].

В условиях патофизиологических состояний печени клетки Купфера способны трансформироваться в активные формы. Учитывая топографические особенности клеток Купфера по отношению к паренхиматозным и непаренхиматозным клеткам в печени, потерю их функциональной активности можно объяснить нарушением морфофизиологических особенностей гепатоцеллюлярных клеток, приводящим к системному воспалению. Учитывая тот факт, что зрелый фенотип резидентных макрофагов ткани является нестабильным, функциональная активность макрофагов зависит от их внутренней дифференцировки. Данная пластичность обусловлена нарушением функциональной активности звездчатых макрофагов и рекрутирования новых моноцитов в печень. При поражениях печени происходит активация ее реакции с последующим воспалительным ответом [20]. В то же время клетки Купфера не способны контролировать аутоактивацию, что может привести к развитию ряда хронических воспалительных заболеваний печени. При этом важно понимать разницу иммунных ответов на уровне печени и всего организма. Принимая во внимание двоякое следствие стимуляции функции клеток Купфера, разработке средств и способов активации звездчатых макрофагов на фоне заболеваний печени должно уделяться особое внимание.

*Печеночные дендритные клетки.* Ключевую роль в процессе формирования иммунной реакции в печени в условиях воспаления играют дендритные клетки печени (ДК печени), стимулирующие

продукцию IFN- $\alpha$ , размножение и цитотоксическую активность НК-клеток. Несмотря на то, что дендритные клетки печени менее иммуногенны по сравнению с таковыми в селезенке или других тканях они продуцируют значительно более высокие количества цитокинов и обладают большей фагоцитарной способностью [20, 40]. Низкая иммуногенность ДК печени обусловлена различиями в подтипном составе печени и селезенки, что отражает недостаточную экспрессию конститутивных костимулирующих молекул. Так, для печени характерно наличие специфических поверхностных маркеров субпопуляций: лимфоидов (CD8 $\alpha^+$ DC, B220 $^-$ , CD11b $^-$ ); плазматоидов (CD8 $\alpha^-$ , B220 $^+$ ); миелоидов (CD8 $\alpha$ DC, B220 $^-$ , CD11b $^+$ ); миелоидного и плазматоидного сочетания (B220 $^-$ , CD11b $^-$ ) и ДК-подобных натуральных киллеров (B220 $^-$ , CD11c, CD69 $^+$ , 2B4, DX5 $^+$ ). Благодаря этим маркерам дендритные клетки управляют нарушениями врожденного и адаптивного иммунитета. Например, CD8 $\alpha^+$ DC представляют антигены CD8 $^+$  Т-клеткам и вызывают цитотоксические ответы Т-клеток на вирусы, бактерии и т.д. CD8 $\alpha^+$ DC обладают превосходной способностью праймировать CD8 $^+$  Т-клетки, тогда как CD8 $\alpha$ DC более эффективны в праймировании CD4 $^+$  Т-клеток [46]. CD69 $^+$  привлекает к себе значительное внимание исследователей благодаря своим комплексным воспалительным и иммунорегуляторным свойствам [17]. Экспериментально доказано, что ингибирующие Т-клеточные рецепторы PD1 и 2B4 участвуют в процессе регуляции ограничения Т-клетками поврежденного участка печени, что позволяет расценивать рецепторы как новые фармакологические мишени для терапии заболеваний печени [26]. CD11b, также известный как антиген макрофагов-1 (Mac-1), широко экспрессируется на различных иммунных клетках, включая В-клетки. Экспериментально установлено, что CD11b, экспрессируемый в антигенпрезентирующих клетках, негативно регулирует иммунные ответы через Toll-подобные рецепторные пути. Более того, экспрессия CD11b может ингибировать активацию Т-клеток и дифференцировку клеток-помощников Т-типа 17 (Th17) и может поддерживать толерантность к аутореактивным В-клеткам посредством «подавляющей» регуляции передачи сигналов рецептора В-клеток [47].

*Жиронакапливающие клетки Ито (липоциты).* Последствиями хронических поражений печени различного генеза являются деструктивные и дистрофические нарушения, приводящие к разрастанию соединительной ткани и развитию рубцовых изменений. Действующими компонентами фиброгенеза выступают мобилизованные фибробласты, образовавшиеся в результате активации звездчатых клеток Ито (ЗКИ).

Экспериментально установлено, что ЗКИ присущи свойства депонирования ретиноидов, что обуславливает параллель между ними и звездчатыми клетками Купфера [48]. Также выявлена особенность эфиров витамина А оседать в клетках печени в составе хиломикронов и конвертироваться в ретинол. В результате связывания витамина А с ретинолсвязывающим белком (РСБ) происходит его экспрессия в перисинусоидальное пространство печени.

Особенностью жиронакапливающих клеток печени является то, что при патологических состояниях они имеют свойство дифференцироваться в миофибробласты. В то время как в нормальных условиях ЗКИ контролируют кровоток через синусоидальную систему. После дифференцировки их роль заключается в экспрессии ингибиторов металлопротеиназ матрикса ткани, формировании коллагена и образовании фиброзной ткани. Являясь производными липидами CD4 $^+$ , CD8 $^+$  Т-клеток и НКТ-клеток [33], они экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС класса I и II и липид-представляющие молекулы CD1b и CD1c, а также CD86, CD40 и другие костимулирующие молекулы [39, 43].

При анализе четырех типов молекул CD1 человека (CD1a, CD1b, CD1c, CD1d) выявлено, что только одна из них (CD1b) обладает иммунной активностью. Белки CD1 экспрессируются на дендритных клетках, где они продуцируют липидные антигены к Т-клеточным рецепторам (TCR) [40, 41].

Культивируемые ЗКИ могут выполнять эндоцитоз, при этом сохраняя свою фагоцитарную активность. Известно, в нормальном состоянии ЗКИ способны аккумулировать липиды и ретиноиды. Однако имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о модификации их функций: в условиях морфофункциональной дезорганизации печени они запускают фибринообразование и накопление внеклеточного матрикса [11]. Вышеизложенное подтверждает тесную связь ЗКИ с фиброзом печени и определяет их способность участвовать в ремоделировании внутридолькового перигепатоцеллюлярного пространства [48].

**Заключение.** Концептуальный подход к пониманию молекулярных механизмов иммунологической регуляции физиологических и патофизиологических процессов печени позволит расширить объективный контроль за течением дезорганизационных и дисфункциональных изменений как локально, так и на уровне целого организма.

### Список литературы

1. Горещкая, М. В. Роль нейтрофилов, лимфоцитов, клеток Ито, Купферовских, дендритных и синусоидальных эндотелиальных клеток в печени / М. В. Горещкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 1 (21). – С. 28–34.
2. Григорьева, К. М. Pit-клетки как специфические натуральные киллеры печени человека / К. М. Григорьева // *Forcipe*. – 2019. – Т. 2, № 5. – С. 365–366.
3. Жданов, К. В. Клинико-иммунологические, вирусологические и морфологические взаимосвязи при хроническом гепатите С / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, В. С. Чирский, В. Ю. Никитин, И. А. Сухина, Д. М. Шахманов // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2007. – № 2 (18). – С. 78–82.
4. Евченко, Е. В. Влияние сыворотки животных с хроническим поражением печени на показатели реакции ПЧЗТ у интактных крысят / Е. В. Евченко, Г. В. Брюхин, Г. И. Михайлова, С. В. Барышева // Актуальные проблемы медицинской науки и профессионального образования : мат-лы конференции (Челябинск, 01–29 февраля 2000 г.). – Челябинск : Челябинская государственная медицинская академия, 2000. – С. 186–189.
5. Кравец, Е. Б. Молекулярные нарушения мембран эритроцитов и тромбоцитов при сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 1 / Е. Б. Кравец, Н. В. Рязанцева, Н. М. Яковлева, В. Н. Бугусова, О. М. Чудакова, Э. В. Сапрыкина // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 33–41.
6. Прокопенко, Л. Г. Принцип «плюс-минус взаимодействия» в регуляции иммунного ответа при токсическом поражении печени / Л. Г. Прокопенко, А. И. Конопля, Н. Н. Кедровская // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1983. – № 5. – С. 59–63.
7. Самотруева, М. А. Пути реализации нейро-иммуно-эндокринных взаимодействий / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – Т. 29, № 4. – С. 112–130.
8. Серебрянский, Ю. Е. Проблемы цитокинотерапии инфекционных заболеваний / Ю. Е. Серебрянский, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Л. А. Денисов, О. В. Рубальский, А. А. Терентьев, Д. С. Афанасьев, М. С. Афанасьев, А. В. Алешкин, А. В. Степанов. – М. : Типография Учебного центра, 2000. – 106 с.
9. Титов, Л. П. Особенности строения, развития и функционирования иммунной системы детского организма / Л. П. Титов, Е. Ю. Кирильчик, Т. А. Канашкова // Медицинские новости. – 2009. – № 5. – С. 7–16.
10. Уразова, О. И. Особенности иммунологических показателей при HBV-индуцированном циррозе печени / О. И. Уразова, И. С. Евстигнеева, К. И. Чуйкова // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 597–604.
11. Шевалдин, А. Г. Хронический гепатит С и резидентные макрофаги печени / А. Г. Шевалдин // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 2. – С. 138–146.
12. Элбакидзе, Г. М. Внутритканевые механизмы регуляторных воздействий клеток Купфера на гепатоциты / Г. М. Элбакидзе, А. Г. Меденцев // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 2. – С. 50–55.
13. Ялукова, С. Л. Токсическое поражение печени и иммуногенная реактивность организма / С. Л. Ялукова, Л. Н. Иванов // Патологическая физиология органов и систем. Типовые патологические процессы (Экспериментальные и клинические аспекты) : мат-лы II Российского конгресса по патофизиологии с международным участием (Москва, 09–12 октября 2000 г.). – М. : Российский государственный медицинский университет, 2000. – С. 138–139.
14. Bogdanos, D. P. Liver Immunology / D. P. Bogdanos, B. Gao, M. E. Gershwin // *Compr. Physiol.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 567–598.
15. Braet, F. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae : a review / F. Braet, E. Wisse // *Comp. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1, № 1. – P. 1.
16. Crowe, N. Y. Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NKT cells / N. Y. Crowe, A. P. Uldrich, K. Kyriakou, K. J. Hammond, Y. Hayakawa, S. Sidobre, R. Keating, M. Kronenberg, M. J. Smyth, D. I. Godfrey // *J. Immunol.* – 2003. – Vol. 171, № 8. – P. 4020–4027.
17. Gao, M. Diammonium Glycyrrhizinate Mitigates Liver Injury Via Inhibiting Proliferation Of NKT Cells And Promoting Proliferation Of Tregs / M. Gao, X. Li, L. He, J. Yang, X. Ye, F. Xiao, H. Wei // *Drug. Des. Devel. Ther.* – 2019. – Vol. 13. – P. 3579–3589.
18. Gulubova, M. V. Immunohistochemical detection of collagen type III and IV in relation with transformation of ITO cells in liver sinusoids of patients with reactive biliary hepatitis / M. V. Gulubova, H. D. Stoyanov, A. E. Julianov, I. V. Vasilev, I. I. Stoyanova, P. B. Hadjipetkov // *Acta Histochemica.* – 1999. – Vol. 101, № 2. – P. 213–228.
19. Diehl, L. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8+ T cell tolerance / L. Diehl, A. Schurich, R. Grochtmann, S. Hegenbarth, L. Chen, P. A. Knolle // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47, № 1. – P. 296–305.
20. Dixon, L. J. Kupffer cells in the Liver / L. J. Dixon, M. Barnes, H. Tang, M. T. Pritchard, L. E. Nagy // *Compr. Physiol.* – 2013 – Vol. 3, № 2. – P. 785–797.
21. Doherty, D. G. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns / D. G. Doherty, S. Norris, L. Madrigal-Estebas, G. McEntee, O. Traynor, J. E. Hegarty, C. O'Farrelly // *Immunol.* – 1999. – Vol. 163, № 4. – P. 2314–2321.

22. Elvevold, K. H. Scavenger properties of cultivated pig liver endothelial cells / K. H. Elvevold, G. I. Nedredal, A. Revhaug, B. Smedsrød // *Comp. Hepatol.* – 2004. – Vol. 3, № 1. – P. 4.
23. Ferri, S. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis / S. Ferri, M. S. Longhi, C. De Molo, C. Lalanne, P. Muratori, A. Granito, M. J. Hussain, Y. Ma, M. Lenzi, G. Mieli-Vergani, F. B. Bianchi, D. Vergani, L. Muratori // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 999–1007.
24. Groeger, S. Porphyromonas gingivalis cell wall components induce PD-L1 expression on human oral carcinoma cells by a RIP2-dependent mechanism / S. Groeger, F. Denter, G. Lochnit, M. L. Schmitz, J. Meyle // *Infect. Immun.* – 2020, Feb. 10. doi: 10.1128/IAI.00051-20.
25. Han, J. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity / J. Han, R. J. Ulevitch // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6, № 12. – P. 1198–1205.
26. Hansel, C. The inhibitory T Cell receptors PD1 and 2B4 are differentially regulated on CD4 and CD8 T Cells in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis / C. Hansel, S. Erschfeld, M. Baues, T. Lammers, R. Weiskirchen, C. Trautwein, D. C. Kroy, H. K. Drescher // *Front. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 244. doi: 10.3389/fphar.2019.00244/
27. Hao, J. Regulatory role of V $\gamma$ 1  $\gamma\delta$  T cells in tumor immunity through IL-4 production / J. Hao, S. Dong, S. Xia, W. He, H. Jia, S. Zhang, J. Wei, R. L. O'Brien, W. K. Born, Z. Wu, P. Wang, J. Han, Z. Hong, L. Zhao, Z. Yin // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 187, № 10. – P. 4979–4986.
28. He, W. Naturally activated V gamma 4 gamma delta T cells play a protective role in tumor immunity through expression of eomesodermin / W. He, J. Hao, S. Dong, Y. Gao, J. Tao, H. Chi, R. Flavell, R. L. O'Brien, W. K. Born, J. Craft, J. Han, P. Wang, L. Zhao, J. Wu, Z. Yin // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 185, № 1. – P. 126–133.
29. Jomantaite, I. Hepatic dendritic cell subsets in the mouse / I. Jomantaite, N. Dikopoulos, A. Kröger, F. Leithäuser, H. Hauser, R. Schirmbeck, J. Reimann // *Eur. J. Immunol.* – 2004. – Vol. 34, № 2. – P. 355–365.
30. Kikuchi, A. In vitro anti-tumour activity of alphagalactosylceramide-stimulated human invariant Valpha24 + NKT cells against melanoma / A. Kikuchi, M. Nieda, Y. Koezuka, S. Ishihara, Y. Ishikawa, K. Tadokoro, S. Durrant, S. Boyd, T. Juji, A. Nicol // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85, № 5. – P. 741–746.
31. Knolle, P. A. Induction of cytokine production in naive CD4(+) T cells by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th1 cells / P. A. Knolle, E. Schmitt, S. Jin, T. Germann, R. Duchmann, S. Hegenbarth, G. Gerken, A. W. Lohse // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116, № 6. – P. 1428–1440.
32. Krummel, M. F. Paracrine costimulation of IFN- $\gamma$  signaling by integrins modulates CD8 T cell differentiation / M. F. Krummel, J. N. Mahale, L. F. K. Uhl, E. A. Hardison, A. M. Mujal, J. M. Mazet, R. J. Weber, Z. J. Gartner, A. Gérard // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2018. – Vol. 115, № 45. – P. 11585–11590.
33. Leung, P. S. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization / P. S. Leung, O. Park, K. Tsuneyama, M. J. Kurth, K. S. Lam, A. A. Ansari, R. L. Coppel, M. E. Gershwin // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 4. – P. 2651–2657.
34. Martins, E. B. Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases / E. B. Martins, A. K. Graham, R. W. Chapman, K. A. Fleming // *Hepatology.* – 1996. – Vol. 23, № 5, – P. 988–993.
35. Pillai, A. B. NKT cells can prevent graft-versushost disease and permit graft antitumor activity after bone marrow transplantation / A. B. Pillai, T. I. George, S. Dutt, P. Teo, S. Strober // *J. Immunol.* – 2007. – Vol. 178, № 10. – P. 6242–6251.
36. Rangari, M. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension / M. Rangari, S. Sinha, D. Kapoor, J. C. Mohan, S. K. Sarin // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 3. – P. 707–713.
37. Rogers, S. L. Location, location, location: the evolutionary history of CD1 genes and the NKR-P1/ligand systems / S. L. Rogers, J. Kaufman // *Immunogenetics.* – 2016. – Vol. 68, № 8. – P. 499–513.
38. Said, E. A. Increased CD86 but Not CD80 and PD-L1 Expression on Liver CD68+ Cells during Chronic HBV Infection / E. A. Said, I. Al-Reesi, M. Al-Riyami, K. Al-Naamani, S. Al-Sinawi, M. S. Al-Balushi, C. Y. Koh, J. Z. Al-Busaidi, M. A. Idris, A. A. Al-Jabri // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 6. – e0158265. doi: 10.1371/journal.pone.0158265.
39. Schildberg, F. A. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells / F. A. Schildberg, S. I. Hegenbarth, B. Schumak, K. Scholz, A. Limmer, P. A. Knolle // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38, № 4. – P. 957–967.
40. Seino, K. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications / K. Seino, S. Motohashi, T. Fujisawa, T. Nakayama, M. Taniguchi // *Cancer Sci.* – 2006. – Vol. 97, № 9. – P. 807–812.
41. Shahine, A. A T-cell receptor escape channel allows broad T-cell response to CD1b and membrane phospholipids / A. Shahine, P. Reinink, J. F. Reijneveld, S. Gras, M. Holzheimer, T. Y. Cheng, A. J. Minnaard, J. D. Altman, S. Lenz, J. Prandi, J. Kubler-Kielb, D. B. Moody, J. Rossjohn, I. Van Rhijn // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, № 1. – P. 56.
42. Stetak, A. Physical and functional interactions between protein tyrosine phosphatase  $\alpha$ , PI 3-kinase, and PKC $\delta$  / A. Stetak, P. Csermely, A. Ullrich, G. Keri // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 288, № 3. – P. 564–572.

43. Thomson, A. W. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment / A. W. Thomson, P. A. Knolle // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, № 11. – P. 753–766.
44. Vinas, O. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation / O. Vinas, R. Bataller, P. Sancho-Bru, P. Ginès, C. Berenguer, C. Enrich, J. M. Nicolás, G. Ercilla, T. Gallart, J. Vives, V. Arroyo, J. Rodés // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 38, № 4. – P. 919–929.
45. Vivier, E. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells / E. Vivier, D. H. Raulet, Morsetta A., M. A. Caligiuri, L. Zitvogel, L. L. Lanier, W. M. Yokoyama, S. Ugolini // *Science.* – 2011. – Vol. 331, № 6013. – P. 44–49.
46. Wang, Y. LKB1 orchestrates dendritic cell metabolic quiescence and anti-tumor immunity / Y. Wang, X. Du, J. Wei, L. Long, H. Tan, C. Guy, Y. Dhungana, C. Qian, G. Neale, Y. X. Fu, J. Yu, J. Peng, H. Chi // *Cell Res.* – 2019. – Vol. 29, № 5. – P. 391–405.
47. Wang, Z. Peyer's patches-derived CD11b<sup>+</sup> B cells recruit regulatory T cells through CXCL9 in dextran sulphate sodium-induced colitis / Z. Wang, H. Zhang, R. Liu, T. Qian, J. Liu, E. Huang, Z. Lu, C. Zhao, L. Wang, Y. Chu // *Immunology.* – 2018 – Vol. 155, № 3. – P. 356–366.
48. Wen, L. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity / L. Wen, Y. Ma, D. P. Bogdanos, F. S. Wong, A. Demaine, G. Mieli-Vergani, D. Vergani // *Curr. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 379–389.

### References

1. Goretskaya M. V. Rol' neytrofilov, limfotsitov, kletok ito, Kupferovskikh, dendritnykh i sinusoidal'nykh endotelial'nykh kletok v pecheni [The role of neutrophils, lymphocytes, ito cells, Kupfer cells, dendritic and sinusoidal endothelial cells in the liver]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno state medical University], 2008, vol. 1 (21), pp. 28–34.
2. Grigor'eva K. M. Pit-kletki kak spetsificheskie natural'nye kletki pecheni cheloveka [Pit-cells as specific natural human liver cells]. *Forcipe* [Forcipe], 2019, vol. 2, no. S, pp. 365–366.
3. Zhdanov K. V., Gusev D. A., Chirskiy V. S., Nikitin V. Yu., Sukhina I. A., Shakhmanov D. M. Kliniko-immunologicheskie, virusologicheskie i morfologicheskie vzaimosvyazi pri khronicheskom gepatite [Clinical and immunological, virological and morphological relationships in chronic hepatitis C]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian military medical Academy], 2007, vol. 2 (18), pp. 78–82.
4. Evchenko E. V., Bryukhin G. V., Mikhaylova G. I., Barysheva C. B. Vliyanie syvorotki zhivotnykh s khronicheskim porazheniem pecheni na pokazateli reaktsii PChZT u intaktnykh krysyat [The effect of serum of animals with chronic liver damage on delayed-type hypersensitivity reactions in intact rat pups]. *Materialy konferentsii "Aktual'nye problemy meditsinskoy nauki i professional'nogo obrazovaniya"* [Materials of Conference "Actual problems of medical science and professional education". Chelyabinsk, 01–29 February 2000]. Chelyabinsk, Chelyabinsk State Medical Academy, 2000, pp. 186–189.
5. Kravets E. B., Ryazantseva N. V., Yakovleva N. M., Butusova V. N., Chudakova O. M., Saprykina E. V. Molekulyarnye narusheniya membran eritrotsitov i trombositov pri sosudistykh oslozhneniyakh sakharnogo diabeta tipa 1 [Molecular disorders of erythrocyte and platelet membranes in vascular complications of type 1 diabetes]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian medicine], 2006, vol. 5, no. 4, pp. 33–41.
6. Prokopenko L. G., Konoplya A. I., Kedrovskaya N. N. Printsip «plyus-minus vzaimodeystviya» v regulatsii immunnogo otveta pri toksicheskom porazhenii pecheni [The principle of "plus-minus interaction" in the regulation of the immune response in toxic liver damage]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya* [Pathological physiology and experimental therapy], 1983, vol. 5, pp. 59–63.
7. Samotrueva M. A. Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Puti realizatsii neyro-immuno-endokrinnykh vzaimodeystviy [Ways of neuro-immuno-endocrine interactions realization]. *Estestvennyye nauki* [Natural Sciences], 2009, vol. 29, no. 4, pp. 112–130.
8. Serebryanskiy Yu. E., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Denisov L. A., Rubal'skiy O. V., Terent'ev A. A., Afanas'ev D. S., Afanas'ev M. S., Aleshkin A. V., Stepanov A. V. Problemy tsitokinoterapii infektsionnykh zabolevaniy [Problems of cytokine therapy of infectious diseases]. Moscow, Printing House of Training Center, 2000, 106 p.
9. Titov L.P., Kiril'chik E.Yu., Kanashkova T.A. Osobennosti stroeniya, razvitiya i funktsionirovaniya immunnoy sistemy detskogo organizma [Features of the structure, development and functioning of the immune system of the child's body]. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2009, no. 5, pp. 7–16.
10. Urazova O. I., Evstigneeva I. S., Chuykova K. I. Osobennosti immunologicheskikh pokazateley pri hbv-indutsirovannom tsirroze pecheni [Immunological features in liver cirrhosis induced by hepatitis B virus]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2007, vol. 9 no. 6, pp. 597–604.
11. Shevaldin A. G. Khronicheskiy gepatit S i rezidentnye makrofagi pecheni [Chronic hepatitis C and resident liver macrophages]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2010, no. 2, pp. 138–146.
12. Elbakidze G. M., Medentsev A. G. Vnutritkanevye mekhanizmy regulyatornykh vozdeystviy kletok Kupfera na gepatotsity [Intra-tissue mechanisms of regulatory effects of Kupfer cells on hepatocytes]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences], 2013, vol. 68, no. 2, pp. 50–55.

13. Yalukova S. L., Ivanov L. P. Toksicheskoe porazhenie pecheni i immunogennaya reaktivnost' organizma [Toxic liver damage and immunogenic reactivity of the body]. Materialy II Rossiyskogo kongressa po patofiziologii s mezhdunarodnym uchastiem "Patofiziologiya organov i sistem. Tipovye patologicheskie protsessy (Eksperimental'nye i klinicheskie aspekty)" [Materials of II Russian congress on pathophysiology with international participation "Pathophysiology of organs and systems. Typical pathological processes (Experimental and clinical aspects)". Moscow, 09–12 October 2000]. Moscow, Russian State Medical University, 2000, pp. 138–139.
14. Bogdanos D. P., Gao B., Gershwin M. E. Liver Immunology. *Compr. Physiol.*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 567–598. doi: 10.1002 / cphy.c120011.
15. Braet F., Wisse E. Structural and functional aspects of liver sinusoidal endothelial cell fenestrae: a review. *Comp Hepatol.*, 2002, vol. 1, no. 1, p. 1.
16. Crowe N. Y., Uldrich A. P., Kyriassoudis K., Hammond K. J., Hayakawa Y., Sidobre S., Keating R., Kronenberg M., Smyth M. J., Godfrey D. I. Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NKT cells. *J. Immunol.*, 2003, vol. 171, no. 8, pp. 4020–4027.
17. Gao M., Li X., He L., Yang J., Ye X., Xiao F., Wei H. Diammonium Glycyrrhizinate Mitigates Liver Injury Via Inhibiting Proliferation Of NKT Cells And Promoting Proliferation Of Tregs. *Drug. Des. Devel. Ther.*, 2019, vol. 13, pp. 3579–3589. doi: 10.2147/DDDT.S220030.
18. Gulubova M. V., Stoyanov H. D., Julianov A. E., Vasilev I. V., Stoyanova I. I., Hadjipetkov P. B. Immunohistochemical detection of collagen type III and IV in relation with transformation of ITO cells in liver sinusoids of patients with reactive biliary hepatitis. *Acta Histochemica*, 1999, vol. 101, no. 2, pp. 213–228.
19. Diehl L, Schurich A, Grochtmann R. Hegenbarth S., Chen L., Knolle P. A. Tolerogenic maturation of liver sinusoidal endothelial cells promotes B7-homolog 1-dependent CD8+ T cell tolerance. *Hepatology*, 2008, vol. 47, no. 1, pp. 296–305.
20. Dixon L. J., Barnes M., Tang H., Pritchard M. T., Nagy L. E. Kupffer Cells in the Liver. *Compr Physiol.*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 785–797. doi: 10.1002 / cphy.c120026.
21. Doherty D. G., Norris S., Madrigal-Estebas L., McEntee G., Traynor O., Hegarty J. E., O'Farrelly C. The human liver contains multiple populations of NK cells, T cells, and CD3+CD56+ natural T cells with distinct cytotoxic activities and Th1, Th2, and Th0 cytokine secretion patterns. *Immunol.*, 1999, vol. 163, no. 4, pp. 2314–2321.
22. Elvevold K. H., Nedredal G. I., Revhaug A., Smedsrød B. Scavenger properties of cultivated pig liver endothelial cells. *Comp Hepatol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 4.
23. Ferri S., Longhi M.S., De Molo C., Lalanne C., Muratori P., Granito A., Hussain M.J., Ma Y., Lenzi M., Mieli-Vergani G., Bianchi F.B., Vergani D., Muratori L. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune.Hepatology, 2010, vol. 52, no. 3, pp. 999–1007. doi: 10.1002 / hep.23792.
24. Groeger S., Denter F., Lochnit G., Schmitz M. L., Meyle J. Porphyromonas gingivalis cell wall components induce PD-L1 expression on human oral carcinoma cells by a RIP2-dependent mechanism. *Infect Immun.*, 2020, Feb. 10. doi: 10.1128/IAI.00051-20.
25. Han J., Ulevitch R.J. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat. Immunol.*, 2005, vol. 6, no. 12, pp. 1198–1205.
26. Hansel C., Erschfeld S., Baues M., Lammers T., Weiskirchen R., Trautwein C., Kroy D. C., Drescher H. K. The inhibitory T Cell receptors PD1 and 2B4 are differentially regulated on CD4 and CD8 T Cells in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *Front Pharmacol.*, 2019, vol. 10, pp. 244. doi: 10.3389/fphar.2019.0024.
27. Hao J., Dong S., Xia S., He W., Jia H., Zhang S., Wei J., O'Brien R. L., Born W. K., Wu Z., Wang P., Han J., Hong Z., Zhao L., Yin Z. Regulatory role of Vγ1 γδ T cells in tumor immunity through IL-4 production. *J. Immunol.*, 2011, vol. 187, no. 10, pp. 4979–4986. doi: 10.4049/jimmunol.1101389.
28. He W., Hao J., Dong S., Gao Y., Tao J., Chi H., Flavell R., O'Brien R. L., Born W. K., Craft J., Han J., Wang P., Zhao L., Wu J., Yin Z. Naturally activated V gamma 4 gamma delta T cells play a protective role in tumor immunity through expression of eomesodermin. *J. Immunol.*, 2010, vol. 185, no. 1, pp. 126–133.
29. Jomantaite I., Dikopoulos N., Kröger A., Leithäuser F., Hauser H., Schirmbeck R., Reimann J. Hepatic dendritic cell subsets in the mouse. *Eur. J. Immunol.*, 2004, vol. 34, no. 2, pp. 355–365.
30. Kikuchi A., Nieda M., Koezuka Y., Ishihara S., Ishikawa Y., Tadokoro K., Durrant S., Boyd S., Juji T., Nicol A. In vitro anti-tumour activity of alphagalactosylceramide-stimulated human invariant Valpha24 + NKT cells against melanoma. *Br. J. Cancer*, 2001, vol. 85, no. 5, pp. 741–746.
31. Knolle P. A., Schmitt E., Jin S., Germann T., Duchmann R., Hegenbarth S., Gerken G., Lohse A. W. Induction of cytokine production in naive CD4(+) T cells by antigen-presenting murine liver sinusoidal endothelial cells but failure to induce differentiation toward Th1 cells. *Gastroenterology*, 1999, vol. 116, no. 6, pp. 1428–1440.
32. Krummel M. F., Mahale J. N., Uhl L. F. K., Hardison E. A., Mujal A. M., Mazet J. M., Weber R. J., Gartner Z. J., Gérard A. Paracrine costimulation of IFN-γ signaling by integrins modulates CD8 T cell differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2018, vol. 115, no. 45, pp. 11585–11590. doi: 10.1073/pnas.1804556115.
33. Leung P. S., Park O., Tsuneyama K., Kurth M. J., Lam K. S., Ansari A. A., Coppel R. L., Gershwin M. E. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization. *J. Immunol.*, 2007, vol. 179, no. 4, pp. 2651–2657.

34. Martins E. B., Graham A. K., Chapman R. W., Fleming K. A. Elevation of gamma delta T lymphocytes in peripheral blood and livers of patients with primary sclerosing cholangitis and other autoimmune liver diseases. *Hepatology*, 1996, vol. 23. pp. 988–993.
35. Pillai A.B., George T.I., Dutt S., Teo P., Strober S. NKT cells can prevent graft-versushost disease and permit graft antitumor activity after bone marrow transplantation. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 10, pp. 6242–6251.
36. Rangari M. Sinha S., Kapoor D., Mohan J.C., Sarin S.K. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am. J. Gastroenterol.*, 2002, vol. 97, no. 3, pp. 707–713.
37. Rogers S. L., Kaufman J. Location, location, location: the evolutionary history of CD1 genes and the NKR-P1/ligand systems. *Immunogenetics*, 2016, vol. 68, no. 8, pp. 499–513. doi: 10.1007 / s00251-016-0938-6.
38. Said E. A., Al-Reesi I., Al-Riyami M., Al-Naamani K., Al-Sinawi S., Al-Balushi M. S., Koh C. Y., Al-Busaidi J. Z., Idris M. A., Al-Jabri A. A. Increased CD86 but Not CD80 and PD-L1 Expression on Liver CD68+ Cells during Chronic HBV Infection. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, e0158265. doi: 10.1371/journal.pone.0158265.
39. Schildberg F. A., Hegenbarth S. I., Schumak B., Scholz K., Limmer A., Knolle P. A. Liver sinusoidal endothelial cells veto CD8 T cell activation by antigen-presenting dendritic cells. *Eur. J. Immunol.*, 2008, vol. 38, no. 4, pp. 957–967.
40. Seino K., Motohashi S., Fujisawa T., Nakayama T., Taniguchi M. Natural killer T cell-mediated antitumor immune responses and their clinical applications. *Cancer Sci.*, 2006, vol. 97, no. 9, pp. 807–812.
41. Shahine A., Reinink P., Reijneveld J. F., Gras S., Holzheimer M., Cheng T. Y., Minnaard A. J., Altman J. D., Lenz S., Prandi J., Kubler-Kielbaso J., Branch Moody D., Rossjohn J., Van Rhijn I. A T-cell receptor escape channel allows broad T-cell response to CD1b and membrane phospholipids. *Nat. Commun.*, 2019, vol. 10, no. 1, pp. 56. doi: 10.1038/s41467-018-07898-0.
42. Stetak A., Csermely P., Ullrich A., Keri G. Physical and functional interactions between protein tyrosine phosphatase  $\alpha$ , PI 3-kinase, and PKC $\delta$ . *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2001, vol. 288, no. 3, pp. 564–572.
43. Thomson A. W., Knolle P. A. Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. *Nat. Rev. Immunol.*, 2010, vol. 10, no. 11, pp. 753–766. doi: 10.1038 / nri2858.
44. Vinas O., Bataller R., Sancho-Bru P., Ginès P., Berenguer C., Enrich C., Nicolás J.M., Ercilla G., Gallart T., Vives J., Arroyo V., Rodés J. Human hepatic stellate cells show features of antigen-presenting cells and stimulate lymphocyte proliferation. *Hepatology*, 2003, vol. 38, no. 4, pp. 919–929.
45. Vivier E., Raulet D. H., Moretta A., Caligiuri M. A., Zitvogel L., Lanier L. L., Yokoyama W. M., Ugolini S. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*, 2011, vol. 331, no. 6013, pp. 44–49. doi: 10.1126/science.1198687.
46. Wang Y., Du X., Wei J., Long L., Tan H., Guy C., Dhungana Y., Qian C., Neale G., Fu Y. X., Yu J., Peng J., Chi H. LKB1 orchestrates dendritic cell metabolic quiescence and anti-tumor immunity. *Cell Res.* – 2019. – vol. 29, no. 5, pp. 391–405. doi: 10.1038 / s41422-019-0157-4.
47. Wang Z. Zhang H., Liu R., Qian T., Liu J., Huang E., Lu Z., Zhao C., Wang L., Chu Y. Peyer's patches-derived CD11b<sup>+</sup> B cells recruit regulatory T cells through CXCL9 in dextran sulphate sodium-induced colitis. *Immunology*, 2018, vol. 155, no. 3, pp. 356–366. doi: 10.1111 / imm.12977.
48. Wen L., Ma Y., Bogdanos D. P., Wong F. S., Demaine A., Mieli-Vergani G., Vergani D. Pediatric autoimmune liver diseases: the molecular basis of humoral and cellular immunity. *Curr. Mol. Med.*, 2001, vol. 1, no. 3, pp. 379–389.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки)

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.24-007.272-036.12-084:615.37

DOI 10.17021/2020.15.1.84.98

© Е.А. Орлова, И.П. Дорфман, М.А. Орлов,

М.А. Абдуллаев, С.В. Иванова, 2020

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ  
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ  
В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ**

*Орлова Екатерина Алексеевна*, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-556-61-58, e-mail: eorlova56@mail.ru.

**Дорфман Инна Петровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**Орлов Михаил Александрович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-187-77-12, e-mail: orlovdoc56@gmail.com.

**Абдуллаев Мусалимдин Абсаламович**, аспирант кафедры фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-067-64-84, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

**Иванова Светлана Вячеславовна**, заведующая терапевтическим отделением, ГБУЗ АО «Городская поликлиника № 8 им. Н.И. Пирогова», 414040, г. Астрахань, ул. Красная набережная, д. 21, тел.: 8-906-177-00-38, e-mail: 3006sveta@mail.ru.

Хроническая обструктивная болезнь легких занимает лидирующую позицию в структуре болезней органов дыхания по числу тяжелых осложнений с летальным исходом, инвалидности и смертности пациентов, а также значительному ущербу здоровью людей и государству в целом. Рассмотрены актуальные вопросы предупреждения обострений хронической обструктивной болезни легких с помощью вакцинопрофилактики, обсуждены подходы к применению пневмококковых вакцин для снижения риска развития внебольничной пневмонии. Приведены данные совместного применения пневмококковой и гриппозной вакцин для обеспечения стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Освещены доказательные основы рациональной вакцинации этой категории больных и опыт вакцинопрофилактики в рамках первичной медико-санитарной помощи населению.

**Ключевые слова:** *вакцинопрофилактика, хроническая обструктивная болезнь легких, пневмококковая инфекция, пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина, пневмококковая конъюгированная полисахаридная 13-валентная вакцина, внебольничная пневмония, вакцинация против гриппа.*

## **CONTEMPORARY ISSUES IN VACCINE PROPHYLAXIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN MODERN CLINICAL PRACTICE CONDITIONS**

**Orlova Ekaterina A.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-556-61-58, e-mail: eorlova56@mail.ru.

**Dorfman Inna P.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-902-350-32-56, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**Orlov Mikhail A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-187-77-12, e-mail: orlovdoc56@gmail.com.

**Abdullaev Musalitdin A.**, Graduate student of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-067-64-84, e-mail: abdullaev-musalitdin@mail.ru.

**Ivanova Svetlana V.**, Head of Therapeutic Department, Astrakhan City Clinic № 8 named after N.I. Pirogova, 21 Krasnaya naberezhnaya St., Astrakhan, 414040, Russia, tel.: 8-906-177-00-38, e-mail: 3006sveta@mail.ru.

The chronic obstructive pulmonary disease takes a leading position among respiratory diseases, which leads to complications associated with death, disability and mortality of patients, as well as significant damage to the health of people and the general population. The article contains topical issues of chronic obstructive pulmonary diseases prevention using vaccination, discusses approaches of pneumococcal vaccines using to reduce the risk of developing community-acquired pneumonia. The materials of the article provide data on the use of pneumococcal and influenza vaccines to ensure stable chronic obstructive pulmonary disease course. This article highlights the evidence-based rational vaccination of his patient's category and the experience of vaccine prophylaxis in the framework of primary health care to the population.

**Key words:** *vaccine prophylaxis, chronic obstructive pulmonary disease, pneumococcal infection, pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine, pneumococcal conjugated polysaccharide 13-valent vaccine, community-acquired pneumonia, influenza vaccination.*

Стремительное расширение международного сотрудничества существенно изменило представление медицинского сообщества о тактике лечения и реабилитации больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В последнем десятилетии в широкую практику российских врачей были внедрены такие важные документы, как «Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» (GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) и Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ, составленные Российским респираторным обществом (РРО). Благодаря регулярному обновлению клинических рекомендаций и обсуждению наиболее спорных вопросов ведения больных на страницах профессиональной печати существенно возрастает информированность практикующих врачей о современной стратегии лечения ХОБЛ [8, 28, 34]. Из цитируемых документов также следует, что вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (ПИ) у больных ХОБЛ старше 65 лет снижает риск внебольничной пневмонии, число госпитализаций и смертности на 50–68 % [9].

ХОБЛ и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) занимают третье и четвертое места среди основных причин смерти после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта, поэтому представляют важную проблему практического здравоохранения [51, 56]. Известно, что 23 млн жителей Европы страдают среднетяжелой и тяжелой формами ХОБЛ. Из них минимум один раз в год госпитализируются 1,1 млн больных. По последним данным, вследствие ХОБЛ ежегодно регистрируется 150 тыс. смертей. Неутешительный прогноз увеличения случаев госпитализации и смертности в близком будущем основывается на том факте, что у 17 млн жителей Европы уже диагностирована ХОБЛ легкой степени, имеющая тенденцию к прогрессированию [24]. Российская Федерация (РФ) также входит в число стран с достаточно высоким уровнем заболеваемости ХОБЛ. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования GARD (Глобальный альянс по борьбе с хроническими респираторными заболеваниями) (2014 г.), в России 15,3 % популяции страдают ХОБЛ, что в 9,3 раза превышает официальные статистические данные. В этой связи предотвращение и минимизация тяжести обострений является основной целью лечения ХОБЛ [4, 7, 54].

В настоящее время ХОБЛ, наряду с пневмонией и бронхиальной астмой, является причиной 55,7 % госпитализаций в пульмонологические стационары и 47,3 % случаев смерти от респираторных заболеваний в Европе. Пациенты с ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями легких подвергаются высокому риску внебольничной пневмонии (ВП). Официальная статистика свидетельствует, что каждый год регистрируется 3,37 млн случаев пневмонии, из которых третья часть требует госпитализации [24].

В качестве возбудителя ВП пневмококку определена первостепенная роль [1]. По данным зарубежных и отечественных авторов, этот возбудитель явился причиной развития 25–35 % всех ВП и 3–5 % госпитальных пневмоний [12]. В России доля пневмококков в этиологии ВП составила почти 75 % [1]. Эксперты ВОЗ отмечают, что ПИ до внедрения универсальной вакцинации ежегодно приводила к смерти 1,6 млн человек, из которых смерть детей приблизилась к 1 млн. Высокие показатели заболеваемости и смертности были зарегистрированы в развивающихся странах [12]. Разнообразие клинического течения заболеваний определяется неинвазивными и инвазивными формами ПИ. С неинвазивной ПИ ассоциируются локальные формы заболеваний, в том числе бронхит, внебольничная пневмония, отит, синусит, конъюнктивит. Инвазивные ПИ приводят к генерализованным формам заболеваний с тяжелым и угрожающим жизни течением, включая бактериемию без видимого очага инфекции, менингит, пневмонию, сепсис, перикардит, артрит [12].

Риск развития пневмококковой пневмонии в разных возрастных группах населения был определен в проведенном ретроспективном когортном анализе в США. Подобный риск был в 2,7 раза выше у лиц старше 65 лет по сравнению с таковыми в возрасте 50–64 лет. Результаты исследования свидетельствуют об увеличении заболеваемости пневмонией пневмококковой этиологии в возрасте после 65 лет. Однако она была в несколько раз выше у пациентов всех возрастов, имеющих хронические сердечно-сосудистые и легочные заболевания, сахарный диабет или такие подтвержденные состояния, как курение и алкоголизм по сравнению с пациентами без подобных факторов риска. В группе лиц старше 65 лет заболеваемость пневмококковой пневмонией была в 7,7 раза выше при наличии хронических заболеваний легких, чем у пациентов без коморбидной патологии. У пациентов с тремя факторами риска заболеваемость данной пневмонией была в 9–16 раз выше, чем у соматически здоровых взрослых без какого-либо известного фактора риска, и в 2 раза выше, чем у пациентов с ослабленным иммунитетом, подверженным наибольшему риску развития пневмонии [46].

Определяющая роль ХОБЛ в повышении показателей заболеваемости пневмококковой пневмонией подтверждается различными независимыми исследованиями. Так, в Европе заболеваемость

данной пневмонией оказалась более чем в 20 раз выше у лиц с ХОБЛ (22,4 на 1 000 человек/год), чем среди населения в целом (1,07–1,2 на 1 000 человек/год). Наиболее подверженными пневмонии оказались больные с тяжелой ХОБЛ, при которой объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) был менее 50 % от должного показателя [41, 49]. В Швеции риск тяжелой инвазивной ПИ был в 5 раз выше у лиц с ХОБЛ, чем среди населения в целом [43].

Больные ХОБЛ более восприимчивы к респираторным инфекциям, так как у них нарушаются механизмы мукоцилиарного клиренса, увеличивается количество молекул специфической клеточной адгезии, а присоединение бактерий и вирусов еще более усугубляет тяжесть бактериальной колонизации. При длительном течении ХОБЛ вследствие массивной микробной обсемененности бронхиального дерева происходит угнетение факторов неспецифической защиты вплоть до их полного истощения, о чем можно судить по фагоцитарному индексу гранулоцитов и моноцитов, а также показателям спонтанной и индуцированной активности НСТ-теста нейтрофилов (оценка бактерицидной активности нейтрофилов по тесту восстановления нитросинего тетразолия) и проценту НСТ-положительных лейкоцитов в спонтанном тесте. Отсюда следует, что данное нарушение является одним из ведущих в иммунопатогенезе ХОБЛ [3]. Считается, что использование ингаляционных кортикостероидов (ИГКС) увеличивает риск развития пневмонии у больных ХОБЛ. Вместе с тем их использование в комплексном лечении ХОБЛ в течение непродолжительного времени и в достаточно низких дозах (например, флутиказон 500 мкг 2 раза в день или будесонид 320 мкг 2 раза в день) не способствовало развитию пневмонии [36]. Вероятность повышения такого риска связывается с дозой ИГКС независимо от тяжести заболевания и без связи с сопутствующим увеличением смертности [57].

Пациенты с ХОБЛ часто имеют различную коморбидную патологию, включая сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, остеопороз, рак, что способствует снижению собственной иммунологической защиты наряду с нарушениями метаболической функции легких. Порочный круг взаимоотношения патологии делает больных ХОБЛ крайне уязвимыми для вирусных и бактериальных легочных инфекций и еще в большей степени способствует частым обострениям, ускорению темпов прогрессирования болезни и необходимости в госпитализации [28].

Примерно две трети обострений ХОБЛ возникают по причине бактериальной и вирусной ИНДП или бактериальной колонизации легких. Однако обострение ХОБЛ пневмококковой этиологии протекает значительно тяжелее, чем таковое, не связанное с пневмококковым происхождением [55]. Анализ случаев госпитализации больных с обострением ХОБЛ, проведенный в Дании, показал, что 36,1 % от всех первичных госпитализаций составили пневмококковые обострения. Обострения ХОБЛ, вызванные пневмококком, по сравнению с обострениями непневмококкового происхождения, приводят к более частому нахождению пациентов в палатах интенсивной терапии (12,5 против 7,7 %), более продолжительной госпитализации (9 против 5 дней) и более высокой 30-дневной смертности (12 против 8 %), соответственно [13, 47]. Британскими исследователями установлено, что смертность в стационаре и смертность в течение 90 дней была значительно выше у больных с пневмококковым обострением ХОБЛ, осложненным пневмонией, чем при обострении ХОБЛ без пневмонии [41]. Сербские ученые обнаружили, что по данным аутопсии пневмония стала второй по частоте причиной смерти (28 %) после сердечной недостаточности (37 %) у больных ХОБЛ, умерших в течение 24 часов после госпитализации [57].

В общем круге проблем, связанных с ХОБЛ, приобретают высокую актуальность экономические аспекты. Исследования показывают, что ПИ у больных ХОБЛ не только оказывает большое влияние на показатели заболеваемости и смертности, но и приводит к увеличению расходов на здравоохранение. Сочетание ХОБЛ и пневмонии вынуждает больных в 9 раз чаще госпитализироваться, а по стоимости более чем в 4 раза получать лечение в палате интенсивной терапии. По оценкам экспертов, в России экономическое бремя ХОБЛ также высоко. Прямые затраты без учета затрат на медикаментозную терапию составляют 61,6 млрд рублей в год. В их структуре 77 % приходится на госпитальное лечение, 21 % – на амбулаторно-поликлиническое обслуживание и 2 % – на оказание скорой медицинской помощи [6].

Таким образом, высокая медико-социальная и экономическая значимость проблемы лечения тяжелых обострений ХОБЛ, ассоциированных с пневмококковой инфекцией, требует разработки и масштабной реализации профилактических мероприятий. Состояние проблемы усугубляется высокой резистентностью большинства (90 серотипов) пневмококков к традиционным антибактериальным препаратам. В данной ситуации в стратегии лечения ХОБЛ с особой значимостью возрастает роль иммунопрофилактики [1]. Современные вакцины относятся к числу наиболее эффективных средств профилактики инфекционных заболеваний, способных предотвращать легочные инфекции у больных ХОБЛ. В этой связи организованная вакцинация в масштабах страны призвана снизить

медико-социальное влияние ХОБЛ на общество, минимизировать ее неизбежные осложнения, а также улучшить качество жизни у многих больных и способствовать их социализации [10].

В настоящее время для профилактики ПИ используется два качественно различных типа взаимозаменяемых полисахаридных вакцин: пневмококковая поливалентная вакцина «Пневмовакс-23» (ППВ-23) и пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13» (ПКВ-13). ППВ-23 представляет собой поливалентную вакцину, содержащую полисахариды 23 серотипов пневмококка и включающую в себя 90 % его серотипов, вызывающих инвазивную ПИ в развитых и развивающихся странах. ППВ-23 индуцирует гуморальный иммунный ответ, в котором В-лимфоциты участвуют в выработке антител без участия Т-хелперов. В сущности данного ответа отсутствует иммунная память и, как следствие, формируется более низкий уровень иммунного ответа при последующем введении вакцины (ревакцинации) [26]. Механизм действия вакцины состоит в том, что пневмококковые капсульные полисахаридные антигены стимулируют выработку серотип-специфических антител, которые повышают эффективность опсонизации, комплемент-зависимый фагоцитоз и способствуют разрушению пневмококков лейкоцитами и другими фагоцитирующими клетками.

Значительно улучшенным образцом современной технологии является пневмококковая конъюгированная адсорбированная 13-валентная вакцина «Превенар-13» – ПКВ-13 (ООО «НПО Петровакс Фарм», РФ по лицензии «Пфайзер»). Она разработана как версия 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины ПКВ-7 (Превенар, «Пфайзер Инк.» США), содержащей серотипы 4, 6В, 9V, 14, которая была обогащена серотипами 1, 3, 5, 6А, 7F, 19А. Отсюда следует, что ПКВ-13 иммунологически более универсальна, чем ППВ-23. Данная вакцина увеличивает продолжительность и память антипневмококкового иммунного ответа [43]. При вакцинации ППВ-23 формируется иммунный ответ, ограниченный В-клеточной стимуляцией и продукцией антител [19, 20]. Напротив, ПКВ-13 содержит пневмококковые полисахаридные антигены, ковалентно связанные с иммуногенным белком-носителем. Вместе они создают Т-клеточнозависимый гуморальный иммунный ответ со стимуляцией Т-клеток. В итоге В-клетки получают возможность продуцировать антитела IgG к вакцине и генерировать иммунную память. В вышеизложенных характеристиках используемых вакцин обозначена не только продолжительность исходного иммунного ответа, но и способность более эффективного реагирования на последующее воздействие к вакцинным пневмококковым штаммам [20].

Опыт вакцинопрофилактики ПИ, эффективность и улучшение организации профилактических мероприятий, а также экономическое обоснование проведения вакцинации в группах риска широко обсуждаются в научном мире и здравоохранении. Как указывалось выше, иммунный ответ на воздействие ППВ-23 со временем уменьшается, поэтому данные о клинической эффективности в предупреждении пневмонии и инвазивных пневмококковых заболеваний в группах риска считаются достаточно противоречивыми [14, 52]. Вместе с тем, как отмечено в новом Кокрановском систематическом обзоре, опубликованном после Международного конгресса респираторного общества (2016), пневмококковая вакцинация (в первую очередь ППВ-23) показала статистически достоверную эффективность против пневмонии и обострений ХОБЛ [53]. Практически иное мнение было обосновано в результатах недавно завершившихся исследований: клиническая эффективность ППВ-23 в группах высокого риска и группах умеренного риска является противоречивой, несмотря на обеспечение краткосрочной защиты [35]. Принимая во внимание реальные и прогностические аспекты клинической эффективности ППВ-23, ВОЗ и органы общественного здравоохранения в Европе и США признают, что обеспечение защиты лиц пожилого возраста и групп повышенного риска по пневмококковой пневмонии не достигает удовлетворительного результата [23, 42].

В настоящее время и в ожидаемом будущем будут продолжаться научные споры и обсуждения о преимуществах и выявленных недостатках современных вакцин. Так, по данным М.П. Костинова и соавторов, установлено, что в группе больных ХОБЛ, вакцинированных ПКВ-13, через 2–6 недель достоверно увеличилось абсолютное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности маркеры CD3, CD8. Сформировавшийся в результате вакцинации клон цитотоксических Т-лимфоцитов уже в течение вышеуказанного времени был способен к активному уничтожению инфицированных вирусом клеток, присутствующих в организме больных ХОБЛ. Данный факт свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета на фоне пневмококковой вакцинации конъюгированной полисахаридной вакциной. В то же время у больных ХОБЛ, вакцинированных ППВ-23, не было выявлено статистически достоверных изменений всех анализируемых параметров во всех временных точках. Для объективизации полученных результатов следует отметить, что данное исследование имело ряд ограничений, так как было краткосрочным (наблюдение в течение 1 года), одноцентровым без применения методов ослепления и рандомизации. Вместе с тем это исследование

было одним из первых, оценивающих влияние иммунизации при использовании вакцин с разным механизмом действия. По свидетельству авторов, окончательные результаты будут представлены по завершении долгосрочного исследования через 4 года после вакцинации [8].

Интересные сведения были получены о долгосрочности эффектов вакцинации в разных группах пациентов. Так, у пациентов с ХОБЛ повышенный иммунный ответ сохранялся в течение двух лет [21]. У пожилых людей, вакцинированных ПКВ-13 или ППВ-23, характеристики В-клеточного специфического ответа (*in vitro*) не имели значимых различий, как вскоре после вакцинации, так и спустя 6 месяцев после нее [15, 16, 30]. У здоровых взрослых продолжительный иммунный ответ после вакцинации ППВ-23 оставался выше базового в течение 10 лет, хотя рекомендуется проводить дополнительную иммунизацию через 5 лет [31]. У детей применение ПКВ-13 предотвращало назофарингеальное носительство вакцинных штаммов и защищало от инвазивных пневмококковых заболеваний и среднего отита [32, 44]. Кроме того, программы вакцинации детей, включающие ПКВ-13, обусловили значительное снижение случаев ПИ у взрослых (коллективная защита). Этот факт ассоциируется с таким реалистичным прогнозом, как уменьшение факторов риска развития у них бронхолегочной патологии в будущем [39, 40, 49, 50].

Эффективность применения ПКВ-13 у взрослых установлена в крупномасштабном исследовании эффективности пневмококковых вакцин (CAPITA) с высоким уровнем доказательности (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [34, 48]. Основной целью исследования являлась оценка клинической эффективности применения ПКВ-13 у пожилых людей. Необходимо отметить, что это не только масштабное, но и проспективное рандомизированное и плацебо-контролируемое исследование с участием более 84 тыс. человек старше 65 лет [17]. В результате 5-летнего наблюдения установлена эффективность вакцины, составившая в данной популяции 45,6 % против ВП, вызванной вакцинными серотипами, включая инвазивные и неинвазивные случаи и 45 % ВП, вызванной вакцинными серотипами, без бактериемии. Эффективность вакцины составила 30,6 % при пневмококковой пневмонии и 75 % при вакцинных серотипах инвазивных пневмококковых заболеваний [34, 48].

В другом ретроспективном исследовании населения с факторами риска, которое включало в себя более 42 % участников в каждой группе, а 10 % из них имели заболевание легких, эффективность вакцинации была аналогичной: 40,3 % против вакцинных серотипов ВП и 30,2 % против пневмококковой пневмонии. Примечательно, что величина и продолжительность гуморального иммунного ответа у взрослых групп риска были сопоставимы с титрами в общей популяции и сохранялись не менее двух лет [43, 47].

Об актуальности целевого изучения эффективности применения ППВ-23 у пожилых людей свидетельствуют результаты недавно опубликованных исследований. Мета-анализ данных 17 исследований, включающих в себя взрослых в возрасте 60 лет, показал 45–73 % эффективности ППВ-23 против инвазивной ПИ и 48–64 % при пневмококковой пневмонии, вызванной любым серотипом возбудителя [25]. Аналогичный мета-анализ другого исследования у взрослых 50 и более лет также выявил доказательства значимой эффективности вакцины ППВ-23 против ИНДП (50–54 %) и против всех причин ВП (4–17 %). Из этого следует, что эффективность ППВ-23 и ПКВ-13 против вакцинных серотипов пневмококковых заболеваний может быть сопоставимой [38].

Консультативный комитет США по практике иммунизации рекомендует применять ПКВ-13 и ППВ-23 среди всего взрослого населения старше 65 лет, не получавших ранее пневмококковой вакцины, а также среди лиц старше 19 лет, подверженных высокому риску ПИ [18, 37]. Некоторые европейские научные общества рекомендуют ПКВ-13 для применения у взрослых с ослабленным иммунитетом и всех лиц в возрасте старше 65 лет в сочетании с ППВ-23 [22]. В настоящее десятилетие ПКВ-13 постепенно внедряется в национальные программы вакцинопрофилактики по всей Европе. По состоянию на август 2016 года ПКВ-13 рекомендована для использования в группах высокого риска в 25 странах, в 16 государствах – для использования в группах умеренного риска и в 14 странах – преимущественно для пожилых людей (50–65 лет). Обосновано методическое мнение о том, что ПКВ-13 рекомендуется вводить до ППВ-23 [37]. Данная рекомендация исходит из результатов исследований, показавших, что иммунный ответ на общие для обеих вакцин серотипы был сильнее, если ПКВ-13 использовалась по очередности первой [33]. Опыт убеждает, что ПКВ-13 обеспечивает улучшение реактивности организма у пожилых людей и лиц с хроническими заболеваниями легких (прежде всего с ХОБЛ), с высоким риском пневмококковой инфекции и пневмонии [28].

Данные сравнительного исследования, учитывающего региональный опыт вакцинирования 248 пациентов ХОБЛ в пульмонологическом центре г. Челябинска (наблюдение осуществлялось в течение 3 лет), подтвердили явные преимущества ПКВ-13 по сравнению с ППВ-23 [5].

Для количественного выражения степени эффективности вакцин был рассчитан коэффициент фактической эффективности (КФЭ), который был способен показать, на сколько процентов заболеваемость привитых была ниже заболеваемости непривитых. КФЭ пациентов вакцинированных ПКВ-13 имел стабильную динамику в течение 3 лет контролируемого наблюдения. Авторами показано, что в группе больных, вакцинированных ППВ-23, уже к началу второго года отмечалось снижение КФЭ с последующей отрицательной динамикой. У пациентов с ХОБЛ, привитых ПКВ-13, по сравнению с пациентами, привитыми ППВ-23, достоверно сократилось число обострений, требующих амбулаторного лечения (ОР – 0,43; 95 % ДИ 0,26-0,69 и ОР – 0,20; 95 % ДИ 0,14-0,29, соответственно). Важной заслугой авторского коллектива явилось доказательство того, что ПКВ-13 статистически значимо продемонстрировала преимущество над ППВ-23 в купировании обострений ХОБЛ, требующих госпитализации (ОР – 0,22; 95 % ДИ 0,15-0,33). Авторы убеждают, что клинический статус в группе пациентов, использующих ППВ-23 по завершении 3-летнего исследования, значимо не отличался от такового в группе пациентов без вакцинации (ОР – 0,84; 95 % ДИ 0,68-1,03). Также отмечено преимущество ПКВ-13 над ППВ-23 в предотвращении развития пневмонии у этой же категории больных (ОР – 0,24; 95 % ДИ 0,10-0,57). Вместе с тем группа пациентов, привитых ППВ-23, по клинико-иммунологическому статусу достоверно не отличалась от группы лиц без вакцинации (ОР – 1,75; 95 % ДИ 0,86-3,38). Клинические преимущества высокой эффективности применения ПКВ-13 определили высокую суммарную экономию средств здравоохранения на 1 больного ХОБЛ через 3 года после вакцинации. Все это позволило сократить суммарные издержки системы здравоохранения с применением вакцины ПКВ-13 до 78 % и ППВ-23 – до 45 %, при этом издержки в течение третьего года в группе привитых ППВ-23 не отличались от таковых в группе лиц без вакцинации [5].

Актуальной проблемой современной медицины является снижение чувствительности пневмококков к  $\beta$ -лактамам антимикробным препаратам (в первую очередь, к пенициллинам) и продолжающийся рост резистентности к макролидам. В России отмечается высокий уровень резистентности *Streptococcus pneumoniae* к тетрациклинам и ко-тримоксазолу. Потенциальное преимущество эффективности пневмококковой вакцинации может предполагать в различных клинических ситуациях уменьшение антибактериальной терапии [2]. В странах с высоким уровнем вакцинации удалось избежать 11,4 млн дней лечения антибиотиками, а их фактическое применение сократилось до 47 %. В перспективе снижение антибиотикотерапии у больных ХОБЛ на фоне вакцинопрофилактики также может ограничить колонизацию легких устойчивыми к антибиотикам микроорганизмами [35, 39].

В последние годы возрастающую угрозу мировой популяции человека представляет вирус гриппа А/Н1N1pdm2009, вызывающий вирусную пневмонию с развитием быстро прогрессирующей дыхательной недостаточности. Ведущим возбудителем вторичной гриппозной пневмонии считается *Streptococcus pneumoniae*. Меры по оптимизации вакцинации против гриппа дали реальные результаты, а именно – снижение заболеваемости ВП у взрослых людей на 89 %, летальности у пожилых – на 67 % (по сравнению с непривитыми пациентами), уменьшение частоты тяжелых обострений и смертности при ХОБЛ на 50 %, а также риска осложнений у пациентов с сочетанной хронической патологией (уровень доказательности В) [45]. В этой связи в клиническую практику внедряется совместное применение ПКВ-13 и инактивированной противогриппозной вакцины в соответствующий сезон года [27, 45].

При совместном применении вакцин против гриппа и ПИ формируется однонаправленный защитный эффект с отсутствием взаимообусловленных и нежелательных побочных реакций. Данный подход не только создает преимущество, но и позволяет проводить вакцинацию против ПИ в течение всего года и совмещать ее с вакцинацией против гриппа [41, 47]. В соответствии с действующими инструкциями, вакцинация больных ХОБЛ должна проводиться в фазе ремиссии или не ранее 1 месяца после перенесенного обострения [11]. Изучение эффективности комбинированного применения ППВ-23 и противогриппозной вакцины в профилактике обострений хронических воспалительных заболеваний легких у взрослых пациентов позволило выявить важный результат, когда частота их развития была значительно ниже при комплексной вакцинации, чем при применении только отдельно взятых препаратов [29].

Проведение мероприятий по вакцинопрофилактике в РФ регулируется действующими нормативными и методическими документами по организации иммунизации, а также инструкциями по применению иммунобиологических препаратов. Согласно последним изменениям, национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. дополнен вакцинацией против ПИ конъюгированными пневмококковыми вакцинами. Наряду с иммунизацией детей первого года жизни рекомендована вакцинация против ПИ у детей в возрасте от 2 до 5 лет, а также у взрослых из групп риска,

включая призванных на военную службу (Федеральный закон от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»). Важной особенностью Порядка проведения профилактических прививок явилось указание на использование вакцин, содержащих актуальные для России антигены, позволяющие обеспечить максимальную эффективность иммунизации. Внесены изменения в возрастные ограничения применения ПКВ-13. Данная вакцина может применяться со второго месяца жизни и далее без ограничения по возрасту. По эпидемическим показаниям в календарь профилактических прививок включены пациенты старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких (Приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (в ред. Приказов МЗ РФ от 16.06.2016 г. № 370н и 13.04.2017 № 175н)).

Как указывалось выше, иммунизацию против ПИ следует проводить в течение всего года. Если планируется организация программы массовой вакцинации против гриппа и ПИ, то удобно провести эту вакцинацию одновременно перед началом сезона гриппа. В этой связи ВОЗ, международными медицинскими агентствами и российскими экспертами рекомендованы следующие схемы вакцинации против ПИ у взрослых, относящихся к группе риска и пациентов с ХОБЛ.

- лицам 18–64 лет, не имеющим иммунокомпрометирующих состояний, являющимся курильщиками табака, пользователями электронных сигарет, вейпов, и прочим, имеющим профессиональные вредности для дыхательной системы (аэрозоли металлов, пыль, мука), реконвалесцентам после перенесенного острого среднего отита, менингита, пневмонии и страдающим алкоголизмом, вводить 1 дозу ППВ-23;

- лицам 18–64 лет, страдающим хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ, бронхиальная астма, эмфизема), сердца (ИБС, кардиомиопатия, сердечная недостаточность), сахарным диабетом, печени (в том числе цирроз), почек, вводить 1 дозу ПКВ-13, затем (через 1 год) – 1 дозу ППВ-23;

- лицам 65 лет и старше без иммунокомпрометирующих состояний показано введение 1 дозы ПКВ-13 и не ранее, чем через 1 год использовать 1 дозу ППВ-23;

- лицам, получившим ППВ-23 в возрасте до 65 лет по любому установленному ранее показанию, должна применяться очередная доза вакцины. Это относится к лицам, достигшим возраста 65 и более лет, если с момента получения предыдущей дозы ППВ-23 прошло, по крайней мере, 5 лет.

В России накоплен достаточно внушительный опыт вакцинации, позволяющий заключить, что частота серьезных нежелательных явлений, зарегистрированных в течение 1 месяца после введения вакцины, составила менее 2 %. При применении обеих вакцин значимых различий не наблюдалось [9]. Важным моментом при проведении профилактических мероприятий является отказ от вакцинации. Граждане РФ при проведении иммунопрофилактики действительно могут отказаться от названных выше прививок, подтвердив это в письменной форме (статья 5 ФЗ от 17.09.1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»). Однако отсутствие прививок ведет к запрету выезда в страны, в которых по международным медико-санитарным правилам требуются конкретные профилактические прививки. Гражданам, не получившим иммунизацию, будет временно отказан прием в образовательные и оздоровительные учреждения на период возникновения эпидемий инфекционных заболеваний. Данная категория граждан также получит отказ в приеме на работу, выполнение которой связано с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

**Заключение.** Хроническая обструктивная болезнь легких продолжает оставаться важнейшей проблемой во всем мире из-за стремительных темпов прогрессирования распространенности, увеличения показателей инвалидизации и смертности. Несмотря на накопленный опыт комплексного применения современных средств фармакотерапии и немедикаментозных методов реабилитации, эффективно контролировать хроническую обструктивную болезнь легких пока не удается. Как известно, качество жизни больных зависит от частоты и тяжести обострений хронической обструктивной болезни легких, определяющих темпы ее прогрессирования. В этой связи особую значимость приобретают вопросы профилактики обострений этого заболевания, возникающих с участием инфекции бактериального и вирусного происхождения, а также атмосферных поллютантов.

В настоящее время в Российской Федерации и во всем мире нарабатывается опыт правильной вакцинации больных хронической обструктивной болезнью легких, представляющих собой многомиллионную группу риска развития пневмококковой инфекции. Отечественные и зарубежные исследователи решают самый важный вопрос проблемы, которым является разработка оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции. Современная медицина располагает эффективными средствами вакцинопрофилактики – это пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина «Пневмовакс-23» (ППВ-23) и пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина

«Превенар-13» (ПКВ-13). Многочисленные дискуссии по поводу механизмов действия данных вакцин, рациональных схем их применения и различной эффективности в поствакцинальном периоде привели к значимым результатам уже в настоящее время. При всем различии мнений достигается понимание в создании научно обоснованного подхода к выбору вакцинного препарата и самой схемы вакцинации с оценкой иммунологической памяти, динамики факторов неспецифической резистентности и противовирусной защиты, а также анализа клинических эффектов вакцинации. Безусловно, именно этот подход должен определять тактику уже реализуемых мероприятий и поддерживать долгосрочные перспективы последовательного применения вакцин ПКВ-13 и ППВ-23.

Важным вопросом настоящего времени остаются эффективные меры защиты больных хронической обструктивной болезнью легких от бактериальных и вирусных респираторных инфекций. Определенный оптимизм обеспечивается совмещением вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа, способствующей снижению развития фатальных осложнений, а именно – внебольничной пневмонии и тяжелых форм инвазивной пневмококковой инфекции, замедлению темпов антибиотикорезистентности, а также поддержанию стабильного течения хронической обструктивной болезни легких. Актуальным вопросом современной медицины является создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, успешная реализация которых во многом зависит от финансовой поддержки из средств бюджетов субъектов Российской Федерации. В комплексном анализе эффективности вакцинации происходит расстановка приоритетов, согласно которым доказательства общих клинических преимуществ и долгосрочности их сохранения занимают первое место, способствуя высокой суммарной экономии средств здравоохранения.

#### Список литературы

1. Гуревич, К. Г. Скрытые вопросы эффективности и безопасности пневмококковой вакцинации / К. Г. Гуревич, А. В. Фесюн, О. П. Свистунов, В. В. Бондаренко, О. П. Каражелясков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2013. – Т. 12, № 1. – С. 140–144.
2. Демко, И. В. Опыт вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у взрослых на примере Красноярского края / И. В. Демко, Е. Е. Корчагин, Н. В. Гордеева, А. Ю. Крапошина, И. А. Соловьева // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 21–28. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
3. Еникеев, О. А. Особенности клеточного компонента системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких средней и легкой степени тяжести в стадии обострения / О. А. Еникеев // Аспирантский вестник Поволжья. – 2012. – № 5–6. – С. 35–40.
4. Заболеваемость населения старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин) по России в 2013 году. Статистические материалы. Часть VII. – Режим доступа : <http://www.gks.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.06.2018.
5. Игнатова, Г. Л. Создание региональных программ вакцинопрофилактики пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на основе комплексного анализа эффективности вакцинации / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Consilium Medicum. – 2016. – № 11. – С. 88–91.
6. Игнатова, Г. Л. Эффективность вакцинопрофилактики конъюгированной пневмококковой вакциной у больных хронической обструктивной болезнью легких за 3 года / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов, О. В. Родионова // Consilium Medicum. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 42–46.
7. Исследование хронических респираторных заболеваний и факторов риска в 12 регионах Российской Федерации. – Режим доступа : <http://medi.ru/doc/60n0018.htm>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 04.03.2018.
8. Протасов, А. Д. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / А. Д. Протасов, М. П. Костинов, А. В. Жестков, М. Л. Штейнер, О. О. Магаршак, Т. А. Костинова, А. А. Рыжов, Д. В. Пахомов, Д. А. Благовидов, М. И. Панина // Терапевтический архив. – 2016. – № 5. – С. 62–69.
9. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество. Москва 2018. – Режим доступа : [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.04.2018.
10. Федосеенко, М. В. Перспектива вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции : современный взгляд на проблему / М. В. Федосеенко // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 1. – С. 36–41.
11. Чучалин, А. Г. Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению / А. Г. Чучалин, Т. Н. Биличенко, Г. Л. Осипова, Е. А. Курбатова, Н. Б. Егорова, М. П. Костинов // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 2. – С. 4–19.

12. Чучалин, А. Г. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых : федеральные клинические рекомендации / А. Г. Чучалин, Н. И. Брико, С. Н. Авдеев, А. С. Белевский, И. В. Шубин, М. П. Костинов, Т. Н. Биличенко, В. Ю. Мишланов, В. В. Семериков. – М., 2018. – 11 с.
13. Andreassen, S. L. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of COPD / S. L. Andreassen, E. D. Linares, N. Stenfors, A. H. Henriksen // *Clin. Respir. J.* – 2014. – Vol. 8, № 1. – P. 93–99.
14. Andrews, N. J. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales / N. J. Andrews, P. A. Waight, R. C. George, M. P. Slack, E. Miller // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, № 48. – P. 6802–6808.
15. Baxendale, H. E. Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination / H. E. Baxendale, M. Johnson, S. M. Keating, L. Ashton, P. Burbidge, S. Woodgate, J. Southern, E. Miller, E. Goldblatt // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 42. – P. 6915–6922.
16. Baxendale, H. E. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly / H. E. Baxendale, S. M. Keating, M. Johnson, J. Southern, E. Miller, D. Goldblatt // *Vaccine.* – 2010. – Vol. 28, № 30. – P. 4763–4770.
17. Bonten, M. J. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults / M. J. Bonten, S. M. Huijts, M. Bolkenbaas, C. Webber, S. Patterson, S. Gault, C. H. van Werkhoven, A. M. van Deursen, E. A. Sanders, Verheij T. J., M. Patton, A. McDonough, A. Moradoghli-Haftvani, H. Smith, T. Mellelieu, M. W. Pride, G. Crowther, B. Schmöle-Thoma, D. A. Scott, K. U. Jansen, R. Lobatto, B. Oosterman, N. Visser, E. Caspers, A. Smorenburg, E. A. Emini, W. C. Gruber, D. E. Grobbee // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372, № 12. – P. 1114–1125.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / Centers for Disease Control and Prevention // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2012. – Vol. 61, № 40. – P. 816–819.
19. Clutterbuck, E. A. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells / E. A. Clutterbuck, R. Lazarus, L. M. Yu, J. Bowman, E. A. L. Bateman, L. Diggle, B. Angus, T. E. Peto, P. C. Beverley, D. Mant, A. J. Pollard // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 9. – P. 1408–1416.
20. De Roux, A. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults : conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory / A. de Roux, B. Schmöle-Thoma, B. Schmöle-Thoma, G. R. Siber, J. G. Hackell, A. Kuhnke, N. Ahlers, S. A. Baker, A. Razmpour, E. A. Emini, P. D. Fernsten, W. C. Gruber, S. Lockhart, O. Burkhardt, T. Welte, H. M. Lode // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 46, № 7. – P. 1015–1023.
21. Dransfield, M. T. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease / M. T. Dransfield, S. Harnden, R. L. Burton, R. K. Albert, W. C. Bailey, R. Casaburi, J. Connett, J. A. Cooper, G. J. Criner, J. L. Curtis, M. K. Han, B. Make, N. Marchetti, F. J. Martinez, C. McEvoy, M. H. Nahm, D. E. Niewoehner, J. Porszasz, J. Reilly, P. D. Scanlon, S. M. Scharf, F. C. Sciruba, G. R. Washko, P. G. Woodruff, S. C. Lazarus // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. e35–e44.
22. Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the ESCMID Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIDID) / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, L. Tan, F. Ansaldi, P. L. Lopalco, R. Dagan, J. P. Michel, P. van Damme, J. Gaillat, R. Prymula, T. Vesikari, C. Mussini, U. Frank, A. Osterhaus, L. P. Celentano, M. Rossi, V. Guercio, G. Gavazzi // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2016. – Vol. 12, № 7. – P. 1777–1794.
23. European Medicines Agency. CHMP variation assessment report [Prevenar 13] : type II variation EMEA/H/C/001104/II/0028. – 2011. – Режим доступа : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.10.2018.
24. European Respiratory Society. European Lung White Book. Lausanne, Switzerland : ERS / European Respiratory Society, 2016. – Режим доступа : [https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13\\_COPD.pdf](https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 24.11.2018.
25. Falkenhorst, G. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis / G. Falkenhorst, C. Remschmidt, T. Harder, E. Hummers-Pradier, O. Wichmann, C. Bogdan // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12, № 1. – P. e0169368.
26. Fedson, D. Pneumococcal vaccination of older adults : conjugate or polysaccharide? / D. Fedson, M. Guppy // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 1382–1384.
27. Frenck, R. W. Jr. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults / R. W. Jr. Frenck, A. Gurtman, J. Rubino, W. Smith, M. van Cleeff, D. Jayawardene, P. C. Giardina, E. A. Emini, W. C. Gruber, D. A. Scott, B. Schmöle-Thoma // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2012. – Vol. 19, № 8. – P. 1296–1303.

28. Froes, F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases / F. Froes, N. Roche, F. Blasi // *International Journal of COPD*. – 2017. – № 12. – P. 3457–3468.
29. Furumoto, A. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease / A. Furumoto, Y. Ohkusa, M. Chen, K. Kawakami, H. Masaki, Y. Sueyasu, T. Iwanaga, H. Aizawa, T. Nagatake, K. Oishi // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, № 33. – P. 4284–4289.
30. Grabenstein, J. D. Pneumococcal vaccines in adults: assessing the evolving evidence / J. D. Grabenstein, S. B. Manoff // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 37. – P. 6149–6154.
31. Grabenstein, J. D. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine : long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults / J. D. Grabenstein, S. B. Manoff // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 30. – P. 4435–4444.
32. Greenberg D. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children <5 years / D. Greenberg, N. Givon-Lavi, S. Ben-Shimol, J. B. Ziv, R. Dagan // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 36. – P. 4623–4629.
33. Greenberg, R. N. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age / R. N. Greenberg, A. Gurtman, R. W. Frenck, C. Strout, K. U. Jansen, J. Trammel, D. A. Scott, E. A. Emini, W. C. Gruber, B. Schmoele-Thoma // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 20. – P. 2364–2374.
34. Hak, E. Rationale and design of CAPITA : a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults / E. Hak, D. E. Grobbee, E. A. Sanders, T. J. Verheij, M. Bolkenbaas, S. M. Huijts, W. C. Gruber, S. Tansey, A. McDonough, B. Thoma, S. Patterson, A. J. van Alphen, M. J. Bonten // *Neth. J. Med.* – 2008. – Vol. 66, № 9. – P. 378–383.
35. Tin Tin Htar, M. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies / M. Tin Tin Htar, A. L. Stuurman, G. Ferreira, C. Alicino, K. Bollaerts, C. Paganino, R. R. Reinert, H. J. Schmitt, C. Trucchi, T. Vestraeten, F. Ansaldi // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, № 5. – P. e0177985.
36. Japanese Respiratory Society. Guidelines for diagnosis and management of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), third edition: therapy and management / Japanese Respiratory Society // *Suppl. COPD*. – 2009. – P. 70–144.
37. Kobayashi, M. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / M. Kobayashi, N. M. Bennett, R. Gierke, O. Almendares, M. R. Moore, C. G. Whitney, T. Pilishvili // *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2015. – Vol. 64, № 34. – P. 944–947.
38. Kraicer-Melamed, H. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis / H. Kraicer-Melamed, S. O'Donnell, C. Quach // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 13. – P. 1540–1550.
39. Laxminarayan, R. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge / R. Laxminarayan, P. Matsoso, S. Pant, C. Brower, J. A. Rottingen, K. Klugman, S. Davies // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, № 10014. – P. 168–175.
40. Loo, J. D. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization / J. D. Loo, L. Conklin, K. E. Fleming-Dutra, M. D. Knoll, D. E. Park, J. Kirk, D. Goldblatt, K. L. O'Brien, C. G. Whitney // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2014. – Vol. 33, Suppl. 2. – P. S161–S171.
41. Myint, P. K. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations / P. K. Myint, D. Lowe, R. A. Stone, R. J. Buckingham, C. M. Roberts // *Respiration*. – 2011. – Vol. 82, № 4. – P. 320–327.
42. Pneumococcal vaccines WHO position paper : 2012 / WHO // *Wkly. Epidemiol. Rec.* – 2012. – Vol. 87, № 14. – P. 129–144.
43. Reinert, R. R. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage / R. R. Reinert, B. Tasy // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – Vol. 9, № 3. – P. 8–11. doi: 10.15690/pf.v9i3.315.
44. Schmoele-Thoma, B. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions / B. Schmoele-Thoma, L. A. Jackson, R. N. Greenberg, R. Frenck, A. Gurtman, V. Sundaraiyer, W. C. Gruber, D. A. Scott, R. E. Isturiz // *J. Vaccines Immun.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 7–12.
45. Schwarz, T. F. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged >65 years / T. F. Schwarz, J. Flamaing, H. C. Rümke, J. Penzes, C. Juergens, A. Wenz, D. Jayawardene, P. Giardina, E. A. Emini, W. C. Gruber, B. Schmoele-Thoma // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 32. – P. 5195–5202.
46. Shea, K. M. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions / K. M. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, R. A. Farkouh, D. R. Strutton, S. I. Pelton // *Open Forum Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – P. ofu024.
47. Sogaard, M. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia / M. Sogaard, M. Madsen, A. Løkke, O. Hilberg, H. T. Sørensen, R. W. Thomsen // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P. 455–465.

48. Suaya, J. A. Post-hoc analysis of the 13-valent polysaccharide conjugate vaccine efficacy against vaccine-serotype pneumococcal community acquired pneumonia in at-risk older adults / J. A. Suaya, Q. Jiang, D. A. Scott, W. C. Gruber, C. Webber, B. Schmoele-Thoma, C. K. Hall-Murray, L. Jodar, R. E. Isturiz // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 36, № 11. – P. 1477–1483.
49. Tomczyk, S. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / S. Tomczyk, N.M. Bennett // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* – 2014. – Vol. 63, № 37. – P. 824–826.
50. Van Hoek, A. J. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England / A. J. van Hoek, C. L. Sheppard, N. J. Andrews, P. A. Waight, M. P. Slack, T. G. Harrison, S. N. Ladhani, E. Miller // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 34. – P. 4349–4355.
51. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10053. – P. 1545–1602.
52. Walters, J. A. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Walters, S. Smith, P. Poole, R. H. Granger, R. Wood-Baker // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – № 1. – P. CD001390.
53. Walters, J. A. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Walters, J. N. Tang, P. Poole, R. Wood-Baker // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – № 1. – P. CD001390.
54. Wedzicha, J. A. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease / J. A. Wedzicha, S. E. Brill, J. P. Allinson, G. C. Donaldson // *BMC Med.* – 2013. – № 11. – P. 181.
55. Wedzicha, J. A. COPD exacerbations : impact and prevention / J. A. Wedzicha, A. J. Mackay, R. Singh // *Breathe*. – 2013. – Vol. 9, № 6. – P. 434–440.
56. World Health Organization. The top 10 causes of death. Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 31.12.2018.
57. Yawn, B. P. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia : a retrospective claims data analysis / B. P. Yawn, Y. Li, H. Tian, J. Zhang, S. Arcona, K. H. Kahler // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2013. – № 8. – P. 295–304.

## References

1. Gurevich K. G., Fesyun A. V., Svistunov O. P., Bondarenko V. V., Karazhelyaskov O. P. Skrytye voprosy effektivnosti i bezopasnosti pnevmokokkovoy vaksinatсии [Hidden issues of efficacy and safety of pneumococcal vaccination] Sistemnyy analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh [System analysis and control in biomedical systems], 2013, vol. 12, no. 1, pp. 140–144.
2. Demko I. V., Korchagin E. E., Gordeeva N. V., Kraposhina A. Yu., Solov'eva I. A. Opyt vaksinoprofilaktiki pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh na primere Krasnoyarskogo kraya [Experience of vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in adults on the example of Krasnoyarsk region] *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2017, vol. 27, no. 1, pp. 21–28. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-21-28.
3. Enikeev O. A. Osobennosti kletochnoy komponenty sistemnoy vospaleniya u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh sredney i legkoy stepeni tyazhesti v stadii obostreniya [Features of the cellular component of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease of moderate and mild severity in the acute stage]. *Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya* [Post-graduate Bulletin of the Volga region], 2012, no. 5-6, pp. 35–40.
4. Zaboлеваmost' naseleniya starshe trudospobnogo vozrasta (s 55 let u zhenshchin i s 60 let u muzhchin) po Rossii v 2013 godu. Statisticheskie materialy. Chast' VII. [Morbidity of the population over the working age (from 55 years in women and 60 years in men) in Russia in 2013. Statistical data. Part VII.]. Available at: <http://www.gks.ru/> (accessed 12 June 2018).
5. Ignatova G. L., Antonov V. N. Sozdanie regional'nykh programm vaksinoprofilaktiki patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh na osnove kompleksnogo analiza effektivnosti vaksinatсии [Creation of regional vaccination programs for patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a comprehensive analysis of the effectiveness of vaccination.]. *Consilium Medicum*, 2016, no. 11, pp. 88–91.
6. Ignatova G. L., Antonov V. N., Rodionova O. V. Effektivnost' vaksinoprofilaktiki kon'yugirovannoy pnevmokokkovoy vaksinoi u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh za 3 goda [Efficacy of conjugate pneumococcal vaccine vaccination in patients with chronic obstructive pulmonary disease for 3 years.]. *Consilium Medicum*, 2016, vol. 18, no. 3, pp. 42–46.
7. Issledovanie khronicheskikh respiratornykh zabolevaniy i faktorov riska v 12 regionakh Rossiyskoy Federatsii [Study of chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation]. Available at: <http://medi.ru/doc/60n0018.htm> (accessed 4 March 2018).

8. Protasov A. D., Kostinov M. P., Zhestkov A. V., Shteyner M. L., Magarshak O. O., Kostinova T. A., Ryzhov A. A., Pakhomov D. V., Blagovidov D. A., Panina M. I. Vybor optimal'noy taktiki vaktsinatsii protiv pnevmokokkovoy infektsii s immunologicheskikh i klinicheskikh pozitsiy u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'yu legkikh [Selection of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical positions in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2016, no. 5, pp. 62–69.
9. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezn'i legkikh. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Moskva 2018 [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Russian respiratory society. Moscow 2018]. Available at: [http://spulmo.ru/upload/federal\\_klinicheskie\\_rekomendaciy\\_hobl.pdf](http://spulmo.ru/upload/federal_klinicheskie_rekomendaciy_hobl.pdf) (accessed 15 April 2018).
10. Fedoseenko M. V. Perspektiva vaktsinoprofilaktiki pnevmokokkovoy infektsii: sovremennyy vzglyad na problem [The prospect of vaccination of pneumococcal infection: a modern view of the problem]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2009, vol. 17, no. 1, pp. 36–41.
11. Chuchalin A. G., Bilichenko T. N., Osipova G. L., Kurbatova E. A., Egorova N. B., Kostinov M. P. Vaktsinoprofilaktika bolezney organov dykhaniya v ramkakh pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi naseleniyu [Vaccination of respiratory diseases in the framework of primary health care]. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2015, vol. 25, no. 2, pp. 4–19.
12. Chuchalin A. G., Briko N. I., Avdeev S. N., Belevskiy A. S., Shubin I. V., Kostinov M. P., Bilichenko T. N., Mishlanov V. Yu. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii "Vaktsinoprofilaktika pnevmokokkovoy infektsii u vzroslykh" [Federal clinical guidelines "vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in adults"]. *Klinicheskie rekomendatsii* [Clinical guidelines]. Moscow, 2018, 11 p.
13. Andreassen S. L., Liaaen E. D., Stenfors N., Henriksen A. H. Impact of pneumonia on hospitalizations due to acute exacerbations of COPD. *Clin Respir J*, 2014, vol. 8, no. 1, pp. 93–99.
14. Andrews N. J., Waight P. A., George R. C., Slack M. P., Miller E. Impact and effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against invasive pneumococcal disease in the elderly in England and Wales. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 48, pp. 6802–6808.
15. Baxendale H. E., Johnson M., Keating S. M., Ashton L., Burbidge P., Woodgate S., Southern J., Miller E., Goldblatt E. Circulating pneumococcal specific plasma and memory B cells in the elderly two years after pneumococcal conjugate versus polysaccharide vaccination. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 42, pp. 6915–6922.
16. Baxendale H. E., Keating S. M., Johnson M., Southern J., Miller E., Goldblatt D. The early kinetics of circulating pneumococcal-specific memory B cells following pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines in the elderly. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 30, pp. 4763–4770.
17. Bonten M. J., Huijts S. M., Bolkenbaas M., Webber C., Patterson S., Gault S., van Werkhoven C. H., van Deursen A. M., Sanders E. A., Verheij T. J., Patton M., McDonough A., Moradoghli-Haftvani A., Smith H., Mellelieu T., Pride M. W., Crowther G., Schmoele-Thoma B., Scott D. A., Jansen K. U., Lobatto R., Oosterman B., Visser N., Caspers E., Smorenburg A., Emini E. A., Gruber W. C., Grobbee D. E. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N. Engl. J. Med.*, 2015, vol. 372, no. 12, pp. 1114–1125.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2012, vol. 61, no. 40, pp. 816–819.
19. Clutterbuck E. A., Lazarus R., Yu L. M., Bowman J., Bateman E. A. L., Diggle L., Angus B., Peto T. E., Beverley P. C., Mant D., Pollard A. J. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J. Infect. Dis.*, 2012, vol. 205, no. 9, pp. 1408–1416.
20. de Roux A., Schmöle-Thoma B., Schmöele-Thoma B., Siber G. R., Hackell J. G., Kuhnke A., Ahlers N., Baker S. A., Razmpour A., Emini E. A., Fernsten P. D., Gruber W. C., Lockhart S., Burkhardt O., Welte T., Lode H. M. Comparison of pneumococcal conjugate polysaccharide and free polysaccharide vaccines in elderly adults: conjugate vaccine elicits improved antibacterial immune responses and immunological memory. *Clin. Infect. Dis.*, 2008, vol. 46, no. 7, pp. 1015–1023.
21. Dransfield M. T., Harnden S., Burton R. L., Albert R. K., Bailey W. C., Casaburi R., Connett J., Cooper J. A., Criner G. J., Curtis J. L., Han M. K., Make B., Marchetti N., Martinez F. J., McEvoy C., Nahm M. H., Niewoehner D. E., Porszasz J., Reilly J., Scanlon P. D., Scharf S. M., Sciruba F. C., Washko G. R., Woodruff P. G., Lazarus S. C. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 55, no. 5, pp. e35–e44.
22. Esposito S., Bonanni P., Maggi S., Tan L., Ansaldo F., Lopalco P. L., Dagan R., Michel J. P., van Damme P., Gaillat J., Prymula R., Vesikari T., Mussini C., Frank U., Osterhaus A., Celentano L. P., Rossi M., Guercio V., Gavazzi G. Recommended immunization schedules for adults: clinical practice guidelines by the ESCMID Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAIDID). *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2016, vol. 12, no. 7, pp. 1777–1794.

23. European Medicines Agency. CHMP variation assessment report [Prevenar 13]: type II variation EMEA/H/C/001104/II/0028 Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/001104/WC500119784.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001104/WC500119784.pdf) (accessed 1 October 2018).
24. European Respiratory Society. European Lung White Book. Lausanne, Switzerland: ERS / European Respiratory Society Available at: [https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13\\_COPD.pdf](https://www.erswhitebook.org/files/public/Chapters/13_COPD.pdf) (accessed 24 November 2018).
25. Falkenhorst G, Remschmidt C., Harder T., Hummers-Pradier E, Wichmann O., Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 1, pp. e0169368.
26. Fedson D., Guppy M. Pneumococcal vaccination of older adults: conjugate or polysaccharide? *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 1382–1384.
27. Frenck R. W. Jr., Gurtman A., Rubino J., Smith W., van Cleeff M., Jayawardene D., Giardina P. C., Emini E. A., Gruber W. C., Scott D. A., Schmöle-Thoma B. Randomized, controlled trial of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered concomitantly with an influenza vaccine in healthy adults. *Clin. Vaccine. Immunol.*, 2012, vol. 19, no. 8, pp. 1296–1303.
28. Froes F., Roche N., Blasi F. Pneumococcal vaccination and chronic respiratory Diseases. *International Journal of COPD*, 2017, no. 12, pp. 3457–3468.
29. Furumoto A., Ohkusa Y., Chen M., Kawakami K., Masaki H., Sueyasu Y., Iwanaga T., Aizawa H., Nagatake T., Oishi K. Additive effect of pneumococcal vaccine and influenza vaccine on acute exacerbation in patients with chronic lung disease. *Vaccine*, 2008, vol. 26, no. 33, pp. 4284–4289.
30. Grabenstein J. D., Manoff S. B. Pneumococcal vaccines in adults: assessing the evolving evidence. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 37, pp. 6149–6154.
31. Grabenstein J. D., Manoff S. B. Pneumococcal polysaccharide 23-valent vaccine: long-term persistence of circulating antibody and immunogenicity and safety after revaccination in adults. *Vaccine*, 2012, vol. 30, no. 30, pp. 4435–4444.
32. Greenberg D., Givon-Lavi N., Ben-Shimol S., Ziv J. B., Dagan R. Impact of PCV7/PCV13 introduction on community-acquired alveolar pneumonia in children < 5 years. *Vaccine*, 2015, vol. 33, no. 36, pp. 4623–4629.
33. Greenberg R. N., Gurtman A., Frenck R. W., Strout C., Jansen K. U., Trammel J., Scott D. A., Emini E. A., Gruber W. C., Schmöle-Thoma B. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60–64 years of age. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 20, pp. 2364–2374.
34. Hak E., Grobbee D. E., Sanders E. A., Verheij T. J., Bolkenbaas M., Huijts S. M., Gruber W. C., Tansey S., McDonough A., Thoma B., Patterson S., van Alphen A. J., Bonten M. J. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults. *Neth. J. Med*, 2008, vol. 66, no. 9, pp. 378–383.
35. Tin Tin Htar M., Stuurman A. L., Ferreira G., Alicino C., Bollaerts K., Paganino C., Reinert R. R., Schmitt H. J., Trucchi C., Vestraeten T., Ansaldi F. Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. e0177985.
36. Japanese Respiratory Society. Guidelines for diagnosis and management of COPD (chronic obstructive pulmonary disease), third edition: therapy and management. *Suppl. COPD*, 2009, pp. 70–144.
37. Kobayashi M., Bennett N. M., Gierke R., Almendares O., Moore M. R., Whitney C. G., Pilishvili T. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2015, vol. 64, no. 34, pp. 944–947.
38. Kraicer-Melamed H., O'Donnell S., Quach C. The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2016, vol. 34, no. 13, pp. 1540–1550.
39. Laxminarayan R., Matsoso P., Pant S., Brower C., Røttingen J. A., Klugman K., Davies S. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. *Lancet*, 2016, vol. 387, no. 10014, pp. 168–175.
40. Loo J. D., Conklin L., Fleming-Dutra K. E., Knoll M. D., Park D. E., Kirk J., Goldblatt D., O'Brien K. L., Whitney C. G. Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2014, vol. 33, suppl. 2, pp. 161–171.
41. Myint P. K., Lowe D., Stone R. A., Buckingham R. J., Roberts C. M. U.K. National COPD Resources and Outcomes Project 2008: patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbations who present with radiological pneumonia have worse outcome compared to those with non-pneumonic chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Respiration*, 2011, vol. 82, no. 4, pp. 320–327.
42. Pneumococcal vaccines WHO position paper: 2012. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 2012, vol. 87, no. 14, pp. 129–144.
43. Reinert R. R., Tasy B. Effectiveness of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Emerging data from invasive pneumococcal diseases, pneumonia, acute otitis media and nasopharyngeal carriage. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*, 2012, vol. 9, no. 3, pp. 8–11. doi: 10.15690/pf.v9i3.315.

44. Schmoele-Thoma B., Jackson L. A., Greenberg R. N., Frenck R., Gurtman A., Sundaraiyer V., Gruber W. C., Scott D. A., Isturiz R. E. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in immunocompetent older adults with stable underlying medical conditions. *J. Vaccines. Immun.*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. 7–12.
45. Schwarz T. F., Flamaing J., Rümke H. C., Penzes J., Juergens C., Wenz A., Jayawardene D., Giardina P., Emini E. A., Gruber W. C., Schmoele-Thoma B. A randomized, double-blind trial to evaluate immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given concomitantly with trivalent influenza vaccine in adults aged > 65 years. *Vaccine*, 2011, vol. 29, no. 32, pp. 5195–5202.
46. Shea K. M., Edelsberg J., Weycker D., Farkouh R. A., Strutton D. R., Pelton S. I. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect. Dis.*, 2014, vol. 1, no. 1, pp. ofu024.
47. Søgaard M., Madsen M., Løkke A., Hilberg O., Sørensen H. T., Thomsen R. W. Incidence and outcomes of patients hospitalized with COPD exacerbation with and without pneumonia. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2016, no. 11, pp. 455–465.
48. Suaya J. A., Jiang Q., Scott D. A., Gruber W. C., Webber C., Schmoele-Thoma B., Hall-Murray C. K., Jodar L., Isturiz R. E. Post-hoc analysis of the 13-valent polysaccharide conjugate vaccine efficacy against vaccine-serotype pneumococcal community acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine*, 2018, vol. 36, no. 11, pp. 1477–1483.
49. Tomczyk S., Bennett N. M. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 2014, vol. 63, no. 37, pp. 824–826.
50. van Hoek A. J., Sheppard C. L., Andrews N. J., Waight P. A., Slack M. P., Harrison T. G., Ladhani S. N., Miller E. Pneumococcal carriage in children and adults two years after introduction of the thirteen valent pneumococcal conjugate vaccine in England. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 34, pp. 4349–4355.
51. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10053, pp. 1545–1602.
52. Walters J. A., Smith S., Poole P., Granger R. H., Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010, no. 11, pp. CD001390.
53. Walters J. A., Tang J. N., Poole P., Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2017, no. 1, pp. CD001390.
54. Wedzicha J. A., Brill S. E., Allinson J. P., Donaldson G. C. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med.*, 2013, no. 11, pp. 181.
55. Wedzicha J. A., Mackay A. J., Singh R. COPD exacerbations: impact and prevention. *Breathe*, 2013, vol. 9, no. 6, pp. 434–440.
56. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2014. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en> (accessed 31 December 2016).
57. Yawn B. P., Li Y., Tian H., Zhang J., Arcona S., Kahler K. H. Inhaled corticosteroid use in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the risk of pneumonia: a retrospective claims data analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2013, no. 8, pp. 295–304.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология  
(медицинские науки)

УДК 616-092.9

DOI 10.17021/2020.15.1.98.107

© М.У. Сергалиева, Э.И. Абдулкадырова, А.Л. Ясенявская, 2020

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ ПАТОЛОГИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Сергалиева Мариям Утежановна*, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_ast@mail.ru.

*Абдулкадырова Эльвира Ильдаровна*, аспирант кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-097-00-63, e-mail: elvira\_abdulkadyrova@mail.ru.

**Ясенявская Анна Леонидовна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen\_9@mail.ru.

Рассмотрены вопросы экспериментального моделирования патологии щитовидной железы у лабораторных животных (гипотиреоз, гипертиреоз и др.), проведен анализ исследовательских работ, изучающих функциональные нарушения со стороны различных систем организма, которые происходят в данных экспериментальных условиях. Сегодня среди наиболее надежных и легко воспроизводимых экспериментальных моделей патологий щитовидной железы широкое применение нашли химические модели. Показано, что на фоне заболеваний щитовидной железы изменяется функциональное состояние иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма.

**Ключевые слова:** эндокринная система, щитовидная железа, экспериментальная модель, экспериментальные животные, гипотиреоз, гипертиреоз.

## EXPERIMENTAL MODELS OF THYROID PATHOLOGIES

**Sergalievа Mariyam U.**, Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

**Abdulkadyrova Elvira I.**, post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-097-00-63, e-mail: elvira\_abdulkadyrova@mail.ru.

**Yasenyavskaya Anna L.**, Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen\_9@mail.ru.

This article presents data revealing the issues of experimental modeling of thyroid pathology in laboratory animals (hypothyroidism, hyperthyroidism, etc.), as well as an analysis of research studies studying functional disorders of various body systems occurring in these experimental conditions. Among the most reliable and easily reproducible experimental models of thyroid pathologies, chemical models are widely used today. It is shown that against the background of thyroid diseases, the functional state of the immune, cardiovascular, nervous, and other body systems changes.

**Key words:** endocrine system, thyroid gland, experimental model, experimental animals, hypothyroidism, hyperthyroidism.

Сегодня среди всех заболеваний желез внутренней секреции заболевания щитовидной железы (ЩЖ), такие как гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, микседема и многое другое, занимают второе место по распространенности после сахарного диабета. Эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что с каждым годом заболевания ЩЖ обнаруживаются все чаще, примерно у каждого десятого жителя планеты [7, 3, 9, 16, 23, 24, 36, 39]. Дисфункция ЩЖ полиэтиологична и может быть связана с аномалией развития, генетической патологией, дефицитом Т-супрессоров, воспалительным процессом в ткани ЩЖ, врожденным дефектом ферментных систем, медикаментозной терапией, струмогенным эффектом дефицита микроэлементов и другими причинами [10, 25, 32]. Учитывая тот факт, что в последнее время отмечается рост заболеваемости ЩЖ, интерес исследователей направлен на формирование (подбор) экспериментальных моделей эндокринных заболеваний с целью изучения и анализа фармакологических свойств новых соединений, а также достоверного выявления особенностей в механизме действия уже известных лекарственных средств [33].

К числу самых распространенных эндокринных заболеваний ЩЖ относят гипотиреоз и гипертиреоз [6, 8, 12, 29, 31, 34, 38]. Механизм развития гипотиреоза определяется снижением уровня гормонов ЩЖ, что приводит к торможению обменных процессов, а также снижению активности ряда ферментов (малатдегидрогеназы, пиридинового дегидрогеназы, сукцинатдегидрогеназы) [19] и газообмена, торможению развития ткани мозга и угнетению высшей нервной деятельности [4, 11]. Различают первичный гипотиреоз, возникающий в результате повреждения ЩЖ (хронический аутоиммунный тиреоидит и другие виды тиреоидитов) и вторичный – вследствие поражения гипофиза и/или гипоталамуса (новообразования, воспалительно-инфильтративные заболевания). Самая частая причина гипертиреоза (тиреотоксикоза) – диффузный токсический зоб, на его долю приходится от 60 до 90 % случаев [7]. На втором месте по частоте стоят многоузловой токсический зоб и токсическая

аденома щитовидной железы, на долю которых приходится 10–40 % случаев тиреотоксикоза. В основе патогенетического механизма диффузного токсического зоба лежит нарушение функционального равновесия между Т-супрессорами и Т-хелперами, вследствие чего появляются «запрещенные» клоны Т-лимфоцитов, действующие в отношении антигенов фолликулярного эпителия ЩЖ, что в свою очередь, способствует образованию тиреоидстимулирующих антител, взаимодействие которых с рецепторным аппаратом фолликулярного эпителия ЩЖ приводит к усиленной продукции тиреоидных гормонов [18, 34].

В настоящее время отмечается неуклонный рост патологии ЩЖ, поэтому большое значение для изучения вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики данных заболеваний имеет разработка экспериментальных моделей, при выборе которых необходимо учитывать адекватность, валидность, биоэтичность, чувствительность к различным физиологическим, фармакологическим, генетическим и иным манипуляциям.

Для экспериментальной биологии и медицины значимым является изучение моделей патологических состояний ЩЖ, что подтверждается значительным количеством научных исследований [1, 10, 20, 28, 33]. Сегодня для моделирования экспериментального гипер-, гипотиреоза и других заболеваний ЩЖ широко применяют химические модели. На модели экспериментального гипертиреоза путем ежедневных (12 дней) подкожных инъекций водного раствора гормона ЩЖ трийодтиронина в дозе 15 мкг/кг взрослым белым крысам-самцам показано, что подобные манипуляции вызывают формирование типичных симптомов гипертиреоидного состояния у животных: увеличение ректальной температуры, уровня трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4), массы ЩЖ, скорости потребления кислорода и частоты сердечных сокращений, выпадение шерсти, снижение массы тела [13]. При развитии экспериментального гипертиреоза были обнаружены многочисленные изменения со стороны активности различных фрагментов нервно-мышечного аппарата, что является проявлением их патофизиологического эффекта, выраженность которого определяют степень нарушения тиреоидного статуса.

Исследователями А.С. Айвазовой и В.К. Колхиром (2009) разработана экспериментальная модель гипертиреоза у нелинейных крыс-самцов, полученная путем ежедневного перорального введения тиреотома в виде водной взвеси в еженедельно возрастающей дозе 25, 50, 100, 150, 200 мкг/кг в течение 6 недель, которая отражает клиническую картину функционального гипертиреоза с повышенным содержанием тиреоидных гормонов Т3, Т4 [1].

Установлено, что моделирование экспериментального гипертиреоза на животных путем ежедневного перорального введения тиреотома, представляющего собой комбинацию субстанций лиотиронина в дозе 40 мкг/кг и левотироксина натрия в дозе 160 мкг/кг в течение 8 недель в составе пищи, характеризуется увеличением: фолликулярно-коллоидного индекса, количества новообразованных фолликулов, высоты тироцитов, содержания связанного йода в коллоиде, объемной доли и плотности коллоида [20, 28].

В опытах на крысах линии Wistar с экспериментальным гипертиреозом, смоделированным путем ежедневного введения левотироксина натрия в дозе 5,0 мкг/100 г в течение 14 дней, показано, что у животных отмечается повышение процессов липопероксидации, активности каталазы и супероксиддисмутазы наряду с увеличением уровня тиреоидных гормонов [27].

Экспериментально установлено, что у мышей, на которых моделировали гипертиреоз путем внутрибрюшинного введения L-тироксина 50 мкг/сут в течение 40 недель, наблюдаются двигательные и эмоциональные нарушения в поведении в тесте «Открытое поле» [15]. У гипертиреоидных животных, начиная с 18 недели эксперимента, прослеживается увеличение количественных показателей всех компонентов исследовательской активности и груминга. При этом по мере удлинения эксперимента (до 40 недель) нарушения в поведении становятся более заметными. Также в ходе данного исследования установлено, что длительный гипертиреоз способствует повышению уровня дофамина в структурах головного мозга (гиппокамп, кора). Выявлено, что при гипертиреозе повышается экспрессия GFAP и VEGF с понижением экспрессии PDGFR- $\alpha$  в тех же структурах, что способствует умеренному изменению активности дофаминергической и серотонинергической систем головного мозга лабораторных животных. Авторы обнаружили, что в коре головного мозга мышей при гипертиреозе наблюдаются стойкие структурные признаки усиления белок-синтезирующей активности в цитоплазме (снижение плотности гетерохроматина в ядре, увеличение числа полирибосом и гипертрофии комплекса Гольджи, проявление признаков деструкции миелиновых волокон, дистрофических изменений эндотелиоцитов и периваскулярного пространства, нарушений в аксошипиковых синапсах и капилляростаз) [15].

Ученые Рязанского государственного медицинского университета установили, что на фоне экспериментального гипертиреоза, моделируемого подкожным введением кроликам породы Шиншилла L-тироксина в дозе 100 мкг/кг в течение 14 дней, отмечается повышение экспрессии гликопротеина-Р в печени, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга [37].

Установлено, что течение экспериментального гипертиреоза, вызванного ежедневным внутрижелудочным введением L-тироксина в дозе 50 мкг/100 г массы тела в течение месяца, приводит к существенным структурным нарушениям почечной паренхимы белых беспородных крыс-самцов [5].

Исследователи Кубанского государственного медицинского университета при создании модели тиреотоксической нефропатии на белых нелинейных крысах путем перорального введения L-тироксина в дозе 1 мг/1 мл воды в течение 4 месяцев определили, что развитие экспериментального гипертиреоза сопровождается увеличением объема выпиваемой жидкости и развитием морфологических признаков нефропатии [17].

Т.Н. Попова с соавторами (2016) выявили, что при развитии гипертиреоза, вызванного путем внутрибрюшинного введения Т3 в дозировке 100 мкг/100 г массы тела, растворенного в 0,9 % натрия хлорида в течение 6 дней, в кардиомиоцитах белых крыс-самцов происходит возрастание концентрации диеновых конъюгатов, ингибирование активности аконитатгидратазы, накопление цитрата и увеличение содержания карбонильных групп белков, что свидетельствует об их окислительной модификации [26].

В исследованиях на крысах-самцах Wistar, у которых моделировали гипертиреоз путем введения лиотиронина (трийодтиронина 50) в дозе 10 мкг/100 г массы тела в течение недели, было установлено, что экспериментальный гипертиреоз сопровождается повышением биоцидности и снижением функциональных резервов фагоцитирующих клеток в ткани пародонта и крови, снижением компенсаторных возможностей антиоксидантной системы и ростом интенсивности перекисного окисления липидов [21].

Выявлено, что состояние тиреоидного статуса влияет на минеральный обмен, при этом наибольшие изменения в содержании химических элементов зафиксированы в организме крыс с экспериментальным гипертиреозом. Так, у крыс-самцов Wistar моделировали состояние гипертиреоза путем внутрибрюшинного введения L-тироксина в дозе 200 мкг/кг массы тела ежедневно на протяжении 10–35 дней и экспериментальный гипотиреоз путем внутрибрюшинного введения мерказолила в дозе 1 мг/100 г массы тела, ежедневно в течение 15 дней. У крыс с гипер- и гипотиреозом было обнаружено более высокое содержание В, Со, V и Al. Кроме того, в организме животных с гипертиреозом выявлены более высокие значения Cr, Fe, Mn, Ni, Zn и Cd относительно гипотиреозных крыс [22].

При развитии гипотиреоза наблюдается следующая картина, демонстрирующая закономерные изменения показателей морфофункционального состояния железы: снижение в крови концентрации Т3, Т4 и повышение уровня содержания тиреотропного гормона по механизму обратной связи, уменьшение массы ЩЖ [35]. Учеными Рязанского государственного медицинского университета предложен способ моделирования гипотиреоза путем однократного внутрижелудочного введения тиамазола (мерказолила) в виде водно-крахмальной суспензии крысам в дозе 5–50 мг/кг/сут в течение 21 дня. Установлено, что на фоне мерказолилового гипотиреоза к концу введения препарата в дозах 5 и 50 мг/кг/сут снижается уровень Т3 и Т4 в плазме крови животных. Выявлено, что после прекращения введения мерказолила наблюдается тенденция к спонтанной нормализации функции ЩЖ, хотя состояние гипотиреоза сохраняется и спустя 3 недели после отмены препарата. Так, уровень Т3 в плазме остается сниженным к 7, 14 и 21 дню после окончания введения мерказолила, а уровень Т4 к 7 дню после окончания введения мерказолила снижается, к 14 дню достигает нормы, к 21 дню наблюдается компенсаторное превышение нормы. Авторы рекомендуют для предотвращения собственных органотоксических эффектов мерказолила использовать дозу препарата 5 мг/кг [35].

Как показывают методы иммуноферментного анализа сыворотки крови, при внутрижелудочном введении половозрелым крысам-самцам тиреостатика – мерказолила из расчета 5 мг/100 г массы тела в течение 21 дня у животных развиваются характерные для гипотиреоза изменения в содержании тиреоидных гормонов. Более высокие дозы мерказолила (10 и 20 мг/100 г массы тела) искажают экспериментальную модель гипофункционального состояния ЩЖ. Так, у животных на 2 сутки введения мерказолила отмечали проявления его побочных эффектов, например, снижение повседневной активности, крысы проводили большую часть времени в состоянии сна; на 3 сутки наблюдались признаки агрессивного поведения; на 9 сутки у двух особей появился паралич двигательных функций задних конечностей [14].

В исследованиях на крысах-самцах породы Wistar, у которых моделировали экспериментальный гипотиреоз ежедневным введением *per os* мерказолила в дозе 25 мг/кг в течение 21 дня, выявлено, что мерказолиловый гипотиреоз сопровождается усилением напряженности системы перекисного окисления липидов и снижением способности тканей к репарации [21].

В ходе исследования активности ферментов энергетического обмена печени крыс-самцов с гипотиреозом, вызванным ежедневным внутрижелудочным введением мерказолила в дозе 2,5 мг/100 г массы тела в течение 3 недель, обнаружено, что экспериментальный гипотиреоз сопровождается снижением активности митохондриальных ферментов – малат- и глутаматдегидрогеназ с одновременным повышением активности сукцинатдегидрогеназы [11]. Кроме того, экспериментальный мерказолиловый гипотиреоз, созданный данной моделью на крысах-самцах, приводит к снижению маркеров метаболизма костной ткани (С-концевых телопептидов коллагена типа I и костной щелочной фосфатазы), при этом уровни Са, Р и Mg в крови не меняются; а также к повышению содержания уровней гонадотропинов, паратиреоидного гормона, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  [2, 10].

В исследованиях Е.С. Манюк (2008), К.А. Сергеевой с соавторами (2017) доказано, что экспериментальный гипотиреоз, вызванный путем ежедневного перорального введения мерказолила крысам в течение 8 недель в виде порошка в составе пищи в дозе 10 мг/кг, сопровождается снижением индекса склерозирования железы, диаметра фолликулов, а также уменьшением фолликулярно-коллоидного индекса, количества новообразованных фолликулов, высоты тироцитов, интенсивности резорбции коллоида и содержания в нем связанного йода [20, 28].

В экспериментах на крысах линии Wistar с экспериментальным гипотиреозом были изучены морфологическая характеристика миокарда, процессы перекисного окисления липидов и выраженность антиоксидантной защиты. На модели гипотиреоза, создаваемой трехнедельным ежедневным введением тиамазола в дозе 1,2 мг/100 г, выявлено увеличение активности супероксиддисмутазы и концентрации малонового диальдегида, при относительном постоянстве активности каталазы и содержания гидроперекисей липидов. Также при гипотиреозе наблюдались выраженные морфологические изменения в сердечной мышце и кровеносных сосудах (интерстициальный отек и крупнокапельная жировая дистрофия миокарда, инфильтрация лимфоцитами и плазматическими клетками, участки атрофии с развитием фиброза, поражение эндотелия сосудов с его набуханием) [27].

Показано, что экспериментальный гипотиреоз, моделируемый резекцией ЩЖ или курсовым пероральным введением тиамазола (мерказолила) в дозе 5 мг/кг у кроликов породы Шиншилла в течение 21 дня, приводит к снижению экспрессии эфлюксного полиспецифического белка транспортера гликопротеина-Р в печени, почках, тощей кишке и коре больших полушарий головного мозга [37].

Установлены данные при изучении поведенческих реакций самок мышей линии С3Н-А, на которых создавали модель экспериментального гипотиреоза путем введения внутрь пропилиптоурацила 0,4 мг/сут в течение 40 недель. Хронический гипотиреоз, начиная с 18 недели эксперимента, сопровождается снижением норкового рефлекса у мышей в тесте «Открытое поле». Кроме того, в ходе данного исследования было выявлено, что у гипотиреодных мышей С3Н-А отмечается снижение экспрессии GFAP и VEGF наряду с повышением экспрессии PDGFR- $\alpha$  в гиппокампе и неокортексе, а также снижение уровня и обмена серотонина в тех же структурах головного мозга [15].

Среди основных патологических состояний эндокринной системы человека особую значимость сегодня составляют аутоиммунные заболевания ЩЖ, в частности аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в основе которого лежит «срыв» толерантности к собственным антигенам [8, 30]. Так, имеются подтвержденные исследования, выполненные на мышцах-самках линии С57В16J, на которых индуцировали АИТ введением тиреоидного антигена (1–1,5 мг/мл по общему белку) с полным адьювантом Фрейнда в соотношении 1 : 1 в дозе 0,1 мл/мышь подкожно у основания хвоста дважды с интервалом 14 суток. Показано, что при индукции выбранным способом АИТ в организме развивается дисрегуляторное состояние иммунной системы и ее составных компонентов, в частности разбалансировка регуляторных Т- и В-клеток, экспрессирующих фенотипические маркеры CD3, CD4, CD8 и CD19, а также формирование аутоантител к структурам ЩЖ. Интегрированным ответом органа-мишени является нарушение его гормонпродуцирующей активности ЩЖ, что характерно для АИТ [3].

Таким образом, в последние годы в связи с высокой социальной значимостью заболеваний щитовидной железы актуальным остается изучение экспериментальных моделей, которые позволяют выявить закономерности и особенности развития данных патологических процессов и их осложнений, разработать способы лечения и профилактики, а также изучить механизмы действия новых соединений с целью направленного их применения. На основании результатов многочисленных

исследований можно сделать заключение о том, что в целях изучения патофизиологии, патоморфологии, фармакотерапии заболеваний щитовидной железы в современных условиях широко используются химические модели гипо-, гипертиреоза и других заболеваний щитовидной железы. Подобные модели представляют собой наиболее простой, надежный и практичный способ индукции указанных патологий у экспериментальных животных.

### Список литературы

1. Айвазова, А. С. Пат. 2357296 Рос. Федерация, G09B23/28 Способ моделирования тиреотоксикоза и коллоидного зоба / А. С. Айвазова, В. К. Колхир; заявитель и патентообладатель Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР) (RU). – № 2007143562/14; заявл. 27.11.2007; опубл. 27.05.2009. Бюл. № 15.
2. Ганеев, Т. И. Состояния фосфорно-кальциевого обмена и костной ткани при экспериментальном гипотиреозе / Т. И. Ганеев, Р. Р. Юнусов, Ф. Х. Камиллов // Наука молодых (Egreditio Juvenium). – 2017. – Т. 5, № 2. – С. 158–164.
3. Гладких, Д. П. Экспериментальные аутоиммунные заболевания щитовидной железы – плацдарм оценки терапевтического потенциала криоконсервированных продуктов фетоплацентарного комплекса / Д. П. Гладких, А. Н. Гольцев // Світ медицини та біології. – 2010. – № 1. – С. 18–25.
4. Григорьева, Е. А. Депрессия и тиреотоксикоз / Е. А. Григорьева, Е. А. Павлова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 100–107.
5. Доломатов, С. И. Влияние комбинированного введения крысам тироксина и пропилтиоурацила на структурные показатели почечной паренхимы / С. И. Доломатов, В. Г. Сиповский, Н. Ю. Новиков, И. Н. Касич, И. В. Мышко, К. Дери, А. Н. Литвиненко // Нефрология. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 57–67.
6. Дорофейкова, М. В. Щитовидная железа и мозг : к 100-летию открытия болезни Хасимото / М. В. Дорофейкова, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-петербургского университета. – 2012. – Серия 11, вып. 3. – С. 3–17.
7. Жернакова, Н. В. Гипертиреоз как осложнение диффузно-токсического зоба / Н. В. Жернакова, И. И. Гомыдова, С. Н. Стяжкина // Форум молодых ученых. – 2019. – № 3 (31). – С. 369–372.
8. Жуковская, А. О. Аутоиммунный тиреоидит (зоб Хашимото) / А. О. Жуковская, И. С. Москаленко // Символ науки : международный научный журнал. – 2016. – № 10–3. – С. 111–114.
9. Зяблов, Е. В. Рак щитовидной железы : современные концепции этиологии и патогенеза / Е. В. Зяблов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 37–61.
10. Камиллов, Ф. Х. Влияние экспериментального гипотиреоза на метаболизм костной ткани и минеральный обмен / Ф. Х. Камиллов, В. Н. Козлов, Т. И. Ганиев, Р. Р. Юнусов // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98, № 6. – С. 971–975.
11. Камиллов, Ф. Х. Оценка эффективности йодполисахаридного комплекса в коррекции окислительного метаболизма при экспериментальном гипотиреозе / Ф. Х. Камиллов, А. Н. Мамцев, Г. М. Абдуллина, О. В. Лобырева // Вестник ОГУ. – 2009. – № 12 (106). – С. 118–121.
12. Кветной, И. М. Перспективы исследования экспрессии рецепторов к эстрогенам для диагностики опухолей щитовидной железы / И. М. Кветной, А. Д. Калинина, А. О. Дробинцева, Н. С. Линькова, Н. И. Тимофеева, Р. А. Черников, В. О. Полякова // Успехи современной биологии. – 2018. – Т. 138, № 5. – С. 446–450.
13. Кметко, И. Л. Функциональное состояние скелетной мышцы белых крыс в ходе развития экспериментального гипертиреоза / И. Л. Кметко, В. И. Соболев // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. – 2012. – Т. 25 (64), № 3. – С. 52–60.
14. Козлов, В. Н. Тиреоидная трансформация при моделировании эндемического эффекта у белых крыс в эксперименте / В. Н. Козлов // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 27–30.
15. Козырко, Е. В. Поведенческие, биохимические и морфологические характеристики экспериментально измененного тиреоидного статуса самок мышей линии СЗН-А / Е. В. Козырко, Р. И. Глушаков, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № 1. – С. 43–53.
16. Кузнецов, Е. В. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е. В. Кузнецов, Л. А. Жукова, Е. А. Пахомова, А. А. Гуламов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 19.07.2019.
17. Лавриненко, А. М. Нефропатия у крыс с экспериментальным гипертиреозом / А. М. Лавриненко, М. М. Боташева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 5–1. – С. 62–63. – Режим доступа : <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6762>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 13.11.2019.
18. Литвицкий, П. Ф. Патология эндокринной системы. Этиология и патогенез эндокринопатий : нарушения функций щитовидной и паращитовидных желез / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 61–75.

19. Лобырева, О. В. Тиреоидный статус и его влияние на активность окислительных ферментов / О. В. Лобырева // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2010. – Т. 201. – С. 259–263.
20. Манюк, Е. С. Коррекция морфофункциональных изменений щитовидной железы при гипо- и гипертиреозе аконитом байкальским (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. С. Манюк. – Иркутск, 2008. – 26 с.
21. Маянская, Н. Н. Особенности течения воспалительного процесса у крыс с экспериментальным гипо- и гипертиреозом / Н. Н. Маянская, С. С. Рымарь, С. Д. Маянская // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 5. – С. 726–730.
22. Мирошников, С. В. Влияние экспериментального тиреотоксикоза и гипотиреоза на элементный статус лабораторных животных / С. В. Мирошников, С. В. Ногова, А. Б. Тимашева, О. В. Кван // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – Режим доступа : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9336>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 13.11.2019.
23. Младенцев, П. И. Синдром множественных эндокринных нарушений и его значимость в современной эндокринологии / П. И. Младенцев, О. И. Хабарова // Вестник Хакасского государственного университета им. Н. Ф. Катанова. – 2016. – № 18. – С. 125–129.
24. Мурашко, Р. А. Дифференцированный рак щитовидной железы : гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии / Р. А. Мурашко, А. С. Шатохина, А. И. Стукань, Е. В. Дулина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 4. – С. 350–353.
25. Петунина, Н. А. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения / Н. А. Петунина, Н. С. Мартиросян, Л. В. Трухина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 27–31.
26. Попова, Т. Н. Влияние мелаксена и вальдоксана на свободнорадикальное окисление в сердце крыс при экспериментальном гипертиреозе / Т. Н. Попова, А. А. Агарков, М. В. Горбенко, С. С. Попов, К. К. Шульгин // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 8. – С. 7–11.
27. Сабанов, В. И. Активность перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и состояние миокарда при экспериментальном гипер- и гипотиреозе / В. И. Сабанов, И. Г. Джиоев, А. Т. Лолаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 6. – С. 241–244.
28. Сергеева, К. А. Морфофункциональные изменения щитовидной железы при моделировании гипертиреоза / К. А. Сергеева, Е. Е. Бараховская, В. Г. Изатулин // Вестник современных исследований. – 2017. – № 11–1 (14). – С. 50–52.
29. Сердюк, И. Ю. Эндокринная и аутоагонистная регуляция при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы с различными формами и степенью ожирения / И. Ю. Сердюк, Н. А. Ница, Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 213–215.
30. Строев, Ю. И. Аутоиммунный тиреоидит и редокспотенциал организма / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 68.
31. Строев, Ю. И. История зоба / Ю. И. Строев, Л. П. Чурилов // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. – № 2 (28). – С. 149–155.
32. Теплова, Л. В. Ревматические проявления гипотиреоза / Л. В. Теплова, А. В. Еремеева, О. А. Байкова, Н. А. Суворова // Современная ревматология. – 2017. – № 11 (2). – С. 47–53.
33. Тюренков, И. Н. Изучение психоиммунокорректирующей активности фенотропила при экспериментальном тиреотоксикозе / И. Н. Тюренков, М. А. Савотруева, С. В. Прилучный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 18–21.
34. Хайитбаева, К. Х. Гипертиреоз (обзор литературы) / К. Х. Хайитбаева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 6. – С. 56–59.
35. Чугунова, Л. Г. Пат. 2165648 Рос. Федерация, G09B23/28, A61K31/4164 Способ моделирования гипотиреоза / Л. Г. Чугунова, А. Н. Рябков, К. В. Савилов; заявитель и патентообладатель Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. – № 97120428/14; заявл. 26.11.1997; опубл. 20.04.2001. Бюл. 5.
36. Чурилов, Л. П. Аутоиммунный тиреоидит – актуальная проблема современной эндокринологии / Л. П. Чурилов, Ю. И. Строев, В. В. Смирнов, О. М. Муджилова, С. В. Писарева, В. И. Утехин, М. В. Цой // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2006. – Сер. 11, вып. 2. – С. 3–25.
37. Шулькин, А. В. Экспрессия гликопротеина-R при экспериментальной дисфункции щитовидной железы / А. В. Шулькин, Е. Н. Якушева, И. В. Черных, И. Ю. Виноградов, Н. М. Попова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2015. – Т. 11, № 3. – С. 11–16.
38. Якушина, В. Д. Молекулярно-генетическая структура фолликулярно-клеточного рака щитовидной железы / В. Д. Якушина, Л. В. Лернер, Т. П. Казубская, Т. Т. Кондратьева, С. Субраманиан, А. В. Лавров // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 55–64.
39. Kumar, S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents / S. Kumar, R. Singh, N. Vasudeva, S. Sharma // Cardiovascular Diabetology. – 2012. – Vol. 11 (9). – С. 2–13.

## References

1. Ayvazova A. S., Kolkhir V. K. Sposob modelirovaniya tireotoksikoza i kolloidnogo zoba [Method of simulating thyrooxycosis and colloidal gob]. Patent RF, no. 2357296, 2009.
2. Ganeyev T. I., Yunusov R. R., Kamilov F. Kh. Sostoyaniya fosforno-kal'tsiyevogo obmena i kostnoy tkani pri eksperimental'nom gipotireoze [Conditions of phosphorus-calcium metabolism and bone tissue in experimental hypothyroidism]. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]*, 2017, vol. 5, no. 2, pp. 158–164.
3. Gladkikh D. P., Gol'tsev A. N. Eksperimental'nye autoimmunnye zabolovaniya shchitovidnoy zhelezy – platsdarm otsenki terapevticheskogo potentsiala kriokonservirovannykh produktov fetoplatsentarnogo kompleksa [Experimental autoimmune thyroid diseases – a bridgehead for assessing the therapeutic potential of cryopreserved fetoplacental complex products]. *Svit meditsini ta biologii [Light Medicine and Biology]*, 2010, no. 1, pp. 18–25.
4. Grigor'yeva E. A., Pavlova E. A. Depressiya i tireotoksikoz [Depression and thyrotoxicosis]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psixiatriya [Social and Clinical Psychiatry]*, 2010, vol. 20, no. 2, pp. 100–107.
5. Dolomatov S. I., Sipovsky V. G., Novikov N. Yu., Kasich I. N., Myshko I. V., Deri K., Litvinenko A. N. Vliyanie kombinirovannogo vvedeniya krysam tiroksina i propiltiouratsila na strukturnye pokazateli pochechnoy parenkhimy [The effect of combined administration of thyroxine and propylthiouracil to rats on the structural parameters of the renal parenchyma]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 57–67.
6. Dorofeykova M. V., Stroyev Yu. I., Churilov L. P. Shchitovidnaya zheleza i mozg: k 100-letiyu otkrytiya bolezni Khasimoto [Thyroid gland and brain: to the 100th anniversary of the discovery of Hasimoto's disease]. *Vestnik Sankt-peterburgskogo universiteta [Bulletin of St. Petersburg State University]*, 2012, no. 3, pp. 3–17.
7. Zhernakova, N. V., Gomidova I. I., Styazhkina S. N. Gipertireoz kak oslozhenie diffuzno-toksicheskogo zoba [Hyperthyroidism as a complication of diffuse toxic goiter]. *Forum molodykh uchenykh [Forum of Young Scientists]*, 2019, no. 3 (31), pp. 369–372.
8. Zhukovskaya A. O., Moskalenko I. S. Autoimmunnyy tireoidit (zob KHashimoto) [Autoimmune thyroiditis (Hashimoto zob)]. *Mezhdunarodnyy nauchnyy zhurnal «Simvol nauki» [International Scientific Journal «Symbol of Science»]*, 2016, no. 10-3, pp. 111–114.
9. Zyablov E. V., Chesnokova N. P., Barsukov V. Yu. Rak shchitovidnoy zhelezy: sovremennyye kontseptsii etiologii i patogenez [Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis]. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki [Scientific review. Medical Sciences]*, 2016, no. 3, pp. 37–61.
10. Kamilov F. Kh., Kozlov V. N., Ganiyev T. I., Yunusov R. R. Vliyanie eksperimental'nogo gipotireoza na metabolizm kostnoy tkani i mineral'nyy obmen [Effect of experimental hypothyroidism on bone metabolism and mineral metabolism]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*, 2017, vol. 98, no. 6, pp. 971–975.
11. Kamilov F. Kh., Mamtsev A. N., Abdullina G. M., Lobyreva O. V. Otsenka effektivnosti yodopolisakharidnogo kompleksa v korrektsii oksilitel'nogo metabolizma pri eksperimental'nom gipotireoze [Evaluation of efficiency of iodopolysaccharide complex in correction of oxidative metabolism in experimental hypothyroidism]. *Vestnik OGU [Bulletin of OGU]*, 2009, no. 12 (106), pp. 118–121.
12. Kvetnoy I. M., Kalinina A. D., Drobintseva A. O., Lin'kova N. S., Timofeyeva N. I., Chernikov R. A., Polyakova V. O. Perspektivy issledovaniya ekspressii retseptorov k estrogenam dlya diagnostiki opukholey shchitovidnoy zhelezy [Prospects for research into receptor expression to estrogens for diagnosis of thyroid tumors]. *Uspekhi sovremennoy biologii [Advances in Modern Biology]*, 2018, vol. 138, no. 5, pp. 446–450.
13. Kmetko I. L., Sobolev V. I. Funktsional'noe sostoyanie skeletnoy myshtsy belykh krysov v khode razvitiya eksperimental'nogo gipertireoza [Functional state of skeletal muscle of white rats during development of experimental hyperthyroidism]. *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsional'nogo universiteta im. V. I. Vernadskogo [Scientists of notes of the Tavrichesky National University named after V. I. Vernadsky]*, 2012, vol. 25 (64), no. 3, pp. 52–60.
14. Kozlov V. N. Tireoidnaya transformatsiya pri modelirovanii endemicheskogo effekta u belykh krysov v eksperimente [Thyroid transformation in simulating endemic effect in white rats in experiment]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal]*, 2006, no. 5, pp. 27–30.
15. Kozyrko E. V., Glushakov R. I., SHabanov P. D. Povedencheskie, biokhimicheskie i morfologicheskie kharakteristiki eksperimental'no izmenennogo tireoidnogo statusa samok myshey linii S3N-A [Behavioral, biochemical, and morphological characteristics of experimentally altered C3H-A status of female line mice]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii [Clinical pharmacology and drug therapy reviews]*, 2018, vol. 16, no. 1, pp. 43–53.
16. Kuznetsov E. V., Zhukova L. A., Pakhomova E. A., Gulamov A. A. Endokrinnyye zabolovaniya kak mediko-sotsial'naya problema sovremennosti [Endocrine diseases as a medical and social problem of our time]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2017, no. 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (accessed 19 July 2019).
17. Lavrinenko A. M., Botasheva M. M. Nefropatiya u krysov s eksperimental'nym gipertireozom [Nephropathy in rats with experimental hyperthyroidism]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Basic Research]*, 2015, no. 5-1, pp. 62–63. Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=6762> (accessed 13 November 2019).
18. Litvitsky P. F. Patologiya endokrinnoy sistemy. Etiologiya i patogenez endokrinopatiy: narusheniya funktsiy shchitovidnoy i parashchitovidnykh zhelez [Pathology of the endocrine system. Etiology and pathogenesis of endocrinopathies: dysfunctions of the thyroid and parathyroid glands]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Questions of modern pediatrics]*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 61–75.

19. Lobyreva O. V. Tireoidnyy status i ego vliyanie na aktivnost' oksislitel'nykh fermentov [Thyroid status and its effect on the activity of oxidative enzymes]. *Uchenye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoy akademii veterinarnoy meditsiny im. N.E. Baumana* [Scientific notes of Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N.E. Baumana], 2010, vol. 201, pp. 259–263.
20. Manyuk E. S. Korrektsiya morfofunktsional'nykh izmeneniy shchitovidnoy zhelezy pri gipo- i gipertireoze akonitom baykal'skim (eksperimental'noye issledovaniye). Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Correction of morphofunctional thyroid changes in hypo- and hyperthyroidism with aconite baikal (experimental study). Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Irkutsk, 2008, 26 p.
21. Mayanskaya N. N., Rymar S. S., Mayanskaya S. D. Osobennosti techeniya vospalitel'nogo protsessa u kryss eksperimental'nykh gipo- i gipertireozom [Peculiarities of the inflammatory process in rats with experimental hypo- and hyperthyroidism]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2013, vol. 94, no. 5, pp. 726–730.
22. Miroshnikov S. V., Notova S. V., Timasheva A. B., Kvan O. V. Vliyanie eksperimental'nogo tireotoksikoza i gipotireoza na elementnyy status laboratornykh zivotnykh [The effect of experimental thyrotoxicosis and hypothyroidism on the elemental status of laboratory animals]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 3. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=9336> (accessed 13 November 2019)
23. Mladentsev, P. I., Khabarova O. I. Sindrom mnozhestvennykh endokrinnykh narusheniy i ego znachimost' v sovremennoy endokrinologii [Multiple Endocrine Disorder Syndrome and its Importance in Modern Endocrinology]. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N.F. Katanova* [Bulletin of Khakass State University named after N. F. Katanova], 2016, no. 18, pp. 125–129.
24. Murashko R. A., Shatokhina A. S., Stukan' A. I., Dulina E. V. Differentsirovannyi rak shchitovidnoy zhelezy: gistologicheskie osobennosti, molekulyarnye aspekty i vozmozhnosti targetnoy terapii [Differentiated thyroid cancer: histological features, molecular aspects and possibilities of target therapy]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and fundamental research], 2017, no. 4, pp. 350–353.
25. Petunina, N. A., Martirosyan N. S., Trukhina L. V. Disfunktsiya shchitovidnoy zhelezy i sistema krovetvorennya [Thyroid Dysfunction and Hematopoietic System]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology], 2011, vol. 7, no. 4, pp. 27–31.
26. Popova T. N., Agarkov A. A., Gorbenko M. V., Popov S. S., Shulgin K. K. Vliyanie melaksena i val'doksana na svobodnoradikal'noe okislenie v serdtse kryss pri eksperimental'nom gipertireoze [The effect of melaxen and valdoxane on free radical oxidation in the heart of rats with experimental hyperthyroidism]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical Pharmaceutical Magazine], 2016, vol. 50, no. 8, pp. 7–11.
27. Sabanov V. I., Dzhioyev I. G., Lolayeva A. T. Aktivnost' perekisnogo okisleniya lipidov, antioksidantnoy zashchity i sostoyanie miokarda pri eksperimental'nom giper- i gipotireoze [Lipid peroxidation activity, antioxidant protection and myocardial condition in experimental hyper- and hypothyroidism]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2017, no. 6, pp. 241–244.
28. Sergeeva K. A., Barakhovskaya E. E., Izatulin V. G. Morfofunktsional'nye izmeneniya shchitovidnoy zhelezy pri modelirovani gipertireoza [Morphofunctional thyroid changes in hyperthyroidism modelling]. *Vestnik sovremennykh issledovaniy* [Journal of Modern Studies], 2017, no. 11-1(14), pp. 50–52.
29. Serdyuk I. Yu., Nitsa N. A., Stroev Yu. I., Churilov L. P. Endokrinnyaya i autakoidnaya regulyatsiya pri autoimmunnykh zabolovaniyakh shchitovidnoy zhelezy s razlichnymi formami i stepen'yu ozhireniya [Endocrine and autacoid regulation in autoimmune thyroid diseases with different forms and degrees of obesity]. *Zdorov'e – osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya* [Health is the foundation of human potential: challenges and solutions], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 213–215.
30. Stroev, Yu. I., Churilov L. P. Autoimmunnyy tiroidit i redokspotentsial organizma [Autoimmunetyroiditis and redoxpotential of the body]. *Zagal'na patologiya ta patologichna fiziologiya* [The pathology and pathology of physiology are obscured], 2010, vol. 5, no. 2, pp. 68.
31. Stroev Yu. I., Churilov L. P. Istoriya zoba [Craw history]. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny* [Current problems of transport medicine], 2012, no. 2 (28), pp. 149–155.
32. Teplava, L. V., Ereemeeva A. V., Baykova O. A., Suvorova N. A. Revmaticheskie proyavleniya gipotireoza [Rheumatic manifestations of hypothyroidism]. *Sovremennaya revmatologiya* [Modern rheumatology], 2017, no. 11 (2), pp. 47–53.
33. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Priluchnyy S. V. Izuchenie psikhoinmunokorrigiruyushchey aktivnosti fenotropila pri eksperimental'nom tireotoksikoze [The study of the psychoimmunocorrective activity of phenotropil in experimental thyrotoxicosis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2013, vol. 76, no.4, pp. 18–21.
34. Khaitbaeva K. Kh. Gipertireoz (obzor literatury) [Hyperthyroidism (literature review)]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny* [Journal of Theoretical and Clinical Medicine], 2016, no. 6, pp. 56–59.
35. Chugunova L. G., Ryabkov A. N., Savilov K. V. Sposob modelirovaniya gipotireoza [The method of modeling hypothyroidism]. Patent RF, no. 2165648, 2001.

36. Churilov L. P., Stroeve Yu. I., Smirnov V. V., Mudzhikova O. M., Pisareva S. V., Utekhin V. I., Tsoy M. V. Autoimmunnyy tiroidit – aktual'naya problema sovremennoy endokrinologii [Autoimmune thyroiditis is a pressing problem of modern endocrinology]. Vestnik Sankt-peterburgskogo universiteta [Bulletin of St. Petersburg State University], 2006, no. 2, pp. 3–25.

37. Shchulkin, A. V., Yakusheva E. N., Chernykh I. V., Vinogradov I. Yu., Popova N. M. Ekspressiya glikoproteina-P pri eksperimental'noy disfunktsii shchitovidnoy zhelezy [Glycoprotein-P expression in experimental thyroid dysfunction]. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya [Clinical and experimental thyroidology], 2015, vol. 11, no. 3, pp. 11–16.

38. Yakushina V. D., Lerner L. V., Kazubskaya T. P., Kondrat'yeva T. T., Subramanian S., Lavrov A. V. Molekulyarno-geneticheskaya struktura follikulyarno-kletochnogo raka shchitovidnoy zhelezy [Molecular genetic structure of follicular cell thyroid cancer]. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya [Clinical and experimental thyroidology], 2016, vol. 12, no. 2, pp. 55–64.

39. Kumar S., Singh R., Vasudeva N., Sharma S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents. Cardiovascular Diabetology, 2012, vol. 11 (9), pp. 2–13.

14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.127-005.3+616.831-005

DOI 10.17021/2020.15.1.107.113

© М.А. Чичкова, О.С. Козлова, И.В. Житарева,  
Е.С. Муравьева, М.Ю. Чичков, 2020

### **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ МОЗГОВОГО КРООБРАЩЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

*Чичкова Марина Александровна*, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-828-28-74; профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Россия, 121359, г. Москва, ул. Маршала Тимошенко д.19, строение 1А, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

*Козлова Ольга Сергеевна*, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, тел.: (499) 432-96-53, e-mail: kozlova.os@mail.ru.

*Житарева Ирина Викторовна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 434-14-22, e-mail: irina.zhitareva@mail.ru.

*Муравьева Елена Степановна*, кандидат биологических наук, доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 434-14-22, e-mail: Esmuraviova@mail.ru.

*Чичков Михаил Юрьевич*, врач-рефлексотерапевт, Международный Центр Интегральной Медицины, Россия, 115035, г. Москва, Садовническая улица, д. 11, строение 2, тел.: (495) 023-26-77, e-mail: mikechichkov@yandex.ru.

Освещена проблема прогнозирования развития острого нарушения мозгового кровообращения у больных с ишемической болезнью сердца для своевременного выделения групп риска и проведения индивидуальной профилактики осложнений. Рассмотрены современные данные литературы о прогностической значимости факторов риска и клинических предикторов мозгового инсульта. Представлены статистические модели прогнозирования, включающие в себя клинические проявления ишемической болезни сердца и церебрального атеросклероза, неврологические симптомы, диагностически значимые лабораторные показатели, параметры церебральной гемодинамики и результаты коронароангиографии. Наиболее обоснованным и перспективным направлением кардионеврологии для дальнейшего научного поиска оптимальной стратегии лечения пациентов с ишемической болезнью сердца является индивидуальное прогнозирование.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения, осложнения, стратификация риска, прогностические модели.

## FORECASTING THE DEVELOPMENT OF ACUTE DISORDER OF BRAIN CIRCULATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

**Chichkova Marina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-937-828-28-74; Professor of Department, Central State Medical Academy, 19/1A Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

**Kozlova Olga S.**, Cand. Sci. (Med.), cardiologist, City Clinical Hospital № 31, 42 Lobachevsky St., Moscow, 119415, Russia, tel.: (499) 432-96-53, e-mail: kozlova.os@mail.ru.

**Zhitareva Irina V.**, Cand. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia, tel.: (495) 434-14-22, e-mail: irina.zhitareva@mail.ru.

**Murav'eva Elena S.**, Cand. Biol. (Med.), Associate Professor of Department, Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia, tel.: (495) 434-14-22, e-mail: Esmuraviova@mail.ru.

**Chichkov Mikhail Y.**, Reflexologist, International Center for Integral Medicine, 11/2 Sadovnicheskaya St., Moscow, 115035, Russia, tel.: (495) 023-26-77, e-mail: mikechichkov@yandex.ru.

The problem of predicting the development of acute cerebrovascular accident in patients with coronary heart disease is highlighted for the timely identification of risk groups and individual prevention of complications. The current literature data on the prognostic significance of risk factors and clinical predictors of stroke are considered. Statistical forecasting models are presented, including the clinical manifestations of coronary heart disease and cerebral atherosclerosis, neurological symptoms, diagnostically significant laboratory parameters, cerebral hemodynamic parameters, and coronary angiography results. The most justified and promising direction of cardiac neurology for the further scientific search for the optimal treatment strategy for patients with coronary heart disease is the individual prognosis.

**Key words:** *coronary heart disease, acute cerebrovascular accident, complications, risk stratification, prognostic models.*

Ведущей причиной высокой смертности и инвалидизации населения во всем мире по-прежнему остаются сердечно-сосудистые заболевания. По данным литературы, от болезней системы кровообращения в 2016 г. умерло 17,9 млн человек. В структуре смертности на долю ишемической болезни сердца (ИБС) приходится 8,8 млн смертей, от острого нарушения мозгового кровообращения умерло 6,2 млн человек [15, 22].

Согласно данным статистики, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации (РФ) составляет более 55 % и является более высокой по сравнению с другими развитыми странами [1, 11, 20]. Внедрение современных фармакологических средств и развитие сердечно-сосудистой хирургии в РФ не решают проблемы снижения уровня заболеваемости и смертности от ИБС. По данным эпидемиологических исследований, с 2006 по 2017 гг. в РФ отмечено умеренное снижение смертности от ИБС с темпом 2,9 %. В тоже время в 2017 г. зарегистрировано увеличение доли инфаркта миокарда среди других причин смертности от ИБС до 12,6 % [3].

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является второй проблемой по значимости и распространенности среди населения во всем мире. Эпидемиологические показатели распространенности варьируют в разных странах от 1 до 5 случаев на 1000 населения в год [6, 7, 24]. В 2016 г. в РФ было зарегистрировано более 7 млн больных с цереброваскулярными заболеваниями [8]. За последние годы в связи с совершенствованием системы оказания медицинской помощи данной категории пациентов в нашей стране отмечается положительная тенденция по снижению смертности. В 2016 г. уровень смертности от ОНМК составил 85,6 на 100 тыс. населения, что на 16,4 % ниже по сравнению с 2015 г. и на 34,2 % ниже показателей 2011 г. [2, 9]. Остается высокой смертность в отдаленном периоде после перенесенного инсульта, около 20 % больных умирают в течение года, а у 25 % выживших наблюдается выраженный неврологический дефицит, приводящий к стойкой инвалидизации [6, 12].

Известно, что наличие коморбидной патологии у больного с ИБС приводит к формированию синдрома взаимоотношения с изменением клинической картины заболевания, появления новых особенностей болезни, обуславливающих сложность диагностических подходов и необходимость оптимизации тактики лечения пациентов [28].

Сочетание патологии головного мозга и заболеваний сердца традиционно привлекает внимание ученых во всем мире. Более 20 лет назад Н.В. Верещагин выделил новое направление в науке – кардионеврологию, целью которой является изучение механизмов взаимодействия сердца и головного мозга [16]. Изучение общих этиологических и патогенетических кардиocereбральных процессов и факторов риска, вызывающих декомпенсацию системного или регионарного кровообращения, позволят разработать эффективные меры профилактики и лечения сосудистых катастроф.

Доказано, что у больных с перенесенным инфарктом миокарда в 3–4 раза выше вероятность возникновения мозгового инсульта, а у пациентов, перенесших ОНМК, в 3 раза выше риск развития инфаркта миокарда [29]. Таким образом, проблема прогнозирования ишемического инсульта у больных с ИБС является актуальной и перспективной для оптимального выбора тактики лечения пациентов.

При разработке превентивных критериев необходимо учитывать общность патогенетических механизмов заболевания и основные факторы риска возникновения ишемического инсульта. Одним из важных общих патогенетических факторов развития заболеваний является артериальная гипертония. Во многих крупных исследованиях доказана корреляция роста уровня артериального давления с увеличением смертности от ИБС и мозгового инсульта [26, 30]. Повышение уровня диастолического давления на 7 мм рт. ст. приводит к росту риска инфаркта миокарда на 27 %, инсульта – на 42 % [23].

Атеросклероз – это системное заболевание, отличающееся мультифокальным поражением сосудистых бассейнов. По данным разных авторов, поражение коронарных артерий выявляют у 30–60 % больных с ОНМК. В тоже время частота атеросклероза сонных артерий у больных с коронарной патологией составляет более 30 %, что значительно ухудшает прогноз пациентов с ИБС [13].

Вероятность развития ишемического инсульта у больных с ИБС увеличивается у тех пациентов, которые больны сахарным диабетом и имеют метаболический синдром, вследствие наличия микро- и макроангиопатии, диабетической кардиомиопатии, нейрогуморального влияния избыточной массы тела. В структуре причин смертности у больных сахарным диабетом первое место занимает инфаркт миокарда (55 %), второе – ОНМК (29 %) [4].

По данным литературы, ишемический инсульт в 15–20 % случаев развивается вследствие кардиогенной тромбоэмболии сосудов мозга [18, 27]. Наиболее частыми кардиологическими причинами эмболий является фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма сердца, острый инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз с формированием тромбов в полости левого желудочка [16, 18, 27]. Нарушения ритма сердца, кроме создания условий для тромбообразования, могут быть самостоятельным фактором редукции мозгового кровотока и приводить к дополнительным ухудшениям центральной гемодинамики [17].

Для доказательной медицины математическая обработка полученных результатов исследования, отражающая эффективность проводимых лечебно-диагностических мероприятий, является основополагающей. Современные методы математического моделирования позволяют выявить связи между симптомами заболевания, количественно оценить вклад каждого симптома и прогнозировать исход заболевания в раннем и отдаленном периодах.

Для прогнозирования развития заболевания применяют корреляционный, дискриминантный и регрессионный анализ [5]. Наиболее часто используют дискриминантный анализ, отличающийся очень высокой точностью. Этот метод является многомерным, так как измеряется несколько параметров объекта для того, чтобы отнести его к одной из групп некоторым оптимальным способом. При построении прогностической модели наиболее важными критериями являются точность прогноза и использование актуальных, доступных и легко воспроизводимых параметров. Математическая модель должна быть гибкой и подходить для различных выборок [25].

В современных исследованиях разработано большое количество шкал и моделей, предсказывающих развитие инсульта, исход заболевания, прогнозирование восстановления неврологических функций и риск развития повторного ОНМК [10, 14]. Группой авторов предложено правило прогнозирования инсульта на ближайшие 3 года у пожилых больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС. Согласно представленным результатам ИБС была диагностирована у 95 % больных с ОНМК. В решающее правило вошло 11 признаков: наличие ИБС, ожирения, сахарного диабета, курения, фибрилляции предсердий, когнитивных нарушений, функциональный класс сердечной недостаточности, степень артериальной гипертензии, возраст, протромбиновое время, константа. Количественное сложение полученных параметров дает интегральный индекс вероятности развития инсульта. В случае неблагоприятного прогноза авторы рекомендуют проведение активной тактики превентивной терапии и использование эндоваскулярных методов лечения [10].

В литературе представлена работа Ю.А. Герасимовой по разработке прогностических критериев развития комбинации ишемического инсульта и острого инфаркта миокарда. Автором созданы прогностические таблицы оценки суммарного риска развития сосудистых катастроф отдельно для мужчин и женщин. В таблицы внесены клинические предикторы: длительность артериальной гипертензии, наличие постинфарктного кардиосклероза, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, желудочковой экстрасистолии, извитости каротидных и позвоночных артерий, гипоплазии и малого диаметра позвоночных артерий. Рассматриваемые параметры имели прогностический коэффициент и показатель информативности с оценкой суммарного критерия. Таким образом, выделяют больных групп высокого риска, проводится дифференцированное лечение пациентов [4].

Известен способ прогнозирования однолетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий у больных ИБС с метаболическим синдромом без инсулинорезистентности. Под неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями авторы подразумевают кардиологические осложнения, неплановые госпитализации в связи с обострением ИБС и сердечной недостаточности, ОНМК и летальный исход. Риск развития осложнений вычисляют по оригинальной математической формуле, включающей в себя факторы риска: гипергомоцистеинемию, курение пациента, наличие в двух и более коронарных артериях стенозов, суживающих просвет сосуда на 75 % и более. Согласно предложенной методике индивидуальный подход к пациентам позволит до проведения чрескожного коронарного вмешательства выделять пациентов с высоким риском и проводить меры профилактики развития осложнений [19].

Ю.Э. Четкарев предложил регрессионное уравнение развития инсульта у больных с ИБС и церебральным атеросклерозом. Решающее правило прогноза состоит из 12 признаков: клинические проявления ИБС и церебрального атеросклероза, неврологические симптомы, лабораторные данные: протромбиновое время и липидный профиль, показатели церебральной гемодинамики, шейный остеохондроз и частота дыхательных движений. Статистическая модель применима для раннего прогнозирования развития инсульта и проведения целенаправленных активных профилактических и лечебных мероприятий [21].

Таким образом, на основании анализа литературных данных по прогнозированию развития ишемического инсульта у больных с ишемической болезнью сердца можно сделать вывод о том, что:

- разработка прогностических шкал является актуальным и перспективным направлением для развития современной кардионеврологии;
- прогностические шкалы должны быть доступны для оценки прогноза в ранний период наблюдения за пациентом и содержать небольшое количество показателей для оперативной оценки развития осложнений и принятия мер профилактики;
- для высокой точности прогноза необходима разработка математической модели, включающей прогностический комплекс из факторов риска, клинических проявлений заболевания, показателей лабораторных и инструментальных методов обследования.

### Список литературы

1. Бойцов, С. А. Сравнительный анализ смертности населения от острых форм ишемической болезни сердца за пятнадцатилетний период в РФ и США и факторов, влияющих на ее формирование / С. А. Бойцов, И. В. Самородская, Н. Н. Нинулина, С. С. Якушин, Е. М. Андреев, О. В. Заратьянц, О. Л. Барбараш // Терапевтический архив. – 2017. – № 9. – С. 53–59.
2. Герасимова, М. А. Социально-демографическая характеристика умерших от инсультов и их последствий (I60-I64, I69) в зависимости от места наступления смерти в Архангельской области / М. А. Герасимова // Социальные аспекты здоровья населения, электронный научный журнал. – 2018. – № 3 (61). – Режим доступа :<http://vestnik.mednet.ru/content/view/980/30/lang.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз.рус. – Дата обращения : 01.12.2019.
3. Герасимов, А. А. Эпидемиологические аспекты инфаркта миокарда в Российской Федерации : автореф. дис. ... канд. мед.наук / А. А. Герасимов. – М., 2019. – 24 с.
4. Герасимова, Ю. А. Клинико-функциональная характеристика ишемического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда : автореф. дис. ... канд. мед.наук / Ю. А. Герасимова. – Иваново, 2015. – 16 с.
5. Гончар, И. А. Построение прогностической модели прогрессирования некардиоэмболического инфаркта головного мозга с помощью дискриминантного анализа / И. А. Гончар // Медицинские новости. – 2011. – № 1. – С. 69–76.
6. Гусев, Е. И. Неврология : национальное руководство / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова, А. Б. Гехт. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2014. – 1040 с.
7. Демографический ежегодник России. – М. : Росстат, 2015. – 265 с.
8. Здравоохранение в России. 2017. Статистический сборник Росстат. – М., 2017. – 170 с.

9. Итоги 2016 года Министерства Здравоохранения Российской Федерации. – М., 2016. – 17 с.
10. Каленова, И. Е. Прогнозирование возникновения ишемического инсульта / И. Е. Каленова, В. И. Шмырев, В. В. Бояринцев, Ю. Э. Четкарев, В. Н. Ардашев // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 9. – С. 48–52.
11. Ким, И. В. Оценка диагностической значимости скрининговой методики выявления вероятности кардио- и цереброваскулярных заболеваний в амбулаторных условиях : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. В. Ким. – М., 2014. – 25 с.
12. Козелкин, А. А. Клинико-параклинические и нейропсихологические особенности у больных с повторным мозговым полушарным ишемическим инсультом / А. А. Козелкин, Л. В. Новикова // Украинский неврологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 31–39.
13. Кузнецов, А. Н. Современные принципы лечения мультифокального атеросклероза / А. Н. Кузнецов // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 78–83.
14. Новикова, Л. В. Прогнозирование исхода острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта / Л. В. Новикова // Международный неврологический журнал. – 2017. – № 8. – С. 22–28.
15. Сердечно-сосудистые заболевания / Информационный бюллетень ВОЗ. – 2017. – Режим доступа : <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2019.
16. Симоненко, В. Б. Превентивная кардионеврология / В. Б. Симоненко, Е. А. Широков. – СПб. : ФОЛИАНТ, 2008. – 224 с.
17. Стародубцева, О. С. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий / О. С. Стародубцева, С. В. Бегичева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8–2. – С. 424–427.
18. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь / З. А. Суслина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 5. – С. 50–51.
19. Тепляков, А. Т. Пат. 2663496 Рос. Федерация, МПК А61В 5/00 Способ прогнозирования однолетнего риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после стентирования коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом без инсулинорезистентности / А. Т. Тепляков, Е. В. Гракова, А. В. Сваровская, Т. Е. Суслова, А. Г. Лавров; заявитель и патентообладатель ФГБНУ Томский НИМЦ Российской академии наук – № 2017132222, заявл. 14.09.2017; опубл. 06.08.2018. Бюл. № 22.
20. Чазова, И. Е. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России / И. Е. Чазова, Е. В. Ощепкова // Аналитический вестник. – 2015. – № 44. – С. 4–8.
21. Четкарев, Ю. Э. Прогнозирование ишемического инсульта у больных с цереброваскулярной патологией / Ю. Э. Четкарев // Военно-медицинский журнал. – 2004. – Т. 325, № 11. – С. 51.
22. Benjamin, E. J. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association / E. J. Benjamin, M. J. Blaha, S. Chiuve, M. Cushman, S. R. Das, R. Deo, S. D. deFerranti, J. Floyd, M. Fornage, C. Gillespie, C. R. Isasi, M. C. Jiménez, L. C. Jordan, S. E. Judd, D. Lackland, J. H. Lichtman, L. Lisabeth, S. Liu, C. T. Longenecker, R. H. Mackey, K. Matsushita, D. Mozaffarian, M. E. Mussolino, K. Nasir, R. W. Neumar, L. Palaniappan, D. K. Pandey, R. R. Thiagarajan, M. J. Reeves, M. Ritchey, C. J. Rodriguez, G. A. Roth, W. D. Rosamond, C. Sasson, A. Towfighi, C. W. Tsao, M. B. Turner, S. S. Virani, J. H. Voeks, J. Z. Willey, J. T. Wilkins, J. H. Wu, H. M. Alger, S. S. Wong, P. Muntner // *Circulation*. – 2017. – Vol. 135, № 10. – P. e146–e603.
23. Cordero, A. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension / A. Cordero, P. Morillas, V. Bertomeu-Gonzalez, J. Quiles, P. Mazón, J. Guindo, F. Soria, A. Llácer, I. Lekuona, J. R. Gonzalez-Juanatey, V. Bertomeu // *Journal of Human Hypertension*. – 2011. – Vol. 25, № 10. – P. 600–607.
24. Feigin, V. L. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / V. L. Feigin, M. H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi, G. A. Mensah, M. Connor, D. A. Bennett, A. E. Moran, R. L. Sacco, L. Anderson, T. Truelsen, M. O'Donnell, N. Venketasubramanian, S. Barker-Collo, C. M. Lawes, W. Wang, Y. Shinohara, E. Witt, M. Ezzati, M. Naghavi, C. Murray // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, № 9913, P. 245–254.
25. Karlsson, K. E. Modeling disease progression in acute stroke using clinical assessment scales / K. E. Karlsson, J. J. Wilkins, F. Jonsson, P. H. Zingmark, M. O. Karlsson, E. N. Jonsson // *AAPS J*. – 2010. – Vol. 12, № 4. – P. 683–691.
26. Lurbe, E. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of European Society of Hypertension / E. Lurbe, R. Cifkova, J. K. Cruickshank, M. J. Dillon, I. Ferreira, C. Invitti, T. Kuznetsova, S. Laurent, G. Mancia, F. Morales-Olivas, W. Rascher, J. Redon, F. Schaefer, T. Seeman, G. Stergiou, E. Wühl, A. Zanchetti // *J. Hypertens*, 2009. – Vol. 27, № 9. – P. 1719–1742.
27. Meier, B. Contemporary management of patent foramen ovale / B. Meier, J. E. Lock // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, № 1. – P. 5–9.
28. Prados-Torres, A. Multimorbidity patterns: a systematic review / A. Prados-Torres, A. Calderón-Larrañaga, J. Hanco-Saavedra, B. Poblador-Plou, M. van den Akker // *J. Clin. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 67, № 3. – P. 254–266.
29. Sharma, M. The management of hypertension for primary stroke prevention: a proposed approach / M. Sharma, A. M. Hakim // *Int. J. Stroke*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 144–149.

30. WHO. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Nonserial Publication. Geneva: World Health Organization, 2009. – 68p.

### References

1. Boytsov S. A., Samorodskaya I. V., Ninulina N. N., Yakushin S. S., Andreev E. M., Zarat'yants O. V., Barbarash O. L. Sravnitel'nyy analiz smertnosti naseleniya ot ostrykh form ishemicheskoy bolezni serdtsa za pyatnadtsatiletniy period v RF i SShA i faktorov, vliyayushchikh na ee formirovaniye [Comparative analysis of mortality from acute forms of coronary heart disease over a fifteen-year period in the Russian Federation and the United States and factors affecting its formation]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive], 2017, no. 9, pp. C. 53–59.
2. Gerasimova M. A. Sotsial'no-demograficheskaya kharakteristika umershikh ot insultov i ikh posledstviy (I60-I64, I69) v zavisimosti ot mesta nastupleniya smerti v Arkhangel'skoy oblasti [Socio-demographic characteristics of people died from cerebrovascular diseases and sequelae (I60-I64, I69) depending on the place of death in the Arkhangelsk region]. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya, elektronnyy nauchnyy zhurnal* [Social aspects of public health, electronic scientific journal], 2018, no. 3 (61). Available at : <http://vestnik.mednet.ru/content/view/980/30/lang,ru> (accessed 01 December 2019).
3. Gerasimov A. A. Epidemiologicheskie aspekty infarkta miokarda v Rossiyskoy Federatsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. [Epidemiological aspects of myocardial infarction in the Russian Federation. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2019, 24 p.
4. Gerasimova Yu. A. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika ishemicheskogo insulta v sochetanii s infarktom miokarda. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The clinical and functional characteristics of the ischemic stroke in combination with myocardial infarction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2015, 16 p.
5. Gonchar I. A. Postroenie prognosticheskoy modeli progressirovaniya nekardioembolicheskogo infarkta golovnogogo mozga s pomoshch'yu diskriminantnogo analiza [The construction of a prognostic model of progression of non-cardioembolic cerebral infarction using discriminant analysis] *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2011, no. 1, pp. 69–76.
6. Gusev E. I., Konovalov A. N., Skvortsova V. I., Gekht A. B. *Nevrologiya: Natsional'noe rukovodstvo* [Neurology: National leadership]. Moscow, GEOTAR-media, 2014, 1040 p.
7. *Demograficheskiy ezhegodnik Rossii* [Demographic Yearbook of Russia]. Moscow, Rosstat, 2015, 265 p.
8. *Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. Statisticheskiy sbornik Rosstat* [Health care in Russia. 2017. Statistical collection of Rosstat]. Moscow, 2017, 170 p.
9. *Itogi 2016 goda Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii* [2016 Results of the Ministry of Health of the Russian Federation]. Moscow, 2016. 17 p.
10. Kalenova I. E., Shmyrev V. I., Boyarintsev V. V., Chetkarev Yu. E., Ardashev V. N. Prognozirovaniye vozniknoveniya ishemicheskogo insulta [Prognostication of the probability of ischemic stroke]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2013, vol. 91, no. 9, pp. 48–52.
11. Kim I. V. Otsenka diagnosticheskoy znachimosti skринingovoy metodiki vyyavleniya veroyatnosti kardio- i tserebrovaskulyarnykh zabolevaniy v ambulatornykh usloviyakh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Assessment of the diagnostic significance of the screening technique for identifying the likelihood of cardio and cerebrovascular diseases on an outpatient basis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2014, 25 p.
12. Kozelkin A. A., Novikova L. V. Kliniko-paraklinicheskie i neyropsikhologicheskie osobennosti u bol'nykh s povtornym mozgovym polusharnym ishemicheskim insultom [Clinical, paraclinical and neuropsychological features in patients with repeated cerebral hemispheric ischemic stroke]. *Ukrainskiy nevrologicheskiy zhurnal* [Ukrainian neurological journal], 2017, no. 2, pp. 31–39.
13. Kuznetsov A. N. Sovremennyye printsipy lecheniya mul'tifokal'nogo ateroskleroza [Modern principles of treatment of multifocal atherosclerosis]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of the National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov], 2008, vol. 3, no. 1, pp. 78–83.
14. Novikova L. V. Prognozirovaniye iskhoda ostrogo perioda povtornogo mozgovogo ishemicheskogo polusharnogo insulta [Prediction of the outcome of the acute period of repeated cerebral ischemic hemispheric stroke]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International Neurological Journal], 2017, no. 8, pp. 22–28.
15. Serdechno-sosudistyye zabolevaniya. Informatsionnyy byulleten' VOZ [Cardiovascular Disease. WHO Newsletter]. 2017. Available at : [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (accessed 01 December 2019).
16. Simonenko V. B., Shirokov E. A. *Preventivnaya kardionevrologiya* [Preventive cardioneurology]. Saint Petersburg, Izdatel'stvo FOLIANT [Publishing House FOLIANT], 2008, 224 p.
17. Starodubtseva O. S., Begicheva S. V. Analiz zabolevaemosti insultom s ispol'zovaniem informatsionnykh tekhnologiy [Analysis of stroke incidence of the use of information technologies]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2012, no. 8–2, pp. 424–427.
18. Suslina Z. A. Ishemicheskii insult: sosudy, serdtse, krov' [Ischemic stroke: vessels, heart, blood]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal neurology and psychiatry], 2007, no. 5, pp. 50–51.

19. Teplyakov A. T., Grakova E. V., Svarovskaya A. V., Suslova T. E., Lavrov A. G. Sposob prognozirovaniya odnoletnego riska razvitiya neblagopriyatnykh serdechno-sosudistykh sobyitiy posle stentirovaniya koronarnykh arteriy u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa s metabolicheskim sindromom bez insulinorezistentnosti [A method for predicting the one-year risk of developing adverse cardiovascular events after stenting of the coronary arteries in patients with coronary heart disease with metabolic syndrome without insulin resistance]. Patent RF, no. 2663496, 2017.
20. Chazova I. E., Oshchepkova E. V. Opytbor'by s serdechno-sosudistymizabolevaniyami v Rossii [Experience in combating cardiovascular diseases in Russia]. *Analiticheskiy vestnik [Analytical Herald]*, 2015, no. 44, pp. 4–8.
21. Chetkarev Yu. E. Prognozirovanie ishemicheskogo insulta u bol'nykh s tserebrovaskulyarnoy patologiyey [Prediction of ischemic stroke in patients with cerebrovascular pathology]. *Voенно-meditsinskiy zhurnal [Military Medical Journal.]*, 2004, vol. 325, no. 11, p. 51.
22. Benjamin E. J., Blaha M. J., Chiuve S., Cushman M., Das S. R., Deo R., de Ferranti S. D., Floyd J., Fornage M., Gillespie C., Isasi C. R., Jiménez M. C., Jordan L. C., Judd S. E., Lackland D., Lichtman J. H., Lisabeth L., Liu S., Longenecker C. T., Mackey R. H., Matsushita K., Mozaffarian D., Mussolino M. E., Nasir K., Neumar R. W., Palaniappan L., Pandey D. K., Thiagarajan R. R., Reeves M. J., Ritchey M., Rodriguez C. J., Roth G. A., Rosamond W. D., Sasson C., Towfighi A., Tsao C. W., Turner M. B., Virani S. S., Voeks J. H., Willey J. Z., Wilkins J. T., Wu J. H., Alger H. M., Wong S. S., Muntner P. Heart disease and stroke statistics 2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2017, vol. 135, no. 10, pp. e146–e603.
23. Cordero A., Morillas P., Bertomeu-Gonzalez V., Quiles J., Mazón P., Guindo J., Soria F., Llácer A., Lekuona I., Gonzalez-Juanatey J. R., Bertomeu V. Clustering of target organ damage increases mortality after acute coronary syndromes in patients with arterial hypertension. *Journal of Human Hypertension*, 2011, vol. 25, no. 10, pp. 600–607.
24. Feigin V. L., Forouzanfar M. H., Krishnamurthi R., Mensah G. A., Connor M., Bennett D. A., Moran A. E., Sacco R. L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C. M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2014, vol. 383, no. 9913, pp. 245–254.
25. Karlsson K. E., Wilkins J. J., Jonsson F., Zingmark P. H., Karlsson M. O., Jonsson E. N. Modeling disease progression in acute stroke using clinical assessment scales. *AAPS J.*, 2010, vol. 12, no. 4, pp. 683–691.
26. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J. K., Dillon M. J., Ferreira I., Invitti C., Kuznetsova T., Laurent S., Mancia G., Morales-Olivas F., Rascher W., Redon J., Schaefer F., Seeman T., Stergiou G., Wühl E., Zanchetti A. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of European Society of Hypertension. *J. Hypertens.*, 2009, vol. 27, no. 9, pp. 1719–1742.
27. Meier B., Lock J. E. Contemporary Management of Patent Foramen Ovale. *Circulation*, 2003, vol. 107, no. 1, pp. 5–9.
28. Prados-Torres A., Calderón-Larrañaga A., Hanco-Saavedra J., Poblador-Plou B., van den Akker M. Multimorbidity patterns: a systematic review. *J. Clin. Epidemiol.*, 2014, vol. 67, no. 3, pp. 254–266.
29. Sharma M., Hakim A. M. The management of hypertension for primary stroke prevention: a proposed approach. *Int. J. Stroke*, 2011, vol. 6, no. 2, pp. 144–149.
30. WHO. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Nonserial Publication. Geneva, World Health Organization, 2009, 68 p.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»

**Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила**

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. Автор гарантирует наличие у него **исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности** согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Авторский текстовый оригинал статьи должен быть представлен в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводительные сведения:**

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р:

- 03.02.03 – Микробиология (медицинские науки),
- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки),
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки),
- 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки),
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки),
- 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, других видов статей и писем в редакцию – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных статей и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст авторского текстового оригинала статьи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости  $p$  (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ( $p < 0,05$  или  $p > 0,05$ ). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ( $M + s$ )»; «медиана и квартили  $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например,  $t$ -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе «**Результаты и их обсуждение**» следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При оформлении таблиц необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* \* – уровень значимости изменений  $p < 0,05$  относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языках (на кириллице), затем – иностранные (на латинице). Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

#### Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГБОУ ДПО ВУНМИЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке:

– все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окно переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),

- перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках,
- наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках,
- выходные данные с обозначениями на английском языке.

#### **Примеры оформления списка литературы в латинице (References).**

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.

3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. *Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskih nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department*. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.

6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhansko gosudarstvennoy meditsinskoj akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.

7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. *Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra* [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. *Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicines]. Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).

#### **Порядок принятия и продвижения статьи:**

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи не менее, чем в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права и согласия на обработку персональных данных.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).

3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,  
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Скан-копии сопроводительных документов, первой страницы одного из экземпляров рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов, а также текст статьи направлять на электронный адрес [astrakhan\\_medical\\_journal@mail.ru](mailto:astrakhan_medical_journal@mail.ru).

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций  
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России  
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

## RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

**Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules**

1. These requirements are developed to meet the "**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):

03.02.03 - **Microbiology** (medical sciences),  
14.01.01 - **Obstetrics and gynecology** (medical sciences),  
14.01.04 - **Internal diseases** (medical sciences),  
14.01.05 - **Cardiology** (medical sciences),  
14.01.08 - **Pediatrics** (medical sciences),  
14.01.09 - **Infectious diseases** (medical sciences),  
14.01.16 - **Phthysiology** (medical sciences),  
14.01.17 - **Surgery** (medical science),  
14.01.21 - **Hematology and blood transfusion** (medical sciences),  
14.01.25 - **Pulmonology** (medical sciences),  
14.01.28 - **Gastroenterology** (medical sciences),  
14.03.01 - **Human anatomy** (medical sciences),  
14.03.06 - **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),  
14.03.09 - **Clinical immunology, allergology** (medical sciences),  
14.03.10 - **Clinical laboratory diagnostics** (medical sciences),  
14.03.11 - **Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy** (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources - for original articles and at least 30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);

- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc .;

- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);

- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);

- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level  $p$  accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ( $p < 0,05$  or  $p > 0,05$ ). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ( $M + s$ )”; “median and quartiles of  $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: \* - the level of significance of changes is  $p < 0,05$  compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);

- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by **“References”** (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

**Reference to a journal publication:** list the names and initials of all authors if six or fewer, otherwise list the first six and add the “et al.”; do not use periods after the authors' initials; the title of the publication; the name of the journal (collection); the year of publication, volume, issue number, page (from - to).

Example:

*if the source is in the Cyrillic characters*

Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromytko G. A. Sovremennyye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.

*if the source is in the Latin characters*

Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.

Uphoff E. P., Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

**Reference to a book:** provide the names and initials of all authors, the book title by the cover sheet, place of publication, publisher, year, total number of pages.

Example:

*if the source is in the Cyrillic characters*

Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

*if the source is in the Latin characters*

Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2016, 62 p.

**Reference to a chapter in an edited book:** provide inclusive page numbers, authors, chapter titles, book title, editor, publisher and year.

Example:

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 93-113.

**Media:** provide specific URL address and date information was accessed.

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: [http://www.fda.gov/fdac/features/196\\_test.html](http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html). Accessed August 31, 1998.

#### **Conferences and Meetings:**

*if the source is in the Cyrillic characters*

Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

*if the source is in the Latin characters*

Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002, Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany), Peter Lang, 2004, 287 p.

**Theses and Dissertations:** indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

*if the source is in the Cyrillic characters*

Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

*if the source is in the Latin characters*

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo, 2005, 276 p.

#### **Patents:**

*if the source is in the Cyrillic characters*

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

*if the source is in the Latin characters*

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc., 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

**Procedure for acceptance and promotion of an article:**

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.
2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).
3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.
4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.
5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,  
Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to [astrakhan\\_medical\\_journal@mail.ru](mailto:astrakhan_medical_journal@mail.ru).

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический  
медицинский журнал**

2020

ТОМ 15

№ 1

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – Х.М. Галимзянов  
Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров  
Литературное редактирование – И.В. Иванова  
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 20.04.2020

Уч. печ. л. – 7,1

Заказ № 4854

Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.

Адрес издателя, редакции, типографии:  
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121