

**Научно-практический
медицинский
журнал**



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 4
2019**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 14
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2019

***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 14
№ 4

ASTRAKHAN – 2019

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2019 **Том 14** **№ 4**

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, 2019

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
2019 **Volume 14** **№ 4**

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, 2019

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

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

*Н.А. Герасимов, А.Н. Шибаев, Т.Ю. Лебедева,
С.Ф. Гнусев, О.Б. Федерякина*

Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных:
современное представление о давней проблеме.....6

Е.А. Живечкова, А.В. Лапшаева

Современный взгляд на роль цитокинов
в инициации и течении туберкулеза легких.....17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Лямин

Контаминирующая микрофлора при обследовании на туберкулез:
зависимость от питательных сред для первичного посева.....29

*Е.В. Мирекина Х.М. Галимзянов,
Л.П. Черенова, Н.Р. Бедлинская*

Анализ современной эпидемиологической ситуации и клинических проявлений
Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области.....36

И.В. Раковская, И.М. Ариба, О.И. Бархатова,

Г.А. Левина, Л.Г. Горина, Н.А. Гамова, С.А. Гончарова

Выявление необычных клеток микоплазм,
персистирующих у обезьян.....45

Н.А. Сальникова, Ю.В. Шур,

А.А. Цибизова, Д.А. Коновалов

Скрининг антимикробной активности экстракта
травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.)52

М.В. Свищева, А.Ю. Мухина, О.А. Медведева,

А.В. Шевченко, И.И. Бобынцев, П.В. Калуцкий,

Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов

Микроэкологические изменения муцинового слоя толстой кишки крыс
при применении Семакса в условиях иммобилизационного стресса.....60

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

*В.М. Лахтин, В.А. Алешкин, М.В. Лахтин,
С.С. Афанасьев, С.Ю. Пчелинцев, А.В. Степанов,
Г.А. Дмитриев, Н.И. Леонтьева, Н.М. Грачева,
Е.А. Шмелева, Б.М. Мануйлов, А.С. Эйберман*

Системы мукозальных лектинов для медицинских технологий
(краткий анализ).....68

О.В. Лебедева, Е.И. Каширская,

Л.А. Бахмутова, Э.З. Полянина, Т.А. Чикина

К 80-летию Надежды Николаевны Лычмановой

Дорогому учителю посвящается.....74

О.А. Башкина, Е.И. Каширская,

О.В. Лебедева, Е.Р. Швечихина, У.А. Озорнина

К 15-летию памяти Н.Н. Силищевой

Идейный вдохновитель, ученый, врач и педагог!78

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....82

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

*N.A. Gerasimov, A.N. Shibaev, T.Yu. Lebedeva,
S.F. Gnusaev, O.B. Federyakina*

Open ductus arteriosus in preterm newborns: a modern view
of a last-standing problem.....6

E.A. Zhivechkova, A.V. Lapshtaeva

The role of cytokines in the initiation and course
of lung tuberculosis: a modern view.....17

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.V. Lyamin

Contaminating microflora at a tuberculosis test:
dependence on culture media for primary inoculation.....29

E.V. Mirekina, Kh.M. Galimzyanov,

L.P. Cherenova, N.R. Bedlinskaya

Analysis of the modern epidemiological situation and clinical manifestations
of Crimean hemorrhagic fever on the territory of the Astrakhan region.....36

I.V. Rakovskaya, I.M. Arshba, O.I. Barkhatova,

G.A. Levina, L.G. Gorina, N.A. Gamova, S.A. Goncharova

The detection of unusual mycoplasma cells
persistent in monkeys.....45

N.A. Sal'nikova, Yu.V. Shur,

A.A. Tsibizova, D.A. Konovalov

Screening of antimicrobial activity
of *Astragalus vulpinus* Willd. herb extract.....52

M.V. Svishcheva, A.Yu. Mukhina., O.A. Medvedeva,

A.V. Shevchenko, I.I. Bobyntsev, P.V. Kalutskiy,

L.A. Andreeva, N.F. Myasoedov

Microecological change in colon mucosa of rat
under restraint stress conditions and Semax treatment.....60

ACHIEVEMENTS OF SCIENCE TO PRACTICE

V.M. Lakhtin, V.A. Aleshkin, M.V. Lakhtin,

S.S. Afanas'iev, S.Yu. Pchelintsev, A.V. Stepanov,

G.A. Dmitriev, N.I. Leontieva, N.M. Gracheva,

E.A. Shmeleva, B.M. Manuilov, A.S. Eyberman

Systems of the mucosal lectins for medical technologies
(brief analysis).....68

O.V. Lebedeva, E.I. Kashirskaya,

L.A. Bakhmutova, E.Z. Polyamina, T.A. Chikina

To the 80th anniversary of Nadezhda Nikolaevna Lychmanova.

Dedicated to dear teacher.....74

O.A. Bashkina, E.I. Kashirskaya,

O.V. Lebedeva, E.R. Shvechikhina, U.A. Ozornina

To the 15th anniversary of the memory of N.N. Silishcheva

Ideological inspirer, scientist, doctor and teacher!78

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....82

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)
14.01.05 – Кардиология (медицинские науки)

УДК 616.131.3-007.22-053.32-07
DOI 10.17021/2019.14.4.6.17

© Н.А. Герасимов, А.Н. Шibaев, Т.Ю. Лебедева,
С.Ф. Гнусаев, О.Б. Федерякина, 2019

ОТКРЫТЫЙ АРТЕРИАЛЬНЫЙ ПРОТОК У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ: СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ДАВНЕЙ ПРОБЛЕМЕ

Герасимов Николай Александрович, аспирант кафедры педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-904-015-96-57, e-mail: arztGerasimov@yandex.ru.

Шibaев Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-905-606-65-08, e-mail: drshibaev@gmail.com.

Лебедева Татьяна Юрьевна, врач-неонатолог, ГБУЗ Тверской области «Детская городская клиническая больница № 1», Россия, 170100, г. Тверь, ул. Рыбачья, д. 7, тел.: (4822) 35-56-21, e-mail: tanyaL-2005@yandex.ru.

Гнусаев Сергей Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-905-125-76-77, e-mail: sfgch@mail.ru.

Федерякина Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Тверской государственной медицинской университет» Минздрава России, Россия, 170100, г. Тверь, ул. Советская, д. 4, тел.: +7-915-727-00-45, e-mail: olgafederiakina60@gmail.com.

Представлены данные отечественной и зарубежной литературы о проблеме открытого артериального протока у недоношенных новорожденных. Описаны механизмы внутриутробного и постнатального функционирования артериального протока у доношенных и недоношенных новорожденных. Рассмотрены клинические проявления функционирования артериального протока и механизмы его влияния на системную гемодинамику у недоношенных новорожденных. Проведен сравнительный анализ современных российских и зарубежных клинических рекомендаций по ведению больных с гемодинамически значимым открытым артериальным протоком. Особое внимание уделено современным подходам к инструментальной диагностике. Освещены дискуссионные вопросы эхокардиографических критериев гемодинамической значимости функционирующего артериального протока. Приведена информация об истории и актуальности данной проблемы в неонатологии и педиатрии.

Ключевые слова: *открытый артериальный проток, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, недоношенные новорожденные, эхокардиография.*

OPEN DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM NEWBORNS: A MODERN VIEW OF A LAST-STANDING PROBLEM

Gerasimov Nikolay A., post-graduate student, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: +7-904-015-96-57, e-mail: arztGerasimov@yandex.ru.

Shibaev Aleksandr N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: +7-905-606-65-08, e-mail: drshibaev@gmail.com.

Lebedeva Tat'yana Yu., neonatologist, Children's City Clinical Hospital № 1, 7 Rybatskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: (4822) 35-56-21, e-mail: tanyaL-2005@yandex.ru.

Gnusaev Sergey F., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia, tel.: +7-905-125-76-77, e-mail: sfgch@mail.ru.

Federyakina Olga B., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya St, Tver, 170100, Russia, tel.: +7-915-727-00-45, e-mail: olgafederyakina60@gmail.com.

The article presents data from Russian and foreign literature on the problem of the open ductus arteriosus in preterm newborns. The mechanisms of intrauterine and postnatal functioning of the ductus arteriosus in term and preterm newborns are described. The clinical manifestations of the functioning of the ductus arteriosus and the mechanisms of its effect on systemic hemodynamics in preterm newborns are considered. A comparative analysis of current Russian and foreign clinical practice guidelines for the management of patients with the hemodynamically significant open ductus arteriosus is carried out. The article focuses on modern approaches to instrumental diagnostics. Debatable issues of echocardiographic criteria of hemodynamic significance of the functioning ductus arteriosus are highlighted. Information is provided on the history and relevance of this problem in neonatology and pediatrics.

Key words: *open ductus arteriosus, hemodynamic significant functioning ductus arteriosus, preterm newborns, echocardiography.*

Актуальность. Выхаживание недоношенных новорожденных является сложной задачей, поставленной перед врачами-реаниматологами и неонатологами. Благодаря современным технологиям и достижениям в области перинатологии и интенсивной терапии значительно увеличилась выживаемость недоношенных детей, однако одновременно увеличилась и их заболеваемость. В связи с утверждением в 2011 г. Минздравом России критериев живорождения, предложенных Всемирной организацией здравоохранения [13], перед отделениями реанимации и интенсивной терапии встала задача выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [8]. Выхаживание этой группы новорожденных затруднено, прежде всего, респираторными нарушениями, обусловленными дефицитом сурфактанта и незрелостью легких, а также гемодинамическими изменениями, возникающими на фоне длительного функционирования открытого артериального протока (ОАП) [18].

Выхаживание недоношенных с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком (ГЗФАП) является актуальной проблемой. У новорожденных с очень низкой массой тела ОАП встречается в 50–70 % случаев [2]. Частота ОАП обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении и составляет у недоношенных с массой тела при рождении менее 1 500 г 30 %, с массой 750–1 000 г – 40 % и у новорожденных с массой 500–750 г – более 50 % [49].

Историческая справка. Впервые артериальный проток описан еще во II веке н.э. древнеримским врачом Клавдием Галеном, однако его функциональное значение не было изучено полностью [37, 42]. В 1564 г. артериальный проток более подробно был описан известным анатомом Джулио Чезаре Аранцио, несмотря на это в 1895 г. Базельской спецификацией сосуд был назван в честь другого итальянского ученого Леонардо Боталло [6, 51]. Наиболее интенсивно знания об артериальном протоке стали накапливаться в XIX–XX вв. Впервые клинический диагноз «Открытый артериальный проток» был поставлен в 1847 г. Vernuts [10]. В 1900 г. G.A. Gibson описал результаты аускультации ОАП и его патофизиологию [38]. В 1907 г. на заседании Филадельфийского хирургического общества J.C. Munro был предложен метод лечения путем наложения лигатуры [50]. Первая в мире операция по закрытию ОАП была проведена в 1938 г. в детском госпитале Бостона (США) общим хирургом R.E. Gross у ребенка 7 лет [6, 40]. В России первая операция по закрытию протока была успешно выполнена А.Н. Бакулевым в 1948 г. В 1963 г. впервые была проведена операция по закрытию протока у недоношенного ребенка с массой тела 1 413 г. Только хирургическое закрытие ОАП у недоношенных новорожденных применялось до 1976 г. В дальнейшем было предложено медикаментозное закрытие ОАП у недоношенных препаратом индометацина для внутривенного введения [24, 36, 45], а с 1995 г. для этих целей был предложен ибупрофен [54]. Индометацин для внутривенного введения в России никогда не производился и практически не использовался. С 2008 г. в нашей стране зарегистрирован первый препарат ибупрофена для медикаментозного закрытия ОАП у недоношенных новорожденных (Педея, «Merckle, GmbH», Германия) [10]. С целью минимизации хирургической агрессии в настоящее время применяется клипирование ОАП путем мышцосохраняющего миниторакотомного доступа [6, 12].

Современные представления о физиологии и гемодинамическом значении артериального протока. Во время внутриутробного развития артериальный проток осуществляет циркуляцию крови в обход нефункционирующих легких [30]. Открытым проток остается под влиянием высокого уровня циркулирующих простагландинов, основным источником которых является плацента, и низкого

парциального давления кислорода в крови плода [60]. В течение последнего триместра беременности происходят морфофункциональные изменения в стенке сосуда, подготавливающие его к закрытию после рождения: утолщение мышечного слоя и интимы, снижение чувствительности сосудистой стенки протока к вазодилатирующему действию простагландинов и повышение чувствительности к сосудосуживающему действию кислорода [4].

После рождения артериальный проток спазмируется, но полного его закрытия не происходит. У доношенных новорожденных артериальный проток сохраняется открытым в первые 12–24 часа жизни с лево-правым шунтированием крови, однако гемодинамического значения этот шунт не имеет. У большинства доношенных младенцев артериальный проток функционально закрывается на третьи сутки жизни [9, 29].

У новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела отмечается нарушение механизмов закрытия артериального протока вследствие их незрелости. Это способствует поддержанию протока в функциональном состоянии длительное время, что может привести к нарушениям гемодинамики [26].

Гемодинамическое воздействие ОАП зависит от величины шунтирования слева направо, которое определяется размером протока и соотношением системного и легочного сосудистого сопротивления, а также от работоспособности левого желудочка [39]. После рождения повышение системного сосудистого сопротивления и падение легочного сопротивления приводит к лево-правому шунтированию, увеличивающемуся в первую неделю жизни. Лево-правое шунтирование через проток способствует чрезмерной легочной циркуляции и перегрузке левого желудочка. Увеличение легочного кровотока приводит к интерстициальному отеку легких: вследствие низкого онкотического давления и высокой проницаемости капилляров жидкость пропотевает в полость альвеол, инактивирует сурфактант и усугубляет респираторный дистресс-синдром. Поэтому у детей с ОАП процесс выхода из этого состояния может быть значительно осложнен и отсрочен [4].

При наличии у недоношенного ГЗФАП основное влияние на гемодинамику оказывают гиперволемиа малого круга кровообращения и, как следствие, легочная гипертензия, и, с другой стороны, гиповолемиа большого круга кровообращения [14]. Легочная гипертензия усугубляет тяжесть респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных, увеличивает риск развития легочного кровотечения [1]. Системная гиповолемиа, в свою очередь, приводит к снижению кровообращения органов желудочно-кишечного тракта и повышает риск развития некрозирующего энтероколита. Флюктуация церебрального кровотока и снижение конечно-диастолической скорости в церебральных артериях способствуют развитию внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции [17, 58]. ГЗФАП увеличивает риск развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных, родившихся до 32 недели беременности [8]. Длительное функционирование артериального протока приводит к увеличению потребности в кислороде и необходимости использования искусственной вентиляции легких. Дети с ГЗФАП требуют более продолжительного парентерального питания. У них увеличивается риск развития ретинопатии, чаще развивается гипербилирубинемия, остеопения, задержка физического развития. Увеличивается количество дней пребывания в стационаре новорожденного [5, 30, 57]. Риск смерти у недоношенных новорожденных с ОАП в 8 раз выше, чем у недоношенных с закрытым протоком [45].

Однако вследствие многофакторности этих заболеваний и состояний нельзя утверждать, что ГЗФАП является единственной причиной их развития, возможно, он определяет степень тяжести их течения [21, 48, 60].

Клинические проявления функционирования артериального протока у новорожденных.

Клинические проявления ОАП зависят от выраженности лево-правого шунтирования крови и способности организма новорожденного компенсировать гемодинамические нарушения путем увеличения сердечного выброса за счет силы сокращения миокарда или тахикардии и/или централизации кровообращения [2]. Такие клинические признаки как систоло-диастолический шум во втором межреберье слева от грудины, разлитой верхушечный толчок, высокий периферический пульс, артериальная гипотония и большая разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением, гепатомегалия, эпизоды апноэ неспецифичны и не коррелируют с результатами эхокардиографии [23, 46, 53]. В частности, апноэ у недоношенных может быть обусловлено морфо-функциональной незрелостью центральной нервной системы, являться симптомом бронхолегочной и неврологической патологии, ряда метаболических расстройств, а также быть связано с нарушением вегетативной регуляции сердечного ритма под влиянием тяжелой перинатальной гипоксии [11, 41, 55]. Частыми причинами гепатомегалии у новорожденных помимо

сердечно-сосудистой патологии являются внутриутробные инфекции, наследственные нарушения обмена веществ, атрезия желчевыводящих путей, гемолитические анемии и др. [12, 63].

Низкой специфичностью, но высокой чувствительностью характеризуются такие клинические проявления, как тахикардия, тахипноэ, кислородная зависимость [9, 42]. ГЗФАП ассоциируется с низким весом при рождении, малым сроком гестации, асфиксией в родах, тяжелым состоянием при рождении, что требует проведения искусственной вентиляции легких в родильном зале с высокой концентрацией кислорода [16, 17]. Для ГЗФАП характерно появление в легких мелкопузырчатых хрипов и крепитации. На рентгенографии органов грудной клетки у 2/3 пациентов выявляется усиление легочного сосудистого рисунка [15]. Данные изменения, вероятно, связаны как с наличием значимого шунтирования крови через артериальный проток, так и с респираторным дистресс-синдромом [19]. В неврологическом статусе недоношенных с ГЗФАП более выражены симптомы церебральной депрессии по сравнению с доношенными, у которых ОАП гемодинамически незначим [7]. В клиническом анализе крови у младенцев с ГЗФАП отмечается снижение количества эритроцитов, гемоглобина и тромбоцитов [20, 22, 27, 59].

На электрокардиограмме иногда можно выявить признаки перегрузки и гипертрофии левых отделов сердца, синусовую тахикардию, однако эти признаки являются неспецифичными [53, 56].

Критерии гемодинамической значимости артериального протока. Основным методом диагностики ОАП является эхокардиография (ЭхоКГ). Благодаря этому методу возможна визуализация протока в доплеровском режиме и измерение его диаметра, что важно для определения его гемодинамической значимости [2].

Сегодня в России, согласно предложенным клиническим рекомендациям, оценка гемодинамической значимости ОАП основана на выявлении основных критериев: «шунтирование крови слева направо и диаметра ОАП > 1,5 мм (при массе тела < 1 500 г). Для детей с массой тела > 1 500 г используется другой критерий: диаметр ОАП > 1,4 мм/кг» [2].

Диаметр протока измеряется при визуализации с помощью ЭхоКГ в самой узкой его части перед входом в легочную артерию [21]. ОАП рекомендуют считать гемодинамически значимым, если имеются все основные критерии и один дополнительный [2]. К дополнительным критериям гемодинамической значимости ОАП, отражающим степень переполнения малого круга кровообращения, относятся: отношение размеров левого предсердия к корню аорты ($LA/Ao \geq 1,5$), диастолическая скорость кровотока в легочной артерии ($LA) \geq 0,42$ м/с, отношение сердечного выброса левого желудочка (ЛЖ) к кровотоку в верхней полой вене ($IVC/SVC) > 4,0$, минутный объем крови левого желудочка (МОК ЛЖ) ≥ 300 мл/кг/мин и отношение конечного диастолического размера ЛЖ к размеру корня аорты ($IVd/Ao) > 2,1$ [2, 62]. Критерии, отражающие степень обеднения большого круга кровообращения: индекс сосудистой резистентности (RI) передней мозговой артерии > 0,8, ретроградный кровоток в почечной и/или мезентериальной артериях, ретроградный кровоток в постдугальной аорте > 50 % антеградного кровотока [2, 34].

Для оценки гемодинамической значимости ОАП используют такие суррогатные маркеры, как отношение волн E/A трансмитрального потока, время изоволюмического расслабления, индекс систолического объема кровотока левого желудочка (LVSTI) [21]. Также предполагается диагностическая роль соотношения легочного кровотока к системному (Qp/Qs). Так как ГЗФАП приводит к повышению легочной циркуляции, отмечается повышение данного показателя выше 1 [21]. Однако измерение системного кровотока у недоношенных новорожденных при ОАП является сложной задачей. Сброс крови через артериальный проток и открытое овальное окно влияет на выброс левого и правого желудочка, что приводит к несоответствию МОК ЛЖ системному кровотоку и его переоценке на 100 % [33, 35]. Но M. Kluckow и N. Evans в 2000 г. показали, что оценка системного кровотока возможна при измерении кровотока через верхнюю полую вену ($SVC \text{ flow} = (\text{velocity time integral} \times (\pi \times (\text{mean SVC diameter}^2/4) \times \text{heart rate})/\text{body weight}$) [43]. В результате исследования было выявлено, что у недоношенных новорожденных без ОАП и не требующих вентиляции легких отмечается увеличение кровотока в верхней полой вене в течение 48 часов жизни и составляет в среднем 37 % от МОК ЛЖ. Авторы связывают увеличение потока с адаптацией сердечно-сосудистой системы младенца к внеутробной жизни. M. El Hajjar и соавторы (2005 г.) в проспективном исследовании показали диагностическую роль в оценке гемодинамической значимости ОАП отношения МОК ЛЖ к части МОК, измеренному путем оценки величины венозного возврата из верхней полой вены. По результатам исследования, гемодинамическая значимость ОАП определялась отношением $LVO/SVC > 4$, $LA/Ao > 1,4$, диаметром протока > 1,4 мм/кг, средней скоростью потока в левой легочной артерии ($LVA) > 0,42$ м/с и конечно-диастолической скоростью

потока в ЛЛА $> 0,20$ м/с. Однако авторы указывают, что из-за небольшого объема выборки полученные данные могут быть неточными [31].

Дискуссионные вопросы диагностики ГЗФАП. Оценка гемодинамической значимости ОАП в настоящее время остается сложной задачей. Несмотря на имеющиеся рекомендации по диагностике ГЗФАП, четкого клинического определения гемодинамической значимости артериального протока нет [21].

Существует выраженная гетерогенность в определении гемодинамической значимости ОАП с ограничением учета объема шунтирования крови [62]. Эхокардиографические параметры зависят от опыта исследователя, условий проведения исследования. Для определения значимости важен объем сброса крови, а не анатомический размер протока, который не всегда соответствует степени шунтирования. Определение диаметра протока с помощью цветного доплера является не всегда точным из-за большой вероятности преувеличения размеров [21, 28].

В настоящее время существуют различные точки зрения: в каких случаях необходимо вмешательство при ГЗФАП или какой проток считать «гемодинамически значимым». В отдельных рекомендациях диаметр протока остается основным критерием, определяющим гемодинамическую значимость, а в некоторых случаях и показанием для медикаментозного закрытия протока [52, 64]. Однако очевидно, что определение гемодинамической значимости ограничено невозможностью точного определения объема шунта, поэтому принятие решения о терапевтическом вмешательстве, основанное на определении проходимости протока, нельзя признать рациональным. По мнению David van Laere с соавторами, «возможная коллинеарность между наличием ОАП, низким гестационным возрастом и множеством измерений затрудняет принятие подхода “один размер подходит всем” применительно к ОАП». При этом предполагается, что ОАП – это скорее «динамический физиологический шунт», который при определенных условиях и с течением времени становится патологическим [62].

Метода для непосредственного расчета объема шунтирования крови через ОАП не существует. Поэтому оцениваются дополнительные показатели избыточной легочной циркуляции и системной гипоперфузии. Зависимость между диаметром ОАП и индексами объема шунтирования слабая, что может быть связано с влиянием градиента давления [48].

В 2018 г. специалисты Европейской группы по неонатальной эхокардиографии (European Special Interest Group «Neonatologist Performed Echocardiography») для стандартизации оценки ОАП предложили всестороннее эхокардиографическое исследование протока, включающее в себя определение следующих показателей [62]:

- 1) характеристика ОАП (диаметр, направление потока, соотношение систолической и диастолической скоростей потока);
- 2) индексы избыточной легочной циркуляции (МОК + 1 параметр объемной перегрузки левых отделов) или левосторонней перегрузки давлением;
- 3) влияние шунтирования на системный кровоток (доплеровское измерение системных потоков).

Традиционное определение ГЗФАП не учитывает клинических эффектов, возникающих в результате его функционирования, не учитывает физическое развитие пациента.

P.J. McNamara и A. Sehgal предложили критерии гемодинамической значимости ОАП, учитывающие тяжесть сердечно-сосудистых, респираторных и гастроинтестинальных проявлений [48].

Для выявления риска развития ГЗФАП В.Н. Su и соавторы установили четыре типа потоков через проток, которые отражают динамику сосуда в раннем неонатальном периоде [61]. Тип потока определялся при использовании импульсно-волнового доплера путем расположения контрольного объема на «легочном» конце протока.

1) *Тип легочной гипертензии* – двунаправленный шунт, сброс справа налево в ранней систоле и небольшой шунт слева направо в течение всей диастолы. Характерен для раннего неонатального периода и связан с высоким легочным сопротивлением.

2) *Растущий тип* – двунаправленный шунт, но сброс справа налево уменьшен, а слева направо увеличен. Этот тип потока представляет собой увеличенный поток через широкий проток, сопровождаемый снижением легочного сопротивления.

3) *Пульсирующий тип* – односторонний пульсирующий шунт слева направо с большей скоростью – до 1,5 м/с.

4) *Закрывающийся тип* – отличается от пульсирующего отсутствием ритмической пульсации и наличием постоянного шунта со скоростью около 2 м/с. По уравнению Бернулли этот тип подразумевает, что проток сужается, из-за чего скорость шунта увеличивается.

Закрытый проток отражает поток крови в легочной артерии, так как артериальный проток закрыт, приводится для сравнения с типами кровотока в протоке.

Результаты исследования показали, что для недоношенных новорожденных с ГЗФАП наиболее характерным стал пульсирующий тип кровотока через сосуд. В более поздних исследованиях была подтверждена связь диаметра артериального протока с типом кровотока в нем [28].

ОАП оказывает значительное влияние на функцию миокарда. В результате уменьшения коронарного кровотока вследствие феномена «обкрадывания» системного кровообращения развивается ишемия миокарда, сопровождаемая повышением уровня кардиоспецифического тропонина Т в крови [9, 32]. С другой стороны, тропонин Т обнаруживается у новорожденных также и при состояниях, обусловленных перенесенной перинатальной гипоксией [3].

Перспективным методом определения сократимости миокарда является оценка деформации и скорости деформации с помощью технологии двухмерного отслеживания пятен серой шкалы (two dimensional speckle tracking echocardiography) [25]. Двухмерная деформация изображений на основе отслеживания пятен показала многообещающие результаты в различных клинических исследованиях, а ее надежность и повторяемость были продемонстрированы во взрослых и детских популяциях [47]. Данному методу было найдено применение в оценке сократимости миокарда у недоношенных новорожденных с ОАП. По данным авторов, у недоношенных младенцев с ГЗФАП отмечалось повышение глобального продольного стрейна на 5–7 сутки жизни по сравнению с недоношенными без ГЗФАП. Поэтому выявление нарушений сократимости миокарда при данной патологии может быть использовано в диагностических целях [44].

Заключение. Гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток у недоношенных новорожденных – потенциально опасное для жизни младенца заболевание. Понимание причин длительного его функционирования, знание основных клинических признаков и возможных осложнений, точная диагностика с помощью эхокардиографии необходимы для правильного ведения больных с данной патологией.

Несмотря на четкие клинические рекомендации по диагностике ГЗФАП, проблема определения его значимости у недоношенных новорожденных остается нерешенной. Существует острая необходимость создания протокола для оценки влияния ГЗФАП на перфузию внутренних органов. Это важно для правильного выделения тех пациентов, у которых медикаментозное или хирургическое закрытие ОАП превалирует над возможными осложнениями данной терапии.

Список литературы

1. Бокерия, Е. Л. Открытый артериальный проток – «добро и зло в одном русле» / Е. Л. Бокерия, Е. А. Дегтярева // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2017. – Т. 21, № 2. – С. 163–170.
2. Буров, А. А. Открытый артериальный проток у недоношенных детей / А. А. Буров, Д. Н. Дегтярев, О. В. Ионов, Д. С. Крючко, З. П. Митупов, Р. Р. Мовсесян, А. В. Мостовой, Ю. В. Нагорная, М. Е. Пруткин, А. Ю. Разумовский, О. И. Сапун // Неонатология : новости, мнения, обучение. – 2016. – № 4. – С. 120–128.
3. Гнусаев, С. Ф. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / С. Ф. Гнусаев, А. Н. Шибяев, О. Б. Федерякина // Педиатрия. – 2006. – Т. 85, № 1. – С. 9–13.
4. Дегтярев, Д. Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком / Д. Н. Дегтярев, Д. С. Крючко, А. Г. Антонов, В. А. Гребенников, А. В. Мостовой; под ред. Н. Н. Володина, Е. Н. Байбарной. – М., 2010. – 28 с.
5. Дегтярева, М. В. Клинико-патогенетические особенности функционирующего артериального протока у недоношенных новорожденных детей и современные подходы к выбору тактики ведения / М. В. Дегтярева, И. Н. Батищева, Ю. Н. Воронцова, В. А. Гребенников // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 42–51.
6. Ефремов, С. О. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных : патофизиологические особенности и современные подходы к диагностике и лечению / С. О. Ефремов, М. Р. Туманян, А. Г. Андерсон // Детские болезни сердца и сосудов. – 2005. – № 1. – С. 8–17.
7. Климачев, А. М. Клиническая и гемодинамическая характеристика открытого артериального протока у глубоко недоношенных детей : дис. ... канд. мед. наук / А. М. Климачев. – Иваново, 2014. – 112 с.
8. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. Проект / Д. О. Иванов, О. Г. Капустина, Т. К. Мавропуло, А. И. Оболонский, Д. Н. Сурков. – 2016. – 17 с. – Режим доступа : <http://stomfaq.ru/klinicheskie-rekomendacii-po-okazaniyu-meditsinskoj-pomoshi-detv3/index17.html#pages>, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.08.2019.
9. Клинические рекомендации. Неонатология / под ред. Н. Н. Володина, Д. Н. Дегтярева, Д. С. Крючко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 320 с.

10. Крючко, Д. С. Современные представления об открытом артериальном протоке у новорожденных / Д. С. Крючко, А. Г. Антонов, А. А. Ленишкина, О. В. Ионов, Е. Н. Балашова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 130–136.
11. Лебедева, Т. Ю. Дисфункция синусового узла по данным холтеровского мониторирования у недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию / Т. Ю. Лебедева, А. Н. Шибяев, С. Ф. Гнусаев, О. Б. Федерякина // Вестник аритмологии. – 2013. – № 73. – С. 43–48.
12. Неонатология : национальное руководство : краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 896 с.
13. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи приказ Минздравсоцразвития РФ № 1687н от 27.12.2011 (ред. от 16.01.2013 № 7н, от 02.09.2013 № 609н). Справочно-правовая система «Консультант Плюс». – Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.08.2019.
14. Патофизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы / под ред. Л. Лилли; пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 598 с.
15. Перепелица, С. А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных / С. А. Перепелица, А. М. Голубев, В. В. Мороз, М. А. Шмаков // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 6. – С. 53–58.
16. Пересторонина, М. В. Значение показателей газового состава капиллярной крови для оценки гемодинамической значимости открытого артериального протока у новорожденных с экстремально низкой массой тела / М. В. Пересторонина, О. В. Корпачева, В. Т. Долгих, В. В. Гольяпин // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 454.
17. Разумовский, А. Ю. Минимально-инвазивные способы хирургического лечения открытого артериального протока у детей / А. Ю. Разумовский, Ю. В. Нагорная // Детская хирургия. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 149–155.
18. Савченко, О. А. Оценка факторов закрытия гемодинамически значимого артериального протока у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела на фоне медикаментозного лечения препаратом Педея / О. А. Савченко, Л. А. Кривцова // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – Т. 28, № 4. – С. 59–63.
19. Спивак, Е. М. Особенности клинических проявлений открытого артериального протока у глубоко недоношенных новорожденных детей / Е. М. Спивак, Т. Н. Николаева, А. М. Климачев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 1. – С. 51–55.
20. Alyamac, Dizdar E. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns / Dizdar E. Alyamac, R. Ozdemir, F. N. Sari, S. Yurttutan, T. Gokmen, O. Erdevе, Canpolat F. Emre, N. Uras, S. Suna Oguz, U. Dilmen // Early Hum. Dev. – 2012. – Vol. 88, № 10. – P. 813–816. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.05.007.
21. Arlettaz, R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / R. Arlettaz // Front Pediatr. – 2017. – Vol. 5. – P. 147. doi: 10.3389/fped.2017.00147.
22. Bas-Suárez, M. P. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants / M. P. Bas-Suárez, G. E. González-Luis, P. Saavedra, E. Villamor // Neonatology. – 2014. – Vol. 106, № 3. – P. 188–194. doi: 10.1159/000362432.
23. Benitz, W. E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants / W. E. Benitz, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137, № 1. doi: 10.1542/peds.2015-3730.
24. Burnard, E. D. Early indomethacin in patent ductus of the very small premature / E. D. Burnard, D. B. Thomas, P. Grattan-Smith // Aust. Paediatr. J. – 1982. – Vol. 18, № 1. – P. 28–31.
25. Cameli, M. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function / M. Cameli, M. Lisi, F. M. Righini, S. Mondillo // Cardiovasc Ultrasound. – 2012. – Vol. 10. – P. 4. doi: 10.1186/1476-7120-10-4.
26. Chock, V. Y. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus / V. Y. Chock, R. Punn, A. Oza, W. E. Benitz, K. P. Van Meurs, A. S. Whittemore, F. Behzadian, N. H. Silverman // Pediatr. Res. – 2014. – Vol. 75, № 4. – P. 570–575. doi: 10.1038/pr.2013.253.
27. Clyman, R. Vessel remodeling in the newborn : platelets fill the gap / R. Clyman, S. Chemtob // Nat Med. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 33–35. doi: 10.1038/nm0110-33.
28. Condo, M. Echocardiographic assessment of ductal significance : retrospective comparison of two methods / M. Condo, N. Evans, R. Bellu, M. Klukow // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2012. – Vol. 97, № 1. – P. 35–38. doi: 10.1136/adc.2010.207233.
29. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. // AWMF Online. – 2011. – AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/015. – Режим доступа : https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0151_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-abgelaufen.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 15.08.2019.
30. Echtler, K. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus / K. Echtler, K. Stark, M. Lorenz, S. Kerstan, A. Walch, L. Jennen, M. Rudelius, S. Seidl, E. Kremmer, N. R. Emambokus, M. L. von Bruehl, J. Frampton, B. Isermann, O. Genzel-Boroviczény, C. Schreiber, J. Mehilli, A. Kastrati, M. Schwaiger, R. A. Shivdasani, S. Massberg // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 75–82. doi: 10.1038/nm.2060.

31. El Hajjar, M. Severity of the ductal shunt : a comparison of different markers / M. El Hajjar, G. Vaksman, T. Rakza, G. Kongolo, L. Storme // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 90, № 5. – P. 419–422. doi: 10.1136/adc.2003.027698.
32. El-Khuffash, A. F. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants / A. F. El-Khuffash, M. Slevin, P. J. McNamara, E. J. Molloy // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2011. – Vol. 96, № 2. – P. 133–137. doi: 10.1136/adc.2010.185967.
33. Evans, N. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effects of interatrial shunting / N. Evans, P. Iyer // J. Pediatr. – 1994. – Vol. 125, № 5. – P. 778–785. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70078-8.
34. Evans, N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus : clinical sings, biomarkers, or ultrasound? / N. Evans // Semin. Perinatol. – 2012. – Vol. 36, № 2. – P. 114–122. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.021.
35. Evans, N. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation / N. Evans, P. Iyer // J. Pediatr. – 1994. – Vol. 125, № 5. – P. 786–792. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70079-6.
36. Fowlie, P. W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants / P. W. Fowlie, P. G. Davis, W. McGuire // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 7. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
37. Galen and the Usefulness of the Parts of the Body, translated from the Greek with an Introduction and Commentary by Margaret Tallmadge May. – Ithaca, New York : Cornell University Press, 1968, 2 vols., 802 p.
38. Gibson, G. A. Persistence of the arterial duct and its diagnosis / G. A. Gibson // Edinburgh Med. J. – 1900. – Vol. 8. – P. 1–3.
39. Gournay, V. The ductus arteriosus: physiologi, regulation, and functional and congenital anomalies / V. Gournay // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2011. – Vol. 104, № 11. – P. 578–585. doi: 10.1016/j.acvd.2010.06.006.
40. Gross, R. E. A surgical approach for ligation of a patent ductus arteriosus / R. E. Gross // N. Engl. J. Med. – 1939. – Vol. 220. – P. 510–514.
41. Horne, R. S. C. The Longitudinal Effects of Persistent Apnea on Cerebral Oxygenation in Infants Born Preterm / R. S. C. Horne, A. C. H. Fung, S. McNeil, K. L. Fyfe, A. Odoi, F. Y. Wong // J. Pediatr. – 2017. – № 182. – P. 79–84. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.081.
42. Inken Prühs. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen < 1500g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin : dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae / Inken Prühs. – Berlin, 2014. – 93 p.
43. Kluckow, M. Superior vena cava flow in newborn infants : a novel marker of systemic blood flow / M. Kluckow, N. Evans // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2000. – Vol. 82, № 3. – P. 182–187. doi: 10.1136/fn.82.3.F182.
44. Levy, P. T. Maturational Patterns of Systolic Ventricular Deformation Mechanics by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Preterm Infants over the First Year of Age / P. T. Levy, A. El-Khuffash, M. D. Patel, C. R. Breatnach, A. T. James, A. A. Sanchez, C. Abuchabe, S. R. Rogal, M. R. Holland, P. J. McNamara, A. Jain, O. Franklin, L. Mertens, A. Hamvas, G. K. Singh // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2017. – Vol. 30, № 7. – P. 685–698. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.003.
45. Mahony, L. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants / L. Mahony, V. Carnero, C. Brett, M. A. Heymann, R. I. Clyman // N. Engl. J. Med. – 1982. – Vol. 306, № 9. – P. 506–510. doi: 10.1056/NEJM198203043060903.
46. Manual of neonatal care / Ed. John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Ann R. Stark. 7th edition. – 2012. – Philadelphia; Baltimore; New York; London; Buenos Aires; Hong Kong; Sydney; Tokyo : Wolters Kluwer; Lippincott Williams and Wilkins. – 1029 p.
47. Marcus, K. A. Reference Values for Myocardial Two-Dimensional Strain Echocardiography in a Healthy Pediatric and Young Adult Cohort / K. A. Marcus, A. M. Mavinkurve-Groothuis, M. Barends, A. van Dijk, T. Feuth, C. de Korte, L. Kapusta // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24, № 6. – P. 625–636. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.021.
48. McNamara, P. J. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging / P. J. McNamara, A. Sehgal // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2007. – Vol. 92, № 6. – P. 424–427. doi: 10.1136/adc.2007.118117.
49. Mezu-Ndubuisi, O. J. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates / O. J. Mezu-Ndubuisi, G. Agarwal, A. Raghavan, J. T. Pham, K. H. Ohler, A. Maheshwari // Drugs. – 2012. – Vol. 72, № 7. – P. 907–916. doi: 10.2165/11632870-000000000-00000.
50. Munro, J. C. Ligation of the ductus arteriosus / J. C. Munro // Ann. Surg. – 1907. – Vol. 46, № 3. – P. 335–338. doi: 10.1097/00000658-190709000-00003.
51. Obladen, M. History of the Ductus Arteriosus : 1. Anatomy and Spontaneous Closure / M. Obladen // Neonatology. – 2011. – Vol. 99, № 2. – P. 83–89. doi: 10.1159/000308367.
52. Ohlsson, A. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants / A. Ohlsson, R. Walia, S. S. Shah // Cochrane Database Syst. – 2015. – № 2. – CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub6.
53. Park, Myung K. Park's Pediatric Cardiology for Practitioners. 5th edition / Myung K. Park. – Elsevier, 2014. – 704 p.

54. Patel, J. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus / J. Patel, K. A. Marks, I. Roberts, D. Azzopardi, A. D. Edwards // *Lancet*. – 1995. – Vol. 346, № 8969. – P. 255. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91304-1.
55. Patrinos, M. E. Apnea in the term infant / M. E. Patrinos, R. J. Martin // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22, № 4. – P. 240–244. doi: 10.1016/j.siny.2017.04.003.
56. Röhl, M. Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation: Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin / M. Röhl. – Tübingen, 2016. – 96 p.
57. Saldeño, Y. P. Prolonged persistent patent ductus arteriosus : potential perdurable anomalies in premature infants / Y. P. Saldeño, V. Favareto, J. Mirpuri // *J. Perinatology*. – 2012. – Vol. 32, № 12. – P. 953–958. doi: 10.1038/jp.2012.31.
58. Shortland, D. B. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants / D. B. Shortland, N. A. Gibson, M. I. Levenge, L. N. Archer, D. H. Evans, D. E. Shaw // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1990. – Vol. 32, № 5. – P. 386–393. doi: 10.1111/j.1469-8749.1990.tb16957.x.
59. Simon, S. R. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants : A Systematic Review and Meta-Analysis / S. R. Simon, L. van Zogchel, M. P. Bas-Suárez, G. Cavallaro, R. I. Clyman, E. Villamor // *Neonatology*. – 2015. – Vol. 108, № 2. – P. 143–151. doi: 10.1159/000431281.
60. Sinha, B. Controversies in Management of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant / B. Sinha // *J. Pulmon. Resp. Med.* – 2013. – S13. doi: 10.4172/2161-105X.S13-007.
61. Su, B. H. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants / B. H. Su, T. Watanabe, M. Shimizu, M. Yanagisawa // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 1997. – Vol. 77, № 1. – P. 36–40. doi: 10.1136/fn.77.1.f36.
62. Van Laere, D. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus / D. Van Laere, B. van Overmeire, S. Gupta, A. El Khuffash, M. Savoia, P. J. McNamara, C. E. Schwarz, W. P. de Boode. European Special Interest Group «Neonatologist Performed Echocardiography» (NPE) // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84, № 1. – P. 46–56. doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.
63. Wolf, A. D. Hepatomegaly in neonates and children / A. D. Wolf, J. E. Lavine // *Pediatr. Rev.* – 2000. – Vol. 21, № 9. – P. 303–310. doi: 10.1542/pir.21-9-303.
64. Zonnenberg, I. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials : a systematic literature review / I. Zonnenberg, K. de Waal // *Acta Paediatr.* – 2012. – Vol. 101, № 3. – P. 247–251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

References

1. Bokeriya E. L. Otkrytyy arterial'nyy protok – “dobro i zlo v odnom rusle” [Open arterial duct – “good and evil in one channel”]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [RUDN Journal of Medicine], 2017, vol. 21, no. 2, pp. 163–170.
2. Burov A. A., Degtyarev D. N., Ionov O. V., Kryuchko D. S., Mitupov Z. P., Movsesyan R. R., Mostovoy A. V., Nagornaya Yu. V., Prutkin M. E., Razumovskiy A. Yu., Sapun O. I. Otkrytyy arterial'nyy protok u nedonoshennykh detey [Open ductus arteriosus in premature infants]. *Neonatalogiya: novosti, mneniya, obuchenie* [The practicing neonatology: news, opinion, training], 2016, no. 4, pp. 120–128.
3. Gnusaev S. F., Shibaev A. N., Federyakina O. B. Serdechno-sosudistye narusheniya u novorozhdennykh, perenessikh perinatal'nyuy gipoksiyu [Cardiovascular disorders in neonates who have suffered perinatal hypoxia]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2006, vol. 85, no. 1, pp. 9–13.
4. Degtyarev D. N., Kryuchko D. S., Antonov A. G., Grebennikov V. A., Mostovoy A. V. Protokol vedeniya nedonoshennykh detey s gemodinamicheski znachimym funktsioniruyushchim arterial'nyim protokom [Protocol for management of premature infants with hemodynamically significant functioning ductus arteriosus]. Ed. N. N. Volodin, E. N. Baybarina. Moscow, 2010, 28 p.
5. Degtyareva M. V., Batishcheva I. N., Vorontsova Yu. N., Grebennikov V. A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti funktsioniruyushchego arterial'nogo protoka u nedonoshennykh novorozhdennykh detey i sovremennye podkhody k vyboru taktiki vedeniya [Clinical and pathogenetic features of the functioning arterial duct in premature newborns and modern approaches to the choice of management tactics]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Questions of practical Pediatrics], 2012, vol. 7, no. 2, pp. 42–51.
6. Efremov S. O., Tumanyan M. R., Anderson A. G. Otkrytyy arterial'nyy protok u nedonoshennykh novorozhdennykh: patofiziologicheskie osobennosti i sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Open arterial duct in premature newborns: pathophysiological features and modern approaches to diagnosis and treatment]. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov* [Children's heart and vascular diseases], 2005, no. 1, pp. 8–17.
7. Klimachev A. M. Klinicheskaya i gemodinamicheskaya kharakteristika otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennykh detey. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and hemodynamic characteristics of the open ductus arteriosus in preterm infants. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2014, 112 p.

8. Klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoj pomoshchi detyam, rodivshimsya v srokakh gestatsii 22-27 nedel'. Proekt [Clinical practice guidelines for the care of children born in gestational ages 22-27 weeks. Project]. D. O. Ivanov, O. G. Kapustina, T. K. Mavropulo, A. I. Oblonskiy, D. N. Surkov, 2016. Available at: <http://stomfaq.ru/klinicheskie-rekomendacii-po-okazaniyu-medicinskoj-pomoshi-det-v3/index17.html#pages> (accessed 15 August 2019).
9. Klinicheskie rekomendatsii. Neonatologiya [Clinical recommendations. Neonatology]. Ed. N. N. Volodin, D. N. Degtyarev, D. S. Kryuchko. Moscow, GEOTAR-Media, 2019, 320 p.
10. Kryuchko D. S., Antonov A. G., Lenyushkina A. A., Ionov O. V., Balashova E. N. Sovremennye predstavleniya ob otkrytom arterial'nom protoke u novorozhdennykh [Modern ideas about the open ductus arteriosus in newborns]. *Pediatriya* [Pediatrics], 2011, vol. 90, no. 1, pp. 130–136.
11. Lebedeva T. Yu., Shibaev A. N., Gnusaev S. F., Federyakina O. B. Disfunktsiya sinusovogo uzla po dannym kholterovskogo monitorirovaniya u nedonoshennykh novorozhdennykh, perenesshikh perinatal'nyu gipoksiyu [Sinus node dysfunction according to Holter monitoring in premature newborns undergoing perinatal hypoxia]. *Vestnik aritmologii* [Bulletin of Arrhythmology], 2013, no. 73, pp. 43–48.
12. Neonatologiya : natsional'noe rukovodstvo : kratkoe izdanie [Neonatology: national guide: short edition]. Ed. N. N. Volodin. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 896 p.
13. O meditsinskikh kriteriyakh rozhdeniya, forme dokumenta o rozhdenii i poryadke ego vydachi [About medical criteria of birth, the form of the document on birth and the order of its issue]: prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF № 1687n ot 27.12.2011 (red. ot 16.01.2013 № 7n, ot 02.09.2013 № 609n). Available at : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_127424/ (accessed 15 August 2019).
14. Patofiziologiya zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Pathophysiology of cardiovascular diseases]. Ed. L. Lilli; Translation from English. Moscow, BINOM. Laboratoriya znaniy [BINOM. Knowledge Laboratory], 2003, 598 p.
15. Perepelitsa S. A., Golubev A. M., Moroz V. V., Shmakov M. A. Prenatal'nyy morfogenez legkikh i predposylki dlya razvitiya RDS u nedonoshennykh novorozhdennykh [Prenatal lung morphogenesis and prerequisites for the development of RDS in premature newborns]. *Obshchaya reanimatologiya* [General reanimatology], 2010, vol. 6, no. 6, pp. 53–58.
16. Perestoronina M. V., Korpacheva O. V., Dolgikh V. T., Gol'tyapin V. V. Znachenie pokazateley gazovogo sostava kapillyarnoy krovi dlya otsenki gemodinamicheskoy znachimosti otkrytogo arterial'nogo protoka u novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela [The value of the gas composition of capillary blood to assess the hemodynamic significance of the open arterial duct in infants with extremely low body weight]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 4, pp. 454.
17. Razumovskiy A. Yu., Nagornaya Yu. V. Minimal'no-invazivnye sposoby khirurgicheskogo lecheniya otkrytogo arterial'nogo protoka u detey [Minimally invasive methods of surgical treatment of open ductus arteriosus in children]. *Detskaya khirurgiya* [Pediatric surgery], 2016, vol. 20, no. 3, pp. 149–155.
18. Savchenko O. A., Krivtsova L. A. Otsenka faktorov zakrytiya gemodinamicheski znachimogo arterial'nogo protoka u novorozhdennykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela na fone medikamentoznogo lecheniya preparatom Pedea [Evaluation of hemodynamically significant arterial duct closure factors in infants with very low and extremely low body weight on the background of drug treatment with Pedea]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian medical journal], 2013, vol. 28, no. 4, pp. 59–63.
19. Spivak E. M., Nikolaeva T. N., Klimachev A. M. Osobennosti klinicheskikh proyavleniy otkrytogo arterial'nogo protoka u glubokonedonoshennykh novorozhdennykh detey [Features of clinical manifestations of the open arterial duct in deeply premature newborns]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian journal of Perinatology and Pediatrics], 2016, vol. 61, no. 1, pp. 51–55.
20. Alyamac Dizdar E., Ozdemir R., Sari F. N., Yurtutan S., Gokmen T., Erdev O., Emre Canpolat F., Uras N., Suna Oguz S., Dilmen U. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum. Dev.*, 2012, vol. 88, no. 10, pp. 813–816. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.05.007.
21. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front. Pediatr.*, 2017, vol. 5, pp. 147. doi: 10.3389/fped.2017.00147.
22. Bas-Suárez M. P., González-Luis G. E., Saavedra P., Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. *Neonatology*, 2014, vol. 106, no. 3, pp. 188–194. doi: 10.1159/000362432.
23. Benitz W. E. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics*, 2016, vol. 137, no. 1. doi: 10.1542/peds.2015-3730.
24. Burnard E. D., Thomas D. B., Grattan-Smith P. Early indomethacin in patent ductus of the very small premature. *Aust. Paediatr. J.*, 1982, vol. 18, no. 1, pp. 28–31.
25. Cameli M., Lisi M., Righini F. M., Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovasc Ultrasound*, 2012, vol. 10, pp. 4. doi: 10.1186/1476-7120-10-4.
26. Chock V. Y., Punn R., Oza A., Benitz W. E., Van Meurs K. P., Whittemore A. S., Behzadian F., Silverman N. H. Predictors of bronchopulmonary dysplasia or death in premature infants with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.*, 2014, vol. 75, no. 4, pp. 570–575. doi: 10.1038/pr.2013.253.

27. Clyman R, Chemtob S. Vessel remodeling in the newborn: platelets fill the gap. *Nat Med.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 33–35. doi: 10.1038/nm0110-33.
28. Condo M., Evans N., Bellu R., Klukow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 2012, vol. 97, no. 1, pp. 35–38. doi: 10.1136/adc.2010.207233.
29. Diagnostik und Therapie des symptomatischen Ductus arteriosus des Frühgeborenen. Leitlinie der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. AWMF Online, 2011, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 024/015. Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/024-0151_S2k_Ductus_arteriosus_Fruehgeborene_2011-abgelaufen.pdf (accessed 15 August 2019).
30. Echtler K., Stark K., Lorenz M., Kerstan S., Walch A., Jennen L., Rudelius M., Seidl S., Kremmer E., Emambokus N. R., von Bruehl M. L., Frampton J., Isermann B., Genzel-Boroviczény O., Schreiber C., Mehilli J., Kastrati A., Schwaiger M., Shivdasani R.A., Massberg S. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.*, 2010, vol. 16, no. 1, pp. 75–82. doi: 10.1038/nm.2060.
31. El Hajjar M., Vaksman G., Rakza T., Kongolo G., Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2005, vol. 90, no. 5, pp. 419–422. doi: 10.1136/adc.2003.027698.
32. El-Khuffash A. F., Slevin M., McNamara P. J., Molloy E. J. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 2011, vol. 96, no. 2, pp. 133–137. doi: 10.1136/adc.2010.185967.
33. Evans N., Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effects of interatrial shunting. *J. Pediatr.*, 1994, vol. 125, no. 5, pp. 778–785. doi:10.1016/s0022-3476(94)70078-8.
34. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical sings, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.*, 2012, vol. 36, no. 2, pp. 114–122. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.021.
35. Evans N., Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J. Pediatr.*, 1994, vol. 125, no. 5, pp. 786–792. doi:10.1016/s0022-3476(94)70079-6.
36. Fowlie P. W., Davis P. G., McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010, vol. 7. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
37. Galen and the Usefulness of the Parts of the Body, translated from the Greek with an Introduction and Commentary by Margaret Tallmadge May. Ithaca, New York, Cornell University Press, 1968, 2 vols., 802 p.
38. Gibson G. A. Persistence of the arterial duct and its diagnosis. *Edinburgh Med. J.*, 1900, vol. 8, pp. 1–3.
39. Gournay V. The ductus arteriosus: physiologi, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2011, vol. 104, no. 11, pp. 578–585. doi: 10.1016/j.acvd.2010.06.006.
40. Gross R. E. A surgical approach for ligation of a patent ductus arteriosus. *N. Engl. J. Med.*, 1939, vol. 220, pp. 510–514.
41. Horne R. S. C., Fung A. C. H., McNeil S., Fyfe K. L., Odoi A., Wong F. Y. The Longitudinal Effects of Persistent Apnea on Cerebral Oxygenation in Infants Born Preterm. *J. Pediatr.*, 2017, no. 182, pp. 79–84. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.081.
42. Inken Prühs. Vergleich der Erfolgsrate der Ductustherapie bei Frühgeborenen < 1500g an zwei Perinatalzentren der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doctor medicinae. Inken Prühs, Berlin, 2014, 93 p.
43. Kluckow M., Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2000, vol. 82, no. 3, pp. 182–187. doi:10.1136/fn.82.3.F182.
44. Levy P. T., El-Khuffash A., Patel M. D., Breatnach C. R., James A. T., Sanchez A. A., Abuchabe C., Rogal S. R., Holland M. R., McNamara P. J., Jain A., Franklin O., Mertens L., Hamvas A., Singh G. K. Maturational Patterns of Systolic Ventricular Deformation Mechanics by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Preterm Infants over the First Year of Age. *J Am Soc Echocardiogr.*, 2017, vol. 30, no. 7, pp. 685–698. doi: 10.1016/j.echo.2017.03.003.
45. Mahony L., Carnero V., Brett C., Heymann M. A., Clyman R. I. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.*, 1982, vol. 306, no. 9, pp. 506–510. doi:10.1056/NEJM198203043060903.
46. Manual of neonatal care. Ed. John P. Cloherty, Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Ann R. Stark. 7th edition. Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. Wolters Kluwer; Lippincott Williams and Wilkins 2012, 1029 p.
47. Marcus K. A., Mavinkurve-Groothuis A. M., Barends M., van Dijk A., Feuth T., de Korte C., Kapusta L. Reference Values for Myocardial Two-Dimensional Strain Echocardiography in a Healthy Pediatric and Young Adult Cohort. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2011, vol. 24, no. 6, pp. 625–636. doi: 10.1016/j.echo.2011.01.021.
48. McNamara P. J., Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.*, 2007, vol. 92, no. 6, pp. 424–427. doi:10.1136/adc.2007.118117.
49. Mezu-Ndubuisi O. J., Agarwal G., Raghavan A., Pham J. T., Ohler K. H., Maheshwari A. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. *Drugs*, 2012, vol. 72, no. 7, pp. 907–916. doi: 10.2165/11632870-000000000-00000.

50. Munro J. C. Ligation of the ductus arteriosus. *Ann Surg.*, 1907, vol. 46, no. 3, pp. 335–338. doi:10.1097/00000658-190709000-00003.
51. Obladen M. History of the Ductus Arteriosus: 1. Anatomy and Spontaneous Closure. *Neonatology*, 2011, vol. 99, no. 2, pp. 83–89. doi: 10.1159/000308367.
52. Ohlsson A., Walia R., Shah S. S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst.*, 2015, no. 2, CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub6.
53. Park Myung K. *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners*. 5th edition. Elsevier, 2014, 704 p.
54. Patel J., Marks K. A., Roberts I., Azzopardi D., Edwards A. D. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet*, 1995, vol. 346, no. 8969, pp. 255. doi:10.1016/s0140-6736(95)91304-1.
55. Patrinos M. E., Martin R. J. Apnea in the term infant. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2017, vol. 22, no. 4, pp. 240–244. doi: 10.1016/j.siny.2017.04.003.
56. Röhl M. Der operative Verschluss eines persistierenden Ductus Arteriosus bei Frühgeborenen durch ein mobiles OP-Team auf der neonatologischen Intensivstation. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin. Tübingen, 2016, 96 p.
57. Saldeño Y. P., Favareto V., Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J. Perinatology*, 2012, vol. 32, no. 12, pp. 953–958. doi:10.1038/jp.2012.31.
58. Shortland D. B., Gibson N. A., Levenge M. I., Archer L. N., Evans D. H., Shaw D. E. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1990, vol. 32, no. 5, pp. 386–393. doi:10.1111/j.1469-8749.1990.tb16957.x.
59. Simon S. R., van Zogchel L., Bas-Suárez M. P., Cavallaro G., Clyman R. I., Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*, 2015, vol. 108, no. 2, pp. 143–151. doi: 10.1159/000431281.
60. Sinha B. Controversies in Management of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *J. Pulmon. Resp. Med.*, 2013, S13. doi:10.4172/2161-105X.S13-007.
61. Su B. H., Watanabe T., Shimizu M., Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.*, 1997, vol. 77, no. 1, pp. 36–40. doi:10.1136/fn.77.1.f36.
62. Van Laere D., van Overmeire B., Gupta S., El Khuffash A., Savoia M., McNamara P. J., Schwarz C. E., de Boode W. P. European Special Interest Group “Neonatologist Performed Echocardiography” (NPE). Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.*, 2018, vol. 84, no. 1, pp. 46–56. doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.
63. Wolf A. D., Lavine J. E. Hepatomegaly in neonates and children. *Pediatr Rev.*, 2000, vol. 21, no. 9, pp. 303–310. doi:10.1542/pir.21-9-303.
64. Zonnenberg I., de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.*, 2012, vol. 101, no. 3, pp. 247–251. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02468.x.

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки)
14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки)

УДК 616-092.19; 616-002.5

DOI 10.17021/2019.14.4.17.28

© Е.А. Живечкова, А.В. Лапштаева, 2019

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ЦИТОКИНОВ В ИНИЦИАЦИИ И ТЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ

Живечкова Екатерина Александровна, ординатор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8-917-006-25-55, e-mail: e.zhivechkova@yandex.ru.

Лапштаева Анна Васильевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии медицинского института, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Россия, 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68, тел.: +7 (8342) 35-25-16, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru.

Высокий уровень заболеваемости туберкулезом, рост числа случаев с множественной лекарственной устойчивостью и сочетанная патология с ВИЧ-инфекцией диктуют необходимость поиска новых мишеней для разработки современных диагностических тестов, вакцин и методов лечения туберкулеза. При распознавании фрагментов микобактерий иммунные клетки вырабатывают цитокины. Функциональные различия в синтезе цитокинов являются фактором дисрегуляции иммунной системы, что может привести к развитию заболевания. В обзоре изложены современные данные об основных цитокинах, участвующих в иммунопатогенезе туберкулезной инфекции, оценено их влияние на течение и развитие заболевания, представлены данные об ассоциации полиморфизмов генов цитокинов с туберкулезом.

Ключевые слова: цитокины, туберкулез, врожденный иммунитет, *Mycobacterium tuberculosis*, INF, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12.

THE ROLE OF CYTOKINES IN THE INITIATION AND COURSE OF LUNG TUBERCULOSIS: A MODERN VIEW

Zhivechkova Ekaterina A., resident of the Department of Hospital Therapy No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia, tel.: 8-917-006-25-55, e-mail: e.zhivechkova@yandex.ru.

Lapshtaeva Anna V., Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of Department of Immunology, Microbiology and Virology, Medical Institute, National Research Ogarev Mordovia State University, 68 Bol'shevistskaya St., Saransk, 430005, Russia, tel.: +7 (8342) 35-25-16, e-mail: av_lapshtaeva@mail.ru.

The high incidence of tuberculosis, the increase in the number of multidrug-resistant cases and the combined pathology with HIV infection dictate the need to search for new targets for the development of modern diagnostic tests, vaccines and treatment methods for tuberculosis. Immune cells produce cytokines when recognizing fragments of mycobacteria. Functional differences in cytokine synthesis are a factor in the immune system dysregulation, which can lead to the development of the disease. The review presents current data about the main cytokines involved in the immunopathogenesis of tuberculosis infection, assessed their impact on the course and development of the disease, presents data on the association of cytokine gene polymorphisms with tuberculosis.

Key words: cytokines, tuberculosis, innate immunity, *Mycobacterium tuberculosis*, INF, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12.

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу остается одной из глобальных проблем здравоохранения почти во всех странах мира, в том числе и в России. Внедрение новых диагностических методов и комплексного лечения позволило снизить показатели заболеваемости в Российской Федерации на 10 % за последние 5 лет. Однако, несмотря на успехи в данном направлении, обстановка по заболеваемости туберкулезом в нашей стране по-прежнему высока и составляет 44,4 на 100 тыс. населения, что примерно в 9 раз выше, чем в странах Европы [1]. Основными причинами, усложняющими борьбу с туберкулезом, является рост числа случаев рифампицин-резистентного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, а также сочетанная патология с ВИЧ-инфекцией [43]. С целью разработки новых диагностических тестов, вакцин и методов лечения исследователи в течение последних десятилетий пытаются определить, как иммунная система борется с *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), однако ввиду сложности и недостаточной изученности иммунопатогенеза туберкулеза эти попытки затруднены.

Известно, что местный иммунный ответ организма на начальном этапе заражения *M. tuberculosis* инициируется интенсивными провоспалительными реакциями, которые способствуют предупреждению распространения инфекции и формированию туберкулезной гранулемы или быстрой элиминации возбудителя из организма. Вдыхаемые микобактерии сначала задерживаются альвеолярными макрофагами, а затем происходит фагоцитоз, опосредованный различными рецепторами хозяина. Т-клетки, НКТ-клетки (Natural Killer T-cell) и гранулоциты являются важными клетками защиты организма, которые инициируют каскад хемокинов и цитокинов, стимулирующих поступление других макрофагов и Т-клеток в очаг заражения. Наряду с провоспалительными, хотя и в меньшей степени, начинается продукция противовоспалительных медиаторов, которые регулируют повреждение легочной ткани и постепенное снижение бактерицидной активности фагоцитарных клеток. Хемокины стимулируют фагоцитоз и хоминг нейтрофилов, а также лимфоцитов в очаг воспаления.

Настоящий обзор посвящен анализу роли цитокинов INF, TNF- α , IL-6, IL-10, IL-12 в инициации и течении туберкулезного воспаления.

IFN γ . Одним из ключевых цитокинов, запускающих каскад воспалительных реакций на *M. Tuberculosis*, является IFN γ . В раннюю фазу иммунного ответа IFN γ секретируется преимущественно естественными киллерами (NK) под воздействием стимулов IL-12 в синергии с IL-23, IL-18. Во время адаптивного иммунного ответа необходим контроль хронической фазы инфекции и на этом этапе основным источником IFN γ являются CD4⁺ Т-лимфоциты [22, 42, 52]. Однако существуют исследования, в которых указывается, что *M. tuberculosis* может ингибировать реакции IFN- γ у макрофагов человека и мыши. Обнаружено, что *M. tuberculosis* использует по меньшей мере два механизма для блокирования ответов на IFN- γ . Один из них инициируется липопroteинами, а другой – микобактериальным пептидогликаном, при этом оба механизма реализуются TLR2- и MyD88-независимым способом [11].

IFN γ , являясь провоспалительным цитокином, активирует моноциты/макрофаги, повышает экспрессию на них молекул МНС II класса, вследствие чего усиливается представление антигена Т-клеткам, и как следствие, макрофаги становятся более устойчивыми к инфекции и более эффективными при фагоцитозе *M. tuberculosis* [27]. IFN γ совместно с TNF- α поддерживают антимикробную активность моноцитов/макрофагов посредством индукции реакционноспособных кислородных и азотных промежуточных продуктов, участвуют в организации формирования гранул вокруг зараженных макрофагов [14].

Наличие рецептора IFN γ (IFN γ R) на эпителиальных и эндотелиальных клетках легких во время инфицирования *M. tuberculosis* необходимо для контроля клетками экспрессии IL-17, индукции CXCL2 и массивного нейтрофильного воспаления. В соответствии с этим, химерные мыши, у которых негемопoэтические клетки лишены IFN γ R, очень восприимчивы к инфекции *M. tuberculosis* [18].

Генетические исследования. Имеются противоречивые данные об ассоциации полиморфизма +874A/T гена IFN γ (rs2340561) с развитием туберкулеза органов дыхания. Установлено, что аллель T и гомозиготный генотип T/T являются иммуногенетическими факторами, обладающими протективным эффектом в отношении подверженности туберкулезу легких в русской, итальянской, турецкой и ханьской популяциях, тогда как в популяции пакистанцев генотип T/T оказался фактором риска развития туберкулеза легких [2, 10]. В то же время в индийской и русской популяциях обнаружено, что генотип A/A коррелирует с предрасположенностью к туберкулезу [7, 50].

IFN I типа. Роль IFN I типа в иммунном ответе на вирулентный *M. tuberculosis*, по сравнению с IFN γ , менее ясна, хотя IFN типа I и II имеют сходные STAT1-зависимые сигнальные пути. IFN I типа ингибируют индуцированную липополисахаридом экспрессию proIL-1 β и pro-IL-1 α клетками легких инфицированных мышей [23]. Точный механизм, посредством которого передача сигналов IFN-aR опосредует подавление экспрессии IL-1 α , IL-1 β миелоидными клетками до конца неясен.

Исследования K.D. Mayer-Barber с соавторами [34] показывают, что IFN I типа действуют на несколько типов мононуклеарных клеток для координации противовоспалительного ответа на инфекцию *M. tuberculosis*, подавляя продукцию IL-1 α , IL-1 β макрофагами. Позднее было выявлено, что при прогрессировании туберкулеза у больных в сыворотке крови и плевральной жидкости начинает высоко синтезироваться IFN- β , который при этом подавляет уровни IL-17 и повышает секрецию IFN- γ мононуклеарами [53]. Об ухудшении течения туберкулезного процесса также свидетельствует увеличение продукции IFN- α и IFN- γ . Антиген-индуцированная экспрессия интерферонов у больных туберкулезом ингибирует продукцию провоспалительного цитокина IL-1 посредством фактора транскрипции STAT1, подавляя каспазо-1-зависимое созревание IL-1 β , и опосредованно через продукцию IL-10 зависимым от STAT1 образом, при котором IL-10 уменьшает содержание IL-1 β [32].

Генетическое исследование, проведенное в японской популяции по изучению ассоциации одиночных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) с гранулематозными воспалительными заболеваниями легких, показало, что полиморфизм IFN- α 17 [551 T>G] гена IFN- α связан с восприимчивостью к саркоидозу, но не к туберкулезу [9].

TNF- α . Многие типы паттерн-распознающих рецепторов на дендритных клетках и макрофагах участвуют в распознавании *M. tuberculosis* и последующем высвобождении TNF- α . TNF- α является провоспалительным цитокином, продуцируемым инфицированными и неинфицированными макрофагами, CD4⁺- и CD8⁺ Т-лимфоцитами в ответ на возбудителя. Помимо этого, секреция TNF- α модулируется в макрофагах IFN- γ . Макрофаги, инфицированные *M. tuberculosis*, представляют антигены δ -Т-клеткам, которые при активации секретируют гранзим А, который, в свою очередь, индуцирует продукцию макрофагами TNF- α [46]. Лейкотриены участвуют в модуляции TNF- α аутокринным образом: липоксин А4 замедляет, тогда как лейкотриен В4 способствует продукции TNF- α в макрофагах [51], к тому же усиливает хоминг полиморфноядерных нейтрофилов.

Во время микобактериальной инфекции за счет непрерывного продуцирования TNF- α увеличивается число активированных макрофагов, что приводит к образованию типичных гранулематозных поражений, которые необходимы для ограничения и уничтожения проникших *M. Tuberculosis* [3, 19]. Тем не менее чрезмерная продукция TNF- α в инфицированных макрофагах индуцирует митохондриальные активные формы кислорода (ROS) через RIP1-RIP3-зависимые пути. Первоначально ROS, увеличивая антимикробицидную активность макрофагов, быстро индуцируют запрограммированный некроз (некроптоз). В результате происходит высвобождение микобактерий в экстрацеллюлярную среду, что способствует иммуносупрессии и индукции гипервоспалительной среды [41].

В экспериментальном исследовании R. Butler с соавторами было продемонстрировано, что дефицит RIP3 কিনаз защищал макрофаги от некроза. Тем не менее рост гранулем в легких таких мышей происходил в присутствии TNF- α за счет фосфорилирования псевдокиназного белка клеточной мембраны фибробластов MLKL (pMLKL) [13]. В то же время у авирулентных штаммов не было зафиксировано таких механизмов выживания: в инфицированных клетках повышалась проницаемость митохондриальной наружной мембраны, высвобождался цитохром С, что и приводило к запрограммированной гибели как фагоцитарных клеток, так и самих микобактерий.

Однако при низком содержании данного цитокина происходит прогрессирование инфекционного процесса, уменьшение бактерицидных свойств макрофагов и нарушение образования гранулемы [19]. Как показали исследования, удаление TNF- α во время хронической инфекции приводило к выраженной дезорганизации туберкулезной гранулемы и увеличению общей бактериальной нагрузки [15, 30]. Следует отметить, что непатогенные микобактерии вызывают более высокую продукцию TNF- α , чем патогенные штаммы, что указывает на противорегуляцию цитокина в миелоидных клетках во время туберкулеза в пользу патогена [39].

В исследовании, проведенном на обезьянах, зараженных *M. tuberculosis* и получающих моноклональные антитела к TNF- α , было отмечено, что при нейтрализации цитокина происходит повышение продукции IL-12p70, IL-2 и снижение IL-8, а внутри отмечалось увеличение CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих рецепторы таких хемокинов, как CXCR3 и CCR5. Таким образом, нейтрализация TNF- α антителами привела или к обострению первичного заболевания или к реактивации скрытой инфекции с увеличением бактериальной нагрузки и внелегочным распространением инфекции [30].

M.V. Rajagam с соавторами в своей работе показали, что в макрофагах, инфицированных туберкулезным липоарабиномананом и живыми *M. tuberculosis*, индуцируется экспрессия небольших некодирующих РНК miR-125b и miR-155, которые являются ограничивающими факторами для высвобождения TNF- α во время туберкулезной инфекции [39].

Генетические исследования. Роль полиморфного аллеля G-308A гена TNF α (rs1800629) при туберкулезной инфекции неоднозначна. Ряд авторов указывает на тот факт, что данная аллель значительно чаще встречается среди больных туберкулезом по сравнению со здоровыми лицами и является фактором риска возникновения и развития туберкулеза [10]. Другие авторы отмечают протективную роль аллеля на первых этапах заболевания, однако при развитии деструктивных форм туберкулеза наличие такого высокопродуцирующего аллеля способствует ухудшению состояния и возникновению рецидивов [14]. Недавнее исследование Е.Г. Чуриной с соавторами показало, что генотип AA полиморфизма G-308A выполняет протективную функцию при туберкулезе, однако в целом секреция TNF α у пациентов с туберкулезом была ниже, чем у здоровых лиц [7].

IL-6. IL-6 является цитокином, который может проявлять как противо-, так и провоспалительные свойства. Запуская Th-2-ответ, IL-6 подавляет защитный иммунный ответ организма и способствует длительной персистенции *M. tuberculosis*. С другой стороны, IL-6 необходим при высокой микобактериальной нагрузке для усиления ответа Т-клеток. В модели с низкой нагрузкой *M. tuberculosis* отсутствие IL-6 приводило к задержке IFN- γ -ответа в легких и умеренному увеличению бактериальной нагрузки [16].

В недавних исследованиях предположили, что IL-6 является мощным биомаркером микобактериальных (*M. tuberculosis* H37Rv и H37Ra, *M. smegmatis*) инфекций и свидетельствует о туберкулезном процессе в активной стадии [45].

Генетические исследования. В мета-анализе, состоящем из 30 исследований типа случай-контроль, было сделано предположение о том, что полиморфизм IL-6 -174G/C может быть генетическим фактором, снижающим восприимчивость к туберкулезу у азиатов [28].

IL-10. Из противовоспалительных цитокинов при туберкулезной инфекции легких стоит отметить роль IL-10. Во время заражения *M. tuberculosis* IL-10 продуцируется инфицированными и неинфицированными макрофагами и незначительно регуляторными Т-клетками [3, 44]. IL-10 подавляет

активацию макрофагов, ингибирует индуцируемые IFN- γ гены, реакционноспособный кислород и промежуточные соединения азота, может ограничивать созревание и миграцию дендритных клеток при микобактериальном поглощении [33]. Во время туберкулезной инфекции синтез IL-10 легочными макрофагами и дендритными клетками зависит от IFN I типа [34].

В работах S. O'Leary с соавторами было доказано, что некоторые компоненты клеточной стенки микобактерий способствуют повышению секреции IL-10 макрофагами через 3 часа после их инфицирования. Это содействовало более эффективному созреванию фаголизосом в инфицированных макрофагах и снижению выживаемости *M. tuberculosis* [37]. Ингибирующее действие IL-10 на образование хемокина CXCL10 во время туберкулезной инфекции указывает на то, что IL-10 может ограничить хоминг клеток Th1-лимфоцитов из лимфатических узлов в легкие [40]. Также IL-10 оказывает влияние на IL-12p40, что снижает миграционную способность дендритных клеток [17]. В исследовании Л.Г. Тарасовой с соавторами наиболее высокая концентрация IL-10 была отмечена при распространенных процессах с деструкцией легочной ткани [5].

Однако взгляды ученых по поводу роли IL-10 противоречивы. К примеру, работа D. Higgins и соавторов [25] показала, что IL-10 играет центральную роль в защите от хронического воспаления легких, инфицированных *M. tuberculosis*, а полное удаление этого регуляторного компонента в конечном итоге приводит к прогрессированию заболевания. Несмотря на сильную экспрессию цитокинов Th1-типа в легких мышей IL-10 knockout-мышей, антимикробная активность фагоцитарных клеток не усиливалась. Это может быть частично объяснено наблюдением, что, кроме IL-10, еще TGF- β действует как ингибитор дифференцировки моноцитов в макрофаги. TGF- β снижает регуляцию специфических функций иммунного ответа макрофагов, таких как фагоцитоз, экспрессия МНС-II, оксид азота и производство супер-оксида [49]. Таким образом, секреция IL-10 эпителиоидными клетками и гигантскими клетками в туберкулезных гранулемах является механизмом, посредством которого иммунный ответ хозяина не может очистить инфекцию из-за подавления микробицидных функций.

Генетические исследования. Исследования по изучению полиморфизмов IL-10 -1082G/A, -819C/T и -592A/C не выявили их связи с риском развития туберкулеза легких в общей популяции. При анализе группы европейцев полиморфизм IL-10 -1082G/A был связан с риском туберкулеза в рецессивной модели, а полиморфизм IL-10 -592A/C был в значительной степени связан с риском туберкулеза у азиатов в гомозиготной и рецессивной модели [10, 28]. В исследовании больных туберкулезом в русской популяции была обнаружена корреляция гиперпродукции IL-10 и носительства аллели A и генотипа AA (C-592A) гена IL-10 [6]. В работе Л.Г. Тарасовой с соавторами было установлено, что риск развития и тяжесть течения туберкулеза снижаются у лиц-носителей сочетания гаплотипов -3954 C/T гена IL-1 β и -1082 G/A гена IL-10 [4].

IL-12. Стимулирование Толл-подобных рецепторов (TLR), в частности TLR2 и TLR4, образцами патогенности *M. tuberculosis* способствует повышению секреции IL-12. Активный гетеродимер IL-12p70 состоит из двух гликозилированных субъединиц – p40 и p35. Исследования авторов продемонстрировали различную роль этих субъединиц в контроле над микобактериальной инфекцией [26]. Мыши, у которых отсутствовала субъединица p40, более восприимчивы к *M. tuberculosis*. У них отмечено увеличение бактериального роста, высокая смертность и снижение продукции IFN- γ Т-клетками, по сравнению с p35-дефицитными мышами. Гомодимер IL-12p40 (IL-12p80) способствует развитию незрелых дендритных клеток в зрелые и активации наивных Т-лимфоцитов. Вероятнее всего, гомодимер IL-12p80 действует очень рано в ткани, инфицированной микобактериями, тогда как гетеродимер IL-12p70 действует в лимфатическом узле [20]. Более того, IL-12 может регулировать *M. tuberculosis*-специфическую экспрессию IL-21 CD4⁺Tfh, который, в свою очередь, способствует высокой экспрессии IL-2, TNF- α , IFN- γ [29].

Рецептор для IL-12p70 в своем строении имеет две субъединицы – IL-12R β 1 и IL-12R β 2. Рецептор к IL-12p70 на покоящихся Т-лимфоцитах конституционно представлен только одной субъединицей (β 1), что снижает его сродство к стимулирующим сигналам IL-12p70. Известно о нескольких случаях у детей и одном случае у взрослого с дефицитом IL-12R β 1, когда дефект в гене этого рецептора привел к распространенному диссеминированному туберкулезу [12, 48].

Маннозный липоарабиноманнан клеточной стенки *M. tuberculosis* способен повышать экспрессию SOCS1 в гомологах DC-SIGN рецептора, таких как DC-SIGNR1 (CD209b) и lymph node-SIGN, что оказывает ингибирующее действие на секрецию IL-12 [24, 47].

Генетические исследования. При мутации гена IL-12B, отвечающего за кодирование IL-12p40, уменьшается продукция IL-12p70 и, как следствие, IFN- γ , что проявляется повышенной восприимчивостью организма к туберкулезной инфекции [38]. SNP в области 3'UTR гена IL12B

(+ 1188A/C rs3212227) модулирует уровни IL-12p40 и ассоциирован с восприимчивостью к туберкулезу в популяции афроамериканцев [35]. S. Thada и соавторами было выяснено, что генотипы AC и CC ассоциированы с туберкулезом легких [50]. Эти результаты совпали с результатами исследования, проведенного на территории России, где было обнаружено, что генотип CC является защитным, а генотип AC ассоциирован с восприимчивостью к *M. tuberculosis* [36].

Другое исследование, проведенное среди российского населения, показало, что аллель С чаще встречается у больных туберкулезом [21]. Метаанализ G. Liu с соавторами, состоящий из 11 исследований типа случай-контроль, показал, что наличие аллели А снижает риск развития туберкулеза легких у кавказцев, а аллель С является фактором риска у кавказцев, но не у азиатов и африканцев [31]. Исследование у населения Северной Индии показало, что наличие в генах IL-12 таких SNP, как rs3213094 и rs3212220 свидетельствует о генетической предрасположенной устойчивости к туберкулезу [8].

Таким образом, механизмы взаимодействия *M. tuberculosis* с иммунной системой хозяина многочисленны, а течение и исход инфекционного процесса в значительной степени определяются состоянием иммунной защиты. Имунокомпетентные клетки и продуцируемые ими цитокины осуществляют контроль за инфекционным процессом. Функциональные различия в синтезе цитокинов являются фактором дисрегуляции иммунной системы, что может предрасполагать к развитию заболевания. Неблагоприятный прогрессирующий характер заболевания связан со снижением продукции цитокинов Th1 типа, имеющих важное значение в противотуберкулезном иммунитете. INF γ , TNF- α , IL-6, IL-12 имеют как протективную, так и патогенную функции в ответе на *M. tuberculosis*, что определяется недостаточностью или избытком их продукции. Адекватная продукция цитокинов-антагонистов TNF α и IL-10 уравнивает процессы микобактериальной нагрузки, активации макрофагов и процессы апоптоза покоящихся макрофагов.

Блокирование цитокинов может представлять собой потенциальную мишень для адьювантной иммунотерапии при лечении туберкулеза, в том числе устойчивого к обычным лекарственным средствам (туберкулез с широкой и множественной лекарственной устойчивостью). Нацеливание на компоненты *M. tuberculosis*, которые усиливают секрецию IL-10, может представлять собой новый подход к разработке и лечению туберкулеза легких.

Список литературы

1. Нечаева, О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 8. – С. 15–24.
2. Никулина, Е. Л. Аллельный полиморфизм гена IFN γ при туберкулезе легких / Е. Л. Никулина, И. О. Наследникова, О. И. Уразова, О. В. Воронкова, В. В. Новицкий, Е. В. Некрасов, О. В. Филинук, Е. Г. Чурина, К. О. Михеева, Р. Р. Хасанова, В. А. Серебрякова, Н. А. Сухаленцева, Е. Л. Никулина // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 259–264.
3. Тарасова, Л. Г. Иммунные аспекты коллагенового обмена при туберкулезе / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 2. – С. 51–55.
4. Тарасова, Л. Г. Иммуногенетические предпосылки нарушения метаболизма коллагена при туберкулезе / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова, Б. И. Кантемирова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 11. – С. 4–9.
5. Тарасова, Л. Г. Патогенетическая роль TNF- α , IL-1b, IL-10 и аутоантител к коллагену I и III типов при туберкулезе легких / Л. Г. Тарасова, Е. Н. Стрельцова, Н. А. Попова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 5. – С. 177–178.
6. Чурина, Е. Г. Полиморфизм генов иммуносупрессорных цитокинов IL-10 и TGF- β при туберкулезной инфекции / Е. Г. Чурина, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, О. В. Филинук // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 107–113.
7. Чурина, Е. Г. Функциональный полиморфизм генов провоспалительных цитокинов при туберкулезе легких / Е. Г. Чурина, О. И. Уразова, В. В. Новицкий, А. В. Ситникова, С. Э. Бармина // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 149–156.
8. Abhimanyu. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north Indians with active pulmonary tuberculosis / Abhimanyu, I. R. Mangangcha, P. Jha, K. Arora, M. Mukerji, J. N. Banavaliker, V. Brahmachari, M. Bose // Infect. Genet. Evol. – 2011. – Vol. 11, № 5. – P. 1015–1022.
9. Akahoshi, M. Association between IFN- α genotype and the risk of sarcoidosis / M. Akahoshi, M. Ishihara, N. Remus, K. Uno, K. Miyake, T. Hirota, K. Nakashima, A. Matsuda, M. Kanda, T. Enomoto, S. Ohno, H. Nakashima, J. L. Casanova, J. M. Hopkin, M. Tamari, X. Q. Mao, T. Shirakawa // Hum. Genet. – 2004. – Vol. 114, № 5. – P. 503–509.
10. Ansari, A. Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients / A. Ansari, N. Talat, B. Jamil, Z. Hasan, T. Razzaki, G. Dawood, R. Hussain // PLoS One. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. 1–7.

11. Banaiee, N. Potent inhibition of macrophage responses to IFN- γ by live virulent mycobacterium tuberculosis is independent of mature mycobacterial lipoproteins but dependent on TLR2 / N. Banaiee, E. Z. Kincaid, U. Buchwald, W. R. Jacobs, J. D. Ernst // *J. Immunol.* – 2006. – Vol. 176, № 5. – P. 3019–3027.
12. de Beaucoudrey, L. Revisiting human IL-12R β 1 deficiency : a survey of 141 patients from 30 countries / L. de Beaucoudrey, A. Samarina, J. Bustamante, A. Cobat, S. Boisson-Dupuis, J. Feinberg, S. Al-Muhsen, L. Janni \acute{e} re, Y. Rose, M. de Suremain, X. F. Kong, O. Filipe-Santos, A. Chagnier, C. Picard, A. Fischer, F. Dogu, A. Ikinciogullari, G. Tanir, S. Al-Hajjar, S. Al-Jumaah, H. H. Frayha, Z. AlSum, S. Al-Ajaji, A. Alangari, A. Al-Ghoniaum, P. Adimi, D. Mansouri, I. Ben-Mustapha, J. Yancoski, B. Z. Garty, C. Rodriguez-Gallego, I. Caragol, N. Kutuculer, D. S. Kumaratne, S. Patel, R. Doffinger, A. Exley, O. Jeppsson, J. Reichenbach, D. Nadal, Y. Boyko, B. Pietrucha, S. Anderson, M. Levin, L. Schanden \acute{e} , K. Schepers, A. Efir, F. Mascart, M. Matsuoka, T. Sakai, C. A. Siegrist, K. Freceerova, R. Bluetters-Sawatzki, J. Bernh \ddot{o} ft, J. Freihorst, U. Baumann, D. Richter, F. Haerynck, F. De Baets, V. Novelli, D. Lamm, C. Vermylen, D. Tuerlinckx, C. Nieuwhof, M. Pac, W. H. Haas, I. M \ddot{u} ller-Fleckenstein, B. Fleckenstein, J. Levy, R. Raj, A. C. Cohen, D. B. Lewis, S. M. Holland, K. D. Yang, X. Wang, X. Wang, L. Jiang, X. Yang, C. Zhu, Y. Xie, P. P. Lee, K. W. Chan, T. X. Chen, G. Castro, I. Natera, A. Codoceo, A. King, L. Bezrodnik, D. Di Giovanni, M. I. Gaillard, D. de Moraes-Vasconcelos, A. S. Grumach, A. J. da Silva Duarte, R. Aldana, F. J. Espinosa-Rosales, M. Bejaoui, A. A. Bousfiha, J. E. Baghdadi, N. \ddot{O} zbek, G. Aksu, M. Keser, A. Somer, N. Hatipoglu, C. Aydogmus, S. Asilsoy, Y. Camcioglu, S. G \ddot{u} lle, T. T. Ozgur, M. Ozen, M. Oleastro, A. Bernasconi, S. Mamishi, N. Parvaneh, S. Rosenzweig, R. Barbouche, S. Pedraza, Y. L. Lau, M. S. Ehlayel, C. Fieschi, L. Abel, O. Sanal, J. L. Casanova // *Medicine (Baltimore)*. – 2010. – Vol. 89, № 6. – P. 381–402.
13. Butler, R. E. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis-infected host cells to phospho-MLKL driven necroptosis is dependent on cell type and presence of TNF α / R. E. Butler, N. Krishnan, W. Garcia-Jimenez, R. Francis, A. Martyn, T. Mendum, S. Felemban, N. Locker, F. J. Salguero, B. Robertson, G. R. Stewart // *Virulence*. – 2017. – Vol. 8, № 8. – P. 1820–1832.
14. Ceylan, E. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis / E. Ceylan, M. Karkucak, H. Coban, M. Karadag, T. Yakut // *J. Infect. Public Health*. – 2017. – Vol. 10, № 6. – P. 774–777.
15. Chakravarty, S. D. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs / S. D. Chakravarty, G. Zhu, M. C. Tsai, V. P. Mohan, S. Marino, D. E. Kirschner, L. Huang, J. Flynn, J. Chan // *Inf. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 3. – P. 916–926.
16. Cooper, A. M. Role of innate cytokines in mycobacterial infection / A. M. Cooper, K. D. Mayer-Barber, A. Sher // *Mucosal Immunology*. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 252–260.
17. Demangel, C. Autocrine IL-10 impairs dendritic cell (DC)-derived immune responses to mycobacterial infection by suppressing DC trafficking to draining lymph nodes and local IL-12 production / C. Demangel, P. Bertolino, W. J. Britton // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32, № 4. – P. 994–1002.
18. Desvignes, L. Interferon- γ -responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to Mycobacterium tuberculosis / L. Desvignes, J. D. Ernst // *Immunity*. – 2009. – Vol. 31, № 6. – P. 974–985.
19. Fallahi-Sichani, M. Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF- α receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation / M. Fallahi-Sichani, M. El-Kebir, D. E. Kirschner, J. J. Linderman // *J. Immunol.* – 2011. – Vol. 186, № 6. – P. 3472–3483.
20. Feng, C. G. Maintenance of pulmonary Th1 effector function in chronic tuberculosis requires persistent IL-12 production / C. G. Feng, D. Jankovic, M. Kullberg, A. Cheever, C. A. Scanga, S. Hieny, P. Caspar, G. S. Yap, A. Sher // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 174, № 7. – P. 4185–4192.
21. Freidin, M. B. Association between the 1188 A/C polymorphism in the human IL12B gene and Th1-mediated infectious diseases / M. B. Freidin, A. A. Rudko, O. V. Kolokolova, A. K. Strelis, V. P. Puzryev // *Int. J. Immunogenet.* – 2006. – Vol. 33, № 3. – P. 231–232.
22. Gallegos, A. M. A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of M. tuberculosis infection in vivo / A. M. Gallegos, J. W. van Heijst, M. Samstein, X. Su, E. G. Pamer, M. S. Glickman // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 5. – P. e1002052.
23. Guarda, G. Type I Interferon inhibits Interleukin-1 production and inflammasome activation / G. Guarda, M. Braun, F. Staehli, A. Tardivel, C. Mattmann, I. F \ddot{o} rster, M. Farlik, T. Decker, R. A. Du Pasquier, P. Romero, J. Tschopp // *Immunity*. – 2011. – Vol. 34, № 2. – P. 213–223.
24. Gupta, D. Suppression of TLR2-induced IL-12, reactive oxygen species, and inducible nitric oxide synthase expression by Mycobacterium tuberculosis antigens expressed inside macrophages during the course of infection / D. Gupta, S. Sharma, J. Singhal, A. T. Satsangi, C. Antony, K. Natarajan // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 10. – P. 5444–5455.
25. Higgins, D. M. Lack of IL-10 alters inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection / D. M. Higgins, J. Sanchez-Campillo, A. G. Rosas-Taraco, E. J. Lee, I. M. Orme, M. Gonzalez-Juarrero // *Tuberculosis*. – 2009. – Vol. 89, № 2. – P. 149–157.
26. H \ddot{o} lscher, C. A protective and agonistic function of IL-12p40 in mycobacterial infection. / C. H \ddot{o} lscher, R. A. Atkinson, B. Arendse, N. Brown, E. Myburgh, G. Alber, F. Brombacher // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167, № 12. – P. 6957–6966.

27. Hussain, S. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients / S. Hussain, N. Afzal, K. Javaid, M. I. Ullah, T. Ahmad // *Iran J. Immunol.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 240–246.
28. Ke Z. IL-10 Polymorphisms and tuberculosis susceptibility : an updated meta-analysis. / Z. Ke, L. Yuan, J. Ma, X. Zhang, Y. Guo, H. Xiong // *Yonsei Med. J.* – 2015. – Vol. 56, № 5. – P. 1274–1287.
29. Li, L. Mycobacterium tuberculosis-specific IL-21+IFN- γ +CD4⁺ T cells are regulated by IL-12 / L. Li, Y. Jiang, S. Lao, B. Yang, S. Yu, Y. Zhang, C. Wu // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 1. – P. e0147356.
30. Lin, P. L. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent Mycobacterium tuberculosis infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model / P. L. Lin, A. Myers, L. Smith, C. Bigbee, M. Bigbee, C. Fuhrman, H. Grieser, I. Chiosea, N. N. Voiteneck, S. V. Capuano, E. Klein, J. L. Flynn // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 2. – P. 340–350.
31. Liu, G. Association between IL12B polymorphisms and tuberculosis risk : a meta-analysis / G. Liu, G. Li, Y. Xu, N. Song, S. Shen, D. Jiang, W. Zeng, H. Wang // *Infect. Genet. Evol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 401–407.
32. Ma, J. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β / J. Ma, B. Yang, S. Yu, Y. Zhang, X. Zhang, S. Lao, X. Chen, B. Li, C. Wu // *FASEB J.* – 2014. – Vol. 28, № 7 – P. 3238–3248.
33. Marino, S. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis : A next-generation two-compartmental model / S. Marino, A. Myers, J. L. Flynn, D. E. Kirschner // *J. Theor. Biol.* – 2010. – Vol. 265, № 4. – P. 586–598.
34. Mayer-Barber, K. D. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection / K. D. Mayer-Barber, B. B. Andrade, D. L. Barber, S. Hieny, C. G. Feng, P. Caspar, S. Oland, S. Gordon, A. Sher // *Immunity.* – 2011. – Vol. 35, № 6. – P. 1023–1034.
35. Morris, G. A. Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina / G. A. Morris, D. R. Edwards, P. C. Hill, C. Wejse, C. Bisseye, R. Olesen, T. L. Edwards, J. R. Gilbert, J. L. Myers, M. E. Stryjewski, E. Abbate, R. Estevan, C. D. Hamilton, A. Tacconelli, G. Novelli, E. Brunetti, P. Aaby, M. Sodemann, L. Østergaard, R. Adegbola, S. M. Williams, W. K. Scott, G. Sirugo // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. e16656.
36. Naslednikova, I. O. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis / I. O. Naslednikova, O. I. Urazova, O. V. Voronkova, A. K. Strelis, V. V. Novitsky, E. L. Nikulina, R. R. Hasanova, T. E. Kononova, V. A. Serebryakova, O. A. Vasileva, N. A. Suhalentseva, E. G. Churina, A. E. Kolosova, T. V. Fedorovich // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 148, № 2. – P. 175–180.
37. O’Leary, S. IL-10 blocks phagosome maturation in Mycobacterium tuberculosis--infected human macrophages / S. O’Leary, M. P. O’Sullivan, J. Keane // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45, № 1. – P. 172–180.
38. Ottenhoff, T. H. Control of human host immunity to mycobacteria / T. H. Ottenhoff, F. A. Verreck, M. A. Hoeve, E. van de Vosse // *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland).* – 2005. – Vol. 85, № 1–2. – P. 53–64.
39. Rajaram, M. V. Mycobacterium tuberculosis lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b / M. V. Rajaram, B. Ni, J. D. Morris, M. N. Brooks, T. K. Carlson, B. Bakthavachalu, D. R. Schoenberg, J. B. Torrelles, L. S. Schlesinger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2011. – Vol. 108, № 42. – P. 17408–17413.
40. Redford, P. S. Enhanced protection to Mycobacterium tuberculosis infection in IL-10-deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung / P. S. Redford, A. Boonstra, S. Read, J. Pitt, C. Graham, E. Stavropoulos, G. J. Bancroft, A. O’Garra // *Eur. J. Immunol.* – 2010. – Vol. 40, № 8. – P. 2200–2210.
41. Roca, F. J. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive oxygen species / F. J. Roca, L. Ramakrishnan // *Cell.* – 2013. – Vol. 153, № 3. – P. 521–534.
42. Rueda, C. M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing IFN- γ in human latent and active tuberculosis / C. M. Rueda, N. D. Marín, L. F. García, M. Rojas // *Tuberculosis.* – 2010. – Vol. 90, № 6. – P. 346–353.
43. Sharma, A. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa : a mathematical modelling study. / A. Sharma, A. Hill, E. Kurbatova, M. van der Walt, C. Kvasnovsky, T. E. Tupasi, J. C. Caoili, M. T. Gler, G. V. Volchenkov, B. Y. Kazenny, O. V. Demikhova, J. Bayona, C. Contreras, M. Yagui, V. Leimane, S. N. Cho, H. J. Kim, K. Kliiman, S. Akksilp, R. Jou, J. Ershova, T. Dalton, P. Cegielski // *Lancet. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 7. – P. 707–715.
44. Sharma, P. K. FoxP3⁺ regulatory T cells suppress effector T-cell function at pathologic site in miliary tuberculosis / P. K. Sharma, P. K. Saha, A. Singh, S. K. Sharma, B. Ghosh, D. K. Mitra // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 11. – P. 1061–1070.
45. Singh, P. P. Interleukin-6 : a potent biomarker of mycobacterial infection / P. P. Singh, A. Goyal // *SpringerPlus.* – 2013. – Vol. 2. – P. 686.
46. Spencer, C. T. Granzyme A produced by $\gamma\delta$ 2 T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen / C. T. Spencer, G. Abate, I. G. Sakala, M. Xia, S. M. Truscott, C. S. Eickhoff, R. Linn, A. Blazevic, S. S. Metkar, G. Peng, C. J. Froelich, D. F. Hoft // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. e1003119.

47. Srivastava, V. Toll-like receptor 2 and DC-SIGNR1 differentially regulate suppressors of cytokine signaling 1 in dendritic cells during Mycobacterium tuberculosis infection / V. Srivastava, M. Manchanda, S. Gupta, R. Singla, D. Behera, G. Das, K. Natarajan // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 38. – P. 25532–25541.
48. Tabarsi, P. Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency / P. Tabarsi, M. Marjani, N. Mansouri, P. Farnia, S. Boisson-Dupuis, J. Bustamante, L. Abel, P. Adimi, J. L. Casanova, D. Mansouri // *J. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 537–539.
49. Takaki, H. TGF- β 1 suppresses IFN- γ -induced NO production in macrophages by suppressing STAT1 activation and accelerating iNOS protein degradation / H. Takaki, Y. Minoda, K. Koga, G. Takaesu, A. Yoshimura, T. Kobayashi // *Genes Cells.* – 2006. – Vol. 11, № 8. – P. 871–882.
50. Thada, S. Polymorphisms of IFN- γ (+874A/T) and IL-12 (+1188A/C) in tuberculosis patients and their household contacts in Hyderabad, India / S. Thada, M. Ponnana, R. Sivangala, L. Joshi, M. Alasandagutti, M. S. Ansari, R. R. Schumann, V. Valluri, S. Gaddam // *Hum. Immunol.* – 2016. – Vol. 77, № 7. – P. 559–565.
51. Tobin, D. M. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections / D. M. Tobin, F. J. Roca, S. F. Oh, R. McFarland, T. W. Vickery, J. P. Ray, D. C. Ko, Y. Zou, N. D. Bang, T. T. Chau, J. C. Vary, T. R. Hawn, S. J. Dunstan, J. J. Farrar, G. E. Thwaites, M. C. King, C. N. Serhan, L. Ramakrishnan // *Cell.* – 2012. – Vol. 148, № 3. – P. 434–446.
52. Wang, F. International Immunopharmacology The source of Mycobacterium tuberculosis-specific IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells of TB patients / F. Wang, L. Mao, H. Hou, S. Wu, M. Huang, B. Yin, J. Huang, Q. Zhu, Y. Pan, Z. Sun // *Int. Immunopharmacol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 39–45.
53. Zhang, X. The immune characterization of interferon- β responses in tuberculosis patients. / X. Zhang, Y. Sun, C. He, X. Qiu, D. Zhou, Z. Ye, Y. Long, T. Tang, X. Su, J. Ma // *Microbiol. Immunol.* – 2018. – Vol. 62, № 4. – P. 281–290.

References

1. Nechaeva O. B. Epidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu v Rossii [TB situation in Russia]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Diseases]*, 2018, vol. 96, no. 8, pp. 15–24.
2. Nikulina E. L., Naslednikova I. O., Urazova O. I., Voronkova O. V., Novitskiy V. V., Nekrasov E. V., Filinyuk O. V., Churina E. G., Mikheeva K. O., Hasanova R. R., Serebryakova V. A., Sukharentseva N. A. Allel'nyy polimorfizm gena IFN γ pri tuberkuleze legkikh [Allelic polymorphism of IFN γ gene in patients with pulmonary tuberculosis]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*, 2010, vol. 12, no. 3, pp. 259–264.
3. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N. Immunnye aspekty kollagenovogo obmena pri tuberkuleze [Immune aspects of collagen exchange in tuberculosis]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*, 2015, vol. 21, no. 2, pp. 51–55.
4. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N., Kantemirova B. I. Immunogeneticheskie predposylki narusheniya metabolizma kollagena pri tuberkuleze [Immunogenetic background of collagen metabolism disorders in tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2015, no. 11, pp. 4–9.
5. Tarasova L. G., Strel'tsova E. N., Popova N.A. Patogeneticheskaya rol' TNF-a, IL-1b, IL-10 i autoantitel k kollagenu I i III tipov pri tuberkuleze legkikh [Pathogenetic role of TNF-a, IL-1b, IL-10 and autoantibodies to type I and III collagen in pulmonary tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and lung diseases]*, 2015, no. 5, pp. 177–178.
6. Churina E. G., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Filinyuk O. V. Polimorfizm genov immunosupressornykh tsitokinov IL-10 i TGF- β pri tuberkuleznoy infektsii [Polymorphism of genes of immunosuppressive cytokine IL-10 and TGF- β at tuberculosis infection]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine]*, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 107–113.
7. Churina E. G., Urazova O. I., Novitskiy V. V., Sitnikova A. V., Barmina S. E. Funktsional'nyy polimorfizm genov provospalitel'nykh tsitokinov pri tuberkuleze legkikh [Functional polymorphism of the pro-inflammatory cytokine genes in pulmonary tuberculosis]. *Meditinskaya immunologiya [Medical Immunology]*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 149–156.
8. Abhimanyu, Mangangcha I. R., Jha P., Arora K., Mukerji M., Banavaliker J. N., Brahmachari V., Bose M. Differential serum cytokine levels are associated with cytokine gene polymorphisms in north Indians with active pulmonary tuberculosis. *Infect. Genet. Evol.*, 2011, vol. 11, no. 5, pp. 1015–1022.
9. Akahoshi M., Ishihara M., Remus N., Uno K., Miyake K., Hirota T., Nakashima K., Matsuda A., Kanda M., Enomoto T., Ohno S., Nakashima H., Casanova J. L., Hopkin J. M., Tamari M., Mao X. Q., Shirakawa T. Association between IFN- α genotype and the risk of sarcoidosis. *Hum. Genet.*, 2004, vol. 114, no. 5, pp. 503–509.
10. Ansari A., Talat N., Jamil B., Hasan Z., Razzaki T., Dawood G., Hussain R. Cytokine gene polymorphisms across tuberculosis clinical spectrum in Pakistani patients. *PLoS ONE*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. 1–7.
11. Banaiee N., Kincaid E. Z., Buchwald U., Jacobs W. R., Ernst J. D. Potent inhibition of macrophage responses to IFN γ by live virulent mycobacterium tuberculosis is independent of mature mycobacterial lipoproteins but dependent on TLR2. *J. Immunol.*, 2006, vol. 176, no. 5, pp. 3019–3027.

12. de Beaucoudrey L., Samarina A., Bustamante J., Cobat A., Boisson-Dupuis S., Feinberg J., Al-Muhsen S., Janni re L., Rose Y., Suremain M. de, Kong X. F., Filipe-Santos O., Chappier A., Picard C., Fischer A., Dogu F., Ikinociogullari A., Tanir G., Al-Hajjar S., Al-Jumaah S., Frayha H. H., AlSum Z., Al-Ajaji S., Alangari A., Al-Ghonaum A., Adimi P., Mansouri D., Ben-Mustapha I., Yancoski J., Garty B. Z., Rodriguez-Gallego C., Caragol I., Kutukculer N., Kumararatne D. S., Patel S., Doffinger R., Exley A., Jeppsson O., Reichenbach J., Nadal D., Boyko Y., Pietrucha B., Anderson S., Levin M., Schanden  L., Schepers K., Efra A., Mascart F., Matsuoka M., Sakai T., Siegrist C. A., Freceirova K., Bluetters-Sawatzki R., Bernh ft J., Freihorst J., Baumann U., Richter D., Haerynck F., Baets F. De, Novelli V., Lammas D., Vermeylen C., Tuerlinckx D., Nieuwhof C., Pac M., Haas W. H., M ller-Fleckenstein I., Fleckenstein B., Levy J., Raj R., Cohen A. C., Lewis D. B., Holland S. M., Yang K. D., Wang X., Wang X., Jiang L., Yang X., Zhu C., Xie Y., Lee P. P., Chan K. W., Chen T. X., Castro G., Natera I., Codoceo A., King A., Bezrodnik L., Giovanni D. Di, Gaillard M.L., Moraes-Vasconcelos D. de, Grumach A. S., da Silva Duarte A. J., Aldana R., Espinosa-Rosales F. J., Bejaoui M., Bousfiha A. A., Baghdadi J. E.,  zbek N., Aksu G., Keser M., Somer A., Hatipoglu N., Aydogmus C., Asilsoy S., Camcioglu Y., G lle S., Ozturk T. T., Ozen M., Oleastro M., Bernasconi A., Mamishi S., Parvaneh N., Rosenzweig S., Barbouche R., Pedraza S., Lau Y. L., Ehlayel M. S., Fieschi C., Abel L., Sanal O., Casanova J. L. Revisiting human IL-12R 1 deficiency: a survey of 141 patients from 30 countries. *Medicine (Baltimore)*, 2010, vol. 89, no. 6, pp. 381–402. doi:10.1097/MD.0b013e3181fdd832.
13. Butler R. E., Krishnan N., Garcia-Jimenez W., Francis R., Martyn A., Mendum T., Felemban S., Locker N., Salguero F. J., Robertson B., Stewart G. R. Susceptibility of Mycobacterium tuberculosis-infected host cells to phospho-MLKL driven necroptosis is dependent on cell type and presence of TNF- . *Virulence*, 2017, vol. 8, no. 8, pp. 1820–1832.
14. Ceylan E., Karkucak M., Coban H., Karadag M., Yakut T. Evaluation of TNF-alpha gene (G308A) and MBL2 gene codon 54 polymorphisms in Turkish patients with tuberculosis. *J. Infect. Public Health*, 2017, vol. 10, no. 6, pp. 774–777.
15. Chakravarty S. D., Zhu G., Tsai M. C., Mohan V. P., Marino S., Kirschner D. E., Huang L., Flynn J., Chan J. Tumor necrosis factor blockade in chronic murine tuberculosis enhances granulomatous inflammation and disorganizes granulomas in the lungs. *Inf. Immun.* 2008, vol. 76, no. 3, pp. 916–926.
16. Cooper A. M., Mayer-Barber K. D., Sher A. Role of innate cytokines in mycobacterial infection. *Mucosal Immunology*, 2011, vol. 4, no. 3, pp. 252–260.
17. Demangel C., Bertolino P., Britton W. J. Autocrine IL-10 impairs dendritic cell (DC)-derived immune responses to mycobacterial infection by suppressing DC trafficking to draining lymph nodes and local IL-12 production. *Eur. J. Immunol.*, 2002, vol. 32, no. 4, pp. 994–1002.
18. Desvignes L., Ernst J. D. Interferon- -responsive nonhematopoietic cells regulate the immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Immunity*, 2009, vol. 31, no. 6, pp. 974–985.
19. Fallahi-Sichani M., El-Kebir M., Kirschner D. E., Linderman J. J. Multiscale computational modeling reveals a critical role for TNF-  receptor 1 dynamics in tuberculosis granuloma formation. *J. Immunol.*, 2011, vol. 186, no. 6, pp. 3472–3483.
20. Feng C. G., Jankovic D., Kullberg M., Cheever A., Scanga C. A., Hieny S., Caspar P., Yap G. S., Sher A. Maintenance of pulmonary Th1 effector function in chronic tuberculosis requires persistent IL-12 production. *J. Immunol.*, 2005, vol. 174, no. 7, pp. 4185–4192.
21. Freidin M. B., Rudko A. A., Kolokolova O. V., Strelis A. K., Puzyrev V. P. Association between the 1188 A/C polymorphism in the human IL-12B gene and Th1-mediated infectious diseases. *Int. J. Immunogenet.*, 2006, vol. 33, no. 3, pp. 231–232.
22. Gallegos A. M., van Heijst J. W., Samstein M., Su X., Pamer E. G., Glickman M. S. A gamma interferon independent mechanism of CD4 T cell mediated control of M. tuberculosis infection in vivo. *PLoS Pathog.*, 2011, vol. 7, no. 5, pp. e1002052. doi:10.1371/journal.ppat.1002052.
23. Guarda G., Braun M., Staehli F., Tardivel A., Mattmann C., F rster I., Farlik M., Decker T., Du Pasquier R. A., Romero P., Tschopp J. Type I Interferon inhibits Interleukin-1 production and inflammasome activation. *Immunity*, 2011, vol. 34, no. 2, pp. 213–223.
24. Gupta D., Sharma S., Singhal J., Satsangi A. T., Antony C., Natarajan K. Suppression of TLR2-induced IL-12, reactive oxygen species, and inducible nitric oxide synthase expression by Mycobacterium tuberculosis antigens expressed inside macrophages during the course of infection. *J. Immunol.*, 2010, vol. 184, no. 10, pp. 5444–5455.
25. Higgins D. M., Sanchez-Campillo J., Rosas-Taraco A. G., Lee E. J., Orme I. M., Gonzalez-Juarrero M. Lack of IL-10 alters inflammatory and immune responses during pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. *Tuberculosis*, 2009, vol. 89, no. 2, pp. 149–157.
26. H lscher C., Atkinson R. A., Arendse B., Brown N., Myburgh E., Alber G., Brombacher F. A protective and agonistic function of IL-12p40 in mycobacterial infection. *J. Immunol.*, 2001, vol. 167, no. 12, pp. 6957–6966.
27. Hussain S., Afzal N., Javaid K., Ullah M. I., Ahmad T. Level of interferon gamma in the blood of tuberculosis patients. *Iran J. Immunol.*, 2010, vol. 7, no. 4, pp. 240–246.
28. Ke Z., Yuan L., Ma J., Zhang X., Guo Y., Xiong H. IL-10 polymorphisms and tuberculosis susceptibility: an updated meta-analysis. *Yonsei Med. J.*, 2015, vol. 56, no. 5, pp. 1274–1287.

29. Li L., Jiang Y., Lao S., Yang B., Yu S., Zhang Y., Wu C. Mycobacterium tuberculosis-specific IL-21+IFN- γ +CD4⁺ T cells are regulated by IL-12. *Plos One*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. e0147356. doi: 10.1371/journal.pone.0147356.
30. Lin P. L., Myers A., Smith L., Bigbee C., Bigbee M., Fuhrman C., Grieser H., Chiosea I., Voitenek N. N., Capuano S. V., Klein E., Flynn J. L. Tumor necrosis factor neutralization results in disseminated disease in acute and latent Mycobacterium tuberculosis infection with normal granuloma structure in a cynomolgus macaque model. *Arthritis Rheum.*, 2010, vol. 62, no. 2, pp. 340–350.
31. Liu, G. Association between IL12B polymorphisms and tuberculosis risk: a meta-analysis / G. Liu, G. Li, Y. Xu, N. Song, S. Shen, D. Jiang, W. Zeng, H. Wang // *Infect., Genet. Evol.* – 2014/ - Vol. 21. – P. 401-407.
32. Ma J., Yang B., Yu S., Zhang Y., Zhang X., Lao S., Chen X., Li B., Wu C. Tuberculosis antigen-induced expression of IFN- α in tuberculosis patients inhibits production of IL-1 β . *FASEB J.*, 2014, vol. 28, no. 7, pp. 3238–3248.
33. Marino S., Myers A., Flynn J. L., Kirschner D. E. TNF and IL-10 are major factors in modulation of the phagocytic cell environment in lung and lymph node in tuberculosis: a next-generation two-compartmental model. *J. Theor. Biol.*, 2010, vol. 265, no. 4, pp. 586–598.
34. Mayer-Barber K. D., Andrade B. B., Barber D. L., Hieny S., Feng C. G., Caspar P., Oland S., Gordon S., Sher A. Innate and adaptive interferons suppress IL-1 α and IL-1 β production by distinct pulmonary myeloid subsets during Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunity*, 2011, vol. 35, no. 6, pp. 1023–1034.
35. Morris G. A., Edwards D. R., Hill P. C., Wejse C., Bisseye C., Olesen R., Edwards T. L., Gilbert J. R., Myers J. L., Stryjewski M. E., Abbate E., Estevan R., Hamilton C. D., Tacconelli A., Novelli G., Brunetti E., Aaby P., Sodemann M., Østergaard L., Adegbola R., Williams S. M., Scott W. K., Sirugo G. Interleukin 12B (IL12B) genetic variation and pulmonary tuberculosis: a study of cohorts from The Gambia, Guinea-Bissau, United States and Argentina. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 2, p. e16656. doi: 10.1371/journal.pone.0016656.
36. Naslednikova I. O., Urazova O. I., Voronkova O. V., Strelis A. K., Novitsky V. V., Nikulina E. L., Hasanova R. R., Kononova T. E., Serebryakova V. A., Vasileva O. A., Suhalentseva N. A., Churina E. G., Kolosova A. E., Fedorovich T. V. Allelic polymorphism of cytokine genes during pulmonary tuberculosis. *Bulletin of experimental biology and medicine.*, 2009, vol. 148, no. 2, pp. 175–180.
37. O’Leary S., O’Sullivan M. P., Keane J. IL-10 blocks phagosome maturation in Mycobacterium tuberculosis-infected human macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, vol. 45, no. 1, pp. 172–180.
38. Ottenhoff T. H., Verreck F. A., Hoeve M. A., van de Vosse E. Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 2005, vol. 85, no. 1–2, pp. 53–64.
39. Rajaram M. V., Ni B., Morris J. D., Brooks M. N., Carlson T. K., Bakthavachalu B., Schoenberg D. R., Torrelles J. B., Schlesinger L. S. Mycobacterium tuberculosis lipomannan blocks TNF biosynthesis by regulating macrophage MAPK-activated protein kinase 2 (MK2) and microRNA miR-125b. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 42, pp. 17408–17413.
40. Redford P. S., Boonstra A., Read S., Pitt J., Graham C., Stavropoulos E., Bancroft G. J., O’Garra A. Enhanced protection to Mycobacterium tuberculosis infection in IL-10-deficient mice is accompanied by early and enhanced Th1 responses in the lung. *Eur. J. Immunol.*, 2010, vol. 40, no. 8, pp. 2200–2210.
41. Roca F. J., Ramakrishnan L. TNF dually mediates resistance and susceptibility to mycobacteria via mitochondrial reactive oxygen species. *Cell*, 2013, vol. 153, no. 3, pp. 521–534. doi: 10.1016/j.cell.2013.03.022.
42. Rueda C. M., Marín N. D., García L. F., Rojas M. Characterization of CD4 and CD8 T cells producing IFN- γ in human latent and active tuberculosis. *Tuberculosis*, 2010, vol. 90, no. 6, pp. 346–353. doi:10.1016/j.tube.2010.09.003.
43. Sharma A., Hill A., Kurbatova E., Walt M. van der, Kvasnovsky C., Tupasi T. E., Caoili J. C., Gler M. T., Volchenkov G. V., Kazenny B. Y., Demikhova O. V., Bayona J., Contreras C., Yagui M., Leimane V., Cho S. N., Kim H. J., Kliiman K., Akksilp S., Jou R., Ershova J., Dalton T., Cegielski P. Estimating the future burden of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in India, the Philippines, Russia, and South Africa: a mathematical modelling study. *Lancet Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 7, pp. 707–715. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30247-5.
44. Sharma P. K., Saha P. K., Singh A., Sharma S. K., Ghosh B., Mitra D. K. FoxP3⁺ regulatory T cells suppress effector T-cell function at pathologic site in miliary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2009, vol. 179, no. 11, pp. 1061–1070. doi:10.1164/rccm.200804-529OC.
45. Singh P. P., Goyal A. Interleukin-6: a potent biomarker of mycobacterial infection. *Springerplus*, 2013, vol. 2, p. 686. doi:10.1186/2193-1801-2-686.
46. Spencer C. T., Abate G., Sakala I. G., Xia M., Truscott S. M., Eickhoff C. S., Linn R., Blazevic A., Metkar S. S., Peng G., Froelich C. J., Hoft D. F. Granzyme A produced by $\gamma\delta$ 2 T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 1, p. e1003119. doi: 10.1371/journal.ppat.1003119.
47. Srivastava V., Manchanda M., Gupta S., Singla R., Behera D., Das G., Natarajan K. Toll-like receptor 2 and DC-SIGNR1 differentially regulate suppressors of cytokine signaling 1 in dendritic cells during Mycobacterium tuberculosis infection. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, no. 38, pp. 25532–25541. doi:10.1074/jbc.M109.006221.

48. Tabarsi P., Marjani M., Mansouri N., Farnia P., Boisson-Dupuis S., Bustamante J., Abel L., Adimi P., Casanova J. L., Mansouri D. Lethal tuberculosis in a previously healthy adult with IL-12 receptor deficiency. *J. Clin. Immunol.*, 2011, vol. 31, no. 4, pp. 537–539. doi: 10.1007/s10875-011-9523-9.
49. Takaki H., Minoda Y., Koga K., Takaesu G., Yoshimura A., Kobayashi T. TGF- β 1 suppresses IFN- γ -induced NO production in macrophages by suppressing STAT1 activation and accelerating iNOS protein degradation. *Genes Cells*, 2006, vol. 11, no. 8, pp. 871–882. doi: 10.1111/j.1365-2443.2006.00988.x.
50. Thada S., Ponnana M., Sivangala R., Joshi L., Alasandagutti M., Ansari M. S., Schumann R. R., Valluri V., Gaddam S. Polymorphisms of IFN- γ (+874A/T) and IL-12 (+1188A/C) in tuberculosis patients and their household contacts in Hyderabad, India. *Hum. Immunol.*, 2016, vol. 77, no. 7, pp. 559–565. doi: 10.1016/j.humimm.2016.04.016.
51. Tobin D. M., Roca F. J., Oh S. F., McFarland R., Vickery T. W., Ray J. P., Ko D. C., Zou Y., Bang N. D., Chau T. T., Vary J. C., Hawn T. R., Dunstan S. J., Farrar J. J., Thwaites G. E., King M. C., Serhan C. N., Ramakrishnan L. Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections. *Cell*, 2012, vol. 148, no. 3, pp. 434–446. doi: 10.1016/j.cell.2011.12.023.
52. Wang F., Mao L., Hou H., Wu S., Huang M., Yin B., Huang J., Zhu Q., Pan Y., Sun Z. The source of Mycobacterium tuberculosis-specific IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells of TB patients. *Int. Immunopharmacol.*, 2016, vol. 32, pp. 39–45. doi:10.1016/j.intimp.2016.01.012.
53. Zhang X., Sun Y., He C., Qiu X., Zhou D., Ye Z., Long Y., Tang T., Su X., Ma J. The immune characterization of interferon- β responses in tuberculosis patients. *Microbiol. Immunol.*, 2018, vol. 62, no. 4, pp. 281–290. doi:10.1111/1348-0421.12583.

УДК 616-093/-098

DOI 10.17021/2019.14.4.29.36

© А.В. Лямин, 2019

**КОНТАМИНИРУЮЩАЯ МИКРОФЛОРА
ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ НА ТУБЕРКУЛЕЗ:
ЗАВИСИМОСТЬ ОТ ПИТАТЕЛЬНЫХ СРЕД ДЛЯ ПЕРВИЧНОГО ПОСЕВА**

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, г. Самара, ул. Ю. Гагарина, д. 18, тел.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Микробиологическое исследование на туберкулез представляет собой сложный и строго регламентированный процесс, основной целью которого является выделение и идентификация микобактерий туберкулезного комплекса. Данный процесс подразумевает использование определенного перечня искусственных питательных сред, а также деконтаминацию, направленную на подавление роста сопутствующей бактериальной микрофлоры. Использование дополнительных питательных сред для первичного посева при исследовании на туберкулез позволяет выделять из клинического материала не только классические «контаминанты», но и микрофлору, имеющую клиническое значение у определенных групп пациентов. Полученные в исследовании результаты говорят о том, что в структуре контаминирующей микрофлоры, выросшей на жидких питательных средах, значительно чаще выделяются представители кислотоустойчивых актиномицет, среди которых были выделены нетуберкулезные микобактерии с атипичными культуральными свойствами, а также представители родов *Nocardia* spp., *Gordonia* spp., *Rhodococcus* spp., *Tsukamurella* spp.

Ключевые слова: контаминирующая микрофлора, деконтаминация, нетуберкулезные микобактерии, микромицеты, сапрофитная микрофлора, нокрадии, гордонии.

**CONTAMINATING MICROFLORA AT A TUBERCULOSIS TEST:
DEPENDENCE ON CULTURE MEDIA FOR PRIMARY INOCULATION**

Lyamin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 18 Gagarina St., Samara, 443079, Russia, tel.: (846) 260-33-61, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Microbiological research on tuberculosis is a complex and strictly regulated process, the main purpose of which is the isolation and identification of mycobacteria of the tuberculosis complex. This process involves the use of a specific list of culture media, as well as the process of decontamination, aimed at suppressing the growth of concomitant bacterial microflora. The use of additional culture media for primary inoculation during the study for tuberculosis allows one to isolate not only classical “contaminants” from the clinical material, but also microflora, which has clinical significance in certain groups of patients. The results obtained in the study allow us to conclude that representatives of acid-resistant actinomycetes stand out in the structure of the contaminating microflora that grew on liquid media much more often. Among which were isolated non-tuberculous mycobacteria with atypical cultural properties, as well as representatives of the genera *Nocardia* spp., *Gordonia* spp., *Rhodococcus* spp., *Tsukamurella* spp.

Key words: contaminating microflora, decontamination, non-tuberculous mycobacteria, micromycetes, saprophytic microflora, nocardia, gordonia.

Введение. Туберкулез остается актуальной проблемой современной медицины, являясь социально-значимой инфекцией [1]. Диагностика этого заболевания в последние годы претерпела значительные изменения: внедрены новые методы идентификации микобактерий с использованием автоматических анализаторов для культивирования посевов клинического материала в жидких питательных средах, расширены возможности для проведения процедуры деконтаминации нестерильного клинического материала [2]. С одной стороны, данные изменения позволяют повысить высеваемость микобактерий туберкулезного комплекса, с другой – косвенно оказывают влияние на состав контаминирующей микрофлоры. Это связано с внедрением в работу лабораторий противотуберкулезной службы жидких синтетических питательных сред, в которых могут давать рост не только *Mycobacterium tuberculosis* complex (МТВс), но и другие кислотоустойчивые микроорганизмы,

в частности различные кислотоустойчивые представители порядка *Actinomycetales* [4, 17, 21].

Набор питательных сред для первичного посева при обследовании на МТВс четко регламентируется нормативными документами Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»). Наиболее оптимальным с точки зрения работы лабораторий противотуберкулезной службы и качества выделения МТВс является комплексное использование нескольких питательных сред. Чаще всего используется комбинация: среда Левенштейна-Йенсена, среда Финн II и среда Миддлбрук 7Н9, которая используется в автоматических анализаторах.

Процесс деконтаминации необходим для нестерильного материала, в котором содержатся микроорганизмы, скорость роста которых на плотных питательных средах значительно превышает скорость роста МТВс. В нормативных документах, регламентирующих исследование на МТВс, в первую очередь речь идет о гноеродной и гнилостной микрофлоре. К данным группам микроорганизмов относятся стафилококки и грамотрицательная палочковидная микрофлора. Однако как плотные, так и жидкие питательные среды, которые используются для первичного посева при обследовании на туберкулез, представляют собой богатые питательными веществами субстраты, являющиеся приемлемыми для роста целого ряда микроорганизмов, как прокариот, так и грибов. А с учетом того, что некоторые из них могут принимать участие в развитии патологических процессов у человека, оценка качественного состава «контаминантов» становится актуальной и требует детального изучения.

В отечественных и зарубежных источниках приведены многочисленные методы деконтаминации клинического материала, в которых в качестве деконтаминанта используются различные виды кислот и щелочей [2, 9]. Каждый из них имеет определенные достоинства и недостатки, но наиболее приемлемым с точки зрения выделения МТВс является метод с использованием NALC-NaOH (N-acetyl-L-cysteine NaOH).

Таким образом, при проведении процедуры деконтаминации основной вектор направлен на подавление сапрофитной, гноеродной и гнилостной микрофлоры, для качественного выделения МТВс, при этом все процедуры и способы деконтаминации основываются на особенностях строения клеточной стенки микобактерий, обеспечивающих ее кислотоустойчивость. В связи с этим процедуры деконтаминации не оказывают воздействия на другие кислотоустойчивые микроорганизмы, среди которых могут быть как сапрофитные представители нормальной микрофлоры тела человека, микроорганизмы окружающей среды, так и потенциальные патогены, способные вызывать поражения органов и тканей, которые сопровождаются клинической картиной, схожей с туберкулезом. Наиболее актуальными среди них сегодня являются разнообразные кислотоустойчивые представители порядка *Actinomycetales*: *Brevibacterium* spp., *Cellulosimicrobium* spp., некоторые представители рода *Corynebacterium* spp., *Gordonia* spp., нетуберкулезные микобактерии, *Nocardia* spp., *Streptomyces* spp., *Tsukamurella* spp. [3, 7, 11, 12]. В связи с этим при микробиологическом обследовании на туберкулез есть реальная возможность выделения данных групп микроорганизмов, однако в лабораториях противотуберкулезной службы практически отсутствуют методы и условия для идентификации «контаминантов», за исключением некоторых нетуберкулезных микобактерий.

Цель: оценить влияние используемой для первичного посева питательной среды при обследовании на туберкулез на качественный состав контаминирующей микрофлоры.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены посевы клинического материала на две плотные питательные среды Левенштейна-Йенсена и Финн II, а также в жидкую питательную среду Миддлбрук 7Н9. Проведен анализ посева следующих видов клинического материала: аутопсийный, бронхоальвеолярный лаваж, гной, мокрота, моча, отделяемое из свищей, промывные воды желудка, плевральная жидкость, спинномозговая жидкость. Критерием включения в исследование материала стали признаки контаминации и отсутствие представителей МТВс при проведении лабораторных исследований в соответствии с Приказом Минздрава РФ от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Материал был представлен 865 пробами, собранными в период с января 2016 по январь 2019 г. Пробоподготовку и процедуры деконтаминации, первичный посев и процедуры по подтверждению отсутствия в посевах представителей МТВс проводили на базе бактериологической лаборатории Самарского областного клинического противотуберкулезного диспансера им. Н.В. Постникова. Дальнейшее исследование осуществляли на базе микробиологического отдела КДЛ Клиник Самарского государственного медицинского университета. Доля контаминированного материала при исследовании составляла 2–3 %, что соответствует рекомендациям при проведении исследований на МТВс. Из пробирок с контаминирующим ростом культуры пересевали на плотные питательные среды: 5 %

красной агар («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США), универсальную хромогенную среду («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США), агар Сабуро («HiMedia Laboratories Pvt. Limited», Индия). Посевы инкубировались при температуре 37° С в течение 7 суток с последующим культивированием в течение 14 суток при температуре 28° С. Во время инкубации проводили ежедневный просмотр посевов. В случае выявления роста все культуры идентифицировались с помощью масс-спектрометрии MALDI-ToF (масс-спектрометр «Microflex LT», «Bruker Corporation», США) методом прямого нанесения. Если данным методом не удавалось получить результат идентификации до вида, то проводили идентификацию методом расширенного прямого нанесения и методом экстракции муравьиной кислотой в соответствии с рекомендациями производителя оборудования. Всего было выделено и идентифицировано 1 093 штамма микроорганизмов.

Расширенная оценка структуры контаминирующей микрофлоры включала в себя расчет частоты встречаемости рода (среды, на которых обнаружен данный род микроорганизма) и относительно среднего для каждого идентифицированного рода микроорганизмов (доля микроорганизма в исследуемой совокупности представителей родов, выросших на конкретной среде).

Для оценки силы связи между видом питательных сред и ростом на них представителей отдельных родов микроорганизмов вычисляли критерий χ^2 и степень закономерности события (p), используемые при анализе сопряженности таблиц. Связь между признаками статистически расценивали как значимую при уровне значимости $p < 0,01$ или $p < 0,05$ в зависимости от количества положительных результатов роста на питательных средах. Статистическую обработку проводили с использованием Microsoft Excel 2013.

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе сред, на которых был выявлен рост контаминирующей микрофлоры, были получены следующие результаты. В 457 (52,8 %) пробах рост был выявлен на среде Левенштейна-Йенсена, в 322 (37,2 %) пробах – на среде Финн II, в 214 (24,7 %) пробах – на среде Миддлбрук 7Н9. В 168 (19,4 %) случаях рост был выявлен сразу на двух плотных средах. В работе не обнаружено клинического материала, который дал бы рост одновременно в жидкой питательной среде и на одной из плотных сред. В 69 случаях не удалось получить роста микроорганизмов при пересеве на питательные среды, используемые в исследовании. Со среды Левенштейна-Йенсена при пересеве не удалось получить рост в 14 случаях, со среды Финн II – в 16 случаях, со среды Миддлбрук 7Н9 – в 36 случаях.

На среде Левенштейна-Йенсена преобладающим оказался рост представителей следующих групп микроорганизмов: *Staphylococcus* spp., *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Enterococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., *Lactobacillus* spp., *Mycobacterium* spp., *Bacillus* spp., *Penicillium* spp., *Corynebacterium* spp., *Magnusiomyces* spp., *Mucor* spp. Остальные микроорганизмы были представлены единичными штаммами. Таким образом, в составе контаминирующей микрофлоры на среде Левенштейна-Йенсена преобладали микромицеты, комменсалы слизистых оболочек, а также энтеробактерии. Отдельно следует отметить, что из материала, посеянного на среду Левенштейна-Йенсена, были выделены нетуберкулезные микобактерии, по своим ростовым свойствам значительно отличающиеся от классического варианта роста. Часть из микобактерий вызвали значительное изменение цвета среды, появление роста было отмечено в первые сутки культивирования, у некоторых штаммов были выделены мукоидные колонии. На среде Левенштейна-Йенсена были выявлены ассоциации, состоящие из 2 и 3 микроорганизмов, в 70 (15,3 %) случаях и в 7 (1,5 %) случаях, соответственно.

На среде Финн II преобладающим оказался рост представителей следующих групп микроорганизмов: *Staphylococcus* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp., *Klebsiella* spp., *Mycobacterium* spp., *Magnusiomyces* spp., *Penicillium* spp., *Bacillus* spp. Как и на среде Левенштейна-Йенсена, доминирующими видами стали представители грибов, сапрофитных стафилококков и лактобактерий. При этом на среде Финн II значительно реже в составе контаминирующей микрофлоры выделялись представители порядка *Enterobacteriales* и неферментирующие грамотрицательные микроорганизмы. Рост нетуберкулезных микобактерий, которые при первичной оценке были отнесены к контаминирующей микрофлоре, был также атипичен. Выявленные на среде Финн II ассоциации состояли из 2 и 3 микроорганизмов – в 57 (17,7 %) случаях и в 3 (0,9 %) случаях, соответственно.

Наиболее значимые результаты были получены при анализе качественного состава микрофлоры, выделенной со среды Миддлбрук 7Н9. Несмотря на то, что количество видов, выделенных из жидкой питательной среды, оказалось меньше, в структуре микроорганизмов, кроме классических контаминантов, преобладали представители кислотоустойчивых актиномицет. Лидирующее положение по-прежнему занимали представители рода *Staphylococcus*, однако, в отличие от плотных сред, второе место заняли не микромицеты, а представители рода *Streptomyces*, которые вместе с

Mycobacterium spp., *Nocardia* spp. и *Brevibacterium* spp. были выделены в 26,1 % от всех посевов с контаминирующей микрофлорой из среды Миддлбрук 7Н9. Кроме представленных родов, из группы кислотоустойчивых актиномицет были выделены представители родов *Cellulosimicrobium* spp., *Gordonia* spp., *Rhodococcus* spp., *Tsukamurella* spp., которые или не были выделены с плотных питательных сред, или были обнаружены в единичных случаях. В жидкой питательной среде также были выявлены ассоциации, состоящие из 2 и 3 микроорганизмов, в 27 (13,0 %) и 2 (1,0 %) случаях, соответственно. Важной особенностью при культивировании в жидкой питательной среде стало практически полное отсутствие энтеробактерий и неферментирующих грамотрицательных бактерий. Разнообразие представителей контаминирующей микрофлоры, выделенной на различных средах, представлено в таблице 1.

Таблица 1

Разнообразие контаминирующей микрофлоры в зависимости от среды первичного посева

Микроорганизм	Левенштейн-Йенсен		Финн П		Миддлбрук 7Н9		Уровень значимости
	Штаммы	%	Штаммы	%	Штаммы	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Achromobacter</i> spp.	0	0	1	0,3	0	0	0,371
<i>Acinetobacter</i> spp.	6	1,1	2	0,5	3	1,4	0,523
<i>Acremonium</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Actinocorallia</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Agromyces</i> spp.	0	0	0	0	1	0,5	0,118
<i>Arthrobacter</i> spp.	0	0	0	0	2	1,0	0,014***
<i>Aspergillus</i> spp.	49	9,5	41	11,2	7	3,4	0,006**
<i>Bacillus</i> spp.	13	2,5	10	2,7	10	4,7	0,235
<i>Bordetella</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Brevibacterium</i> spp.	0	0	0	0	6	2,9	< 0,001**
<i>Candida</i> spp.	52	10,0	34	9,3	0	0	< 0,001**
<i>Cellulosimicrobium</i> spp.	0	0	0	0	3	1,4	0,002**
<i>Citrobacter</i> spp.	2	0,4	2	0,5	0	0	0,580
<i>Clostridium</i> spp.	0	0	0	0	1	0,5	0,118
<i>Cohnella</i> spp.	0	0	0	0	1	0,5	0,118
<i>Corynebacterium</i> spp.	12	2,3	4	1,1	13	6,3	< 0,001**
<i>Escherichia</i> spp.	24	4,6	4	1,1	0	0	< 0,001**
<i>Enterobacter</i> spp.	7	1,3	5	1,4	0	0	0,243
<i>Enterococcus</i> spp.	39	7,5	20	5,5	6	2,9	0,055
<i>Erwinia</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Ewingella</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Exophiala</i> spp.	1	0,2	2	0,5	0	0	0,431
<i>Filifactor</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Fusarium</i> spp.	1	0,2	1	0,3	0	0	0,762
<i>Gordonia</i> spp.	0	0	0	0	3	1,4	0,002**
<i>Klebsiella</i> spp.	23	4,4	18	4,9	0	0	0,007**
<i>Lactobacillus</i> spp.	22	4,2	19	5,2	4	1,9	0,167
<i>Lactococcus</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Lysinibacillus</i> spp.	0	0	0	0	2	1,0	0,014***
<i>Mycobacterium</i> spp.*	18	3,5	14	3,8	8	3,9	0,947
<i>Magnusiomyces</i> spp.	11	2,1	11	3,0	1	0,5	0,130
<i>Microbacterium</i> spp.	0	0	0	0	4	1,9	< 0,001**
<i>Micrococcus</i> spp.	1	0,2	0	0	2	1,0	0,093
<i>Methylobacter</i> spp.	1	0,2	1	0,3	0	0	0,762
<i>Moraxella</i> spp.	0	0	0	0	1	0,5	0,118
<i>Morganella</i> spp.	1	0,2	1	0,3	0	0	0,762
<i>Mucor</i> spp.	10	1,9	5	1,4	1	0,5	0,339
<i>Nocardia</i> spp.	1	0,2	1	0,3	8	3,9	< 0,001**
<i>Ochrobactrum</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Paenibacillus</i> spp.	0	0	1	0,3	6	2,9	< 0,001**
<i>Pediococcus</i> spp.	1	0,2	1	0,3	0	0	0,762
<i>Penicillium</i> spp.	13	2,5	11	3,0	12	5,8	0,075

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>Proteus</i> spp.	2	0,4	1	0,3	1	0,5	0,919
<i>Pseudochrobactrum</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Pseudomonas</i> spp.	27	5,2	8	2,2	1	0,5	0,003**
<i>Ralstonia</i> spp.	0	0	1	0,3	7	3,4	< 0,001**
<i>Rhizomucor</i> spp.	2	0,4	1	0,3	0	0	0,671
<i>Rhodococcus</i> spp.	0	0	0	0	1	0,5	0,118
<i>Rhodotorula</i> spp.	1	0,2	0	0	0	0	0,577
<i>Scopulariopsis</i> spp.	7	1,3	3	0,8	0	0	0,222
<i>Serratia</i> spp.	7	1,3	5	1,4	0	0	0,243
<i>Sphingobacterium</i> spp.	0	0	0	0	1	0,5	0,118
<i>Sporothrix</i> spp.	0	0	0	0	2	1,0	0,014***
<i>Staphylococcus</i> spp.	147	28,2	130	35,5	50	24,1	0,009**
<i>Stenotrophomonas</i> spp.	4	0,8	2	0,5	1	0,5	0,876
<i>Streptococcus</i> spp.	4	0,8	3	0,8	3	1,4	0,667
<i>Streptomyces</i> spp.	0	0	2	0,5	32	15,4	< 0,001**
<i>Trichophyton</i> spp.	1	0,2	2	0,5	1	0,5	0,659
<i>Tsukamurella</i> spp.	1	0,2	0	0	2	1,0	0,093
Итого штаммов	520	100,0	366	100,0	207	100,0	

Примечание: * – нетуберкулезные микобактерии, ** – связь между признаками статистически значима при уровне $p < 0,01$, *** – связь между признаками статистически значима при уровне $p < 0,05$

Контаминирующая микрофлора всегда рассматривалась как микробный балласт, препятствующий исследованию клинического материала на МТВс. Процедуры деконтаминации, пробоподготовки и выбор сред для первичного посева также направлены, прежде всего, на выявление МТВс. Данный факт важен в формате диагностики туберкулеза. Изучение видового состава контаминирующей микрофлоры в лабораториях противотуберкулезной службы практически невозможно по причине строгих регламентов, ограничивающих работу с любой, кроме МТВс и других микобактерий, микрофлорой. Расширение перечня сред, на которые выполняется первичный посев материала неизбежно влияет на состав микрофлоры, которая может «контаминировать» первичные посевы. Безусловно, среди такой микрофлоры будут представители сапрофитной микробиоты, не имеющие клинического значения, к ним можно отнести, выделенные в представленном исследовании *Brevibacterium* spp., *Cellulosimicrobium* spp., *Streptomyces* spp. Роль этих микроорганизмов в качестве этиологических агентов при патологических процессах у человека не доказана.

Выделение других кислотоустойчивых актиномицет: *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Gordonia* spp., *Rhodococcus* spp., *Tsukamurella* spp. является важным и требует анализа их распространенности в посевах от пациентов при обследовании на туберкулез. Это связано, в первую очередь, с потенциальным клиническим значением данных микроорганизмов у пациентов с факторами риска и иммунокомпрометированных пациентов [5, 6, 8, 14, 19, 20].

Таким образом, использование жидкой питательной среды Миддлбрук 7Н9 позволяет расширить перечень микроорганизмов, которые могут быть выделены из клинического материала при обследовании на туберкулез и ставит вопрос о разработке алгоритмов их идентификации, оценке клинического значения у пациентов, а в случае подтверждения их роли в этиологии патологического процесса и вопроса об определении чувствительности к антимикробным препаратам и критериев интерпретации полученных результатов. Статистически достоверно влияние выбора среды Миддлбрук 7Н9 на повышение высева из клинического материала кислотоустойчивых представителей порядка *Actinomycetales* и снижение высева некоторых микромицет, *Escherichia* spp., *Klebsiella* spp., бацилл и неферментирующих грамотрицательных бактерий.

Заключение. В представленном исследовании не было поставлено целью определение клинической значимости микроорганизмов-контаминантов. Сравнивая качественный состав микрофлоры, выросшей на плотных и жидких питательных средах, выявили особенности, характеризующиеся преобладанием на жидких питательных средах микроорганизмов из группы кислотоустойчивых актиномицет, среди которых были выделены и идентифицированы микроорганизмы, имеющие потенциальное клиническое значение. Особенно важно, что данные микроорганизмы выделены от пациентов с отрицательными результатами по МТВс, а некоторые из кислотоустойчивых актиномицет (*Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., *Gordonia* spp.) могут давать клиническую и рентгенологическую

картину, схожую с туберкулезным процессом [10, 13, 15, 16, 18]. Проведение такого рода исследований необходимо для оценки распространенности потенциальных патогенов, выделение которых затруднено при рутинном микробиологическом исследовании, что связано, в первую очередь, с короткими сроками инкубации посевов в обычной микробиологической практике. Отдельно необходимо анализировать и описывать случаи выделения нетуберкулезных микобактерий с измененными культуральными свойствами при выделении их из клинического материала. Важно отметить, что, по данным настоящего исследования, в 3,5–3,9 % вне зависимости от среды первичного посева были выделены представители как медленно, так и быстро растущих микобактерий, характерной особенностью которых стал атипичный, не характерный для микобактерий рост, схожий с ростом контаминирующей гноеродной и гнилостной микрофлоры.

Список литературы

1. Пунга, В. В. Контроль ситуации по туберкулезу на территориях Российской Федерации, курируемых ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза», за 2014–2015 гг. / В. В. Пунга, М. А. Якимова, Т. В. Измайлова, Л. И. Русакова, В. В. Тестов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – Т. 94, № 9. – С. 11–17.
2. Севастьянова, Э. В. Оценка комплекса микробиологических и молекулярно-генетических методов исследований для диагностики туберкулеза / Э. В. Севастьянова, В. А. Пузанов, Т. Г. Смирнова, Е. Е. Ларионова, Л. Н. Черноусова // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 1. – С. 35–41.
3. Aggarwal, D. Pulmonary nocardiosis revisited a case series / D. Aggarwal, K. Garg, J. Chander, V. Saini, A. K. Janmeja // Lung India. – 2015. – Vol. 32, № 2. – P. 165–168.
4. Agterof, M. J. Nocardiosis : a case series and a mini review of clinical and microbiological features / M. J. Agterof, T. Van der Bruggen, M. Tersmette, E. J. Ter Borg, J. M. Van den Bosch, D. H. Biesma // Neth. J. Med. – 2007. – Vol. 65, № 6. – P. 199–202.
5. Alavi Darazam, I. Nocardiosis : risk factors, clinical characteristics and outcome / I. Alavi Darazam, M. Shamaei, M. Mobarhan, S. Ghasemi, P. Tabarsi, M. Motavasseli, D. Mansouri // Iran Red Crescent Med. J. – 2013. – Vol. 15, № 5. – P. 436–439.
6. Ambesh, P. Sternal osteomyelitis by *Gordonia bronchialis* in an immunocompetent patient after open heart surgery / P. Ambesh, A. Kapoor, D. H. Kazmi, M. Elsheshtawy, V. Shetty, Y. S. Lin, S. Kamholz // Ann. Card. Anaesth. – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 221–224.
7. Brown-Elliott, B. A. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy / B. A. Brown-Elliott, J. M. Brown, P. S. Conville, R. J. Wallace // Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 259–282.
8. Canterino, J. *Nocardia thailandica* Pulmonary Nocardiosis in a Post-Solid Organ Transplant Patient / J. Canterino, A. Paniz-Mondolfi, B. Brown-Elliott, W. Vientos, R. Vasireddy, R. Wallace, S. Campbell // J. Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53, № 11. – P. 3686–3690.
9. Chatterjee, M. Effects of different methods of decontamination for successful cultivation of *Mycobacterium tuberculosis* / M. Chatterjee, S. Bhattacharya, K. Karak // Indian J. Med. Res. – 2013. – Vol. 138, № 4. – P. 541–548.
10. Chen, C. H. *Tsukamurella tyrosinosolvens* bacteremia with coinfection of *Mycobacterium bovis* pneumonia : case report and literature review / C. H. Chen, C. T. Lee, T. C. Chang // Springer Plus. – 2016. – Vol. 5, № 1. – P. 2033.
11. Conville, P. S. The complexities of nocardia taxonomy and identification / P. S. Conville, B. A. Brown-Elliott, T. Smith, A. M. Zelazny // J. Clin. Microbiol. – 2017. – Vol. 56, № 1. – P. 1417–1419.
12. Gao, B. Phylogenetic framework and molecular signatures for the main clades of the phylum Actinobacteria. Microbiol / B. Gao, R. Gupta // Mol. Biol. Rev. – 2012. – Vol. 76. – P. 66–112.
13. Kandi, V. Human *Nocardia* Infections : A Review of Pulmonary Nocardiosis / V. Kandi // Cureus. – 2015. – Vol. 7, № 8. – P. e304.
14. Maraki, S. Primary lymphocutaneous nocardiosis in an immunocompetent patient / S. Maraki, S. Chochlidakis, E. Nioti, Y. Tselentis // Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. – 2004. – Vol. 3. – P. 24.
15. Marín, M. Identification of *Nocardia* species from clinical isolates using MALDI-Tof mass spectrometry / M. Marín, A. Ruiz, C. Iglesias, L. Quiroga, E. Cercenado, P. Martín-Rabadán, E. Bouza, B. Rodríguez-Sánchez // Clin. Microbiol. Infect. – 2018. – Vol. 24, № 12. – P. 1342.
16. Nishi, S. Emerging bacterial, fungal, and viral respiratory infections in transplantation / S. Nishi, G. Valentine, S. Duncan // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2010. – Vol. 24, № 3. – P. 541–555.
17. Simner, P. J. *Mycobacterium* and aerobic actinomycete culture : are two medium types and extended incubation times necessary? / P. J. Simner, K. A. Doerr, L. K. Steinmetz, N. L. Wengenack // J. Clin. Microbiol. – 2016. – Vol. 54, № 4. – P. 1089–1093.
18. Steinbrink, J. Manifestations and outcomes of nocardia infections : Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients / J. Steinbrink, J. Leavens, C. A. Kauffman, M. H. Miceli // Medicine. – 2018. – Vol. 97, № 40. – P. E12436.
19. Vazquez-Boland, J. *Rhodococcus equi* : the many facets of a pathogenic actinomycete / J. Vazquez-Boland // Vet. Microbiol. – 2013. – Vol. 167, № 1–2. – P. 9–33.

20. Werno, A. M. Recurrent breast abscess caused by *Gordoniabronchialis* in an immunocompetent patient / A. M. Werno, T. P. Anderson, S. T. Chambers, H. M. Laird, D. R. Murdoch // *J. Clin. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43, № 6. – P. 3009–3010.

21. Yu, M. C. Evaluation of the Rapid MGIT TBc Identification Test for Culture Confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strain Detection / M. C. Yu, H. Y. Chen, M. H. Wu, W. L. Huang, Y. M. Kuo, F. L. Yu, R. Jou // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, № 3. – P. 802–807.

References

1. Punga V. V., Yakimova M. A., Izmaylova T. V., Rusakova L. I., Testov V. V. Kontrol' situatsii po tuberkulezu na territoriyakh Rossiyskoy Federatsii, kuriruemykh FGBNU "Tsentral'nyy NII tuberkuleza", za 2014–2015 gg. [Tuberculosis control situation in territories of the Russian Federation supervised by Central tuberculosis research institute, 2014–2015]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases], 2016, vol. 94, no. 9, pp. 11–17. doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-9-11-17.

2. Sevast'yanova E. V., Puzanov V. A., Smirnova T. G., Larionova E. E., Chernousova L. N. Otsenka kompleksa mikrobiologicheskikh i molekulyarno-geneticheskikh metodov issledovaniy dlya diagnostiki tuberkuleza [Assessment of a set of microbiological and molecular genetic studies for the diagnosis of tuberculosis]. *Tuberkulez i bolezni legkikh* [Tuberculosis and lung diseases], 2015, no. 1, pp. 35–41. doi.org/10.21292/2075-1230-2015-0-1-35-41.

3. Aggarwal D., Garg K., Chander J., Saini V., Janmeja A. K. Pulmonary nocardiosis revisited: a case series. *Lung India*, 2015, vol. 32, no. 2, pp. 165–168. doi: 10.4103/0970-2113.152638.

4. Agterof M. J., Van der Bruggen T., Tersmette M., Ter Borg E. J., Van den Bosch J. M., Biesma D. H. Nocardiosis : a case series and a mini review of clinical and microbiological features. *Neth. J. Med.*, 2007, vol. 65, no. 6, pp. 199–202.

5. Alavi Darazam I., Shamaei M., Mobarhan M., Ghasemi S., Tabarsi P., Motavasseli M., Mansouri D. Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. *Iran Red Crescent Med. J.*, 2013, vol. 15, no. 5, pp. 436–439. doi: 10.5812/ircmj.2384.

6. Ambesh P., Kapoor A., Kazmi D. H., Elsheshtawy M., Shetty V., Lin Y. S., Kamholz S. Sternal osteomyelitis by *Gordonia Bronchialis* in an immunocompetent patient after open heart surgery. *Ann. Card. Anaesth.*, 2019, vol. 22, no. 2, pp. 221–224. doi: 10.4103/aca.ACA_125_18.

7. Brown-Elliott B. A., Brown J. M., Conville P. S., Wallace R. J. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2006, vol. 19, no. 2, pp. 259–282. doi: 10.1128/CMR.19.2.259-282.2006I.

8. Canterino J., Paniz-Mondolfi A., Brown-Elliott B., Vientos W., Vasireddy R., Wallace R., Campbell S. *Nocardia thailandica* Pulmonary Nocardiosis in a Post-Solid Organ Transplant Patient. *J. Clin. Microbiol.*, 2015, vol. 53, no. 11, pp. 3686–3690. doi: 10.1128/JCM.00959-15.

9. Chatterjee M., Bhattacharya S., Karak K., Dastidar S. G. Effects of different methods of decontamination for successful cultivation of *Mycobacterium tuberculosis*. *Indian J Med Res.*, 2013, vol. 138, no. 4, pp. 541–548.

10. Chen C. H., Lee C. T., Chang T. C. *Tsukamurella tyrosinosolvens* bacteremia with coinfection of *Mycobacterium bovis* pneumonia: case report and literature review. *Springer Plus*, 2016, vol. 5, no. 1, pp. 2033. doi:10.1186/s40064-016-3707-y.

11. Conville P. S., Brown-Elliott B. A., Smith T., Zelazny A. M. The complexities of nocardia taxonomy and identification. *J. Clin. Microbiol.*, 2017, vol. 56, no. 1, pp. 1417–1419. doi: 10.1128/JCM.01419-17

12. Gao B., Gupta R. Phylogenetic framework and molecular signatures for the main clades of the phylum Actinobacteria. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2012, vol. 76, pp. 66–112. doi: 10.1128/MMBR.05011-11.

13. Kandi V. Human *Nocardia* Infections: A Review of Pulmonary Nocardiosis. *Cureus*, 2015, vol. 7, no. 8, pp. e304. doi: 10.7759/cureus.304.

14. Maraki S., Chochlidakis S., Nioti E., Tselentis Y. Primary lymphocutaneous nocardiosis in an immunocompetent patient. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2004, vol. 3, pp. 24. doi: 10.1186/1476-0711-3-24.

15. Marín M., Ruiz A., Iglesias C., Quiroga L., Cercenado E., Martín-Rabadán P., Bouza E, Rodríguez-Sánchez B. Identification of *Nocardia* species from clinical isolates using MALDI-Tof mass spectrometry. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2018, vol. 24, no. 12, pp. 1342. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.014.

16. Nishi S., Valentine G., Duncan S. "Emerging bacterial, fungal, and viral respiratory infections in transplantation". *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 2010, vol. 24, no. 3, pp. 541–555.

17. Simmer P. J., Doerr K. A., Steinmetz L. K., Wengenack N. L. *Mycobacterium* and aerobic actinomycete culture: are two medium types and extended incubation times necessary? *J. Clin. Microbiol.*, 2016, vol. 54, no. 4, pp. 1089–1093. doi: 10.1128/JCM.02838-15.

18. Steinbrink J., Leavens J., Kauffman C. A., Miceli M. H. Manifestations and outcomes of nocardia infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine*, 2018, vol. 97, no. 40, pp. e12436. doi: 10.1097/ MD.00000000000012436.

19. Vazquez-Boland J. *Rhodococcus equi*: the many facets of a pathogenic actinomycete. *Vet. Microbiol.*, 2013, vol. 167, no. 1–2, pp. 9–33. doi:10.1016/j.vetmic.2013.06.016.

20. Werno A. M., Anderson T. P., Chambers S. T., Laird H. M., Murdoch D. R. Recurrent breast abscess caused by *Gordoniabronchialis* in an immunocompetent patient. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 6, pp. 3009–3010. doi: 10.1128/JCM.43.6.3009-3010.2005.

21. Yu M. C., Chen H. Y., Wu M. H., Huang W. L., Kuo Y. M., Yu F. L., Jou R. Evaluation of the Rapid MGIT TBc Identification Test for Culture Confirmation of *Mycobacterium tuberculosis* Complex Strain Detection. *J. Clin. Microbiol.*, 2011, vol. 49, no. 3, pp. 802–807. doi: 10.1128/JCM.02243-10.

14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки)

УДК [616.92/.93:578.833.28]:616.9-036.2

DOI 10.17021/2019.14.4.36.45

© Е.В. Мирекина Х.М. Галимзянов,
Л.П. Черенова, Н.Р. Бедлинская, 2019

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ И КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Мирекина Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Черенова Леля Павловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Бедлинская Надия Руслановна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Представлены результаты анализа эпидемиологических данных и комплексное исследование клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки в зависимости от тяжести заболевания на территории Астраханской области за период 2005–2019 гг. Приведенные сведения позволили детально изучить эпидемиологическую ситуацию и выявить особенности течения Крымской геморрагической лихорадки на территории Астраханской области на современном этапе.

Ключевые слова: *иксодовые клещи, Крымская геморрагическая лихорадка, петехиальная сыпь, геморрагический синдром, полостные кровотечения, вирус.*

ANALYSIS OF THE MODERN EPIDEMIOLOGICAL SITUATION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRIMEAN HEMORRHAGIC FEVER ON THE TERRITORY OF THE ASTRAKHAN REGION

Mirekina Elena V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

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

Cherenova Lelya P., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Bedlinskaya Nadiya R., Cand. Sci. (Med), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The results of epidemiological data and a comprehensive study of the clinical manifestations of the Crimean hemorrhagic fever depending on the severity of the disease in the Astrakhan region for the period 2005-2018 are presented. These data allowed us to analyze the epidemiological situation and identify the features of the current course of the Crimean hemorrhagic fever in the Astrakhan region at the present stage.

Key words: *ixodic mites, Crimean hemorrhagic fever, petechial rash, hemorrhagic syndrome, abdominal haemorrhage, virus.*

Введение. Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) приобрела особое значение в связи со сложной эпидемиологической ситуацией, сложившейся на территории Южного федерального округа (ЮФО) Российской Федерации (РФ), в том числе и в Астраханской области (АО) [3, 12, 13, 14]. В последние годы в АО обстановка по заболеваемости данным видом инфекции остается неустойчивой [1, 2, 11]. Изучение особенностей КГЛ приобрело актуальность в связи с ее инфекциозностью, разнообразием клинических форм, развитием полостных кровотечений и высоким риском развития летального исхода. Согласно классификации микроорганизмов, проявляющих свойства патогенности для человека, вирус КГЛ традиционно причисляют ко II группе опасности по вирулентности вируса [5, 6, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Цель: провести клинико-эпидемиологический анализ Крымской геморрагической лихорадки в Астраханской области на современном этапе.

Материалы и методы исследования. Для достижения поставленной цели на базе ОИКБ им. А.М. Ничоги с 2005 по 2019 гг. изучена клиника заболевания (тяжелого и среднетяжелого течения) у 120 пациентов, которым был поставлен диагноз «КГЛ с геморрагическим синдромом». Указанный диагноз поставили, опираясь на эпидемиологические и клинические показания, результаты лабораторных исследований крови, которые в 100 % случаев были подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, с установлением специфических противовирусных антител посредством метода иммуноферментного анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Эпидемические проявления КГЛ в субъектах Южного и Северо-Кавказского федеральных округов России (СКФО) ежегодно регистрируются с 1999 г. В настоящее время полупустынно-степной природный очаг КГЛ занимает обширную территорию 12 субъектов ЮФО и СКФО общей площадью 643 тыс. км², за исключением Республик Адыгея, Северная Осетия-Алания и Чеченской Республики [1, 2]. Динамика заболеваемости и летальности КГЛ представлена на рисунке 1.

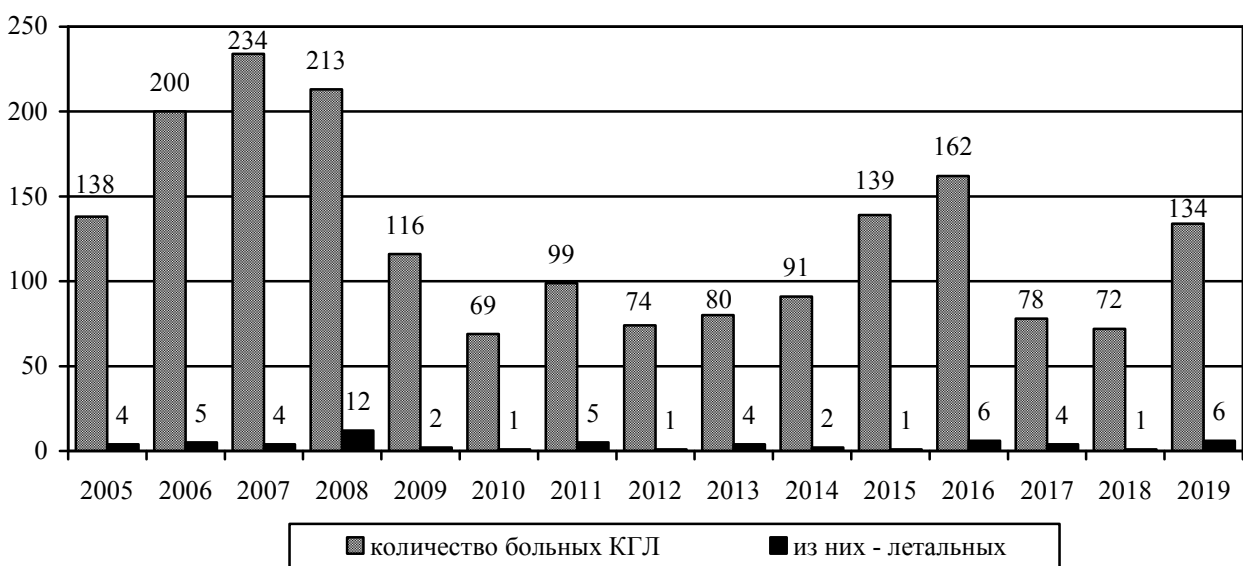


Рис. 1. Динамика заболеваемости и летальности КГЛ в РФ за 2005–2019 гг.

В 2017 г. в РФ отмечено снижение заболеваемости КГЛ по сравнению с 2016 г. на 51,9 % практически на всей территории юга России. В 2017 г. эпидемические проявления КГЛ зарегистрированы в 7 субъектах ЮФО и СКФО, где выявлено 79 случаев заболевания (4 – с летальным исходом). Заболевания регистрировали преимущественно в Ростовской области (37 случаев, 2 летальных), Ставропольском крае (19 случаев) и Республике Калмыкия (14 случаев, 1 летальный). Кроме того, в Волгоградской области выявлено 4 случая КГЛ, в Астраханской – 2 (1 летальный), в Республике Дагестан и Республике Крым – по 1 случаю [1, 2].

В 2018 г. эпидемиологические проявления КГЛ были зарегистрированы в 6 субъектах ЮФО и СКФО. Выявлено 72 случая заболевания, что на 7,7 % меньше, чем в 2017 г. Уровень летальности КГЛ в 2018 г. составил 1,4 %, зафиксирован 1 летальный исход (средний уровень летальности в 2008–2017 гг. – 3,8 %). Заболевание регистрировали в Ставропольском крае – 15 случаев, Ростовской области – 27 случаев и Республике Калмыкия – 14 случаев, 1 летальный исход. Кроме того, 9 случаев заболевания КГЛ выявлено в Волгоградской области, 6 – в АО, 1 – в Республике Дагестан.

В 2019 г. эпидемиологические проявления КГЛ были зарегистрированы в 6 субъектах ЮФО и СКФО. Выявлено увеличение числа больных КГЛ до 134 случаев, из них – 6 человек с неблагоприятным исходом. Заболевание регистрировалось в Ставропольском крае – 38 случаев (1 летальный), Ростовской области – 48 случаев (3 летальных), Республика Калмыкия – 16 случаев (1 летальный), Астраханской области – 12 случаев, Республике Дагестан – 13 случаев, Волгоградской области – 7 (1 летальный) [2].

В АО в 2005 г. начался подъем заболеваемости изучаемой инфекции, когда за сезон было зафиксировано 37 больных КГЛ. На рисунке 2 показана динамика заболеваемости и летальности больных КГЛ, когда за период за 2005–2019 гг. было зарегистрировано 133 больных, из которых – 5 случаев с летальным исходом. С 2012 по 2018 г. имеется тенденция к снижению регистрации КГЛ от 1 до 6 случаев с общей летальностью 5,9 %. В 2019 г. наблюдался подъем заболеваемости вдвое до 12 случаев заболевших по сравнению с 2018 г.

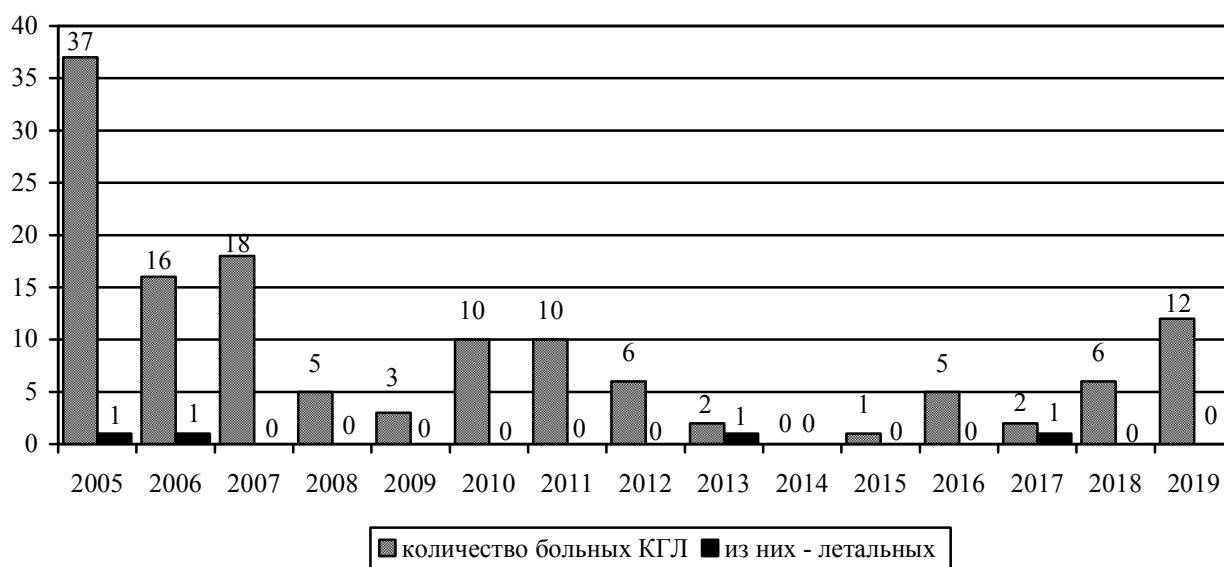


Рис. 2. Динамика заболеваемости и летальности больных КГЛ на территории АО за 2005–2018 гг.

В АО за период 2005–2019 гг. наибольшее число пораженных населенных пунктов выявлено в Приволжском районе (20 случаев) и городе Астрахани (22 случая), где было зарегистрировано наибольшее число больных. Среднее их количество отмечено на территории Харабалинского (16 случаев), Енотаевского (11 случая) и Камызякского районов (13 случаев), наименьшее распределение выявлено на территории Володарского (7 случаев), Лиманского (6 случаев), Наримановского (5 случаев), Ахтубинского (4 случая), Черноярского (4 случая) и Икрянинского (3 случая) районов.

В зависимости от выраженности лихорадки, комплекса симптомов интоксикации, степени поражения различных органов и систем выделяют среднетяжелое течение ($75,8 \pm 4,3$ %) и тяжелое течение ($24,2 \pm 4,4$ %) болезни. КГЛ, как правило, возникает в весенне-летний сезон, демонстрируя максимальный подъем в июне – до $41,2 \pm 8,2$ %, это объяснимо увеличением количества клещей как

переносчиков вируса. В сезонный период КГЛ меньше всего больных было зарегистрировано в июле и августе, распределение которых схематично представлено на рисунке 3.

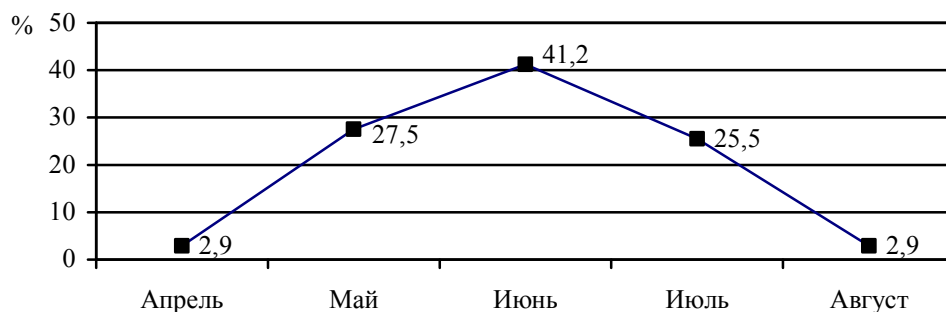


Рис. 3. Сезонное распределение больных КГЛ по территории АО в 2005–2019 гг.

Жители сельской местности составляли большинство заболевших пациентов ($81,8 \pm 6,4$ %), в то время как горожане представляли $18,2 \pm 6,4$ % от общего числа больных. Возраст пациентов варьировал от 15 до 79 лет. Трудоспособные лица составили базовую долю заболевших ($86,3 \pm 5,7$ %), их средний возраст – $44,3 \pm 0,2$ года. В $72,5 \pm 7,4$ % больные КГЛ представлены мужским и в $27,5 \pm 7,4$ % – женским полом.

В $34,5 \pm 7,8$ % случаев при обращении за медицинской помощью больные отмечали укус клеща. На кожных покровах в $44 \pm 4,9$ % случаев обнаруживался первичный аффект преимущественно на коже нижних конечностей ($44 \pm 4,9$ %) и туловища ($22 \pm 4,1$ %).

В процессе выяснения эпидемиологического анамнеза было установлено, что заболевшие контактировали с клещом в процессе их снятия с домашних животных ($32,8 \pm 4,3$ %) и с себя ($11,7 \pm 2,8$ %), а также при стряхивании клещей с поверхности кожи или одежды ($7,3 \pm 4,3$ %).

У всех больных отмечалось острое начало заболевания с появления озноба, который предшествовал повышению температуры, повышавшейся до максимальных цифр в первые двое суток болезни. Температура тела в $67,3 \pm 7,3$ % была преимущественно высокой и в $23,6 \pm 4,8$ % – чрезмерной.

Основной тип температурной кривой КГЛ – «ремиттирующая», свойственная $66,4 \pm 4,7$ % больных. «Двухволновая» температурная кривая была выявлена в $33,6 \pm 4,6$ % случаев, когда на 3–5 сутки появления ее второй волны возникали геморрагические элементы на коже.

Длительность лихорадочного периода составляла в среднем $6,7 \pm 1,3$ дней болезни. Основные клинические симптомы и частота их регистрации у наблюдаемых больных представлены на рисунке 4.

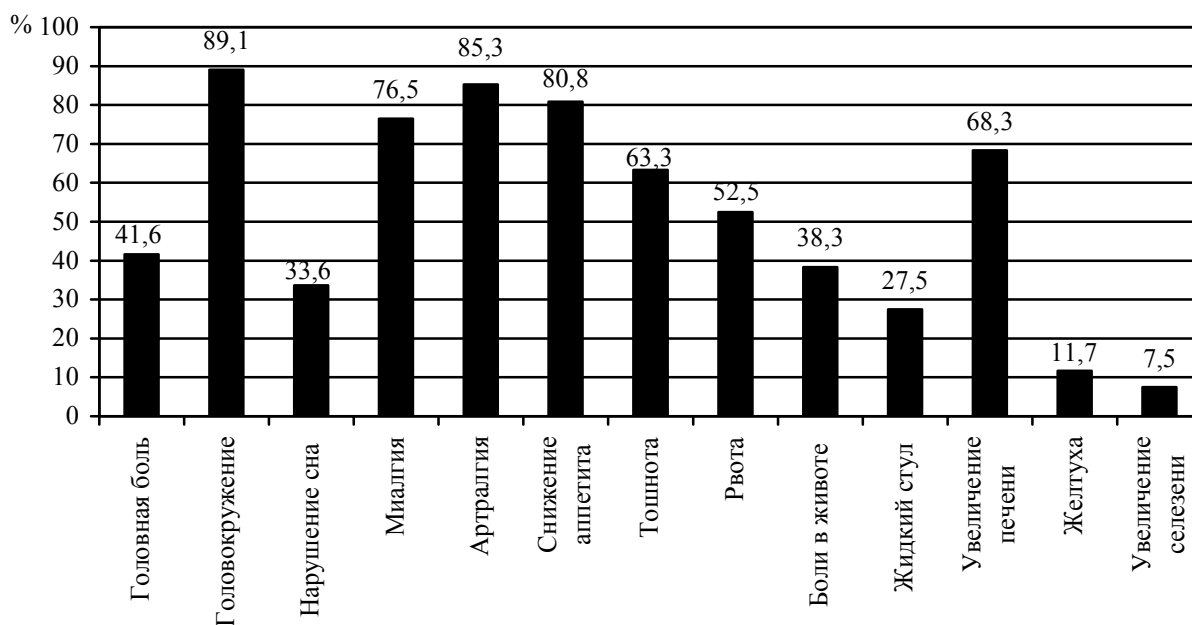


Рис. 4. Частота регистрации основных клинических симптомов у больных КГЛ

Явления интоксикации у больных КГЛ были выражены, часто наблюдались головокружение ($41,6 \pm 4,9$ %), головная боль ($89,1 \pm 1,7$ %) снижение аппетита ($80,9 \pm 3,9$ %) и нарушение сна ($33,6 \pm 3,2$ %).

Большинство больных в начальном периоде болезни отмечали миалгию ($76,5 \pm 4,2$ %) и артралгию ($85,3 \pm 3,5$ %). Больные КГЛ в $76,4 \pm 3,7$ % случаев отмечали мышечные боли преимущественно в нижних конечностях, и в половине случаев – в икроножных мышцах. Более чем в половине случаев отмечались боли в крупных ($60,8 \pm 4,1$ %) суставах.

При КГЛ интоксикация сочеталась с симптомами поражения органов желудочно-кишечного тракта в виде снижения аппетита ($80,8 \pm 3,9$ %), тошноты ($63,3 \pm 4,8$ %), рвоты ($52,5 \pm 4,9$ %), боли в животе ($38,3 \pm 4,8$ %) и жидкого стула ($27,5 \pm 4,4$ %). В большинстве случаев при КГЛ регистрировали гепатомегалию ($68,3 \pm 4,9$ %) в комбинации с умеренной желтухой слизистых оболочек и кожи ($11,7 \pm 4,7$ %). Как правило, печень выступала на $1,5$ – $2,5$ см из-под реберной дуги ($70,8 \pm 3,3$ %), реже на $3,0$ – $4,0$ см ($29,1 \pm 5,3$ %). Увеличенная селезенка встречалась у 9 больных с тяжелым течением КГЛ.

Среди клинических симптомов, обнаруженных при объективном осмотре у пациентов, привлекали внимание такие, как гиперемия лица, век, слизистых оболочек мягкого и твердого неба ($72,5 \pm 5,7$ %), склероконъюнктивит ($76,9 \pm 2,8$ %).

Одним из обсуждаемых в литературе вопросов отечественных и зарубежных исследователей следует признать развитие геморрагического синдрома (ГС) при КГЛ [19, 20, 21, 22, 23], связанного с возникновением нарушений в системе гемостаза в условиях компенсаторных механизмов организма [4, 7, 8, 9].

ГС у больных КГЛ определялся наличием бесполостных и полостных кровотечений. Частота регистрации бесполостных кровотечений со среднетяжелым течением заболевания представлена в виде геморрагической сыпи ($85,8 \pm 5,8$ %), кровоточивости десен ($58,3 \pm 8,1$ %), постинъекционных ($38,3 \pm 7,9$ %) и посттравматических ($9,2 \pm 4,7$ %) кровоподтеков, кровоизлияний в местах измерения артериального давления (АД) ($20,8 \pm 6,5$ %), представленных на рисунке 5.

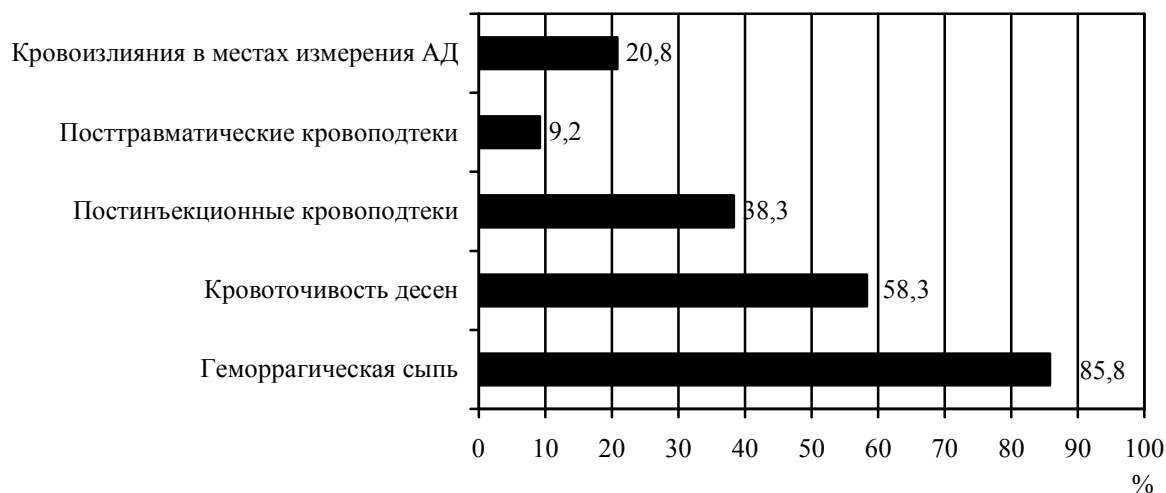


Рис. 5. Частота регистрации бесполостных кровотечений у больных КГЛ со среднетяжелым течением

Бесполостные кровотечения тяжелой формы болезни отличались преимущественной регистрацией кровоподтеков в местах инъекций и подключичного катетера ($92,6 \pm 5,0$ %) в виде обширных гематом (в диаметре – до 15 см).

На слизистой оболочке мягкого и твердого неба, на языке с появлением сыпи или за 1–2 дня до нее выявлялась экзантема ($40 \pm 3,4$ %). У ряда больных ($10,8 \pm 3,8$ %) были отмечены субсклеральные кровоизлияния. Кожные высыпания появлялись на 3–4 сутки болезни, в $85,7 \pm 5,8$ % случаев они представляли собой геморрагическую сыпь в виде единичных и множественных элементов. Экзантема имела округлую форму, без слияния, сочно-лилового, фиолетового или ярко-красного цвета с основной локализацией на боковых поверхностях туловища, конечностях, голених, бедрах, в меньшей степени – на ладонях, стопах и верхних конечностях. В $33,3 \pm 7,5$ % обнаруживалась розеолезно-папулезная сыпь и в $16 \pm 5,2$ % случаев экзантема розеолезно-папулезного характера с геморрагическим компонентом. Элементы сыпи сохранялись 5–10 дней (в среднем $8,7 \pm 0,12$ дней).

У среднетяжелых пациентов в качестве проявлений полостных кровотечений отмечали кратковременное носовое кровотечение. Кроме того, выявлялись эпизодические кровотечения из отделов желудочно-кишечного тракта, которые проявлялись как рвота в виде «кофейной гущи», как кал темного цвета, с учетом лабораторного подтверждения наличия скрытой крови. Микрогематурия во всех случаях подтверждалась результатами микроскопического обнаружения единичных эритроцитов в поле зрения в анализе мочи.

У всех больных ($92,6 \pm 4,3$ %) тяжелой формой КГЛ возникали более выраженные полостные кровотечения в виде носовых ($31 \pm 7,1$ %), желудочно-кишечных кровотечений ($37,9 \pm 7,2$ %), гематурии ($37,9 \pm 7,4$ %). Интенсивность маточных кровотечений у женщин была различной: от скудных, необильных до профузных с потерей крови до 1,5–2,0 литров. Сравнительный анализ частоты регистрации полостных кровотечений в зависимости от тяжести заболевания представлен на рисунке 6.

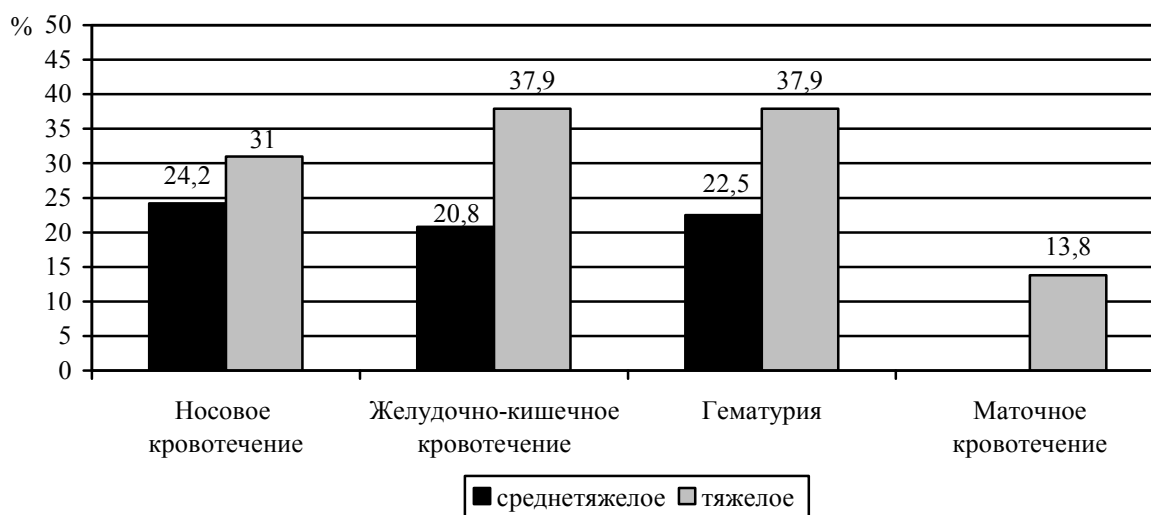


Рис. 6. Сравнительный анализ частоты регистрации полостных кровотечений у больных КГЛ среднетяжелого и тяжелого течения

Поражение органов дыхания у больных КГЛ являлось нечастым проявлением болезни. Выявлялись умеренные катаральные явления: сухой кашель ($24,2 \pm 4,3$ %), боли в горле ($2,5 \pm 3,4$ %), насморк ($10,8 \pm 2,7$ %). У $20,1 \pm 3,9$ % больных КГЛ в легких выслушивалось жесткое дыхание и у $16,7 \pm 2,7$ % немногочисленные сухие рассеянные хрипы. У 2 пациентов аускультативно определялось ослабленное дыхание в нижних долях легких с рентгенологическим подтверждением пневмонии, которая расценивалась как осложнение заболевания. Пневмония разрешалась в среднем на $12,4 \pm 0,5$ день лечения в стационаре.

Нарушения сердечно-сосудистой системы выявляли у большинства обследуемых больных КГЛ, они зависели, как правило, от тяжести течения болезни. У больных КГЛ определялись приглушенность ($68,3 \pm 3,8$ %) или глухость ($15,8 \pm 4,5$ %) сердечных тонов, гипотония ($18,3 \pm 2,8$ %), относительная ($40,8 \pm 4,3$ %) и абсолютная ($10,8 \pm 3,2$ %) брадикардия. В редких случаях ($5,8 \pm 0,8$ %) выявлялся миокардит средней степени тяжести, который подтверждался при электрокардиографическом исследовании.

Клиническая симптоматика поражения почек сводилась к появлению болей в поясничной области у $15,8 \pm 3,8$ % больных КГЛ. Симптом Пастернацкого был сомнительный или слабopоложительный в $18,3 \pm 6,1$ % случаев. Относительная олигурия наблюдалась у $19,2 \pm 5,3$ % больных и лишь у $6,7 \pm 1,5$ % больных в терминальной стадии развилась анурия.

Изменения со стороны центральной нервной системы у среднетяжелых больных проявлялись преобладанием невыраженных общемозговых симптомов. Почти все больные жаловались на головную боль, которая в $32,5 \pm 4,4$ % случаев была интенсивной и носила диффузный характер. Кроме того, отмечались повторная рвота, головокружение, бессонница и в ряде случаев – сонливость. Больные были вялые, адинамичные и в редких случаях – беспокойные и раздражительные. Токсическая энцефалопатия выявлена только у тяжелых больных, признаками которой являлись неадекватность поведения в форме речевого и двигательного возбуждения, дезориентация во времени и пространстве, бред, галлюцинации, кратковременная потеря сознания. У 10,8 % больных определялись

менингеальные симптомы в виде напряжения мышц затылка, положительных симптомов Кернига и верхнего Брудзинского. Лабораторный анализ ликвора показал отсутствие воспалительных изменений.

Выводы. Резюмируя полученные результаты исследований, можно констатировать, что к настоящему времени:

1. В Российской Федерации в 2019 г. эпидемиологические проявления Крымской геморрагической лихорадки были зарегистрированы в 6 субъектах Южного федерального округа и Северо-Кавказского федерального округа: выявлено 134 случая заболевания Крымской геморрагической лихорадкой, в том числе 6 летальных, что на 86,1 % больше по сравнению с 2018 г. (72 случая, 1 летальный).

2. Наибольшее число заболевших Крымской геморрагической лихорадкой отмечено в Ростовской области – 48 случаев (3 летальные), Ставропольском крае – 38 случаев (1 летальный). Кроме того, зарегистрировано 16 случаев заболевания в Республике Калмыкия с 1 летальным исходом, 12 – в Астраханской области, 13 – в Республике Дагестан, 7 – в Волгоградской области (1 летальный).

3. В Астраханской области в 2019 г. эпидемиологическая ситуация по заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой остается напряженной, так как количество заболевших повысилось на 50 % (6 случаев в 2018 г.).

4. Эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки:

- весенне-летний сезон заболевания;
- преимущественная регистрация – май-июнь ($68,7 \pm 4,9$ %);
- факт укуса клещом ($34,5 \pm 1,2$ %);
- контакт с клещом ($51,8 \pm 3,8$ %);

5. Основные клинические симптомы Крымской геморрагической лихорадки:

- обнаружение первичного аффекта на месте укуса клеща ($44,0 \pm 4,9$ %);
- высокая ($67,3 \pm 7,3$ %) и чрезмерная ($23,6 \pm 4,8$ %) лихорадка;
- выраженный синдром интоксикации ($77,5 \pm 6,8$ %);
- склероконъюнктивит ($76,9 \pm 2,8$);
- наличие «двухволновой» температурной кривой ($33,6 \pm 4,6$ %);
- боли в суставах ($84,5 \pm 3,5$ %);
- боли в мышцах ($76,5 \pm 4,2$ %);
- увеличение печени ($68,3 \pm 4,9$ %);
- наличие желтухи кожи и слизистых оболочек ($11,7 \pm 4,7$ %);
- увеличение селезенки ($7,5 \pm 5,9$ %).

6. ГС проявлялся бесполостными и полостными кровотечениями, его выраженность определяла тяжесть и исход заболевания Крымской геморрагической лихорадки.

7. Бесполостные кровотечения были представлены геморрагической сыпью ($85,7 \pm 5,8$ %); кровоточивостью десен ($58,3 \pm 8,1$ %), постинъекционными кровоподтеками ($38,3 \pm 7,9$ %).

8. Полостные кровотечения проявлялись носовым ($24,2 \pm 3,1$ %) и желудочно-кишечным ($20,8 \pm 6,2$ %) кровотечением, гематурией ($22,5 \pm 6,8$ %).

9. Бесполостные и полостные кровотечения при тяжелом течении Крымской геморрагической лихорадки характеризовались более высоким процентом частоты их регистрации и степенью выраженности.

Список литературы

1. Волынкина, А. С. Анализ заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой в Российской Федерации в 2017 г. и прогноз на 2018 г. / А. С. Волынкина, Е. С. Котенев, Я. В. Лисицкая, О. В. Малецкая, Н. Д. Пакскина, Л. И. Шапошникова, Е. В. Яцменко, А. Н. Куличенко // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. – № 1. – С. 12–15.

2. Волынкина, А. С. Эпидемиологическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. / А. С. Волынкина, Е. С. Котенев, Я. В. Лисицкая, О. В. Малецкая, Л. И. Шапошникова, А. Н. Куличенко // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. – № 1. – С. 24–28.

3. Галимзянов, Х. М. Атлас переносчиков природно-очаговых трансмиссивных инфекций / Х. М. Галимзянов, С. В. Углева, В. В. Василькова, И. О. Лунина. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2015. – 101 с.

4. Лазарева, Е. Н. Перекисное окисление липидов тромбоцитов при Крымской геморрагической лихорадке / Е. Н. Лазарева, В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, А. В. Буркин, М. А. Бабаева, А. В. Красков // *Инфекционные болезни*. – 2011. – Т. 9. – С. 205.
5. Малеев, В. В. Крымская геморрагическая лихорадка : монография / В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, А. М. Бутенко, И. В. Черенов. – М. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2003. – 120 с.
6. Малеев, В. В. Современные аспекты клиники, диагностики, лечения и профилактики Крымской геморрагической лихорадки / В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Д. Р. Ахмедов // *Геморрагические лихорадки. Актуальные вопросы в клинике : мат-лы IX Республиканской научно-практической конференции (г. Махачкала 19–20 октября, 2004 г.)* / под ред. Д. Р. Ахмедова. – Махачкала, 2004. – С. 7–10.
7. Мирекина, Е. В. Агрегационная активность тромбоцитов в зависимости от клинических проявлений геморрагического синдрома при Крымской геморрагической лихорадке / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, М. А. Бабаева // *Журнал инфектологии*. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 89.
8. Мирекина, Е. В. Клинико-эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки в зависимости от наличия геморрагического синдрома / Е. В. Мирекина // *Пест-Менеджмент*. – 2016. – № 4 (100). – С. 12–17.
9. Мирекина, Е. В. Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в развитии гемокоагуляционных нарушений при некоторых инфекционных заболеваниях / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Н. Р. Бедлинская // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 15–22.
10. Мирекина, Е. В. Состояние дыхательной системы у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, А. С. Аракельян, Н. Р. Бедлинская, Р. Т. Саидов, С. Э. Сирадеган // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2013. – № 3. – С. 143.
11. Мирекина, Е. В. Сравнительная клиническая характеристика больных Крымской геморрагической лихорадкой со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в Астраханской области / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Н. Р. Бедлинская // *Пест-менеджмент*. – 2016. – № 3 (99). – С. 19–23.
12. Постановление от 01.04.2005 г. № 12 «Об эпидемиологической обстановке по заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой в Южном федеральном округе и мерах по ее профилактике». – Режим доступа : <http://27.gospotrebnadzor.ru/content/312/13301/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 08.06.2018.
13. Санникова, И. В. Геморрагический синдром в клинике инфекционных болезней : диагностика и лечение / И. В. Санникова, П. Н. Попов, Ю. И. Ключников. – Ставрополь, 2001. – 47 с.
14. Санникова, И. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае / И. В. Санникова, Ю. И. Ключников, П. Н. Попов, Г. В. Сысолятина, Ю. М. Евченко, К. В. Шенетц, В. А. Попов, Л. Н. Марчукова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. – 2001. – № 6 (Приложение). – С. 89–92.
15. Санникова, И. В. Конго-Крымская геморрагическая лихорадка : клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И. В. Санникова. – М., 2009. – 45 с.
16. Черенов, И. В. Современные аспекты клинических проявлений Крымской геморрагической лихорадки / И. В. Черенов, В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Ю. В. Оганесян, Л. П. Черенова // *Инфекционные болезни*. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 86–90.
17. Черенова, Л. П. Дифференциальная диагностика геморрагической лихорадки Крым-Конго на современном этапе / Л. П. Черенова, Х. М. Галимзянов, В. В. Василькова, И. В. Черенов // *Казанский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 95, № 5. – С. 748–751.
18. Ющук, Н. Д. Лекции по инфекционным болезням : в 2 т. / Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – Т. 1. – 656 с.
19. Bakir, M. Crimen-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia : a multicentrestude of clinical features and outcome measures / M. Bakir, M. Ugurlu, B. Dokuzoguz // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 54. – P. 385–389.
20. Drosten, C. P. Crimean Congo hemorrhagic fever in Kosovo / C. P. Drosten, D. A. Minnak, P. A. Emmerich // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1122–1123.
21. Ergonul, O. Clinical and pathological features of Crimean-Congo hemorrhagic fever / O. Ergonul, C. A. Whitehouse // *Crimean-Congo haemorrhagic fever. Global Perspective*. – Dordrecht : Springer, 2007. – P. 207–220.
22. Ergonul, O. The characteristics of Crimen-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy / O. Ergonul, A. Celikbas, B. Dokuzoguz // *Clin. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 39. – P. 284–287.
23. Ergonul, O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever / O. Ergonul // *Antiviral. Res.* – 2008. – Vol. 78, № 1. – P. 125–130.

References

1. Volynkina A. S., Kotenev E. S., Lisitskaya Ya. V., Maletskaya O. V., Paksina N. D., Shaposhnikova L. I., Yatsmenko E. V., Kulichenko A. N. Analiz zabolevaemosti Krymskoy gemorragicheskoy likhoradkoy v Rossiyskoy Federatsii v 2017 g. i prognoz na 2018 g. [Analysis of the incidence of Crimean hemorrhagic fever in the Russian Federation in 2017 and the forecast for 2018]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* [Problems of Particularly Dangerous Infections], 2018, vol. 1, pp. 12–15.
2. Volynkina A. S., Kotenev E. S., Lisitskaya Ya. V., Maletskaya O. V., Shaposhnikova L. I., Kulichenko A. N. Epidemiologicheskaya situatsiya po Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke v Rossiyskoy Federatsii v 2016 g., prognoz na 2017 g. [Epidemiological situation on Crimean hemorrhagic fever in the Russian Federation in 2016, and prognosis for 2017]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy* [Problems of Particularly Dangerous Infections], 2017, vol. 1, pp. 24–28.
3. Galimzyanov Kh. M., Ugleva S. V., Vasil'kova V. V., Lunina I. O. Atlas perenoschikov prirodno-ochagovykh transmissivnykh infektsiy [Atlas of carriers of natural-focal vector-borne infections]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2015, 101 p.
4. Lazareva E. N., Maleev V. V., Galimzyanov Kh. M., Mirekina E. V., Burkin A. V., Babaeva M. A., Kraskov A. V. Perekisnoe okislenie lipidov trombotsitov pri Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke [Platelet lipid peroxidation in the Crimean hemorrhagic fever] *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2011, vol. 9, p. 205.
5. Maleev V. V., Galimzyanov Kh. M., Butenko A. M., Cherenov I. V. Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka: monografiya [Crimean hemorrhagic fever: monograph]. Moscow-Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2003. 120 p.
6. Maleev V. V., Galimzyanov Kh. M., Akhmedov D. R. Sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki Krymskoy gemorragicheskoy likhoradki [Modern aspects of the clinic, diagnosis, treatment and prevention of the Crimean hemorrhagic fever]. *Materialy IX Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii "Gemorragicheskie likhoradki. Aktual'nye voprosy v klinike"* [Materials of IX Republican scientific-practical conference "Hemorrhagic fever. Current issues in the clinic". October 19–20, 2004]. Makhachkala, 2004. pp. 7–10.
7. Mirekina E. V., Galimzyanov Kh. M., Lazareva E. N., Khok M. M., Babaeva M. A. Agregatsionnaya aktivnost' trombotsitov v zavisimosti ot klinicheskikh proyavleniy gemorragicheskogo sindroma pri Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke [Platelet aggregation activity depending on the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in the Crimean hemorrhagic fever]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology], 2010, vol. 2, no. 4. pp. 89.
8. Mirekina E. V. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti Krymskoy gemorragicheskoy likhoradki v zavisimosti ot nalichiya gemorragicheskogo sindroma [Clinical and epidemiological features of the Crimean hemorrhagic fever depending on the presence of hemorrhagic syndrome]. *Pest-Menedzhment* [Pest Management], 2016, no. 4 (100), pp. 12–17.
9. Mirekina E. V., Galimzyanov Kh. M., Bedlinskaya N. R. Rol' disbalansa oksidantno-antioksidantnoi sistemy v razvitiy gemokoagulyatsionnykh narusheniy pri nekotorykh infektsionnykh zabolevaniyakh [Role of the imbalance of oxidative and antioxidative system in development of hemocoagulative disturbances at some infectious diseases]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 2, pp. 15–22.
10. Mirekina E. V., Lazareva E. N., Khok M. M., Arakel'yan A. S., Bedlinskaya N. R., Saidov R. T., Siradegyan S. E. Sostoyanie dykhatel'noy sistemy u bol'nykh Kongo-Krymskoy gemorragicheskoy likhoradkoy (KGL) [The condition of the respiratory system in patients with Congo-Crimean hemorrhagic fever (CGL)] *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education], 2013, no. 3, p. 143.
11. Mirekina E. V., Galimzyanov Kh. M., Bedlinskaya N. R. Sravnitel'naya klinicheskaya kharakteristika bol'nykh Krymskoy gemorragicheskoy likhoradkoy so srednetyazhelym i tyazhelym techeniem zabolevaniya v Astrakhanskoj oblasti [Comparative clinical characteristics of patients with Crimean hemorrhagic fever with moderate and severe course of the disease in the Astrakhan region] *Pest-Menedzhment* [Pest Management], 2016, no. 3 (99), pp. 19–23.
12. Postanovlenie ot 01.04.2005 g. № 12 "Ob epidemiologicheskoy obstanovke po zabolevaemosti Krymskoy gemorragicheskoy likhoradkoy v Yuzhnom federal'nom okruge i merakh po ee profilaktike»" [Decision No. 12 of April 1, 2005 "On the epidemiological situation regarding the incidence of Crimean hemorrhagic fever in the Southern Federal District and measures for its prevention"]. Available at: <http://27.rosspotrebnadzor.ru/content/312/13301/> (accessed 08 June 2018).
13. Sannikova I. V., Popov P. N., Klyushnikov Yu. I. Gemorragicheskiy sindrom v klinike infektsionnykh bolezney : diagnostika i lechenie [Hemorrhagic syndrome in the clinic of infectious diseases: diagnosis and treatment]. Stavropol, 2001. 47 p.
14. Sannikova I. V., Klyushnikov Yu. I., Popov P. N., Sysolyatina G. V., Evchenko Yu. M., Shenetts K. V., Popov V. A., Marchukova L. N. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika Krymskoy gemorragicheskoy likhoradki v Stavropol'skom krae [Clinical and epidemiological characteristics of the Crimean hemorrhagic fever in the Stavropol Territory]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii*. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunology], 2001, no. 6 (suppl.). pp. 89–92.

15. Sannikova, I. V. Kongo-Krymskaya gemorragicheskaya likhoradka: kliniko-patogeneticheskie aspekty i optimizatsiya lecheniya. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Congo-Crimean hemorrhagic fever: clinical and pathogenetic aspects and treatment optimization. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 45 p.
16. Cherenov I. V., Maleev V. V., Galimzyanov Kh. M., Oganessian Yu. V., Cherenova L. P. Sovremennye aspekty klinicheskikh proyavleniy Krymskoy gemorragicheskoy likhoradki [Modern aspects of clinical manifestations of Crimean hemorrhagic fever]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2005, vol. 3, no. 2, pp. 86–90.
17. Cherenova L. P., Galimzyanov Kh. M., Vasil'kova V. V., Cherenov I. V. Differentsial'naya diagnostika gemorragicheskoy likhoradki Krym-Kongo na sovremennom etape [Differential diagnostics of Crimea-Congo hemorrhagic fever at the present stage]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal], 2014, vol. 95, no. 5, pp. 748–751.
18. Yushchuk N. D., Vengerov Yu. Ya. Lektsii po infektsionnym bolezniam: v 2 t. [Lectures on infectious diseases: 2 tons]. Moscow, GEOTAR-Media, 2016, vol. 1, 656 p.
19. Bakir M., Ugurlu M., Dokuzoguz B. Crimen-Congo hemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentrestude of clinical features and outcome measures. J. Med. Microbiol, 2005, vol. 54, pp. 385–389.
20. Drosten C. P., Minnak D. A., Emmerich P. A. Crimean Congohemorrhagicfeverin Kosovo. J. Clin. Microbiol, 2002, vol. 40, pp. 1122–1123.
21. Ergonul O., Whitehouse C. A. Clinical and pathological features of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Crimean-Congo haemorrhagic fever. Global Perspective. Dordrecht, Springer, 2007, pp. 207–220.
22. Ergonul O., Celikbas A., Dokuzoguz B. The characteristics of Crimen-Congo hemorrhagic fever in a recent outbreak in Turkey and the impact of oral ribavirin therapy. Clin. Infect. Dis, 2004, vol. 39, pp. 284–287.
23. Ergonul O. Treatment of Crimean-Congo hemorrhagic fever. Antiviral. Res., 2008, vol. 78, no. 1, pp. 125–130.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 579.887:599.82

DOI 10.17021/2019.14.4.45.52

© И.В. Раковская, И.М. Аршба, О.И. Бархатова,
Г.А. Левина, Л.Г. Горина, Н.А. Гамова, С.А. Гончарова, 2019

ВЫЯВЛЕНИЕ НЕОБЫЧНЫХ КЛЕТОК МИКОПЛАЗМ, ПЕРСИСТИРУЮЩИХ У ОБЕЗЬЯН

Раковская Ирина Валентиновна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (499) 190-43-68, e-mail: rakovskaya35@mail.ru.

Аршба Илона Мурмановна, кандидат биологических наук, и. о. заведующей лабораторией инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

Бархатова Ольга Ивановна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18., тел.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Левина Галина Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Горина Луиза Георгиевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (499) 190-43-68, e-mail: lugor@bk.ru.

Гамова Наталья Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Гончарова Светлана Александровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории микоплазм и L-форм бактерий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи», Минздрава России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18, тел.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Многолетнее сотрудничество ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» по исследованию спонтанной микоплазменной инфекции у разных видов обезьян Адлерского питомника показало широкую распространенность носительства микоплазм и уреоплазм. Выделенные из организма обезьян микоплазмы, образующие мини-колонии, аналогичны тем, которые выделяли от пациентов с различными хроническими патологическими процессами. Клетки мини-колоний устойчивы к различным неблагоприятным факторам, вызывающим гибель клеток классических колоний. Клетки мини-колоний резистентны к антибиотикам, обладающим принципиально различными механизмами действия.

Ключевые слова: микоплазмы, уреоплазмы, обезьяны, мини-колонии, антибиотики.

THE DETECTION OF UNUSUAL MYCOPLASMA CELLS PERSISTENT IN MONKEYS

Rakovskaya Irina V., Dr. Sci. (Biol), Leading Researcher, Head of Laboratory, Honorary Academician N.F. Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-43-68, e-mail: rakovskaya35@mail.ru.

Arshba Ilona M., Cand. Sci. (Biol.), Head of Department, Leading Researcher, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354376, Russia, tel.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

Barkhatova Olga I., Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Honorary Academician N.F. Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Levina Galina A., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Honorary Academician N.F. Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Gorina Luiza G., Dr. Sci. (Biol), Leading Researcher, Honorary Academician N.F. Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-43-68, e-mail: lugor@bk.ru.

Gamova Nata'lya A., Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Honorary Academician N.F. Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Goncharova Svetlana A., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Honorary Academician N.F. Gamalei National Research Center for Epidemiology and Microbiology, 18 Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (8499) 190-43-68, e-mail: info@gamaleya.org.

Long-term cooperation FSBI “Gamaleya Federal Scientific Research Center of Epidemiology and Microbiology”, Russia and Research Institute of Medical Primatology, Russia on the research of spontaneous Mycoplasma infection in different monkey species of the Adler colony showed a wide prevalence of Mycoplasma and Ureaplasma carriers. Mycoplasma isolated from the apes and forming mini-colonies are similar to those isolated from patients with various chronic pathological processes. The cells of mini-colonies are resistant to various unfavourable factors causing the death of cells of classical colonies. The cells of mini-colonies are resistant to antibiotics, which have fundamentally different mechanisms of action.

Key words: mycoplasma, ureaplasma, monkeys, mini-colonies, antibiotics.

Введение. Микоплазмы – представители класса *Mollicutes* являются мельчайшими бесстеночными, свободноживущими, полиморфными прокариотами. Человек может являться естественным хозяином многих видов микоплазм, они обитают на мукозной поверхности респираторного и урогенитального тракта. Споры о роли микоплазм в инфекционной патологии человека продолжительны, а мнения часто противоречивы, что объясняется широким распространением микоплазм среди здоровых людей и отсутствием характерных клинических симптомов, свойственных только микоплазменным инфекциям. Тем не менее убедительно доказано, что некоторые виды микоплазм являются

возбудителями заболеваний человека. *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) вызывает воспалительные процессы, связанные с хроническим и острым негонококковым уретритом (НГУ) и сопровождается выраженными клиническими проявлениями. *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) причастна к развитию воспалительных заболеваний НГУ. Описаны пороки развития плода при утробном инфицировании этой микоплазмой. *M. hominis* с высокой частотой обнаруживается во влагалище при бактериальном вагинозе. Наибольшая инфицированность *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) и *Ureaplasma parvum* (*U. parvum*) отмечалась при уретральном синдроме у новорожденных детей с низкой массой тела и с патологией респираторного тракта. Микоплазмы способны колонизировать клетки эпителиальных тканей макроорганизма, адсорбироваться на эритроцитах человека и животных, макрофагах, различных клетках крови. Клетки микоплазм имеют сниженные потенции к росту и размножению *in vitro*, но способны вызывать генерализованную инфекцию с длительной персистенцией в тканях и сыворотке крови [4, 5, 7, 8, 14, 18, 19].

У микоплазм отмечена длительная персистенция в инфицированных органах и тканях макроорганизма, а их антигены обнаруживают в крови и органах на протяжении месяца после клинического выздоровления, то есть для микоплазменных инфекций характерна длительная антигенемия [10, 11, 15].

Микоплазмы при росте на агаре через 24–96 часов после посева образуют колонии, напоминающие яичницу-глазунью с плотным, растущим в агар центром и нежной поверхностной ажурной периферией. Колонии микоплазм варьировали от 50 до 500 мкм. Они состоят из шаровидных тел различной оптической плотности, зернистой массы и структур, свободно лежащих или заполняющих сферические тела; нитевидных и ветвистых структур, составленных из отдельных гранул и мелких палочковидных элементов [8].

За время многолетнего сотрудничества ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России и ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии» на инфицированность микоплазмами были обследованы обезьяны различных видов, самцы и самки, здоровые и больные, длительно живущие в Адлерском питомнике и недавно привезенные из мест естественного обитания.

Представление об инфицировании обезьян микоплазмами необходимо иметь в связи с тем, что эти бактерии оказывают существенное влияние на результаты вирусологических, бактериологических, биохимических, иммунологических и других исследований, проводимых с использованием приматов [1, 2, 3, 6, 12, 13, 16, 17].

Ранее из проб сыворотки крови пациентов с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, мочекаменной болезнью, хроническим бронхитом и бронхиальной астмой были выделены культуральным методом колонии микоплазм не описанного ранее морфотипа, названные «мини-колониями» (МК), в отличие от классических колоний (КК), морфотип которых хорошо известен бактериологам [4, 7, 8, 9].

Аналогичные культуры были выделены также из синовиальной жидкости при ревматоидном артрите у детей и взрослых, из образцов криоконсервированной спермы быков-производителей и из различных клеточных культур. В большинстве случаев выделенные культуры были типированы в полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью видовой тест-системы как *M. hominis*, в единичных случаях – как *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) и *Mycoplasma fermentans* (*M. fermentans*). Некоторые штаммы типировать до вида не удалось, они отнесены к *Mycoplasma spp.* [10].

Клетки, образующие МК, существенно отличались от клеток КК микоплазм по своим морфологическим и физиологическим свойствам. В настоящем сообщении приведены сведения о выделении из организма обезьян микоплазм, образующих МК, аналогичные тем, которые выделяли от пациентов с различными хроническими патологическими процессами.

Цель настоящего исследования заключалась в выяснении возможности персистенции в организме обезьян клеток микоплазм, формирующих колонии необычного морфотипа, аналогичные тем, которые были выделены ранее из клинического материала от людей при различных патологических процессах.

Материалы и методы исследования. Исследованы 53 обезьяны обоего пола и разных видов: из рода макак обследовано 28 обезьян, что составило: макаки резус (*Macaca mulatta*) – 13 особей, макаки яванские (*Macaca fascicularis*) – 15 особей. Зеленых мартышек (*Chlorocebus aethiops*) обследовано 25 особей.

Определение инфицированности исследуемого клинического материала микоплазмами проводили с помощью ПЦР. Экстракцию ДНК из клинического материала проводили с использованием комплекта реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Выявление ДНК микоплазм осуществляли с помощью тест-систем (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия):

универсальной для *Mycoplasma spp.* тест-системы «Мик-Ком», тест-систем «АмплиСенс *M. hominis*», «АмплиСенс *M. genitalium*» и «АмплиСенс *M. pneumoniae*» для обнаружения ДНК конкретных видов микоплазм, а также тест-системы «АмплиСенс *Ureaplasma spp.*» для ДНК *U. urealyticum* и *U. parvum*. Реакцию проводили согласно прилагаемым к тест-системам методическим инструкциям с использованием амплификатора модели «Терцик» («ДНК-Технология», Россия). Методом ПЦР исследованы соскобы из урогенитального тракта у 53 обезьян.

Для культивирования микоплазм использовали коммерческие питательные среды «PPLOBroth» и «PPLOAgar» («Difco», США) с добавлением 20 % сыворотки крови лошади и 1 % L-аргинина (для *M. hominis*) и мочевины 0,05% (для *U. urealyticum* и *U. parvum*), пенициллина (100 ед/мл), индикатора роста фенолового красного (0,005 %).

Эпителиальные соскобы из урогенитального тракта всех 53 особей были исследованы также культуральным методом. Пробы сыворотки крови удалось получить только от 20 животных.

Чувствительность к антибиотикам клеток КК и МК определяли методом бумажных импрегнированных антибиотиками дисков (ООО «НИЦФ», Россия) на чашках с 1.3 агаровой средой по прописи, указанной выше. Учет производили на 4 сутки (КК) и 10–12 сутки (МК).

Результаты исследования и их обсуждение. Данные о частоте инфицирования обезьян микоплазмами в зависимости от вида, пола и длительности проживания в питомнике опубликованы ранее [2, 3]. Укажем только, что из 53 исследованных соскобов в 19 (36 %) была обнаружена ДНК микоплазм. Из 20 проб сыворотки крови ДНК микоплазм была выявлена в 3 образцах.

При исследовании культуральным методом всех ДНК-положительных соскобов и проб сыворотки крови из 15 соскобов и одного образца сыворотки крови были выделены культуры КК, типированные как *M. hominis*. 4 штамма из соскобов и 2 из сыворотки крови типировать до вида с помощью имеющихся в распоряжении тест-систем не удалось. Они были типированы как представители рода *Mycoplasma* и обозначены как *Mycoplasma spp.*

Из эпителиальных соскобов 16 обезьян были выделены культуры уреаплазм, типировать их до вида с тест-системами к микоплазмам человека (*U. urealyticum* и *U. parvum*) не удалось. Видимо, это были собственные виды микоплазм обезьян.

В 5 случаях из соскобов были выделены необычные колонии – МК. Один из выделенных штаммов был получен от яванской макаки 8 лет с диагнозом «Бесплодие». По своим культуральным и морфологическим характеристикам МК, выделенные от обезьян, не отличались от МК микоплазм, выделенных ранее от больных людей.

Основные отличия клеток КК и МК заключаются в следующем:

1. Морфология и размер колоний. КК имеют вид яичницы-глазуньи (fried-egg) и состоят из округлых клеток различного размера и единичных палочковидных элементов. МК имеют винтообразное строение с лопастями, расходящимися из плотного центра. Лопастни состоят из плотноупакованных отдельных элементов. Диаметр КК – 100–300 мкм, МК – 7,5–9,5 мкм (рис.).

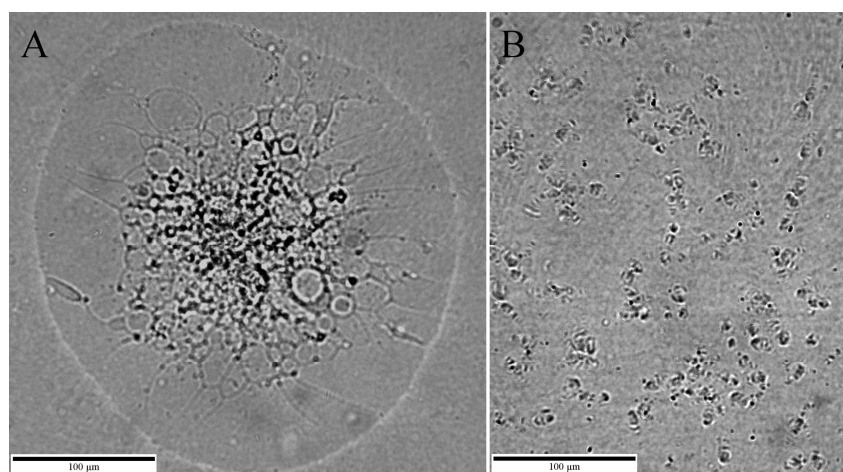


Рис. КК микоплазм (А) и МК микоплазм (В)

2. Замедленная скорость роста. КК разных видов микоплазм вырастают на поверхности агара через 24–96 часов после посева. МК становятся видимыми при увеличении $\times 10$ на 7–9 сутки, при первичном выделении – на 12–14 сутки. МК из-за их малого размера могли быть приняты за артефакты, наряду с малым размером колоний их позднее появление на агаре является причиной их ускользания от внимания микоплазмологов.

3. Клетки МК, в отличие от КК, не разлагают ни аргинин, ни глюкозу или, возможно, разлагают столь незначительно, что это трудно уловить. По-видимому, они используют другие пути получения энергии.

4. Клетки МК устойчивы к различным неблагоприятным факторам, вызывающим гибель клеток КК.

5. Клетки МК резистентны к антибиотикам, обладающим принципиально различными механизмами действия (табл. 1).

С помощью ряда методов: прямой иммунофлюоресценции, сиквенса фрагмента ДНК 16S РНК гена, сравнительного анализа LAMPs (липид-ассоциированные мембранные белки) и данных по ПЦР с видовыми тест-системами к микоплазмам человека были получены доказательства принадлежности 5 выделенных штаммов МК к *M. hominis*.

В таблице представлены результаты испытания чувствительности клеток КК и МК *M. hominis*.

Таблица

Чувствительность *Mycoplasma hominis* (КК и МК) к антибиотикам

Антибиотики		<i>M. hominis</i> Н-34	
Группа	Наименование	Классические колонии	Мини-колонии
Тетрациклины	Доксициклин	S	R
Фторхинолоны	Норфлоксацин	I	R
Макролиды	Кларитромицин	I	R
	Рокситромицин	S	R
	Азитромицин	I	R
	Эритромицин	R	R
Аминогликозиды	Гентамицин	S	R
	Клиндамицин	S	R
Линкомицины	Линкомицин	S	R

Примечание: S – чувствительны, I – слабочувствительны, R – не чувствительны

Несмотря на различие механизмов действия антибиотиков разных классов, клетки МК оказались устойчивыми ко всем испытанным препаратам, что позволяет предположить существование единого механизма их антибиотикорезистентности [20].

В системе *in vitro* культуры МК *M. hominis*, *M. fermentans*, *M. pneumoniae*, *Mycoplasma gallisepticum*, *Acholeplasma laidlawii* были получены при воздействии неблагоприятных факторов на классическую культуру микоплазм (антител, нетермальной аргоновой плазмы, культивирования на бедной среде или длительной инкубации свыше двух недель при 37 °C) [15].

Какова же природа клеток, образующих МК? Можно было бы предположить, что они образуются из клеток КК при неблагоприятных условиях. Однако отсутствие реверсии этих культур в классическую форму при культивировании в течение длительного срока (свыше 2 лет), одновременное выявление в световом и электронном микроскопе на поверхности агара КК и зачатков МК, выделение в чистой культуре МК из дважды клонированной КК дают основания полагать, что популяция микоплазм исходно гетерогенна и состоит из клеток генетически запрограммированных на создание МК и КК.

Результаты сравнительного полногеномного секвенирования и протеомного анализа клеток классических колоний и мини-колоний позволят выявить гены и белки, определяющие изменение морфотипа, физиологических характеристик и антибиотикорезистентности клеток мини-колоний.

Список литературы

1. Аршба, И. М. Значение урогенитальных инфекций для патологии беременности и родов в эксперименте / И. М. Аршба, Э. К. Джикидзе // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 185–188.
2. Аршба, И. М. Иммунологические показатели инфицированных урогенитальными микоплазмами обезьян / И. М. Аршба, Э. К. Джикидзе, И. В. Раковская, Л. Г. Горина, С. А. Гончарова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 5. – С. 87–90.
3. Аршба, И. М. Инфицированность микоплазмами обезьян, находящихся в условиях неволи и вновь привезенных из Танзании / И. М. Аршба, И. В. Раковская, О. И. Бархатова, Г. А. Левина, Л. Г. Горина, Н. А. Гамова, С. А. Гончарова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 64–70.

4. Бархатова, О. И. Персистенция микоплазм при мочекаменной болезни / О. И. Бархатова, Г. А. Левина, И. В. Раковская, Н. С. Мулабаев, Н. А. Гамова, Э. Р. Толордава, Ю. М. Романова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 4. – С. 101–106.
5. Борхсениус, С. Н. Микоплазмы в биологии и медицине начала XXI века / С. Н. Борхсениус, О. А. Чернова, В. М. Чернов, И. Е. Вишняков. – СПб. : Наука, 2016. – 332 с.
6. Джикидзе, Э. К. Спонтанные микоплазмозы обезьян / Э. К. Джикидзе, Р. И. Крылова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № 12. – С. 678–683.
7. Левина, Г. А. Необычные формы персистенции *Mycoplasma hominis* в организме инфицированных людей / Г. А. Левина, О. И. Бархатова, Л. Г. Горина, Н. А. Гамова, С. А. Гончарова, Г. Г. Миллер, Т. М. Раскова, И. Н. Растегаева, Н. А. Селиверстова, И. В. Раковская // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2012. – № 4. – С. 104–109.
8. Прозоровский, С. В. Медицинская микоплазмология / С. В. Прозоровский, И. В. Раковская, Ю. В. Вульфвич. – М. : Медицина, 1995. – 286 с.
9. Раковская, И. В. Биологическая характеристика клеток микоплазм, образующих колонии не известного ранее морфотипа – Мини-колонии / И. В. Раковская, Г. А. Левина, О. И. Бархатова, Л. Г. Горина, С. А. Ермолаева, Е. В. Сысолятина, Д. А. Бурмистрова, Г. Г. Миллер, А. Я. Мухачев, И. М. Аршба // Молекулярная диагностика : мат-лы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 18–20 апреля 2017 г.) / под ред. В. И. Покровского. – Тамбов : Юлис, 2017. – Т. 1. – С. 513–514.
10. Раковская, И. В. Генерализованная микоплазменная инфекция у больных и носителей / И. В. Раковская, Л. Г. Горина, Д. Н. Балабанов, Г. А. Левина, О. И. Бархатова, С. А. Гончарова, Н. А. Гамова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 2. – С. 37–43.
11. Раковская И. В. Нетипичные формы микоплазм, персистирующих в организме зараженных ими людей / И. В. Раковская, О. И. Бархатова, Н. А. Гамова, С. А. Гончарова, Л. Г. Горина, Г. А. Левина, Г. Г. Миллер, Т. М. Раскова, И. Н. Растегаева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2011. – № 12. – С. 35–38.
12. Раковская, И. В. Персистенция *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealyticum* в организме инфицированных животных / И. В. Раковская, Л. Г. Горина, О. И. Бархатова, Д. Н. Балабанов, С. А. Гончарова, Н. А. Гамова, Г. А. Левина // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 4. – С. 81–85.
13. Чикобава, М. Г. Филогенетический анализ микоплазмы, выделенной от макаки яванской (*M. fascicularis*) / М. Г. Чикобава, Э. К. Джикидзе, Д. В. Задорожный, Т. И. Кебу, И. М. Аршба, В. А. Калашникова, А. А. Агумава // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2008. – № 1. – С. 23–26.
14. Bischof, D. F. Cytotoxicity of *Mycoplasma mycoides* subsp. *mycoides* small colony type to bovine epithelial cells / D. F. Bischof, C. Janis, E. M. Vilei, G. Bertoni, J. Frey // Infect. Immun. – 2008. – Vol. 76, № 1. – P. 263–269.
15. Ermolaeva, S. A. Nonthermal plasma affects viability and morphology of *Mycoplasma hominis* and *Acholeplasma laidlawii* / S. A. Ermolaeva, I. V. Rakovskaya, G. G. Miller, E. V. Sysolyatina, A. Y. Mukhachev, M. M. Vasiliev, R. R. Adgamov, G. A. Levina, O. F. Petrov, G. E. Morfill, A. I. Grigoriev, V. E. Fortov, A. L. Gintsburg // J. Appl. Microbiol. – 2014. – Vol. 116, № 5. – P. 1129–1136.
16. Kimberly, R. P. In vivo handling of soluble complement fixing Ab/dsDNA. immune complexes in chimpanzees / R. P. Kimberly, J. C. Edberg, L. T. Merriam, S. B. Clarkson, J. C. Unkeless, R. P. Taylor // J. Clin. Invest. – 1989. – Vol. 84, № 3. – P. 962–970.
17. Lo, S. C. Fatal systemic infections of nonhuman primates by *Mycoplasma fermentans*(incognitus strain) / S. C. Lo, D. J. Wear, J. W. Shih, R. Y. Wang, P. B. 3rd Newton, J. F. Rodriguez // Clin. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 17, Suppl. 1. – P. S283–288.
18. Proctor, R. A. Small colony variants : a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections / R. A. Proctor, C. von Eiff, B. C. Kahl, K. Becker, P. McNamara, M. Herrmann, G. Peters // Nat. Rev. Microbiol. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 295–305.
19. Razin, S. Highlights of *Mycoplasma* research – an historical perspective / S. Razin, L. Hayflick // Biologicals. – 2010. – Vol. 38, № 2. – P. 183–190.
20. Soloveva, S. V. Detection of tetracycline- and erythromycin-resistant urogenital mycoplasma strains using PCR / S. V. Soloveva, E. G. Tsoi, N. A. Zigangirova, N. A. Gamova, I. V. Rakovskaia, A. L. Gintsburg // Journal of microbiology epidemiology and immunobiology. – 1998. – № 6. – P. 3–7.

References

1. Arshba I. M., Dzhikidze E. K. Znachenie urogenital'nykh infektsiy dlya patologii beremennosti i rodov v eksperimente [Significance of urogenital infections in pathology of pregnancy and delivery in experiments]. Infektsiya i immunitet [Russian Journal of Infection and Immunity], 2011, vol. 1, no. 2, pp. 185–188.
2. Arshba I. M., Dzhikidze E. K. Rakovskaya I. V., Gorina L. G., Goncharova S. A. Immunologicheskie pokazateli infitsirovannykh urogenital'nymi mikoplazmami obez'yan [Immunologic parameters of monkeys infected byurogenital mycoplasmas]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of microbiology epidemiology and immunobiology], 2007, no. 5, pp. 87–90.

3. Arshba I. M., Rakovskaya I. V., Barkhatova O. I., Levina G. A., Gorina L. G., Gamova N. A., Goncharova S. A. Infitsirovannost' mikoplazmami obez'yan, nakhodyashchikhsya v usloviyakh nevoli i vnov' privezenykh iz Tanzanii [Mycoplasma infection in colony living monkeys and in monkeys newly imported from Tanzania]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 2, pp. 64–70.
4. Barkhatova O. I., Levina G. A., Rakovskaya I. V., Mulabaev N. S., Gamova N. A., Tolordava E. R., Romanova Yu. M. Persistentsiya mikoplazm pri mochekamennoy bolezni [Persistence of mycoplasma during urolithiasis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology epidemiology immunobiology], 2015, no. 4, pp. 101–106.
5. Borkhsenius S. N., Chernova O. A., Chernov V. M., Vishnyakov I. E. Mikoplazmy v biologii i meditsine nachala XXI veka [Mycoplasma in biology and medicine the beginning of the XXI century]. Saint Petersburg, Nauka [Science], 2016, 332 p.
6. Dzhikidze E. K., Krylova R. I. Spontannye mikoplazmozy obez'yan [Spontaneous simian mycoplasma infection]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2001, vol. 132, no. 12, pp. 678–683.
7. Levina G. A., Barkhatova O. A., Gorina L. G., Gamova N. A., Goncharova S. A., Miller G. G., Raskova T. N., Rastegaeva I. N., Seliverstova N. A., Rakovskaya I. V. Neobychnye formy persistentsii Mycoplasma hominis v organizme infitsirovannykh lyudey [Unusual forms of persistence of Mycoplasma hominis in the body of infected people]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2012, no. 4, pp. 104–109.
8. Prozorovskiy S. V., Rakovskaya I. V., Vul'fovich Yu. V. Meditsinskaya mikoplazmologiya [Medical mycoplasmaology]. Moscow, Medicine, 1995, 286 p.
9. Rakovskaya I. V., Levina G. A., Barkhatova O. I., Gorina L. G., Ermolaeva S. A., Sysolyatina E. V., Burmistrova D. A., Miller G. G., Mukhachev A. Ya., Arshba I. M. Biologicheskaya kharakteristika kletok mikoplazm, obrazuyushchikh kolonii ne izvestnogo ranee morfotipa – Mini-kolonii [Biological characteristics of mycoplasma cells forming the colonies of previously unknown morphotype]. *Materialy IX Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Molekulyarnaya diagnostika"*. Tom. 1 [Materials of IX All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation "Molecular diagnostics". Moscow, 18–20 April, 2017]. Tambov, Yulis, 2017, vol. 1, pp. 513–514.
10. Rakovskaya I. V., Gorina L. G., Balabanov D. N., Levina G. A., Barkhatova O. I., Goncharova S. A., Gamova N. A. Generalizovannaya mikoplazmennaya infektsiya u bol'nykh i nositeley [Generalized mycoplasma infection in patients and carriers]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology], 2013, no. 2, pp. 37–43.
11. Rakovskaya I. V., Barkhatova O. I., Gamova N. A., Goncharova S. A., Gorina L. G., Levina G. A., Miller G. G., Raskova T. M., Rastegaeva I. N. Netipichnye formy mikoplazm, persistiruyushchikh v organizme zarazennykh imi lyudey [The atypical forms of mycoplasmas persisting in the organism of mycoplasma's infected persons]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2011, no. 12, pp. 35–38.
12. Rakovskaya I. V., Gorina L. G., Barhatva O. I., Balabanov D. N., Goncharova S. A., Gamova N. A., Levina G. A. Persistentsiya Mycoplasma hominis i Ureaplasma urealyticum v organizme infitsirovannykh zhyvotnykh [Persistence of Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in organism of infected animalis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of microbiology epidemiology and immunobiology], 2009, no. 4, pp. 81–85.
13. Chikobava M. G., Dzhikidze E. K., Zadorozhnyi D. V., Kebu T. I., Arshba I. M., Kalashnikova V. A., Agumava A. A. Filogeneticheskiy analiz mikoplazmy, vydelennoy ot makaki yavanskoy (M. fascicularis) [Phylogenetic analysis of the mycoplasma isolated from the Javanese macaque (M. fascicularis)]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular genetics, microbiology and Virology], 2008, no. 1, pp. 23–26.
14. Bischof D. F., Janis C., Vilei E. M., Bertoni G., Frey J. Cytotoxicity of Mycoplasma mycoides subsp. mycoides small colony type to bovine epithelial cells. *Infect Immun.*, 2008, vol. 76, no. 1, pp. 263–269.
15. Ermolaeva S. A., Rakovskaya I. V., Miller G. G., Sysolyatina E. V., Mukhachev A. Y., Vasiliev M. M., Adgamov R. R., Levina G. A., Petrov O. F., Morfill G. E., Grigoriev A. I., Fortov V. E., Gintsburg A. L. Nonthermal plasma affects viability and morphology of Mycoplasma hominis and Acholeplasma laidlawii // *J. Appl. Microbiol.*, 2014, vol. 116, no. 5, pp. 1129–1136.
16. Kimberly R. P., Edberg J. C., Merriam L. T., Clarkson S. B., Unkeless J. C., Taylor R. P. In vivo handling of soluble complement fixing Ab/dsDNA immune complexes in chimpanzees. *J. Clin. Invest.*, 1989, vol. 84, no. 3, pp. 962–970.
17. Lo S. C., Wear D. J., Shih J. W., Wang R. Y., Newton P. B. 3rd, Rodriguez J. F. Fatal systemic infections of nonhuman primates by Mycoplasma fermentans (Incognitus Strain). *Clin. Infect. Dis.*, 1993, vol. 17, Suppl. 1, pp. S283–288.
18. Proctor R. A., von Eiff C., Kahl B. C., Becker K., McNamara P., Herrmann M., Peters G. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2006, vol. 4, no. 4, pp. 295–305.

19. Razin S., Hayflick L., Highlights of Mycoplasma research – an historical perspective. *Biologicals*. 2010, vol. 38, no. 2, pp. 183–190.

20. Soloveva S. V., Tsoi E. G., Zigangirova N. A., Gamova N. A., Rakovskaia I. V., Gintsburg A. L. Detection of tetracycline- and erythromycin-resistant urogenital mycoplasma strains using PCR. *Journal of microbiology epidemiology and immunobiology*, 1998, no. 6, pp. 3–7.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 615.451:615.076

DOI 10.17021/2019.14.4.52.60

© Н.А. Сальникова, Ю.В. Шур, А.А. Цибизова, Д.А. Коновалов, 2019

СКРИНИНГ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО (ASTRAGALUS VULPINUS WILLD.)

Сальникова Наталья Алексеевна, кандидат биологических 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.: 8-903-349-31-34, e-mail: natalya-salnikova-81@mail.ru.

Шур Юлия Владимировна, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-480-94-87, e-mail: flora-888@mail.ru.

Цибизова Александра Александровна, 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.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Коновалов Дмитрий Алексеевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии, ботаники и технологии фитопрепаратов, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-928-351-93-49, e-mail: d.a.konovarov@pmedpharm.ru.

Исследование посвящено изучению противомикробной активности экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd.*) в условиях *in vitro* в отношении 6 штаммов микроорганизмов методом последовательных разведений и диффузии в агар. Установлено, что наиболее чувствительными микроорганизмами к экстракту *Astragalus vulpinus Willd.* явились: *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus aerogenes*. Антимикробный эффект в отношении грамотрицательных микроорганизмов оказался более выраженным по сравнению с грамположительными, что проявлялось бактериостатическим действием на *Staphylococcus aureus* и бактерицидным – на штаммы *Enterococcus aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

Ключевые слова: Астрагал лисий, растительный экстракт, условно-патогенные микроорганизмы, бактерицидный эффект, бактериостатический эффект.

SCREENING OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF ASTRAGALUS VULPINUS WILLD. HERB EXTRACT

Sal'nikova Natal'ya A., Cand. Sci (Biol.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-349-31-34, e-mail: natalya-salnikova-81@mail.ru.

Shur Yuliya V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-480-94-87, e-mail: flora-888@mail.ru.

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher of department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Konovarov Dmitriy A., Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel: 8-928-351-93-49, e-mail: d.a.konovarov@pmedpharm.ru.

The study examined the antimicrobial activity of *Astragalus vulpinus* Willd. extract under in vitro conditions of six strains of microorganisms by successive dilutions and diffusion into agar. The most sensitive microorganisms to the extract *Astragalus vulpinus* Willd. have been found to be *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus aerogenes*. The antimicrobial effect on Gram-negative microorganisms was more pronounced in comparison with Gram-positive microorganisms, which showed bacteriostatic action on *Staphylococcus aureus* and bactericidal action on strains *Enterococcus aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*.

Key words: *Astragalus vulpinus* Willd., plant extract, opportunistic microorganisms, bactericidal effect, bacteriostatic effect.

Введение. В настоящее время остро стоит вопрос решения проблемы нозокомиальных (госпитальных) инфекций, одной из причин которых является широкое распространение вирулентных штаммов микроорганизмов с высокой резистентностью к противомикробным препаратам и дезинфектантам [21, 27]. По данным официальной статистики, в России ежегодно регистрируется от 50 до 60 тыс. случаев нозокомиальных инфекций, при этом в качестве возбудителей, наряду с патогенными, все чаще выступают условно-патогенные микроорганизмы, что в еще большей степени затрудняет лечение [25, 28]. Установлено, что сегодня основными возбудителями госпитальных инфекций являются факультативно анаэробные грамотрицательные палочки *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, грамположительные кокки *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ssp. и дрожжеподобный грибок *Candida* spp. В связи с ростом антибиотикорезистентности микроорганизмов спектр активности существующих противомикробных препаратов неуклонно сужается, что является основной предпосылкой поиска новых источников для разработки эффективных и безопасных средств с антимикробной направленностью действия [13, 22, 29].

Несомненный интерес представляет изучение экстрактов дикорастущих лекарственных растений, обладающих антимикробным и фунгицидным потенциалом, представителями которых являются растения рода Астрагал (*Astragalus*) [4, 6, 7, 14, 16], фитохимический состав которых хорошо изучен. Установлено наличие в надземной и подземной части растений рода Астрагал флавоноидов, дубильных веществ, сапонинов, аскорбиновой кислоты, аминокислот, полисахаридов и др. [3, 8, 9, 15, 17]. Изучена ранозаживляющая и противовоспалительная активность Астрагала эспарцетного [11]. Доказана психомодулирующая активность экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) в условиях «социального» стресса, проявляющаяся в виде коррекции поведенческих реакций лабораторных животных [19, 26]. Экстракты подземных органов *Astragalus membranaceus* и травы *Astragalus vulpinus* Willd. обладают выраженной мембраностабилизирующей, антиоксидантной и иммуностимулирующей активностью [2, 18]. Изучена антимикробная активность масляных и этанольных экстрактов из вегетативных и генеративных органов Астрагала солодколистного в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) и *Streptococcus pyogenes* (ATCC 12344), грамотрицательной – *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* (ATCC 10231) [10].

Принимая во внимание вышеуказанные свойства, характеризующие биологическую активность растений рода Астрагал [24], в качестве перспективного источника новых лекарственных средств с антимикробной активностью может рассматриваться *Astragalus vulpinus* Willd., произрастающий на территории Астраханской области.

Цель: скрининговые исследования антимикробной активности водно-этанольного экстракта травы Астрагала лисьего.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужило сырье травы Астрагала лисьего, собранное в мае 2019 г. в Красноярском районе Астраханской области. Сушку сырья производили естественным путем воздушно-теневым способом. 100 г воздушно-сухого сырья травы Астрагала лисьего экстрагировали 60 % раствором этилового спирта. Для более эффективного и полного удаления этанола из экстракта использовали роторный испаритель модели Hei-VAP Value G3 («Heidolph Instruments», Германия). Стандартизацию полученного экстракта проводили путем определения качественно-количественного состава биологически активных веществ с применением спектрофотометрического метода [20].

Изучение антибактериальной активности водно-этанольного экстракта травы Астрагала лисьего проводили в условиях *in vitro* в сравнении с густым экстрактом солодкового корня (*Glycyrrhizae radices extract spissum*) с доказанной антибактериальной активностью [1, 5, 23] на тест-культурах штаммов *Staphylococcus aureus* (ATCC 29737), *Proteus mirabilis* (ATCC 25933), *Klebsiella pneumoniae* subsp. *pneumoniae* (ATCC 10031), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterobacter aerogenes* (ATCC 35028),

Acinetobacter species (ATCC 49137). Скрининг антимикробного эффекта различных разведений (от 1:1 до 1:10) водно-этанольного экстракта травы Астрагала лисьего проводили с помощью диффузии в агар на питательной среде МПА, среде Эндо, среде Кесслера (ОФС.1.2.4.0010.15).

Посев тест-штаммов проводили сплошным газоном на поверхность питательной среды, при этом количество вносимого в чашки Петри материала находилось на уровне 10^3 КОЕ. В лунки диаметром 8 мм вносили по 0,05–0,10 мл различных разведений экстракта Астрагала лисьего (повторность четырехкратная). В качестве контрольных использовали чашки Петри со стерильной водой (контроль I) и с экстрактом густого солодкового корня (контроль II). Культивирование тест-штаммов микроорганизмов осуществляли в термостате при температуре 37° С. Учет результатов проводили каждые 24 часа на протяжении 7 суток путем определения диаметра зон задержки роста (ДЗР), характера роста по штриху [12]. За бактериостатический эффект принимали такие показатели, как угнетение роста культуры по ходу штриха, прерывистый рост культуры, единичные колонии; бактерицидный эффект характеризовался отсутствием роста культуры.

Согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (2015 г.), применяли шкалу оценки чувствительности тест-штамма микроорганизмов: от 10 до 18 мм – резистентный (Р), от 18 до 21 мм – умеренно-резистентный (УР), больше 22 мм – чувствительный (Ч).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1. («AnalystSoft Inc.», США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при постоянно выбранном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ антимикробной активности экстракта травы Астрагала лисьего и густого экстракта солодкового корня (препарат сравнения) показал, что ее проявление зависит от кратности разведения нативного экстракта и вида тестируемого штамма микроорганизмов (табл. 1).

Таблица 1

Скрининг антибактериальной активности экстракта травы Астрагала лисьего

Экспериментальные группы; разведение экстрактов с различными концентрациями	Кратность разведения					
	1:1	1:2	1:4	1:6	1:8	1:10
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 29737)						
Контроль I (вода стерильная)	РК	РК	РК	РК	РК	РК
Контроль II (экстракт Солодки)	БЦ	БЦ	БЦ	БЦ	БС	БС
Экстракт Астрагала лисьего	БС	БС	БС	БС	РК	РК
<i>Proteus mirabilis</i> (ATCC 25933)						
Контроль I (вода стерильная)	РК	РК	РК	РК	РК	РК
Контроль II (экстракт Солодки)	БЦ	БЦ	БЦ	БС	БС	БС
Экстракт Астрагала лисьего	БЦ	БЦ	БЦ	БЦ	БС	БС
<i>Klebsiella pneumoniae subsp. pneumoniae</i> (ATCC 10031)						
Контроль I (вода стерильная)	РК	РК	РК	РК	РК	РК
Контроль II (экстракт Солодки)	БС	БС	БС	РК	РК	РК
Экстракт Астрагала лисьего	БЦ	БЦ	БС	БС	БС	РК
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)						
Контроль I (вода стерильная)	РК	РК	РК	РК	РК	РК
Контроль II (экстракт Солодки)	БЦ	БЦ	БЦ	БЦ	БС	БС
Экстракт Астрагала лисьего	БЦ	БЦ	БС	БС	РК	РК
<i>Enterobacter aerogenes</i> (ATCC 35028)						
Контроль I (вода стерильная)	РК	РК	РК	РК	РК	РК
Контроль II (экстракт Солодки)	БС	РК	РК	РК	РК	РК
Экстракт Астрагала лисьего	БЦ	БЦ	БЦ	БС	БС	БС
<i>Acinetobacter species</i> (ATCC 49137)						
Контроль I (вода стерильная)	РК	РК	РК	РК	РК	РК
Контроль II (экстракт Солодки)	БС	РК	РК	РК	РК	РК
Экстракт Астрагала лисьего	БС	РК	РК	РК	РК	РК

Примечание: РК – наличие характерного роста культуры микроорганизма; БЦ – бактерицидный эффект; БС – бактериостатический эффект

В отношении *Staphylococcus aureus* экстракт травы Астрагала лисьего проявлял бактериостатическое действие в разведениях от 1:1 до 1:6, при более высоких разведениях уже наблюдали характерный рост культуры. В отношении *Proteus mirabilis* был зафиксирован бактерицидный эффект в разведениях от 1:1 до 1:6 испытуемых экстрактов, в 1:8 и 1:10 – наблюдали бактериостатический эффект (табл. 1).

Оценка антиклебсиелезного эффекта экстракта показала как бактерицидное (разведение 1:1, 1:2), так и бактериостатическое действие (разведение от 1:4 до 1:8); в разведении 1:10 наблюдали характерный рост культуры. Препарат сравнения при этом продемонстрировал более низкие значения активности и оказал бактериостатический эффект в разведениях 1:1, 1:2, 1:4. В отношении *Escherichia coli* бактерицидный эффект оказал экстракт Астрагала лисьего в разведении 1:1 и 1:2, бактериостатический эффект – в разведении 1:4 и 1:6, при этом более выраженной антимикробной активностью обладал густой экстракт солодки (табл. 1).

Экстракт Астрагала лисьего оказывал на колонии *Enterobacter aerogenes* влияние от бактерицидного (разведение 1:1, 1:2, 1:4) до бактериостатического (разведение 1:6, 1:8, 1:10); препарат сравнения в разведениях от 1:2 до 1:10 не подавлял рост культуры. Практически отсутствует антимикробный эффект при любом разведении у экстракта Астрагала лисьего и препарата сравнения в отношении *Acinetobacter species* (табл. 1).

Результаты определения сравнительной антибактериальной активности различных разведений экстракта травы Астрагала лисьего представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнительная антибактериальная активность различных разведений экстракта травы Астрагала лисьего (мм)

Разведение экстракта	Тест-штамм микроорганизма					
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Acinetobacter species</i>
Контроль I (вода стерильная)						
-	Рост культуры	Рост культуры	Рост культуры	Рост культуры	Рост культуры	Рост культуры
Контроль II (экстракт солодки)						
1:1	Ч (27,6±4,1*)	Ч (26,8±3,5*)	УР (18,4±1,6*)	Ч (28,7±4,1*)	УР (18,4±1,2*)	УР (18,9±2,1*)
1:2	Ч (25,2±3,5)	Ч (24,5±3,4)	УР (18,1±1,7)	Ч (25,3±3,5)	Р (15,4±1,5)	Р (12,7±1,6)
1:4	Ч (22,8±3,2)	Ч (22,1±2,7)	УР (18,2±2,1)	Ч (22,8±2,9)	Р (13,6±0,9)	Р (10,3±1,9)
1:6	Ч (22,3±3,1)	УР (18,1±1,3)	Р (15,3±1,9)	Ч (22,4±2,8)	Р (12,5±0,9)	Р (10,2±0,9)
1:8	УР (19,8±2,7)	УР (18,6±2,2)	Р (14,5±0,8)	УР (18,8±2,6)	Р (11,5±1,5)	Р (9,4±0,5)
1:10	УР (18,5±2,1)	УР (18,1±2,1)	Р (11,3±0,6)	УР (18,5±2,5)	Р (9,5±0,8)	Р (9,2±0,5)
Экстракт Астрагала						
1:1	Ч (25,6±3,4*)	Ч (27,2±3,8*)	Ч (23,8±1,8 [#])	Ч (28,4±3,6*)	Ч (23,2±2,4*)	УР (18,2±1,1*)
1:2	Ч (22,4±2,8*)	Ч (26,3±2,5*)	Ч (23,2±1,7 [#])	Ч (25,8±3,1*)	Ч (22,1±1,6 [#])	Р (12,3±1,4*)
1:4	УР (20,8±1,8*)	Ч (23,8±2,7*)	УР (21,3±1,5*)	УР (21,4±2,2*)	УР (21,5±1,5 [#])	Р (10,2±1,1*)
1:6	УР (18,3±1,6*)	Ч (22,9±1,8 [#])	УР (19,5±1,2*)	УР (20,5±1,7*)	УР (19,3±1,5 [#])	Р (9,5±0,6*)
1:8	Р (15,5±1,1*)	УР (19,6±1,3*)	УР (18,7±1,2 [#])	Р (16,7±1,1*)	УР (18,8±1,2 [#])	Р (9,4±0,5*)
1:10	Р (10,3±0,8 [#])	УР (18,0±1,2*)	Р (14,6±0,9 [#])	Р (11,2±0,8 [#])	Р (12,6±0,8 [#])	Р (9,0±0,5*)

Примечание: Ч – чувствительный (≥ 22 мм); УР – умеренно-резистентный (18–21 мм); Р – резистентный (< 18 мм); *, # – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольных групп I и II

Из представленных в таблице 2 результатов сравнительной антибактериальной активности экстракта травы Астрагала лисьего видно, что из 6 тестируемых штаммов микроорганизмов чувствительными оказались *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* при разведении экстракта 1:1 и 1:2 (ДЗЗР ≥ 22 мм), умеренно-резистентными штаммы *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes* при разведении экстракта 1:4 и 1:6 (ДЗЗР = 18–21 мм). В разведении экстракта 1:10 все исследуемые штаммы микроорганизмов оказались резистентными (ДЗЗР < 18 мм), кроме *Proteus mirabilis*.

При определении противомикробной активности в отношении *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Acinetobacter species* экстракт Астрагала лисьего проявил менее выраженный эффект по сравнению с густым экстрактом солодки; в отношении *Proteus mirabilis* исследуемый экстракт показал более высокую активность по сравнению с контролем II, при этом в разведении 1:6 результаты были статистически значимы. В отношении *Klebsiella pneumoniae* экстракт Астрагала лисьего показал более выраженный антимикробный эффект по отношению к препарату сравнения;

статистически значимые изменения отмечались в разведениях 1:1; 1,2; 1:8; 1:10. При определении влияния изучаемого экстракта на рост колоний *Enterobacter aerogenes* установлена более выраженная противомикробная активность в сравнении с экстрактом солодки голой, при этом полученные результаты были статистически значимы.

Заключение. В ходе представленного исследования установлено, что экстракт травы Астрагала лисьего оказывает более выраженное антимикробное действие, чем густой экстракт солодкового корня в отношении грамотрицательных микроорганизмов: *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, что свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения спектра антимикробной активности экстракта травы Астрагала лисьего в отношении клинически значимых возбудителей инфекций.

Список литературы

1. Астафьева, О. В. Исследование сравнительных антибактериальных свойств и химического состава *Glucyrrhiza glabra* L. Астраханского региона (Россия) и региона Калабрия (Италия) / О. В. Астафьева, Л. Т. Сухенко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 156, № 12. – С. 799–802.
2. Батоцыренова, Э. Т. Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* / Э. Т. Батоцыренова, А. А. Торопова, Л. М. Танхаева, Л. Н. Шантанова, Э. А. Алексеева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – № 12. – С. 15–18.
3. Бекмурзаева, Д. Ш. Сравнительный фитохимический анализ растительного сырья Астрагала лисьего и Астрагала прутьевидного / Д. Ш. Бекмурзаева, М. С. Даниярова, Е. Г. Убушуева, Ю. В. Шур // Современная медицина : новые подходы и актуальные исследования : мат-лы XXIV Международной научно-практической конференции (г. Москва, 25 июня 2019 г.). – М. : Интернаука, 2019. – С. 115–119.
4. Богатырева, З. Н. Перспективы использования травы астрагала серпоплодного в медицине / З. Н. Богатырева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12. – С. 2154–2156.
5. Давлатова, М. С. Антибактериальные, противовирусные свойства солодки / М. С. Давлатова, И. Д. Кароматов // Биология и интегративная медицина : электронный научный журнал. – 2018. – № 8. – С. 18–28.
6. Калашникова, Е. А. Цитотоксичность и фунгицидная активность экстрактов, полученных из растений ашваганды и астрагала в условиях *in vitro* / Е. А. Калашникова, С. М. Зайцева, Р. Н. Киракосян // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2019. – № 2. – С. 57–63.
7. Козак, М. Ф. Перспективы использования астрагалов Астраханской области в качестве источника лекарственного сырья / М. Ф. Козак, И. А. Скворцова // Здоровье и образование в XXI веке : электронный научно-образовательный вестник. – 2012. – Т. 14, № 8. – С. 181–182.
8. Ласый, Е. С. Биологически активные вещества травы Астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus*) / Е. С. Ласый, Д. А. Ахадова, А. Л. Яснвяская, М. У. Сергалиева, А. И. Гречухин // Фармацевтическое образование, наука и практика : горизонты развития : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ (г. Курск, 20–21 октября 2016 г.) / под ред. В. А. Лазаренко, И. Л. Дроздова, И. В. Зубкова, О. О. Курилова. – Курск : ФГБОУ ВО Курский ГМУ, 2016. – С. 491–494.
9. Ласый, Е. С. Сравнительный анализ количественного состава органических кислот в экстрактах различных представителей рода Астрагал (*Astragalus*) / Е. С. Ласый, Д. А. Ахадова, Ю. В. Шур, М. У. Сергалиева // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1. – С. 674–677.
10. Лобанова, И. Е. Антимикробная активность масляных и этанольных экстрактов *Astragalus glycyphyllos* / И. Е. Лобанова, Ю. Л. Якимова // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 79–83.
11. Огурцов, Ю. А. Ранозаживляющая, противовоспалительная и антимикробная активность геля с сухим экстрактом Астрагала эспарцетного / Ю. А. Огурцов, Н. Н. Гужва, Л. Б. Гужва // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2009. – № 1. – С. 136–139.
12. Практикум по микробиологии : учебное пособие для студентов высших учебных заведений / под ред. А. И. Нетрусова. – М. : Изд. центр «Академия», 2005. – 608 с.
13. Райкова, С. В. Антимикробная активность экстрактов очитков (*Sedum maximum* (L.) Hoffm., *Sedum telephium* L.), полученных разными методами / С. В. Райкова, Н. А. Дурнова, В. В. Приходько, Е. К. Немоляева, В. О. Пластун // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 2. – С. 213–216.
14. Сергалиева, М. У. Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd.) – источник биологически активных веществ / М. У. Сергалиева, Н. А. Барскова // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 56–63.
15. Сергалиева, М. У. Количественное определение содержания полисахаридов в экстракте травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.), произрастающего в Астраханской области / М. У. Сергалиева, Ю. В. Шур, В. С. Богаева, Э. Б. Шейдабекова, М. А. Самотруева, М. В. Мажитова // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. – 2017. – № 19. – С. 220–222.
16. Сергалиева, М. У. Растения рода Астрагал : перспективы применения в фармации / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 17–31.

17. Сергалиева, М. У. Содержание дубильных веществ в траве Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) / М. У. Сергалиева, М. А. Смотровуева, М. В. Мажитова // Фармацевтические науки: от теории к практике : мат-лы Заочной научно-практической конференции с международным участием (г. Астрахань, 25 ноября, 2016 г.) / под ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной, М. А. Смотровуевой, Б. И. Кантемировой. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2016. – С. 192–194.
18. Сергалиева, М. У. Антиоксидантные и иммуностропные свойства экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) / М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская // Инновации в здоровье нации : мат-лы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Санкт-Петербург, 9–10 ноября, 2016 г.). – СПб. : Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2016. – С. 169–171.
19. Сергалиева, М. У. Изучение влияния экстракта астрагала лисьего на процессы перекисного окисления липидов в префронтальной коре крыс в условиях информационного стресса / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Смотровуева // Во имя жизни и здоровья : мат-лы 71-ой Международной научно-практической конференции (г. Пятигорск, 14–15 мая, 2018 г.) – Пятигорск : Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», 2018. – С. 395–400.
20. Сорокина, О. Н. Спектрофотометрическое определение суммарного содержания флавоноидов в лекарственных препаратах растительного происхождения / О. Н. Сорокина, Е. Г. Сумина, А. В. Петракова, С. В. Барышева // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия : Химия. Биология. Экология. – 2013. – Т. 13, № 3. – С. 8–11.
21. Сухорукова, М. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России : результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «марафон» 2013–2014 / М. В. Сухорукова, М. В. Эйдельштейн, Е. Ю. Склеенова, Н. В. Иванчик, Е. А. Шек, А. В. Дехнич, Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 42–48.
22. Танганова, Е. А. Биологически активные вещества лекарственных растений как природные компоненты, обладающие антимикробной активностью (обзор) / Е. А. Танганова // Вестник ВСГТУ. – 2011. – № 4 (35). – С. 32.
23. Шур, Ю. В. Исследование антимикробной активности водных извлечений из листьев и цветков шалфея мускатного *Salvia sclarea* / Ю. В. Шур, Н. А. Сальникова, В. Ю. Шур // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : мат-лы IV Всероссийской конференции студентов и молодых ученых с международным участием (г. Иваново 9–12 апреля, 2018 г.) / под ред. И. К. Томилова, А. В. Шишова, Е. С. Тихонова. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2018. – С. 386–387.
24. Шур, Ю. В. Растения рода Астрагал как перспективный источник для создания новых фитопрепаратов / Ю. В. Шур, М. У. Сергалиева // Молодая фармация – потенциал будущего : мат-лы VII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием (г. Санкт-Петербург, 24–25 апреля, 2017). – СПб. : Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2017. – С. 985–990.
25. Эйдельштейн, М. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России : результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «марафон» 2013–2014 / М. В. Эйдельштейн, М. В. Сухорукова, Е. Ю. Склеенова, Н. В. Иванчик, А. В. Микотина, Е. А. Шек, А. В. Дехнич, И. С. Азизов, Р. С. Козлов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 37–41.
26. Ясенявская, А. Л. Изучение влияния информационного стресса на поведение белых крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» / А. Л. Ясенявская, М. У. Сергалиева, М. А. Смотровуева // Мат-лы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием (г. Воронеж, 18–22 сентября, 2017 г.). – Воронеж : ИСТОКИ, 2017. – С. 1221–1222.
27. Hemaiswarya, S. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases / S. Hemaiswarya, A. K. Kruthiventi, M. Doble // Phytomedicine. – 2008. – Vol. 15, № 8. – P. 639–652.
28. Hickl, J. Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans* / J. Hickl, A. Argyropoulou, M. E. Sakavitsi, M. Halabalaki, A. Al-Ahmad, E. Hellwig, N. Aligiannis, A. L. Skaltsounis, A. Wittmer, K. Vach, L. Karygianni // PLOS One. – 2018. – Vol. 13, № 12. – e0207574.
29. Saleem, M. Antimicrobial natural products : an update on future antibiotic drug candidates / M. Saleem, M. Nazir, M. S. Ali, H. Hussain, Y. S. Lee, N. Riaz, A. Jabbar // Nat. prod. rep. – 2010. – Vol. 27, № 2. – P. 238–254.

References

1. Astafeva O. V., Suhenko L. T. Issledovanie sravnitel'nykh antibakterial'nykh svoystv i khimicheskogo sostava *Glycyrrhiza glabra* L. Astrakhanskogo regiona (Rossiya) i regiona Kalabriya (Italiya) [Study of comparative antibacterial properties and chemical composition of *Glycyrrhiza glabra* L. Astrakhan region (Russia) and Calabria region (Italy)]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2013, vol. 156, no. 12, pp. 799–802.

2. Batotsyrenova E. T., Toropova A. A., Tankhaeva L. M., Shantanova L. N., Alekseeva E. A. Membranostabiliziruyushchaya i antioksidantnaya aktivnost' sukhogo ekstrakta *Astragalus membranaceus* [Membrane stabilising and antioxidant activity of the dry extract *Astragalus membranaceus*]. Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta [Journal of Buryat State University], 2012, no. 12, pp. 15–18.
3. Bekmurzayeva D. Sh., Daniyarova M. S., Ubushueva E.G., Shur Yu. V. Sravnitel'nyy fitokhimicheskiy analiz rastitel'nogo syr'ya astragala lis'yego i astragala prut'yevidnogo [Comparative phytochemical analysis of plant raw materials of *Astragalus vulpinus* and *Astragalus virgatus*]. Materialy XXIV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sovremennaya meditsina: novye podkhody i aktual'nye issledovaniya" [Materials of the XXIV International scientific-practical conference "Modern medicine: new approaches and relevant research". 25 June 2019]. Moscow, Internauka [Internal science], 2019, pp. 115–119.
4. Bogatyreva Z. N. Perspektivy ispol'zovaniya travy astragala serpoplodnogo v meditsine [Prospects for the use of *Astragalus falcatus* in medicine]. Fundamental'nye issledovaniya [Basic research], 2014, no. 12, pp. 2154–2156.
5. Davlatova M. S., Karomatov I. D. Antibakterial'nye, protivovirusnye svoystva solodki [Antibacterial, antiviral properties of licorice]. Elektronnyy nauchnyy zhurnal "Biologiya i integrativnaya meditsina" [Electronic scientific journal Biology and Integrative Medicine], 2018, no. 8, pp. 18–28.
6. Kalashnikova E. A., Zaytseva S. M., Kirakosyan R. N. Tsitotoksichnost' i fungitsidnaya aktivnost' ekstraktov, poluchennykh iz rasteniy ashvagandy i astragala v usloviyakh in vitro [Cytotoxicity and fungicidal activity of extracts obtained from *ashvagandha* and *astragalus* plants in vitro]. Aktual'nye voprosy veterinarnoy biologii [Actual issues of veterinary biology], 2019, vol. 42, no 2, pp. 57–63.
7. Kozak M. F., Skvortsova I. A. Perspektivy ispol'zovaniya astragalov Astrakhanskoj oblasti v kachestve istochnika lekarstvennogo syr'ya [Prospects of use of astragals of the Astrakhan region as a source of medicinal raw materials]. Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke" [On-line Scientific & Educational Bulletin "Health & education millennium"], 2012, vol. 14, no. 8, pp. 181–182.
8. Lasy E. S., Akhadova D. A., Yasenyavskaya A. L., Sergaliev M. U., Grechukhin A. E. Biologicheski aktivnye veshchestva travy *Astragala sherstistotsvetkovogo* (*Astragalus dasyanthus*) [Biologically active agents of the grass of *Astragalus dasyanthus*]. Materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konfcentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 50-letiyu farmatsevticheskogo fakuleta KGMU "Farmatsevticheskoc obrazovanie, nauka i praktika: gorizonty razvitiya" [Materials of the All-Russian scientific and practical conference with the international participation devoted to the 50th anniversary of the Faculty of Pharmacy of KGMU "Pharmaceutical Education, Science and Practice: Horizons of Development". Kursk, 20–21 October 2016]. Kursk, Kursk State Medical University, 2016, pp. 491–494.
9. Lasy E. S., Akhadova D. A., Shur Yu. V., Sergaliyeva M. U. Sravnitel'nyy analiz kolichestvennogo sostava organicheskikh kislot v ekstraktakh razlichnykh predstaviteley roda *Astragal* (*Astragalus*) [Comparative analysis of the quantitative composition of organic acids in extracts of various representatives of the genus *Astragalus*]. Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. [Bulletin of Bashkir State University], 2017, no. 1, pp. 674–677.
10. Lobanova I. E., Yakimova Yu. L. Antimikrobnaya aktivnost' maslyanykh i etanol'nykh ekstraktov *Astragalus glycyphyllos* [The antimicrobial activity of oil and ethanol extracts of *Astragalus Glycyphyllos*]. Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta [Bulletin of Novosibirsk State University], 2012, vol. 10, no. 2, pp. 79–83.
11. Ogurtsov Yu. A., Guzhva N. N., Guzhva L. B. Ranozazhivlyayushchaya, protivovospalitel'naya i antimikrobnaya aktivnost' gelya s sukhim ekstraktom astragala espartsetnogo [Wound healing, anti-inflammatory and antimicrobial activity of a gel with dry extract of *astragalus sainfoin*]. Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Estestvennye nauki [News of higher educational institutions. North Caucasus region. Natural Sciences], 2009, vol. 149, no. 1, pp. 136–139.
12. Praktikum po mikrobiologii: uchebnoe posobie dlya studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy [Microbiology Tutorial. Textbook for students of higher educational institutions]. Ed. A. I. Netrusov. Moscow, Publishing center "Academy", 2005, 608 p.
13. Raykova S. V., Durnova N. A., Prikhod'ko V. V., Nemolyaeva E. K., Plastun V. O. Antimikrobnaya aktivnost' ekstraktov ochitkov (*Sedum maximum* (L.) Hoffm., *Sedum telephium* L.), poluchennykh raznymi metodami [Antimicrobial activity of herbal extracts from *Sedum maximum* (L.) Hoffm., *Sedum telephium* L. received by different methods]. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2017, T. 13, no. 2, pp. 213–216.
14. Sergaliyeva M. U., Barskova N. A. Astragal lisiy (*Astragalus vulpinus* willd.) – istochnik biologicheski aktivnykh veshchestv [Astragalus vulpinus Willd. is a source of biologically active agents] Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 1, pp. 56–63.
15. Sergaliyeva M. U., Shur Yu. V., Bogayeva V. S., Sheydabekova E. B., Samotrueva M. A., Mazhitova M. V. Kolichestvennoe opredelenie sodержaniya polisakharidov v ekstrakte travy *Astragala lis'ego* (*Astragalus vulpinus* willd.), proizrastayushchego v Astrakhanskoj oblasti [Quantitative determination of the content of polysaccharides in the extract of the herb *Astragalus vulpinus* willd., growing in the Astrakhan region]. Vestnik Permskoy gosudarstvennoy farmatsevticheskoy akademii [Bulletin of the Perm State Pharmaceutical Academy]. Permian, 2017, no. 19, pp. 220–222.

16. Sergalieva M. U., Samotrueva M. A., Mazhitova M. V. Rasteniya roda Astragal: perspektivy primeneniya v farmatsii [Plants of the genus Astragalus: prospects of application in pharmacy]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 17–31.

17. Sergalieva M. U., Samotrueva M. A., Mazhitova M. V. Soderzhanie dubil'nykh veshchestv trave Astragala lis'ego (Astragalus vulpinus Willd.) [Content of tannins in a grass of Astragalus vulpinus Willd.]. Materialy Zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Farmatsevticheskie nauki: ot teorii k praktike" [Materials of the Correspondence Scientific and Practical Conference with international participation "Pharmaceutical sciences: from theory to practice. 25 November 2016]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 192–194.

18. Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L. Antioksidantnye i immunotropnye svoystva ekstrakta travy Astragala lis'ego (Astragalus vulpinus Willd.) [Antioxidant and immunotropic properties of extract of the grass of Astragalus vulpinus Willd.]. Materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Innovatsii v zdorov'e natsii" [Materials of the 4th All-Russian Scientific and Practical Conference "Innovation in Nation's Health". Saint Petersburg, 9–10 November 2016]. Saint Petersburg, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, 2016, pp. 169–171.

19. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Izuchenie vliyaniya ekstrakta astragala lis'ego na protsessy perekisnogo okisleniya lipidov v prefrontal'noy kore krysa v usloviyakh informatsionnogo stressa [Study of the effect of an astragal fox extract on lipid peroxidation processes in the prefrontal cortex of rats under information stress]. Materialy 71 Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii « Vo imya zhizni i zdorov'ya » [Materials of the 71st International Scientific and Practical Conference "For Life and Health". Pyatigorsk, 14–15 May 2018). Pyatigorsk, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd Medical State University, 2018, pp. 395–400.

20. Sorokina O. N., Sumina E. G., Petrakova A. V., Barysheva S. V. Spektrofotometricheskoe opredelenie summarnogo sodержaniya flavonoidov v lekarstvennykh preparatakh rastitel'nogo proiskhozhdeniya [Spectrophotometric Analysis of the Total Contents of Flavonoids in Medical Phytopreparations]. Izvestiya Saratovskogo universiteta. Novaya seriya. Seriya : Khimiya. Biologiya. Ekologiya [Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Chemistry. Biology. Ecology], 2013, vol. 13, no. 3, pp. 8–11.

21. Sukhorukova M. V., Eydel'shteyn M. V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N. V., Shek E. A., Dekhnich A. V., Kozlov R. S. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Acinetobacter spr. v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya "marafon" 2013–2014 [Antibiotic resistance of nosocomial strains of Acinetobacter spr. in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study "marathon" 2013–2014]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2017, vol. 19, no. 1, pp. 42–48.

22. Tanganova E. A. Biologicheski aktivnye veshchestva lekarstvennykh rasteniy kak prirodnye komponenty, obladayushchie antimikrobnoy aktivnost'yu (obzor) [Biologically active substances of medicinal plants with antimicrobial activity (a review)]. Vestnik VSGTU [ESSUTM Bulletin], 2011, no. 4 (35), p. 32.

23. Shur Yu. V., Sal'nikova N. A., Shur V. Yu. Issledovanie antimikrobnoy aktivnosti vodnykh izvlecheniy iz list'ev i tsvetkov shalfeya muskatnogo Salvia sclarea [The study of the antimicrobial activity of water extracts from the leaves and flowers of Salvia sclarea]. Materialy IV Vserossiyskoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiem «Mediko-biologicheskie, klinicheskie i sotsial'nye voprosy zdorov'ya i patologii cheloveka» [Materials of 4th All-Russian conference of students and young scientists with international participation "Biomedical, Clinical and Social Issues of Health and Human Pathology". Ivanovo, April 9-12, 2018]. Ed. I. K. Tomilova, A. V. Shishova, E. S. Tikhonova, Ivanovo, Ivanovo State Medical Academy 2018, pp. 386–387.

24. Shur Yu. V., Sergalieva M. U. Rasteniya roda Astragal kak perspektivnyy istochnik dlya sozdaniya novykh fitopreparatov [Plants of the genus Astragalus as a promising source for the creation of new herbal remedies]. Materialy VII Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i aspirantov s mezhdunarodnym uchastiem "Molodaya farmatsiya – potentsial budushchego" [Materials of the 7th All-Russian scientific conference of students and postgraduates with international participation "Young Pharmacy – The Potential of the Future". Saint Petersburg, 24–25 April, 2017). Saint Petersburg, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, pp. 985–990.

25. Eydel'shteyn M. V., Sukhorukova M. V., Skleenova E. Yu., Ivanchik N. V., Mikotina A. V., Shek E. A., Dekhnich A. V., Azizov I. S., Kozlov R. S. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Pseudomonas aeruginosa v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya "marafon" 2013–2014 [Antibiotic resistance of nosocomial strains of Pseudomonas aeruginosa in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study "marathon" 2013–2014]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2017, vol. 19, no. 1, pp. 37–41.

26. Yasenyavskaya A. L., Sergalieva M. U., Samotrueva M. A. Izuchenie vliyaniya informatsionnogo stressa na povedenie belykh krysa v teste "Pripodnyatyy krestobraznyy labirint" [Study of the Effect of Information Stress on White Rat Behavior in the Raised Cruciate Maze Test]. Materialy XXIII s'ezda Fiziologicheskogo obshchestva im. I.P. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the 13th Congress of the I.P. Pavlov Physiological Society with International Participation. Voronezh, 18–22 September, 2017]. Voronezh, ISTOKI [ISTOKI], 2017, pp. 1221–1222.

27. Hemaiswarya S., Kruthiventi A. K., Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. Phytomedicine, 2008, vol. 15, no. 8, pp. 639–652.

28. Hickl J., Argyropoulou A., Sakavitsi M. E., Halabalaki M., Al-Ahmad A., Hellwig E., Aligiannis N., Skaltsounis A. L., Wittmer A., Vach K., Karygianni L. Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. PLOS One, 2018, vol. 13, no. 12, e0207574.

29. Saleem M, Nazir M., Ali M. S., Hussain H., Lee Y. S., Riaz N., Jabbar A. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. Nat. prod. rep., 2010, vol. 27, no. 2, pp. 238–254.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.345-008.87-08:616.89-092.9

DOI 10.17021/2019.14.4.60.67

© М.В. Свищева, А.Ю. Мухина, О.А. Медведева, А.В. Шевченко,
И.И. Бобынцев, П.В. Калуцкий, Л.А. Андреева, Н.Ф. Мясоедов, 2019

МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МУЦИНОВОГО СЛОЯ ТОЛСТОЙ КИШКИ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СЕМАКСА В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

Свищева Мария Владимировна, очный аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-920-268-04-24, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

Мухина Александра Юрьевна, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-919-135-29-08, e-mail: 111ms@mail.ru.

Медведева Ольга Анатольевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-312-22-90, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

Шевченко Алина Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-920-269-13-72, e-mail: alina7227@mail.ru.

Бобынцев Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-316-49-09, e-mail: bobig@mail.ru.

Калуцкий Павел Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, тел.: +7-910-730-86-30, e-mail: pvk62@mail.ru.

Андреева Людмила Александровна, руководитель сектора регуляторных пептидов отдела химии физиологически активных веществ, ФГБУН Институт молекулярной генетики РАН, Россия, 123182, г. Москва, пл. акад. Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Мясоедов Николай Федорович, доктор химических наук, академик Российской академии наук, заведующий отделом химии физиологически активных веществ, ФГБУН Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, пл. акад. Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Исследовано влияние интраперитонеального введения семакса в дозах 5, 50, 150 и 450 мкг/кг за 12–15 минут до начала стрессирования на микробиологическое состояние муцинового слоя толстой кишки крыс популяции Вистар при иммобилизационном стрессе. Воздействие стрессора приводило к изменению структуры толстокишечного микробиома за счет роста показателей частоты встречаемости и относительного среднего для условно-патогенных микроорганизмов. Установленные данные свидетельствуют о значительной роли иммобилизационного стресса в формировании дисбиоза. Семакс в дозах 50 и 150 мкг/кг нивелировал стресс-индуцированные изменения структуры микробиоценоза толстой кишки. Выявленные эффекты семакса могут реализовываться за счет центральных (нейротропных) и периферических механизмов действия нейропептида.

Ключевые слова: микробиоценоз, стресс, кишечно-мозговая ось, иммобилизация, семакс, стресс-ассоциированные изменения, микробиота толстой кишки.

MICROECOLOGICAL CHANGE IN COLON MUCOSA OF RAT UNDER RESTRAINT STRESS CONDITIONS AND SEMAX TREATMENT

Svishcheva Mariya V., post-graduate student, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-920-268-04-24, e-mail: mascha.svisheva@yandex.ru.

Mukhina Aleksandra Yu., Assistant, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-919-135-29-08, e-mail: 111ms@mail.ru.

Medvedeva Olga A., Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-312-22-90, e-mail: olgafrida@rambler.ru.

Shevchenko Alina V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-920-269-13-72, e-mail: alina7227@mail.ru.

Bobyntsev Igor' I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., 305041, Russia, tel.: +7-910-316-49-09, e-mail: bobig@mail.ru.

Kalutskiy Pavel V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Kursk State Medical University, 3 K. Marksa St., Kursk, 305041, Russia, tel.: +7-910-730-86-30, e-mail: pvk62@mail.ru.

Andreeva Lyudmila A., Head of sector, Institute of Molecular Genetics, 2 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Myasoedov Nikolay F., Dr. Sci. (Chem.), Academician of RAS, Head of Department, Institute of Molecular Genetics, 2 Akademika Kurchatova Square, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

The article deals with Semax on the microecological state in colon mucosa of a rat under restraint stress. Semax was injected to Wistar male rats intraperitoneally at doses 5, 50, 150, 450 $\mu\text{g} / \text{kg}$ 12-15 minutes before the start of stress. Stress led to a change in the structure of colon microbiome, due to an increase in the frequency of occurrence and the relative average for opportunistic pathogenic microorganisms. The established data indicate a significant role of restraint stress in the dysbiosis creation. Semax dosed 50 and 150 $\mu\text{g} / \text{kg}$ had a corrective effect stress-induced change in the structure of colon microbiocenosis. The revealed effects of Semax can be realized due to the central and peripheral mechanisms of action of the neuropeptide.

Key words: *microbiocenosis, stress, gut-brain axis, immobilization, semax, stress-associated changes, colon microbiota.*

Введение. Коммуникативные взаимодействия между мозгом и кишечником осуществляются посредством бинаправленной кишечно-мозговой оси [8, 10, 14, 18]. Микробиота толстой кишки является важным участником данных коммуникаций, оказывающим влияние на состояние нервной системы [15, 16]. Одним из механизмов реализации данного воздействия является продукция низкомолекулярных метаболитов микроорганизмов, способных взаимодействовать с чувствительными рецепторами энтеральной нервной системы [2, 7, 9, 11, 12]. В свою очередь, нервная система влияет на состояние микробиоты. Установлено, что иммобилизационный стресс – это одна из причин изменения качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки [19, 20].

В связи с этим обоснованным представляется использование в качестве терапии стресс-ассоциированных изменений микробиоты препаратов, обладающих нейропротективным, антигипоксическим и ноотропным эффектами. К числу таких препаратов относится синтетический аналог фрагмента адренокортикотропного гормона семакс [3, 4, 6].

В настоящее время существует множество различных методик для оценки состояния мукозной микробиоты толстой кишки, которые имеют как преимущества, так и недостатки. Одним из наиболее перспективных направлений в оценке микробиоценозов является комплексный подход с использованием математических расчетов [5].

Цель исследования: изучить микроэкологическое состояние муцинового слоя толстой кишки при применении семакса в условиях иммобилизационного стресса.

Материалы и методы исследования. Эксперимент выполнен на 60 самцах крыс популяции Вистар массой 200–230 г, выращенных в SPF-виварии Института цитологии и генетики СО РАН. Животных содержали в стандартных условиях вивария, с искусственной сменой освещенности и в свободном доступе к пище и воде. Все исследования проводили в соответствии с требованиями, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при

экспериментальных исследованиях, директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей, а также под контролем регионального этического комитета.

Животные были разделены на 6 групп: 1 группу составили крысы, которым интраперитонеально вводили физиологический раствор из расчета 1 мл на 1 кг массы тела (интактные), особям 2 группы вводили аналогичные объемы физиологического раствора за 12–15 мин до моделирования иммобилизационного стресса, животным 3, 4, 5 и 6 групп вводили пептид семакс в дозах 5, 50, 150 и 450 мкг/кг массы тела и также моделировали иммобилизационный стресс.

Используемый в исследовании пептид семакс, представляет собой синтетический аналог фрагмента N-терминального конца адренкортикотропного гормона АКТГ₄₋₇ (Met-Glu-His-Phe), стабилизированный пептидной последовательностью Pro-Gly-Pro к действию экзо- и эндопептидаз, полученный в Институте молекулярной генетики РАН. Семакс растворяли в изотоническом растворе хлорида натрия и интраперитонеально вводили животным в вышеуказанных дозах за 12–15 мин до стрессорного воздействия в расчете 1 мл на 1 кг массы тела.

Иммобилизационный стресс моделировали путем помещения экспериментальных животных в тесные индивидуальные пеналы, выполненные из прозрачного перфорированного пластика на 2 часа на протяжении 14 дней [13]. Спустя указанное время крыс выводили из эксперимента под наркозом путем обескровливания и выделяли биоптаты толстой кишки.

Исследование пристеночной микробиоты толстой кишки экспериментальных животных проводили согласно методике Л.И. Кафарской и В.М. Коршунова [1]. Видовой состав микробиоценоза определяли при помощи масс-спектрометра *Maldi Biotyper Microflex* («Bruker Corporation», США). Количественное исследование микробиоты производили, рассчитывая число выросших колоний микроорганизмов – колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 г материала при посеве из максимального разведения, где отмечался рост не менее 10 колоний, и выражали в lg КОЕ/г массы исследуемого материала.

Комплексная оценка состояния микробиоценоза заключалась в расчете частоты встречаемости вида и относительного среднего каждого идентифицированного вида микроорганизмов [5].

Статистическую значимость различий полученных данных определяли с помощью t-критерия Стьюдента после проверки нормальности распределения изучаемых показателей. Обработку полученных данных проводили в программе *Microsoft Excel* (Microsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение. В условиях иммобилизационного стресса различий в частоте встречаемости облигатных представителей кишечного микробиоценоза не отмечалось: бифидобактерии, лактобактерии и кишечные палочки с нормальной ферментативной активностью встречались в 100 % исследуемых случаев (табл. 1).

Обнаруживались существенные изменения частоты встречаемости факультативных представителей микробиоценоза при иммобилизационном стрессе. В результате проведенного эксперимента установлено, что у крыс 2 группы частота встречаемости достоверно увеличилась для таких родов микроорганизмов, как *Proteus* и *Morganella* на 40 %, *Klebsiella* – на 60 %. Коагулазоотрицательные стафилококки и кишечные палочки со сниженной ферментативной активностью регистрировались у стрессированных крыс на 40 % достоверно чаще, чем у особей, не подвергавшихся воздействию иммобилизационного стресса.

Стресс индуцировал появление микроорганизмов, ранее не регистрируемых у интактных животных. Достоверные различия исследуемого показателя зафиксированы для *Staphylococcus aureus* и для микроорганизмов родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и *Acinetobacter*, частота встречаемости их составила 70; 50; 50 и 40 %, соответственно.

Достоверных различий в значении исследуемого показателя для грибов рода *Candida* зарегистрировано не было, однако частота их встречаемости у стрессированных крыс возросла на 30 %.

Иммобилизация экспериментальных животных привела к уменьшению частоты встречаемости энтерококков на 50 %.

Использование пептида в дозе 5 мкг/кг не повлияло на частоту встречаемости идентифицированных микроорганизмов. Исключением являются коагулазоотрицательные стафилококки, определяемый показатель последних достоверно снизился и составил $70,0 \pm 14,49$ %.

Введение семакса в дозе 50 мкг/кг приводило к снижению числового значения исследуемого показателя на 40 % для цитробактера, на 30 % для коагулазоотрицательных стафилококков, на 50 % для золотистого стафилококка и на 40 % для грибов рода *Candida*. В исследуемой группе не был идентифицирован *Acinetobacter* spp., который обнаружен у контрольных стрессированных животных. Частота встречаемости энтерококков возросла на 50 %.

В результате введения пептида в дозе 150 мкг/кг достоверно снизилась частота встречаемости бактерий родов *Enterobacter*, *Citrobacter* и коагулазоотрицательных стафилококков. В числовом выражении значение определяемого показателя составило $10,0 \pm 9,49$, $10,0 \pm 9,49$ и $50,0 \pm 15,81$ %, соответственно. Микроорганизмы, идентифицируемые как *Enterococcus* spp., обнаруживались на 60 % чаще.

Применение пептида в дозе 450 мкг/кг не привело к статистически значимым изменениям частоты встречаемости представителей толстокишечного микробиоценоза по сравнению со стрессированным контролем. Обращают на себя внимание бактерии рода *Citrobacter*, частота встречаемости которых снизилась на 40 %.

Таблица 1

Частота встречаемости представителей пристеночной микрофлоры кишечника крыс после введения семакса (% , $p \pm m_p$)

Выделенные микроорганизмы	Контроль (интактные крысы), n = 10	Животные, подвергшиеся иммобилизационному стрессу				
		Контроль n = 10	Введение семакса в дозе 5 мкг/кг, n = 10	Введение семакса в дозе 50 мкг/кг, n = 10	Введение семакса в дозе 150 мкг/кг, n = 10	Введение семакса в дозе 450 мкг/кг, n = 10
<i>Lactobacillus</i> spp.	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00
<i>Bifidobacterium</i> spp.	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00
<i>E. coli</i> с нормальной ферментативной активностью	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00	100 ± 0,00
<i>E. coli</i> со сниженной ферментативной активностью	30 ± 14,49	70 ± 14,49	70 ± 14,49	40 ± 15,49	50 ± 15,81	70 ± 14,49
<i>Enterobacter</i> spp.	0 ± 0,00	50 ± 15,81 ^x	20 ± 12,65	20 ± 12,65	10 ± 9,49*	40 ± 15,49
<i>Citrobacter</i> spp.	0 ± 0,00	50 ± 15,81 ^x	60 ± 15,49	10 ± 9,49*	10 ± 9,49*	10 ± 9,49*
<i>Proteus</i> spp.	20 ± 12,65	60 ± 15,49 ^x	70 ± 14,49	30 ± 14,49	50 ± 15,81	80 ± 12,65
<i>Klebsiella</i> spp.	20 ± 12,65	80 ± 12,65 ^x	90 ± 9,49	90 ± 9,49	60 ± 15,49	80 ± 12,65
<i>Morganella</i> spp.	30 ± 14,49	70 ± 14,49 ^x	50 ± 15,81	30 ± 14,49	40 ± 15,49	70 ± 14,49
<i>Acinetobacter</i> spp.	0 ± 0,00	40 ± 15,49 ^x	40 ± 15,49	0 ± 0,00*	10 ± 9,49	60 ± 15,49
<i>Enterococcus</i> spp.	90 ± 9,49	40 ± 15,49 ^x	50 ± 15,81	90 ± 9,49*	100 ± 0,00*	70 ± 15,49
<i>Staphylococcus</i> (коагулазоотрицательные)	60 ± 15,49	100 ± 0,00 ^x	70 ± 14,49*	70 ± 14,49*	50 ± 15,81*	80 ± 12,65
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 ± 0,00	70 ± 14,49 ^x	50 ± 15,81	20 ± 14,49*	30 ± 14,49	70 ± 14,49
<i>Candida</i> spp.	60 ± 15,49	90 ± 9,48	80 ± 12,65	50 ± 15,81*	60 ± 15,49	70 ± 14,49

Примечание: x – $p \leq 0,05$ по сравнению с 1 группой (физиологический раствор), * – $p \leq 0,05$ по сравнению с 2 группой (физиологический раствор + стресс)

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что во всех экспериментальных группах преобладающую долю в популяции составили бифидобактерии и лактобактерии (рис. 1).

В условиях иммобилизационного стресса значительно снизилось относительное среднее значение количества бифидобактерий и лактобактерий, а также количество кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью. При этом доля кишечных палочек со сниженной ферментативной активностью увеличилась в 2,3 раза.

Уменьшение количества облигатных представителей микробиоценоза толстой кишки в результате иммобилизации приводило к росту относительного среднего значения количества некоторых факультативных представителей: *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Staphylococcus* (коагулазоотрицательный), *Candida* spp. У контрольной группы стрессированных крыс также отмечалось появление ранее не обнаруживаемых у интактных животных микроорганизмов, которые относятся к родам *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *Citrobacter* и виду *Staphylococcus aureus*.

Использование нейропептида семакса в дозе 5 мкг/кг существенно не влияло на структуру толстокишечного микробиоценоза по сравнению с контрольной группой животных, подвергавшихся иммобилизационному стрессу.

Наиболее эффективным являлось применение семакса в дозе 50 мкг/кг, при которой значения определяемого показателя максимально приблизились к значениям относительного среднего интактных животных, не подвергавшихся стрессированию.

В результате введения пептида в дозе 150 мкг/кг относительное среднее количества

условно-патогенных представителей пристеночной микробиоты толстой кишки сократилось в результате роста числа облигатных микроорганизмов, однако цифровые значения данного показателя не достигали соответствующих значений в группе животных, не подвергавшихся иммобилизации.

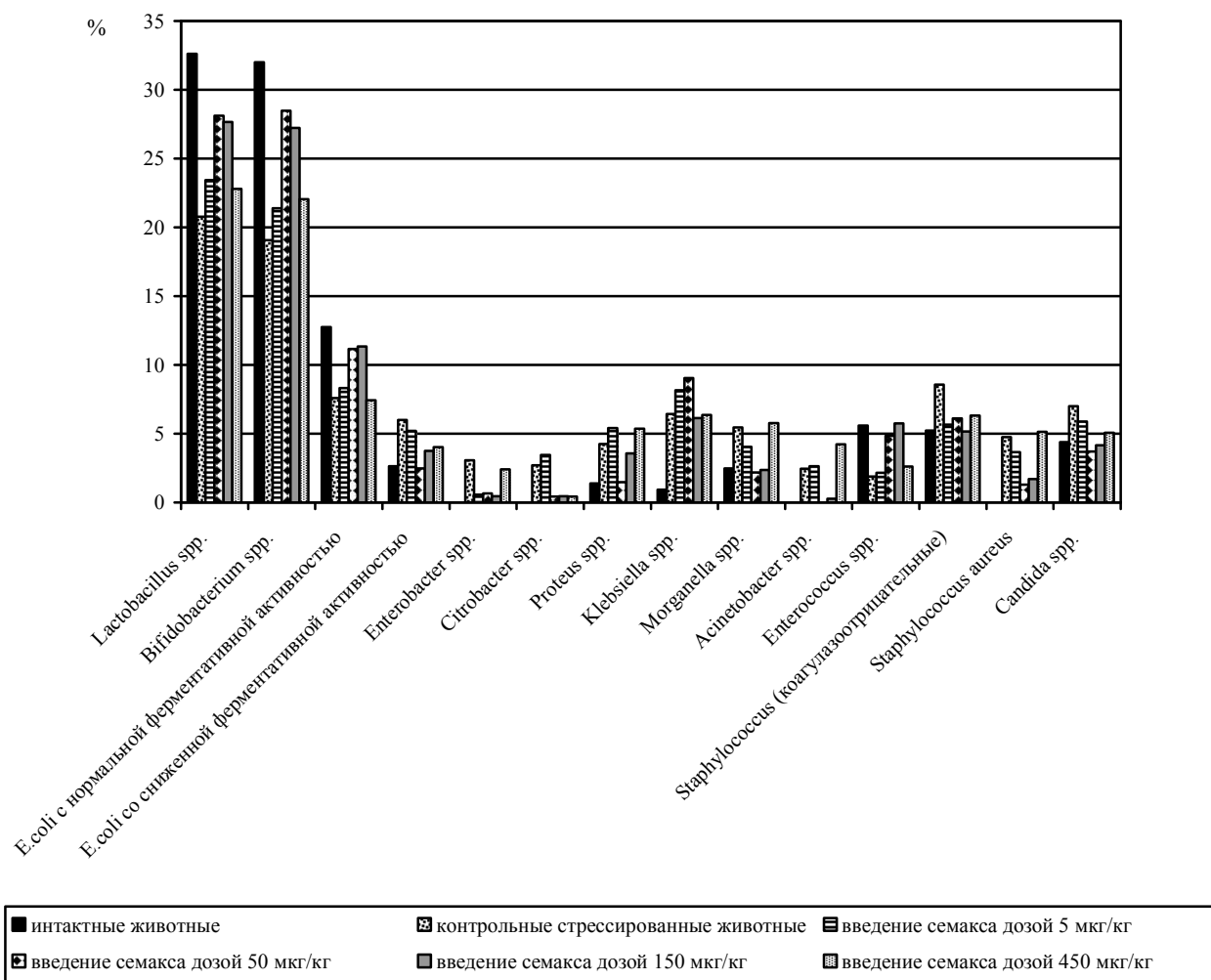


Рис. Относительное среднее (доля) каждого идентифицированного вида микроорганизмов микробиоты толстой кишки при иммобилизационном стрессе и при применении семакса, %

При использовании семакса в дозе 450 мкг/кг значительных изменений структуры муцинового микробиоценоза толстой кишки по сравнению с контрольной стрессированной группой не наблюдалось.

Заключение. Установленные микрoэкологические изменения толстой кишки при иммобилизационном стрессе соответствуют существующим данным о взаимодействии между микробиотой кишечника и центральной нервной системой [10]. Согласно современным представлениям, стрессоры различной этиологии и интенсивности, активируя симпатоадреналовую систему, могут воздействовать на проницаемость слизистой оболочки, позволяя бактериям пересекать эпителиальный барьер и активировать иммунный ответ [17].

В условиях иммобилизационного стресса вышеуказанные механизмы вызывают изменения в структуре за счет увеличения частоты встречаемости и относительного среднего условно-патогенных микроорганизмов, при этом сохраняя степень доминирования облигатных представителей толстокишечного микробиома экспериментальных животных.

Применение семакса в условиях иммобилизационного стресса нивелировало выявленные стресс-индуцированные сдвиги в составе микробиоценоза толстой кишки, наиболее выраженное действие наблюдалось при введении пептида в дозах 50 и 150 мкг/кг. Данные эффекты семакса могут быть связаны как с центральным (нейротропным) действием вследствие анксиолитической и нейропротекторной активности, так и с периферическим, основанном на взаимодействии нейропептида с меланокортиновыми рецепторами, локализованными в толстой кишке [3, 4, 6]. Возможность развития

периферических эффектов семакса подтверждается иммуномодулирующим действием препарата при стрессе за счет восстановления показателей фагоцитарного индекса, общего количества лейкоцитов и фагоцитарного числа [8].

Таким образом, применение семакса эффективно корригирует выявленные микробиологические изменения мицинового слоя толстой кишки экспериментальных животных.

Список литературы

1. Богданова, Е. А. Исследование пристеночной микрофлоры желудочно-кишечного тракта крыс при пероральном введении пробиотических препаратов / Е. А. Богданова, Ю. В. Несвижский, А. А. Воробьев // Вестник РАМН. – 2006. – № 2. – С. 6–10.
2. Ивашкин, В. Т. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы / В. Т. Ивашкин, К. В. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5. – С. 11–19.
3. Левицкая, Н. Г. Исследование спектра физиологической активности аналога АКГГ4-10 гептапептида семакс / Н. Г. Левицкая, Н. Ю. Глазова, Е. А. Себенцова, Д. М. Манченко, Д. А. Виленский, Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов // Нейрохимия. – 2008. – № 1. – С. 111–118.
4. Манченко, Д. М. Ноотропные и анальгетические эффекты семакса при различных способах введения / Д. М. Манченко, Н. Ю. Глазова, Н. Г. Левицкая, Л. А. Андреева, А. А. Каменский, Н. Ф. Мясоедов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 10. – С. 1014–1023.
5. Плоскирева, А. А. Системный подход к оценке микробиоценоза желудочно-кишечного тракта при острых кишечных инфекциях у детей / А. А. Плоскирева, А. В. Горелов // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 151–165.
6. Романова, Г. А. Нейропротективное и антиамнестическое действие семакса при экспериментальном ишемическом инфаркте коры головного мозга / Г. А. Романова, Д. Н. Силачев, Ф. М. Шакова, Ю. Н. Квашенникова, И. В. Викторов, С. М. Шрам, Н. Ф. Мясоедов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 12. – С. 618–621.
7. Рябиченко, Е. В. Кишечно-мозговые взаимоотношения в норме и патологии / Е. В. Рябиченко, В. М. Бондаренко // Верхневолжский медицинский журнал. – 2013. – № 11. – С. 1–15.
8. Самогруева, М. А. Экспериментальное обоснование применения Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса / М. А. Самогруева, А. Л. Ясенявская, В. Х. Мурталиева, О. А. Башкина, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева, А. В. Караулов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166, № 12. – С. 718–722.
9. Bienenstock, J. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders : Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota : clinical observations and basic mechanisms / J. Bienenstock, S. Collins // Clin. Exp. Immunol. – 2010. – Vol. 160, № 1. – P. 85–91.
10. Foster, J. A. Gut-brain axis : how the microbiome influences anxiety and depression / J. A. Foster, K. A. McVey Neufeld // Trends Neurosci. – 2013. – Vol. 36, № 5. – P. 305–312.
11. Goehler, L. E. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety : implications for psychoneuroimmunology / L. E. Goehler, M. Lyte, R. P. A. Gaykema // Brain Behav. Immun. – 2007. – Vol. 21, № 6. – P. 721–726.
12. Hansen, M. B. The enteric nervous system I : organisation and classification / M. B. Hansen // Pharmacol. Toxicol. – 2003. – Vol. 92, № 3. – P. 105–113.
13. Kim, M. H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus / M. H. Kim, Y. H. Leem // J. Exerc. Nutrition Biochem. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 97–104.
14. Liang, S. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress / S. Liang, T. Wang, X. Hu, J. Luo, W. Li, X. Wu, Y. Duan, F. Jin // Neuroscience. – 2015. – Vol. 310, № 2. – P. 561–577.
15. Mayer, E. A. Gut feelings : the emerging biology of gut-brain communication / E. A. Mayer // Nat. Rev. Neurosci. – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. 453–466.
16. Stilling, R. M. Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut-brain axis / R. M. Stilling, T. G. Dinan, J. F. Cryan // Genes Brain Behav. – 2014. – Vol. 13, № 1. – P. 69–86.
17. Taché, Y. Brain and gut CRF signaling : biological actions and role in the gastrointestinal tract / Y. Taché, M. Larauche, P. Q. Yuan, M. Million // Curr. Mol. Pharmacol. – 2018. – Vol. 11, № 1. – P. 51–71.
18. Tillisch, K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans / K. Tillisch // Gut Microbes. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 404–410.
19. West, C. Lactobacillus rhamnosus strain JB-1 reverses restraint stress-induced gut dysmotility / C. West, R. Y. Wu, A. Wong, A. M. Stanis, R. Yan, K. K. Min, M. Pasyk, K. A. McVey Neufeld, M. I. Karamat, J. A. Foster, J. Bienenstock, P. Forsythe, W. A. Kunze // Neurogastroenterology and Motility. – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 1–12.

20. Wong, M. L. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition / M. L. Wong, A. Inerra, M. D. Lewis, C. A. Mastronardi, L. Leong, J. Choo, S. Kentish, P. Xie, M. Morrison, S. L. Wesselingh, G. B. Rogers, J. Licinio // *Molecular Psychiatry*. – 2016. – Vol. 21, № 6. – P. 797–805.

References

1. Bogdanova Ye. A. Nesvizhskiy Yu. V., Vorob'ev A. A. Issledovanie pristenochnoy mikroflory zheludochno-kishechnogo trakta krysa pri peroral'nom vvedenii probioticheskikh preparatov [Study of parietal microflora of the gastrointestinal tract of rats with oral administration of probiotic preparations]. *Vestnik RAMN [Bulletin of the Russian academy of medical sciences]*, 2006, no. 2, pp. 6–10.
2. Ivashkin, V. T., Ivashkin K. V. Kishechnyy mikrobiom kak faktor regulyatsii deyatel'nosti enteral'noy i tsentral'noy nervnoy [Intestinal microbiome as a factor in the regulation of the enteric and central nervous system]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii [Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology]*, 2017, no. 5, pp. 11–19.
3. Levitskaya N. G., Glazova N. Yu., Sebentsova Ye. A., Manchenko D. M., Vilenskiy D. A., Andreeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoedov N. F. Issledovanie spektra fiziologicheskoy aktivnosti analoga AKTG4-10 heptapeptida semaks [Study of the spectrum of physiological activity of the ACTH4-10 analogue of heptapeptide semax]. *Neyrokhimiya [Neurochemistry]*, 2008, no. 1, pp. 111–118.
4. Manchenko D. M., Glazova N. Yu., Levitskaya N. G., Andreeva L. A., Kamenskiy A. A., Myasoedov N. F. Nootropnye i anal'geticheskiye efekty semaksa pri razlichnykh sposobakh vvedeniya [Nootropic and analgesic effects of Semax with various methods of administration]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova. [Russian physiological journal I. M. Sechenova]*, 2010, no. 10, pp. 1014–1023.
5. Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Sistemnyy podkhod k otsenke mikrobiotsenoza zheludochno-kishechnogo trakta pri ostrykh kishechnykh infektsiyakh u detey [A systematic approach to assessing the microbiocenosis of the gastrointestinal tract in acute intestinal infections in children]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern problems of science and education]*, 2015, no. 5, pp. 151–165.
6. Romanova G. A., Silachev D. N., Shakova F. M., Kvashennikova Yu. N., Viktorov I. V., Shram S. M., Myasoedov N. F. Neyroprotektivnoye i antiamnestichekoye deystvie semaksa pri eksperimental'nom ishemicheskom infarkte kory golovnoy mozga [Neuroprotective and anti-amnesic effects of Semax in experimental ischemic cerebral infarction]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2006, no. 12, pp. 618–621.
7. Ryabichenko Ye. V., Bondarenko V. M. Kishechno-mozgovye vzaimootnosheniya v norme i patologii [Intestinal and cerebral relationships are normal and pathological]. *Verkhnevolskiy meditsinskiy zhurnal [Verkhnevolskiy medical journal]*, 2013, no. 11, pp. 1–15.
8. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Murtaliev V. Kh., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A., Karaulov A. V. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya Semaksa kak modulyatora immunnogo otveta na modeli "sotsial'nogo" stressa [Experimental substantiation of the use of Semax as a modulator of the immune response on the model of "social" stress]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2018, no. 12, pp. 718–722.
9. Bienenstock J., Collins S. 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: Psycho-neuroimmunology and the intestinal microbiota: clinical observations and basic mechanisms. *Clin. Exp. Immunol.*, 2010, vol. 160, no. 1, pp. 85–91.
10. Foster J. A., McVey Neufeld K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.*, 2013, vol. 36, no. 5, pp. 305–312.
11. Goehler L. E., Lyte M., Gaykema R. P. A. Infection-induced viscerosensory signals from the gut enhance anxiety: implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav. Immun.*, 2007, vol. 21 no. 6, pp. 721–726.
12. Hansen, M. B. The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacol. Toxicol.*, 2003, vol. 92, no. 3, pp. 105–113.
13. Kim M. H., Leem Y. H. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. *J. Exerc. Nutrition Biochem.*, 2014, vol. 18, no. 1, pp. 97–104.
14. Liang S., Wang T., Hu X., Luo J., Li W., Wu X., Duan Y., Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 2015, vol. 310, no. 2, pp. 561–577.
15. Mayer E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011, vol. 12, no. 8, pp. 453–466.
16. Stilling R. M., Dinan T. G., Cryan J. F. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 69–86.
17. Taché Y., Larauche M., Yuan P. Q., Million M. Brain and gut CRF signaling: biological actions and role in the gastrointestinal tract. *Curr. Mol. Pharmacol.*, 2018, vol. 11, no. 1, pp. 51–71.
18. Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 404–410.

19. West C., Wu R. Y., Wong A., Stanisz A. M., Yan R., Min K. K., Pasyk M., McVey Neufeld K. A., Karamat M. I., Foster J. A., Bienenstock J., Forsythe P., Kunze W. A. Lactobacillus rhamnosus strain JB-1 reverses restraint stress-induced gut dysmotility. *Neurogastroenterology and Motility*, 2016, vol. 29, no. 1, pp. 1–12.
20. Wong M. L., Inserra A., Lewis M. D., Mastronardi C. A., Leong L., Choo J., Kentish S., Xie P., Morrison M., Wesselingh S. L., Rogers G. B., Licinio J. Inflammasome signaling affects anxiety- and depressive-like behavior and gut microbiome composition. *Molecular Psychiatry*, 2016, vol. 21, no. 6, pp. 797–805.

УДК 615.322+547.963.61.001.6

DOI 10.17021/2019.14.4.68.73

© В.М. Лахтин, В.А. Алешкин, М.В. Лахтин,
С.С. Афанасьев, С.Ю. Пчелинцев, А.В. Степанов,
Г.А. Дмитриев, Н.И. Леонтьева, Н.М. Грачева,
Е.А. Шмелева, Б.М. Мануйлов, А.С. Эйберман, 2019

**СИСТЕМЫ МУКОЗАЛЬНЫХ ЛЕКТИНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
(КРАТКИЙ АНАЛИЗ)**

Лахтин Владимир Михайлович, доктор биологических наук, главный научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.com.

Лахтин Михаил Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Пчелинцев Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, директор, ОАО «Институт инженерной иммунологии», Россия, 142380, Московская обл., Чеховский район, пос. Любучаны, тел.: 8-916-585-55-79, e-mail: serg.pch@yandex.ru.

Степанов Алексей Вячеславович, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия, 123112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 12, Башня Федерация Восток, этаж 38, тел.: 8-925-272-10-94, e-mail: stepanovav@petrovax.ru.

Дмитриев Георгий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-903-186-52-10, e-mail: academicdmित्रиев@mail.ru.

Леонтьева Нина Ивановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель клинического отдела, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-926-502-12-31, e-mail: leonteva-nina@yandex.ru.

Грачева Нина Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник клинического отдела, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-903-973-79-62, e-mail: leonteva-nina@yandex.ru.

Шмелева Елена Александровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-985-226-93-60, e-mail: lab4521814@yandex.ru.

Мануйлов Борис Михайлович, доктор биологических наук, заведующий лабораторией медико-биологических исследований, НИИ детского питания – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Россия, 143500, Московская область, г. Истра, ул. Московская, д. 48, тел.: 8-926-905-77-88, e-mail: bmanuilov@yandex.ru.

Эйберман Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112, тел.: 8-905-322-72-07, e-mail: aberman@bk.ru.

Дана оценка технологических перспектив лектинов мукозальных биотопов человека. Защитные лектины действуют как имитаторы клеток защиты, проявляют свойства носителей, доставщиков и распределителей гликополимеров (пребиотиков, лекарств, поверхностных декоров поддержки функционирования клеток, тканей и органов) против инфекций и опухолей. Распознающие синтетические муцинподобные гликополимеры и связывающие их системы лектинов перспективны для конструирования защитных консорциумов синбиотопа. Такие системы лектинов перспективны в качестве лекарственных форм поддержки пациентов. Предложена модель биореактора для оценки пребиотических свойств гликополимеров, лектинов и/или катионов металлов.

Ключевые слова: гликоконъюгаты, системы лектинов, пробиотики, синбиотики, мукозальный орган, мукозальный иммунитет, грамположительные бактерии, бифидобактерии, лактобациллы, дрожжеподобные грибы.

SYSTEMS OF THE MUCOSAL LECTINS FOR MEDICAL TECHNOLOGIES (BRIEF ANALYSIS)

Lakhtin Vladimir M., Dr. Sci. (Biol.), Chief Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Scientific Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Lakhtin Mikhail V., Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology n. a. N.G. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel: (495) 708-02-62, e-mail: info@gabrich.com.

Afanas'iev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Chief Research Associate, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Pchelintsev Sergey Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Institute for Immunological Engineering, Lyubuchany, 142380, Russia, tel: 8-916-585-55-79, e-mail: serg.pch@yandex.ru.

Stepanov Aleksey V., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Research Associate, NPO Petrovax Pharm, 12 Presnenskaya embankment, Federation Tower East, floor 38, Moscow, 123112, Russia, tel.: 8-925-272-10-94, e-mail: stepanovav@petrovax.ru.

Dmitriev Georgiy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Leontieva Nina I., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Head of Department, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-926-502-12-31, e-mail: leonteva-nina@yandex.ru.

Gracheva Nina M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Research Associate, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-903-973-79-62, e-mail: leonteva-nina@yandex.ru.

Shmeleva Elena A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Chief Research Associate, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-985-226-93-60, e-mail: lab4521814@yandex.ru.

Manuilov Boris M., Dr. Sci. (Biol.), Chief of Laboratory, Child Nutrition Research Institute – Branch of Federal Publicly Funded Institution of Science “Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology”, 48 Moskovskaya St., Istra, Moscow, 143500, Russia, tel.: 8-926-905-77-88, e-mail: bmanuilov@yandex.ru.

Eyberman Aleksandr S., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, 112 Bol'shaya Kazach'ya St., Saratov, 410012, Russia, tel.: 8-905-322-72-07, e-mail: aberman@bk.ru.

An evaluation of technological prospects of mucosal lectins of the human mucosal biotope is presented. Protective lectins act as imitators of cells, reveal properties of carriers, deliveries, and distributors of glycopolymers (prebiotics, therapeutics, surface décors supporting functioning cells, tissues and organs) against infections and tumors. The lectin systems recognizing and binding synthetic sets of glycopolymers serve effective instruments for constructing biotope consortia. The model of a minimal bioreactor for testing prebiotic properties of glycopolymers, lectins and/or metal cations is proposed.

Key words: *glycoconjugates, lectin systems, probiotics, synbiotics, mucosal organ, mucosal immunity, Gram-positive bacteria, bifidobacteria, lactobacilli, yeast-like fungi.*

Системы лектинов (СЛ) биотопов, включающие лектины пробиотиков (ЛП) и метаболитные лектины врожденного иммунитета, распознающие и связывающие наборы синтетических и природных гликополимеров (ГП), практически не исследованы.

Цель краткого анализа: на основании собственных данных [1, 2, 3, 4, 5] акцентировать перспективность мукозальных лектинов в инновационном прикладном, технологическом направлении медицинской биотехнологии.

Материалы и методы исследования. Штаммы бактерий – продуценты лектинов, а также пробиотики на их основе были получены из коллекции микроорганизмов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

Бактерии выращивали на содержащих гидролизат казеина средах (например, казеин-дрожжевой среде – КД5с и Бифидум-среде). Полученные супернатанты после культивирования фракционировали, выделенные белки концентрировали.

Лектины идентифицировали, фракционировали, изолировали или иммобилизовывали на мембране с применением изоэлектрофокусирования в горизонтальной пластине полиакриламидного геля (ПААГ) с использованием оборудования Amersham Pharmacia Biotech Inc. (Швеция), предназначенного для препаративного электрофореза на охлаждаемой керамической платформе, и последующего полусухого электроблоттинга на графитовых пластинах насадки Novo к Multiphore II («SERVA Electrophoresis GmbH», Германия). ЛП выделяли из геля в соответствующих им областях с pI 4,0 – 4,5 (кислые лектины) и $pI > 7,0$ (щелочные лектины). ЛП лактобацилл не содержали оксидоредуктазных систем с pI 5,0 – 5,6.

Белки и лектины идентифицировали после электроблоттинга с пластины ПААГ на бислойный пористый мембранный фильтр, состоящий из прокладочного гидрофильного мембранного фильтра Durapore, наложенного на гидрофобный фильтр Immobilon-P («Merck Millipore», Германия). Белки на гидрофобной мембране обрабатывали красителем SYPRO Ruby Protein blot stain («Thermo Fisher Scientific», США) и подвергали флюоресцентному анализу. Распределение лектинов определяли биотинилированными ГП на основе полиакриламидного ядра с последующим проявлением стрептавидин-пероксидазой. Связавшийся фермент инкубировали с хемилюминесцентным субстратом BioWest («Pierce Chemical», США). Биолюминесценцию регистрировали в оптимизированном режиме живого изображения в камере EpiChemi II Darkroom системы BioChemi System («UVP Inc.», США) в ряду последовательных нелинейных экспозиций. В работе использовали пакет программ LabWorks Version 4 («UVP Inc.», США).

Результаты исследования и их обсуждение.

Лектиновые системы – базисная составляющая иммунитета. Основопологающим свойством защитных лектинов является их способность распознавать конфигурации углеводов и углеводных остатков (гликопаттернов) в составе сложных молекул, содержащих экспонированные ГП-мишени. Синтетические ГП с известной структурой, включающие 1–2 типа углевода или простые повторяющиеся элементы гликозида или гликопептида, позволяют однозначно судить о результатах и специфичности их взаимодействия с лектинами, направленно использовать СЛ в качестве носителей, надежно прогнозировать кофункционирование ГП и СЛ.

На примере ЛП установлена способность мукозальных лектинов различать (ранжировать) синтетические ГП с варьирующими последовательностями и комбинациями экспонированных на полиакриламидных ядрах остатками GalNAc в муцинподобных соединениях и антигенах. Также выявлен системный характер распознавания лектинами в отношении ГП и наоборот (лектин-ранжированная группа ГП, ГП-ранжированная группа лектинов).

Так, если один компонент СЛ не в состоянии распознать мишень, представляющую опасность и предмет надзора, то это «упущение» не только компенсируется наличием других адекватных

компонентов СЛ, но и допускается синергизм нескольких других компонентов в обнаружении и атаке мишени (доставки эффекторов к ней).

Для лектинов защиты как кофункционирующих (кофакторных, вспомогательных, поддерживающих) белков и пептидов характерен антипатогенный синергизм с другими типами распознающих эффекторов и антипатогенными факторами. Такие лектины (ЛП и другие рассматриваемые в работе) функционируют как сетевые метаболомбиотики (сеть-в-сети, сеть-на-сеть), способные выстраивать реакционную сеть, поддерживать ее инфраструктуру, влиять на узлы сети через взаимодействие с ферментами и цитокинами.

Мукозальные лектины (в том числе лектины мукозальных биотопов) функционируют как орган-зависимая система с варьирующими активностями. Они участвуют в типировании тканей и органов через создание в них устойчивых инфраструктур. При этом адаптационный характер функционирования, например ЛП, зависит от особенностей биотопа (специфики слизистой, распределения микроэкологических нишевых взаимоотношений локального микробиоценоза под влиянием лидерных симбиотических микроорганизмов и ЛП). Ключевой остается антипатогенная, антиинфекционная составляющая действия защитных мукозальных лектинов в биотопах. В частности, ЛП отражают свойства класса деструкторов биопленок дрожжей и грамположительных патогенов, участвуют в регуляции Quorum Sensing и Cross-Talking с системами врожденного иммунитета, например с системой комплемента.

Лектиновые продукты для поддержки иммунитета в безкислородных условиях. Из культур пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобацилл человека получены субстанции кислых и щелочных лектинов, не содержащих выраженных оксидоредуктазных систем окислительного стресса, требующих присутствия кислорода. Это важно для биотопа в связи с тем, что окислительный стресс деструктивен в отношении окружающей среды в биотопе, может снижать эффективность био-препаратов.

Наблюдается кофункционирование лектиновых и оксидоредуктазных систем на штаммовом уровне консорциума. Так, показано, что в ацилакте штамм *Lactobacillus helveticus* NK1 выступает как преимущественный донор СЛ, который не содержит оксидоредуктазной системы в интервале рI 5,0 – 5,6), а другие штаммы – как доноры оксидоредуктазных систем. Такое межштаммовое распределение макроактивностей (один из ключевых принципов конструирования консорциумов) может реализовываться в технологических цветных реакциях, включая обесцвечивание пигментов. Процессы могут иметь перспективы для «осветления» кожи (при использовании косметических кремов), предотвращения появления и устранения раневых инфекций слизистой губ, формирования кожных пигментированных образований, защиты от солнечной радиации.

Использованные в работе синтетические ГП проявляли антиоксидантные свойства и защищали сборочные СЛ от деградации. Кислые ПЛ характеризовались как сборочные и мультифункциональные вещества, способные распознавать и связывать несколько типов синтетических ГП (ранжированных по выраженности сродства к лектинам).

Наблюдались общие закономерности взаимодействия белковых гормонов с ГП при сравнении с аналогичными свойствами ПЛ. Это является основанием для конструирования сочетанных синергистически действующих защитных СЛ разной природы, в том числе комбинаций с другими антимикробными агентами (антибиотиками, фитолектинами, компонентом С4 системы комплемента). СЛ культур пробиотических бактерий человека обладали способностью в процессах сборки запускать, заменять или переключать распознавание и последующее связывание ГП разных типов одним и тем же белком и группой белковых компонентов ЛП.

Технологические перспективы мукозальных лектинов. Мембранные технологии выделения лектинов могут быть основой для получения функционально активных, ориентированных в направлении объекта ЛП, лекарственных препаратов СЛ, связанных с белковыми гормонами человека, фармацевтических фитолектинов. Они перспективны как для диагностико-прогностического микроанализа, так и для сопроводительной терапии в виде биосовместимых материалов пролонгированного регенерирующего и поддерживающего действия в медицинской дерматологии и косметологии, гастроэнтерологии, урологии и гинекологии при временном реконструировании поддерживающей инфраструктуры мукозальных биотопов открытых полостей организма, коррекции изменений единой системы слизистых оболочек в организме.

Мембранные технологии выделения лектинов включают технологии использования аффинных пористых гидрофобных мембран с предсказуемо распределенными двумерными мозаиками высокоочищенных (с приближением к параметрам биосенсоров) полифункциональных (системных) наборов

ЛП с системной специфичностью к наборам ГП (с рассмотрением специфичности по типам «Один компонент СЛ – ранжированный по сродству и доступу набор ГП», «Один тип ГП – ранжированный набор компонентов СЛ»). Перспективы их использования – это противогрибковые и противогрибково-антибактериальные покрытия, комбинации с наборами антимикотиков; кофункционирующие в режиме реального времени хемилюминесцентные системы сверхчувствительной (биосенсорной) мониторинговой визуализации таких распознающих систем, как «Лактобациллярные СЛ – лактобациллярные оксидоредуктазы», «Бифидобактериальные СЛ – бифидобактериальные экзополимерные соединения», «Лактобациллярные или бифидобактериальные СЛ – лактобациллярные или бифидобактериальные биосурфактанты», «СЛ – сильнокислые ($pI < 3,8$) сериальные фитооксидоредуктазы или фито[глико]оксидазы», «Эритропозитиновые СЛ – иммунный сэндвич с моноклональными антителами и синтетическими ГП с имитирующими муцины и антигены свойствами».

Результаты представленных исследований показали соответствие специфичных взаимодействий модельных мембранных высокоочищенных систем ЛП с синтетическими ГП при сравнении с взаимодействием растворимых препаратов ЛП с эритроцитами группы крови А(II) с экспонированными остатками N-ацетил-D-галактозамина. Вышесказанное позволяет, с одной стороны, вводить дополнительный контроль действия высокоаффинных мембран со свойствами биочипов со стороны поверхностно-клеточного коммуникационного уровня, а, с другой стороны, обеспечивать создание на твердой фазе надежных, технологичных, клеточно-цитокиновых, направленных функционально активных градиентов (в микропанели, на блоке, биогеях).

Кроме того, возможны клеточные модельные технологии защитного характера, позволяющие исследовать кофункционирование и синергизм в случае влияния на макрофаги со стороны ЛП и определенных синтетических ГП, специфически действующих в отношении рецепторной СЛ клеток врожденного иммунитета.

Аффинные мембраны, содержащие СЛ и/или ГП, перспективны и для визуализации гликома декоров и статуса мукозальных ландшафтов биотопов.

На основании собственных результатов была предложена минимизированная биореакторная система синбиотического взаимодействия ЛП и ГП. Предлагаемый мини-биореактор позволяет исследовать влияние микроэлементов на синбиотические процессы при фиксировании выбранных типов ЛП и ГП.

В целом, анализ результатов показывает, что СЛ биотопов и соответствующие им комплексы ГП способствуют надежности функционирования мукозальных органов. Системы ЛП – ГП технологичны как инфраструктурные, сигнальные, антимикробные, антивирусные в условиях сбалансированного биотопа, они кофункционируют с защитными системами человека.

Список литературы

1. Лахтин, М. В. Консорциумные и штаммовые пробиотические лектиновые системы мукозального иммунитета против мукозальных инфекций и опухолей : потенциал влияния на микробиоценозы посредством про/синбиотиков / М. В. Лахтин, В. М. Лахтин, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин // Проблемы научной мысли. – 2018. – Т. 12, № 7. – С. 25–44.
2. Лахтин, М. В. Пробиотические лектины для инноваций / М. В. Лахтин, В. М. Лахтин, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев // News of Science and Education. – 2018. – Vol. 10, № 3. – С. 117–129.
3. Lakhtin, M. V. Mucosal open cavities as the organ of increased resistance and effectiveness / M. V. Lakhtin, V. M. Lakhtin, S. S. Afanasiev, V. A. Aleshkin // Journal of Advances in Biology & Biotechnology (JABB). – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 1–10.
4. Lakhtin, V. Synbiotic minibioreactor regulating by probiotic lectins, metal cations and glycoconjugates / V. Lakhtin, M. Lakhtin, V. Aleshkin // Proceedings of the 19th European Carbohydrate Symposium EUROCARB (2–6 July 2017, Barcelona). Scientific Program and Abstract Book. – Barcelona, 2017. – P. 591.
5. Lakhtin, M. V. Metabolite multiprobiotic formulas for microbial health / M. V. Lakhtin, V. M. Lakhtin, V. A. Aleshkin, S. S. Afanasiev // Oral health by using probiotic products. – 2019. – 21 p. doi: 10.5772/intechopen.86449.

References

1. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A. Konsortiumnye i shtammovye probioticheskie lektinovyie sistemy mukozal'nogo immuniteta protiv mukozal'nykh infektsiy i opukholey: potentsial vliyaniya na mikrobiotsenozy posredstvom pro/sinbiotikov [Consortium and strain probiotic lectin systems of mucosal immunity against mucosal infections and tumors: potential impact on microbiocenoses through pro / synbiotic]. Problemy nauchnoy mysli [Problems of Scientific Thought], 2018, vol. 12, no. 7, pp. 25–44.

2. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S. Probioticheskie lektiny dlya innovatsiy [Probiotic Lectins for Innovation]. *News of Science and Education*, 2018, vol. 10, no. 3, pp. 117–129.
3. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A. Mucosal open cavities as the organ of increased resistance and effectiveness. *Journal of Advances in Biology & Biotechnology (JABB)*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 1–10.
4. Lakhtin V., Lakhtin M., Aleshkin V. Synbiotic minibioreactor regulating by probiotic lectins, metal cations and glycoconjugates. *Proceedings of the 19th European Carbohydrate Symposium EUROCARB (2–6 July 2017, Barcelona)*. Scientific Program and Abstract Book, Barcelona, 2017, p. 591.
5. Lakhtin M. V., Lakhtin V. M., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S. Metabolite multiprobiotic formulas for microbial health. *Oral health by using probiotic products*, 2019, 21 p. doi: 10.5772/intechopen.86449.

К 80-летию Надежды Николаевны Лычмановой

ДОРОГОМУ УЧИТЕЛЮ ПОСВЯЩАЕТСЯ

*Разных выпусков и разных поколений
Девочки хорошие мои!
Сколько дарите мне радостных мгновений,
Сами не догадываясь, вы.
В вас я многократно отражаюсь,
Через годы с вами прохожу:
И влюбляюсь, и детей рожаю,
И в роддом, как в первый раз, вхожу...*

Н.Н. Лычманова, 1995 г.

Приведенные в эпиграфе строки Надежда Николаевна Лычманова приурочила к выпуску врачей-педиатров 1995 года и посвятила их всем своим выпускницам, со многими из которых она до сих пор сохраняет дружеские и теплые отношения. В этом она вся, это часть ее жизненной философии: чуткость и забота, внимание и сострадание к людям, преданность, деликатность и, конечно, высочайшая интеллигентность и профессионализм. Так бывает, что в одном человеке удивительным образом соединись душевная красота, щедрость и ум. Иначе, наверное, и быть не могло...

Надежда Николаевна родилась 31 января 1940 года в семье с особыми традициями, став представителем третьего поколения в династии известных врачей.

Ее отец Николай Георгиевич Лычманов, проявив склонность к научной деятельности и будучи перспективным студентом Астраханского медицинского института, в 1922 году по рекомендации руководства вуза был направлен в Петроградский медицинский институт, который блестяще окончил в 1923 году. Заслуженный врач РСФСР, профессор Н.Г. Лычманов посвятил себя клинической хирургии и преподавательской деятельности, воспитал и подготовил целую плеяду врачей разных специальностей, проявив незаурядные способности.

Во время Великой Отечественной войны Николай Георгиевич занимал должность ведущего хирурга эвакогоспиталя № 1589, затем ушел на фронт добровольцем и работал хирургом в госпиталях 2-го Украинского фронта. В последующие годы – Заслуженный врач Российской Федерации, главный хирург Астраханской области, заведующий кафедрой, заместитель директора по учебной и научной работе Астраханского государственного медицинского института им. А.В. Луначарского.

Мама Надежды Николаевны Ирина Исаевна заведовала физиотерапевтическим отделением 2-й Областной клинической больницы города Астрахани. Принимала участие в организации и становлении не только отделения, но и всей физиотерапевтической службы в Астраханской области.

Врачами были дедушка и бабушка Надежды Николаевны по маминой линии. Исай Григорьевич Шварцер получил образование на медицинском факультете Казанского университета, прошел врачом Первую мировую войну, являлся организатором здравоохранения Астрахани в тяжелые послевоенные годы, построив и оснастив, в частности, Наримановскую районную больницу (ныне ГБУЗ АО «Приволжская РБ» на ул. Александрова). Бабушка Розалия Мироновна Буракова училась в медицинском университете в Берне (Швейцария) у «классиков» европейской медицины, в том числе у лауреата Нобелевской премии Теодора Кохера.

Врачом стала и старшая сестра Надежды Николаевны – Лидия Николаевна, закончившая Астраханский медицинский институт и ставшая детским неврологом-сурдологом. Ее супруг, профессор Аркадий Исакович Дайхес, выдающийся оториноларинголог, заведовал кафедрой в Астраханском медицинском институте.

Маленькая Надя росла очень подвижным и любознательным ребенком. Об этом свидетельствуют письма, которые ее мама писала на фронт отцу из эвакуации: «Наденька хорошая девочка, но такая подвижная и шаловливая, что никто с ней не может справиться...».

Все детство Надежды Николаевны прошло под впечатлением жарких научных споров и обсуждений сложных и насущных медицинских вопросов, участником которых она невольно становилась. Вероятно, поэтому выбор профессии был предопределен, и по окончании средней школы № 10 она поступила в 1956 году на лечебный факультет Астраханского государственного медицинского

института имени А.В. Луначарского. Во время учебы Надежда Николаевна увлеклась педиатрией, занималась в студенческом научном кружке. Своим первым учителем она считает заведующего кафедрой педиатрии Николая Ивановича Купцова, человека высочайших моральных принципов и мудрого преподавателя.

В институте произошла судьбоносная встреча Надежды Николаевны с будущим супругом – Владимиром Борисовичем Костенко, ставшим ортопедом-травматологом, доцентом кафедры, проректором Астраханского государственного медицинского института. Они учились в одной группе и были схожи в своих устремлениях. Владимир Борисович покорила ее особой заботой и вниманием. Он был рядом в весьма непростое для нее время, заменив рано ушедших из жизни родителей и став самым преданным и близким другом, любящим мужем и соратником на долгие годы. Владимир Борисович выбрал медицину по примеру своей мамы Эрны Андреевны, окончившей Саратовский медицинский институт. Э.А. Костенко работала с особо опасными инфекциями, в частности занималась ликвидацией чумы в военные годы, выделяя чумные штаммы в астраханских и казахстанских степях.

После окончания института в 1962 году Надежда Николаевна была распределена врачом-педиатром в Камызякскую центральную районную больницу. Далее поступила в клиническую ординатуру по специальности «Педиатрия», по окончании которой в 1966 году была принята на должность врача-педиатра в Центральный родильный дом города Астрахани, где вскоре стала заведующей отделением новорожденных детей. Надежда Николаевна вспоминает эти годы с чувством глубокой признательности и благодарности тем людям, которые ей помогали в это сложное время – период становления ее как врача, погружения в профессию неонатолога, ставшую делом всей ее жизни.

Для Астраханского медицинского института 1966 год также стал судьбоносным: был организован педиатрический факультет, где под руководством Галины Моисеевны Слуцкой началось изучение педиатрии как науки. В 1971 году Г.М. Слуцкая предложила Надежде Николаевне взять на себя преподавание неонатологии, в том момент только зарождающегося в Советском Союзе направления педиатрии. Так Надежда Николаевна Лычманова стала ассистентом, а впоследствии доцентом кафедры госпитальной педиатрии, а по сути – организатором неонатологической службы в Астрахани, идейным вдохновителем и учителем не одного поколения врачей-неонатологов. Под руководством профессора Г.М. Слуцкой прошло ее становление не только как преподавателя вуза, но и как талантливого ученого. В 1983 году она защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Состояние здоровья новорожденных и детей первого года жизни у работниц Астраханского завода стекловолоконна». Результаты ее труда были внедрены на всесоюзном уровне в виде гигиенических рекомендаций для работниц стекловолоконной и химической промышленности.

Особое значение в работе доцент Лычманова уделяла преподаванию, являясь талантливым педагогом и наставником. Она очень любила студентов и, будучи по своей природе человеком творческим и креативным, всегда старалась использовать нестандартный подход, способный заинтересовать и зажечь. Практические занятия часто проводились в формате деловой игры, где каждому студенту была отведена своя роль, а интрига сохранялась до самого конца. О студенческом научном кружке по неонатологии, игре «Что? Где? Когда?» и театрализованных постановках на разные неонатальные проблемы ходили легенды, которые передавали из уст в уста. При составлении сценариев, вопросов и заданий к подобным мероприятиям Н.Н. Лычманова использовала литературные произведения, сказки, картины известных художников. И мы, тогдашние студенты, с удовольствием втягивались в этот удивительный творческий процесс, привнося и собственные идеи. Так сложилось, что ученики Н.Н. Лычмановой приводили в медицину и своих детей, она становилась учителем уже для двух поколений в семьях астраханских педиатров.

Обладая поэтическим даром, Надежда Николаевна любила одаривать стихотворным поздравлением близких ее сердцу людей. Умела объединить коллектив и за рабочим, и за праздничным столом. Ее характер отличается особым радушием, вниманием и хлебосольством. И на официальном банкете, и в кругу близких, друзей и сотрудников она всегда следила за тем, чтобы все были сыты. Недаром на юбилее по случаю ее 55-летия, ей были посвящены такие строки:

*Та девчонка имела добрый от роду нрав,
Свойства разных народов в своем сердце собрав,
Хлебосольна по-русски, как гречанка мудра,
Как еврейская мама в малышей влюблена.*

Более 40 лет жизни Надежды Николаевны Лычмановой связаны с практической неонатологией. Она стояла у истоков организации перинатальной службы в Астраханской области, при ее непосредственном участии были введены новые методики лабораторной и функциональной диагностики перинатальной патологии, современные методы реанимации и интенсивной терапии новорожденных. По ее инициативе в 1970-х годах на базе I-й городской клинической больницы, которая впоследствии получила статус больницы для новорожденных, были организованы специализированные отделения патологии новорожденных детей. На базе многопрофильной I-й Областной клинической больницы (ныне ГБУЗ «Александро-Мариинская областная клиническая больница») в 1977 году было организовано специализированное родильное отделение для женщин с экстрагенитальной патологией, в настоящее время получившее статус Областного перинатального центра. В 80-е годы в городском родильном доме № 2 (ныне «Клинический родильный дом») начало функционировать отделение реанимации новорожденных, которое стало одним из первых в России отделений этого профиля, открытых на базе родовспомогательного учреждения.

Многие годы Н.Н. Лычманова была бессменным консультантом в этих лечебных учреждениях, оказывала организационно-методическую помощь, проводила врачебные конференции и семинары для врачей-неонатологов, клинические обходы с разбором особых случаев. Через ее руки прошли тысячи и тысячи новорожденных. Сегодня это наши астраханцы, сами родители, бабушки и дедушки, поэтому ее, как это ни удивительно, постоянно узнают и благодарят за работу с виду абсолютно незнакомые люди разных возрастов.

Свой бесценный опыт она передала не одному поколению врачей-неонатологов, ставших впоследствии известными в городе специалистами. Назовем лишь некоторых из них: профессор Л.А. Бахмутова, профессор О.К. Кирилочев, кандидат медицинских наук И.И. Артемьева, Н.Л. Каргина, В.И. Киреева, В.И. Ткачев, кандидат медицинских наук С.И. Ажжамалов, кандидат медицинских наук Э.З. Полянина, Е.Л. Трамбицкая, кандидат медицинских наук Т.А. Чикина, Т.А. Бережнова, О.Б. Яковлева, доктор медицинских наук Лебедева О.В., доктор медицинских наук Е.И. Каширская, кандидат медицинских наук Н.В. Ткачева и многие, многие другие.

Сегодняшние будни Надежды Николаевны и Владимира Борисовича проходят в кругу семьи, где сохраняются традиции, заложенные их предшественниками. Их сын – Николай Владимирович Костенко продолжил медицинскую династию, став хирургом, колопроктологом, доктором медицинских наук. В настоящее время он заведует кафедрой и одновременно является организатором практического здравоохранения, а также главным специалистом колопроктологом Южного федерального округа. Его жена – Екатерина Васильевна, тоже врач – акушер-гинеколог, совмещает клиническую и научную работу с преподаванием.

Примечательно, что в семье Лычмановых-Костенко-Дайхес насчитывается более полусотни человек, связавших судьбу с медициной. Племянник Надежды Николаевны – член-корреспондент РАН, профессор Николай Аркадьевич Дайхес в настоящее время руководит оториноларингологией в Российской Федерации, является директором ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», одного из крупнейших центров в Европе, главным оториноларингологом Российской Федерации, проводит огромную работу по организации самой современной ЛОР-помощи во всех уголках России, в том числе и в родной Астрахани.

У Надежды Николаевны растут две внучки – Надя и Люда, и если они тоже захотят связать свою жизнь с этой благородной профессией, то будут уже пятыми в поколении врачей этой уникальной и удивительной семьи!

Двери известного для всех неонатологов Астрахани дома на Набережной 1-го Мая, где до сих пор на парадной двери висит табличка «Шварцер И.Г.», всегда открыты. И как всегда в праздники не умолкает телефон, а виновница торжества занята приятными хлопотами, принимает поздравления и готова к встрече дорогих ее сердцу людей.

Самые искренние поздравления с пожеланиями крепкого здоровья, благополучия и творческого долголетия спешим передать и мы, ученики «разных выпусков и разных поколений». Благодарим за знания, опыт, поддержку и посвящаем нашему дорогому Учителю эти строки:

Когда стоишь на зыбком перепутье
Средь множества неведанных дорог,
В руках багаж сомнений и напутствий
И жизнь пока неписанный листок.

Пытаешься хоть что-нибудь услышать,
Совета, слова или тайный знак
Почувствовать, что не один в ответе
При выборе пути не просто так.
И коль судьба бывает благосклонна,
Она оставит метку на челе
Учителя! Их миссия поистине огромна,
Они как боги, только на земле!
И голос вопиющего услышан,
И сердце распахнулось сердцу в такт.
О сколько мудрости житейской, сколько чувства,
О сколько сил Вы отдаете в нас!
Заботясь, как о кровных детях
Переживая и горюя всяк,
Когда не спорятся дела или болеют дети
Вдруг не звонили долго-
Может, что не так?
И будучи неюными мужами
Науки постигая вновь и вновь,
Мы в мыслях наших постоянно с Вами
Учитель, он как прежде - царь и Бог!
Да, эту роль не передашь словами
Не взвесишь, не издашь как многотом,
Но только жизни наши неразрывны с Вами
Виват Учителю! И низкий Вам поклон!

О.В. Лебедева, Е.И. Каширская,
Л.А. Бахмутова, Э.З. Полянина, Т.А. Чикина

«Студент – не сосуд,
который нужно наполнять, а
факел, который надо зажечь».
Плутарх

«Факел добра, любви к детям,
научной любознательности».
Н.Н. Силищева

ИДЕЙНЫЙ ВДОХНОВИТЕЛЬ, УЧЕНЫЙ, ВРАЧ И ПЕДАГОГ!

Башкина Ольга Александровна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Каширская Елена Игоревна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Лебедева Оксана Вячеславовна, д.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Швечихина Елена Рудольфовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Озорнина Ульяна Андреевна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России.

К 15-летию памяти Н.Н. Силищевой

Каждый из нас на своем жизненном пути встречает множество людей. Не все остаются в памяти, не все оставляют свой след. Но есть люди, встреча с которыми меняет судьбу, переворачивает мировоззрение, оставляет в душе смесь благоговения, тепла, добра, гордости и благодарности. Подобные чувства испытываешь к родителям, учителям, врачам.

Удивительным образом, природа щедро одаривает избранных, соединяя все лучшие человеческие качества в единое: душевную красоту, разум, интеллигентность. Встретить такого человека на своем жизненном пути несказанная удача.

Время летит... Вот уже прошло 15 лет, как с нами нет талантливого человека и оратора, блестящего преподавателя, интеллигентной, чуткой и красивой женщины, профессора Наталии Николаевны Силищевой. Но память о ней живет в сердцах ее учеников, последователей и всех, кто имел счастье прикоснуться и быть знаком с этим человеком.

Родилась Наталия Николаевна в городе Астрахани в 1938 году в семье служащих Поповых, Николая Константиновича и Надежды Федоровны. Родители Наталии Николаевны имели высшее техническое образование и работали инженерами. С рождения девочка была наделена отличной памятью, твердым и сильным характером, решительностью и смелостью. Не зря Наталия родилась в год тигра. Однако родители также отмечали в дочке такие качества как понимание, добродушие и, вместе с тем, требовательность к себе и окружающим. В школьные годы Наташа увлеклась общественной работой, возглавляла совет дружины и отличалась строгостью, принципиальностью, в сочетании с отзывчивостью и доброжелательностью. Друзьями вспоминается ответственное отношение Наташи Поповой к учебе, отличная подготовка к любому экзамену. Фраза «Буду сдавать экзамен как подобает советской школьнице» ярко рисует характер будущего профессора. Именно эти качества позволили окончить общеобразовательную школу с серебряной медалью, параллельно получить музыкальное образование по классу фортепиано и поступить в Астраханский государственный медицинский институт им. А.В. Луначарского. Годы учебы были наполнены трудом и постижением теории и практики медицины. Красный диплом врача стал результатом этой плодотворной работы.

Наталия Николаевна закончила лечебный факультет, но начала работать педиатром. Впоследствии она утверждала, что лучше педиатрии вообще специальности нет. Несмотря на насыщенные и трудные студенческие годы, когда Наталия Николаевна «жадно впитывала все новое и прекрасное», она успевала посещать театры, литературные вечера, музыкальные концерты с участием Льва Оборина, Эмиля Гилельса и других. Творческая натура умела увидеть прекрасное во многом.

В институте произошла судьбоносная встреча Наталии Николаевны с будущим мужем, Рудольфом Федоровичем. Схожие в своих стремлениях, они постепенно узнавали друг друга. Надо сказать, что Рудольф Федорович выбрал медицину по примеру родителей: мама работала фельдшером, а отец и братья отца окончили Астраханский государственный медицинский институт им. А.В. Луначарского. Соединить свои судьбы молодые доктора решили на 6 курсе учебы, чтобы не расставаться при распределении на работу. После окончания института становление молодых клиницистов проходило в условиях участковой больницы поселка Оранжевое Икрянинского района Астраханской области. Наталия Николаевна вспоминала те годы с особой глубокой признательностью, понимала, что это была уникальная практическая деятельность, период становления врача, где порой приходилось принимать самостоятельно радикальные решения. Эта работа очень нравилась Наталии Николаевне, однако она постоянно находилась в творческом поиске, ведь еще со студенчества увлекалась научными исследованиями и принимала участие в конференциях. Молодой семьей было принято решение о необходимости поступления Наталии Силищевой в аспирантуру Ленинградского педиатрического института, где ее научным руководителем стал один из основоположников отечественной педиатрии, академик Александр Федорович Тур. Как позже скажет Наталия Николаевна: «Это был безумный поступок. Оставить на руках мужа, к тому времени практикующего хирурга и главврача больницы, полуторагодовалую дочь и старенькую бабушку, и помчаться Бог знает куда, грезя собственными научными открытиями. Но так было...». И этот «безумный» поступок стал началом нового яркого периода жизни Н.Н. Силищевой. Спустя годы Наталья Николаевна с искренней благодарностью вспоминала в интервью: «Именно благодаря долготерпению моего мужа и состоялась моя научная карьера. И хоть сам он способный хирург и очень думающий человек, он пренебрег своей карьерой ради моей. Спасибо ему за это».

Школа А.Ф. Тура сыграла большую роль в становлении Наталии Николаевны как превосходного клинициста, научного деятеля и педагога. Под руководством А.Ф. Тура в 1966 году была защищена кандидатская диссертация «Углеводные компоненты сывороточных гликопротеидов при некоторых заболеваниях системы крови у детей». За время учебы в аспирантуре Наталия Николаевна активно изучала литературу, собирала материал для работы, периодически ночуя в лаборатории. На праздничные дни старалась слетать самолетом домой, к своей двухлетней дочке, мужу и бабушке. Разлука с домом способствовала тому, что кандидатская диссертация была подготовлена и защищена досрочно, как и учеба в аспирантуре.

Наталия Николаевна Силищева вернулась в Астрахань и связала свою профессиональную жизнь с родным институтом, где в тот год состоялся первый набор студентов на педиатрический факультет. Наталия Николаевна была принята на кафедру детских болезней АГМИ, возглавляемую профессором Галиной Моисеевной Слуцкой. В родном вузе Наталия Николаевна прошла путь от ассистента до заведующей кафедрой, профессора, проректора по науке и председателя диссертационного совета.

Наталии Николаевне нравилось преподавать. Как она признавалась, это было ее призвание, «отдаю студентам все, что знаю сама. Убеждена, что педиатр – это вдумчивый человек с клиническим мышлением, логикой тонкого наблюдателя». Профессор Н.Н. Силищева умела преподнести материал студентам в такой качественной и интригующей форме, что ее лекции оставались в памяти учеников навсегда. При этом, будучи разносторонне развитым человеком, и сама, в студенческие годы не брезговала накануне экзамена сходить в кинотеатр, Наталия Николаевна любила говорить ученикам «Учиться надо весело, чтобы хорошо учиться». Как известно, талантливый человек талантлив во всем, поэтому и итогом на экзамене были только отличные оценки.

Однако талант Наталии Николаевны был основан на ежедневном скрупулезном труде, сначала, в студенчестве, при подготовке к экзаменам, затем, в работе врача, педагога. Одними из постоянных изречений профессора Н.Н. Силищевой, оставшимися в памяти учеников, были строки Н. Заболоцкого:

«Не позволяй душе лениться!
Чтоб в ступе воду не толочь,
Душа обязана трудиться
И день и ночь, и день и ночь!».

С этим девизом по жизни шла Наталия Николаевна и призывала к тому же своих учеников.

В 1978 году Н.Н. Силищева вновь проявила характер и мужество. Будучи заведующей кафедрой, имея на руках двух дочерей, младшей из которых на тот момент было 5 лет, она смогла в срок завершить и успешно защитить докторскую диссертацию на тему: «Клиническое значение определения альфа-фетопротеина в постнатальном периоде и при некоторых заболеваниях у детей». Данное направление положило начало целому ряду научных исследований в педиатрии по изучению эмбриоспецифических белков. В тот же год Н.Н. Силищева была награждена знаком «Отличник здравоохранения».

Последователи Наталии Николаевны продолжили дело своего учителя, стараясь соответствовать тем высоким моральным и профессиональным качествам, которые были в них заложены.

Первым аспирантом Н.Н. Силищевой стал Владимир Иванович Григанов, впоследствии проректор по научной и инновационной работе Астраханской государственной медицинской академии д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии лечебного факультета. Легендарные слова В.И. Григанова о Наталии Николаевне «Учитель на всю жизнь» были положены в название одной из газетных статей о профессоре.

Под руководством Наталии Николаевны защитила кандидатскую диссертацию ранее доцент кафедры факультетской педиатрии, а сейчас д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ректор Астраханского ГМУ Минздрава РФ, Ольга Александровна Башкина.

Ученики Наталии Николаевны – выдающиеся, известные не только в Астраханской области, но и за ее пределами профессора, ученые, клиницисты: Н.А. Белопасова, Л.А. Бахмутова, О.К. Кирилочев, Г.Р. Сагитова, А.Ю. Подулясская, Е.Н. Епинетова, Е.В. Красилова, Д.А. Безрукова, Д.Ф. Сергиенко и другие. Это грамотные специалисты, обладающие уникальными человеческими качествами в чем, несомненно, величайшая заслуга учителя.

Наталия Николаевна подготовила 16 кандидатов наук и 2 докторов наук, вела одновременно до 7 аспирантов и соискателей ученой степени, уделяя каждому время, давая ценные советы и рекомендации.

Спустя десятилетия учебы бывшие ученики говорили о Наталии Николаевне много слов благодарности:

«Спасибо за ее уроки. Великий педагог!»;

«Наталия Николаевна не просто профессор, она дала нам так много, что только с годами практики мы ощутили цену ее опыта и огромной любви к студентам»;

«Самый человечный человек».

Для своих учеников профессор Н.Н. Силищева была не только педагогом, но и учителем по жизни, деликатно преподнося будущим врачам правила и нормы поведения.

Со слов самой Наталии Николаевны, «врач – представитель интеллигенции и поэтому должен всегда выглядеть элегантно, даже дома, так как в любой момент к вам может прийти пациент и попросить о помощи».

Свой призыв – напутствие ученикам, молодым специалистам Н.Н. Силищева как нельзя лучше сформулировала в статье « Не позволяй душе лениться... » от 19.04.1983 года: « Нашему государству нужны не просто высококвалифицированные специалисты, а люди, способные творчески использовать полученные в институте знания и умения на практике, умеющие работать с людьми, возглавить и организовать работу коллектива, всегда и во всем занимать активную жизненную позицию. Это, наконец, люди высоконравственные, хорошо воспитанные, культурные, интеллигентные в самом высоком смысле этого слова. И эти черты личности надо формировать и воспитывать в себе». Это были не просто высокие слова, Наталия Николаевна сама была именно таким человеком и пыталась донести эту позицию до студентов. Надо сказать, что и сегодня мы, врачи-педагоги XXI века стараемся соответствовать наказу учителя и призываем нынешних студентов стремиться к тому же.

Преподавательская и научная работа никогда не мешала профессору Силищевой оставаться великодушным клиницистом. Она была незаменимым консультантом областной детской клинической больницы, помогая врачам поставить диагноз в сложных случаях. Являясь оптимистом по жизни, Наталия Николаевна находила выход из любой ситуации, никого не оставляла без внимания. От нее никогда никто не слышал фразы, которую так полюбили современные специалисты: « Это не мой профиль». В памяти врачей оставили неизгладимый след клинические разборы больных под руководством профессора Н.Н. Силищевой. С присущей Наталье Николаевне тактичностью по отношению к родителям и больному ребенку, профессор могла виртуозно собрать недостающие звенья анамнеза, элегантно сложить мозаику клинического случая, и тогда диагноз становился очевидным для всех присутствующих.

Нельзя не вспомнить об общественной деятельности Н.Н. Силищевой. Под руководством Наталии Николаевны действовало Астраханское отделение Детского фонда, постоянная комиссия по охране материнства и детства областного совета, Астраханское областное общество детских врачей.

Именно Наталия Николаевна, впервые в Астраханской области в 1994 году стала лауреатом конкурса «Человек года» в номинации «Наука». Неудивительно, что часть своей премии Наталия Николаевна, не задумываясь, передала в Детский фонд. Помогать детям было делом ее жизни. В этом же году профессору Н.Н. Силищевой было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ», а в 1995 году – звание «Заслуженный врач РФ».

Несмотря на большую занятость, Наталия Николаевна была человеком, ведущим активный образ жизни. Из воспоминаний Наталии Николаевны: «Привыкнув быть на виду у студентов в форме и непременно на высоких каблуках, я эти самые каблуки в конце рабочего дня снимаю, с удовольствием облачаюсь в разношенные туфли и иду домой. Весной – летом к этому прибавляется еще и дача, работать на которой вот уже два десятка лет для меня и удовольствие и привычка».

Нельзя не восхищаться этой женщиной! Много сил и времени Наталия Николаевна отдавала работе, но самое главное, что эта работа доставляла ей удовольствие. Со слов Наталии Николаевны: «...приносить радость и удовлетворение может только то дело, которое ты любишь, знаешь и умеешь делать хорошо».

В семье Наталии Николаевны и Рудольфа Федоровича, несмотря на занятость обоих, царил атмосфера дружбы и взаимопомощи. Клинические случаи нередко разбирались в ходе домашних вечеров, чем заинтересовывались дочери и, постепенно приобщались к медицине. Сначала Елена Рудольфовна, а затем и Татьяна Рудольфовна, решив продолжить врачебную династию, поступили в медицинский институт. Дочери стали гордостью Н.Н. Силищевой. Обе с красным дипломом окончили ВУЗ, обучались в клинической ординатуре, затем поступили в аспирантуру, защитили диссертации, получили звание доцента. Позже Татьяна Рудольфовна защитила и докторскую диссертацию.

В настоящее время, старшая дочь Н.Н. Силищевой, Швечихина Е.Р., – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Астраханского государственного медицинского университета. Елена Рудольфовна – грамотный преподаватель, клиницист, владеющая английским языком и передающая свои знания студентам лечебного, стоматологического и медико-профилактического факультетов.

Младшая дочь, Касьянова Татьяна Рудольфовна, – доктор медицинских наук, главный внештатный специалист пульмонолог Министерства здравоохранения Астраханской области, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, высококлассный клиницист, пользующийся заслуженным уважением у коллег и пациентов.

Внуки продолжили дело семьи, также связав свою жизнь с медициной.

Силищев Станислав Олегович пошел по стопам деда Рудольфа Федоровича, связав свою жизнь с хирургией. Силищев С.О. является специалистом по развитию направления транскатетерных клапанов в России.

Внучка, Иванова Наталья Олеговна, врач функциональной диагностики одной из поликлиник г. Астрахани.

Заложенные Наталией Николаевной семейные устои по сей день бережно хранятся и ценятся. Все праздники отмечаются вместе, большой дружной семьей, обсуждаются все рабочие и жизненные моменты. Глава семьи, Рудольф Федорович, дает ценные советы, к которым прислушиваются младшие.

Наталии Николаевны нет с нами уже 15 лет, но ее заслуги по достоинству оценены Правительством РФ, Минздравом РФ и администрацией города и области. После ухода из жизни Наталии Николаевны, в феврале 2004 года, постановлением губернатора Астраханской области от 18.03.2004 года в целях увековечения памяти профессора Н.Н. Силищевой было принято решение присвоить Областной детской клинической больнице имя Наталии Николаевны Силищевой. С тех пор каждый из нас, кто произносит название больницы осознанно или не осознанно вспоминает нашего учителя, наставника, друга и необыкновенного врача. Говорят, что человек жив пока его помнят живые и его имя звучит в мыслях, речах, высказываниях. По русскому обычаю следует помянуть человека. Поминать в сердце, в душе и вспоминать вслух. Сегодня и каждый раз, на первой лекции, посвященной истории педиатрии, мы вспоминаем Наталию Николаевну, рассказывая новым нашим студентам о высококвалифицированном враче, мудром педагоге, глубоко интеллигентной, доброжелательной женщине. Так знания и тот бесценный опыт, которые она заложила в своих учениках, передается из уст в уста следующему поколению, продолжая врачебные традиции школы Н.Н. Силищевой.

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. Окошко 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 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.

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 Astrakhanskoys gosudarstvennoy meditsinskoy 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.

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 date 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, lg), 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. Sovremennye mediko-tehnicheskie 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. 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.

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**

2019

ТОМ 14

№ 4

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 – 31.12.2019

Уч. печ. л. – 5,4

Заказ № 4816

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