

**Научно-практический
медицинский
журнал**



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 2
2020**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 15
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2020

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 15
№ 2

ASTRAKHAN – 2020

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2020 **Том 15** **№ 2**

Редакционная коллегия

Председатель

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

Заместители председателя

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

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

Главный редактор

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

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

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

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

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

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

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

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

А.В. ДИКАРЕВА – 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)

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

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

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

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

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

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

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

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2020

Сайт <http://www.astmedj.ru>

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

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2020 **Volume 15** **№ 2**

Editorial Board

Chairman

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

Vice Chairman

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

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

Editor-in-Chief

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

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

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

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

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

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

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

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. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

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

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

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

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

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

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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)

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

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

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

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

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

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

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2020

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Л.Г. Одишелашвили, В.А. Зурнаджъянц,

Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов

Выбор способа хирургического лечения

остаточных полостей после эхинококкэктомии.....6

Г.А. Печковский, Л.Д. Тимченко, Е.И. Еременко,

Д.А. Ковалев, А.Н. Куличенко

Омиксные технологии в изучении *Bacillus anthracis*.....13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Р.И. Валиева, С.А. Лисовская, Г.Ш. Исаева, А.Д. Даудова

Особенности вирулентной активности

грибов рода *Fusarium*.....24

Н.С. Ираклинова, Э.Б. Белан, С.В. Туркина, Р.Г. Мязин

Особенности продукции Th2-зависимых цитокинов

и эозинофильного катионного протеина при *Helicobacter pylori*-ассоциированных

заболеваниях желудочно-кишечного тракта.....30

С.Д. Ихсанов, Д.Ф. Сергиенко

Влияние генетического полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra

на развитие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки

и эрозивного гастродуоденита у детей.....37

Ю.А. Лызикова

Выбор антибактериальной и антимикотической терапии

хронического эндометрита на основании результатов

микробиологического исследования эндометрия.....45

Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина,

О.С. Полунина, В.В. Панова

Частота встречаемости нормотрансферринемии и гипотрансферринемии

среди пациентов с острым коронарным синдромом.....53

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

Л.В. Заклякова, Б.Н. Левитан, Е.Г. Овсянникова, Б.А. Шамгунова,

И.Ю. Петелина, М.Ю. Болгова, К.К. Закляков, Л.С. Овсянникова

Болезнь Гоше в Астраханской области:

клиника, особенности современной диагностики и терапии.....61

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....69

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

L.G. Odishelashvili, V.A. Zurnadzh'yanc,

G.D. Odishelashvili, D.V. Pakhnov

Choice of a method for surgical treatment

of residual caves after echinococcectomy.....6

G.A. Pechkovskiy, L.D. Timchenko, E.I. Eremenko,

D.A. Kovalev, A.N. Kulichenko

Omics technologies in the study of *Bacillus anthracis*.....13

ORIGINAL INVESTIGATIONS

R.I. Valieva, S.A. Lisovskaya, G.Sh. Isaeva, A.D. Daudova

Peculiarities of *Fusarium virulent* activity.....24

N.S. Iraklionova, E.B. Belan, S.V. Turkina, R.G. Myazin

Features of production of Th2-dependent cytokines and eosinophil cationic protein

in *Helicobacter pylori*-associated diseases of the gastrointestinal tract.....30

S.D. Ikhsanov, D.F. Sergienko

Influence of VNTR 2 intron genetic polymorphism of IL-1Ra gene

on the development of a duodenal ulcer

and erosive gastroduodenitis in children37

Yu.A. Lyzikova

The choice of antibacterial and antimycotic therapy of chronic endometritis based

on the results of microbiological examination of the endometrium.....45

E.A. Polunina, K.Yu. Kuzmichev, L.P. Voronina,

O.S. Polunina, V.V. Panova

Frequency of normotransferrinemia and hypotransferrinemia

among patients with acute coronary syndrome.....53

OBSERVATION FROM PRACTICE

L.V. Zaklyakova, B.N. Levitan, E.G. Ovsyannikova, B.A. Shamgunova,

I.Yu. Petelina, M.Yu. Bolgova, K.K. Zaklyakov, L.S. Ovsyannikova

Gaucher disease in Astrakhan region:

clinical picture, features of modern diagnostics and therapy.....61

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....69

УДК 616.36-089:576:895.121.56

DOI 10.17021/2020.15.2.6.12

© Л.Г. Одишелашвили, В.А. Зурнаджьянц,
Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, 2020

ВЫБОР СПОСОБА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ПОЛОСТЕЙ ПОСЛЕ ЭХИНОКОККЭКТОМИИ

Одишелашвили Лиана Гивиевна, ассистент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-964-883-68-43, e-mail: 8liano@mail.ru.

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-5378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-586-06-76, e-mail: givi64@mail.ru.

Пахнов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Эхинококкоз представляет собой распространенное паразитарное заболевание, регистрируемое во многих регионах мира, вызывающее интерес в хирургической практике. Радикальным методом лечения заболевания является хирургический. К радикальным методам относят: перицистэктомию, открытую и закрытую эхинококкэктомию. Одним из наименее травматичных и жизнеугрожающих методов является открытая эхинококкэктомию. Однако, используя этот метод, хирурги сталкиваются с длительно незаживающими остаточными полостями, которые приводят к вторичным гнойным осложнениям. Вследствие этого увеличивается послеоперационный койко-день, возрастают сроки временной нетрудоспособности и риск инвалидизации.

Ключевые слова: эхинококкоз, печень, эхинококкэктомию, химиотерапия, лечение, паразит, облитерация, остаточная полость.

CHOICE OF A METHOD FOR SURGICAL TREATMENT OF RESIDUAL CAVES AFTER ECHINOCOCCECTOMY

Odishelashvili Liana G., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-964-883-68-43, e-mail: 8liano@mail.ru.

Zurnadzhyanc Viktor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-5378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-586-06-76, e-mail: givi64@mail.ru.

Pakhnov Dmitry V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-660-27-82, e-mail: pahnov1@mail.ru.

Echinococcosis is a common parasitic disease, registered in many regions of the world, causing interest in surgical practice. A radical treatment for this disease is surgical. Radical methods include: pericystectomy, open echinococcectomy and closed echinococcectomy. One of the least traumatic and life-threatening methods is open echinococcectomy. But at the same time, surgeons in practice face long-term non-healing residual cavities, which lead to secondary purulent complications, as a result of which the postoperative hospital bed increases, the periods of temporary disability and the risk of disability increase.

Key words: echinococcosis, liver, echinococcectomy, chemotherapy, surgical, treatment, parasite, obliteration cavity.

Вопрос поиска оптимального метода лечения эхинококковой болезни волновал умы известных представителей медицинского сообщества с древних времен. Исторический анализ проблемы позволяет найти информацию о первых попытках лечения эхинококкоза такими учеными, как Гиппократ и Гален [3].

В настоящее время единственным радикальным методом лечения эхинококкоза остается хирургический [3, 12, 16, 19, 20]. К основным способам хирургического лечения относят перицистэктомию, открытую и закрытую эхинококкэктомию [1, 2, 3].

Перицистэктомию считают идеальной эхинококкэктомией, так как при ее применении отсутствует контакт содержимого эхинококковой кисты со здоровыми тканями [10, 12]. Однако в случае больших осложненных кистозных образований, при их расположении вблизи магистральных сосудов и желчных протоков велика вероятность ранних и поздних послеоперационных осложнений в виде кровотечений, желчеистечений [5, 13, 19, 29].

При закрытой и открытой эхинококкэктомиях возникает проблема ликвидации остаточных полостей [5, 18, 22].

Закрытая эхинококкэктомия, при локализации кист в печени, заключается в трех главных действиях: ликвидации хитиновой оболочки с ее содержимым (жидкой частью и сколексами), обработке остаточной полости печени антипаразитарными средствами для профилактики повторного возникновения заболевания и ликвидации самой остаточной полости путем ее ушивания наглухо изнутри. Однако при закрытой эхинококкэктомии велика вероятность возникновения рецидива эхинококкоза с образованием на этом месте кисты. При близком прилегании сосудов и желчных протоков к фиброзной капсуле в ушитой полости происходит образование биломы и гематомы с риском последующего нагноения [4, 6, 9, 24].

Открытая эхинококкэктомия заключается в наружном дренировании остаточной полости. Этот метод менее травматичен, безопасен, имеет наименьший процент как осложнений, так и летальности по сравнению с другими [28]. Однако при этом существует проблема длительно незаживающих полостей [5, 17, 18].

Выбор хирургом одного из способов лечения остаточных полостей находится в прямой зависимости от числа и объема эхинококковых кист, их месторасположения, наличия осложнений, стадии развития паразита, а также общего состояния больного [11, 21, 25, 30]. С этими факторами связана дальнейшая модернизация методики удаления эхинококка, которая движется по пути поиска методов, во-первых, наиболее безопасных и, во-вторых, ускоряющих облитерацию остаточных полостей.

Последняя классификация оперативных вмешательств с целью ликвидации остаточных полостей после эхинококкэктомии была предложена А.З. Вафиним (2000):

1. Полная ликвидация остаточной полости: капитонаж, инвагинирование фиброзной капсулы, оментопластика, тотальная (полная) резекция фиброзной капсулы (открытая перицистэктомия), субтотальная резекция фиброзной капсулы с аплатизацией неудаляемой площадки фиброзной капсулы.
2. Неполная (частичная) ликвидация остаточной полости с ее наружным дренированием: инвагинации фиброзной капсулы, тампонада сальником.
3. Наружное дренирование остаточной полости.
4. Наложение цистодигестивных анастомозов [9].

Среди вышеуказанных способов широкое применение получило ушивание стенок остаточной полости изнутри (капитонаж), предложенный Пьером Дельбе (Pierre Delbet) в 1895 г. Данный способ длительное время считали оптимальным, как и тампонаду остаточных полостей большим сальником (оментопластику), а также тампонаду круглой связкой печени из-за положительного практического эффекта – операции проводили с целью предотвращения образования в печени абсцессов и профилактики длительно функционирующих наружных свищей [15, 17, 19]. Однако ряд исследований показал, что при выполнении данных операций вероятен риск гнойно-септических осложнений в остаточных полостях, развития воспаления желчевыводящих путей, появления гнойных и желчных свищей, кровотечения [17, 32].

Стремление хирургов к ликвидации остаточной полости путем капитонажа и тампонирования большим сальником в большинстве случаев ведет к неблагоприятным последствиям, которые возникают в отдаленном послеоперационном периоде. Зафиксированы случаи возобновления воспалительных реакций у пролеченных пациентов после эхинококкэктомии и капитонажа с оментопластикой: подъем температуры тела, появление болевого синдрома в правом подреберье. По данным УЗИ органов брюшной полости, у таких пациентов определяется локальное образование

на месте ранее проводимой операции на печени. У одной группы пациентов выявляли ранее нагноившиеся остаточные полости, у другой – рецидив эхинококковой кисты, у третьей – случаи образования пустого пространства на месте ранее ликвидированных остаточных полостей [8, 14, 23].

Некоторые исследователи считают адекватным вариантом лечения остаточной полости при закрытой эхинококкэктомии аплатизацию или абдоминализацию, которая позволяет достигнуть снижения количества осложнений и сокращения времени проведения операции [15, 20, 22]. Среди ранних послеоперационных осложнений этого способа встречались: тромбоэмболия ветвей легочной артерии – 2 %, острая сердечно-сосудистая недостаточность – 2 %, перитонит – 3 %, нагноение остаточной полости – 12 %, формирование желчных свищей – 9 %, формирование подпеченочных и поддиафрагмальных абсцессов – 5 % [19, 20, 31].

Проблема ликвидации остаточных полостей после открытой эхинококкэктомии заключается в постоянном поиске оптимальных способов консервативного лечения (физических, химических, биологических), которые оказывали бы облитерирующее, антисептическое действие и были нетоксичны для организма. К таким консервативным способам можно отнести применение: 96 % раствора этилового спирта, 2 % раствора формальдегида, 30 % раствора натрия тиосульфата, 5 % раствора йода, 0,05 % раствора хлоргексидина, 1 % раствора диоксида, 0,1 % раствора фурагина; использование кавитации с ультразвуком, облучения лазерными лучами, термической паровой обработки, криодеструкции и углекислого лазера [7, 11, 14, 21, 27, 30, 33].

Наиболее традиционными и доступными средствами предупреждения и терапии инфекционных и воспалительных осложнений хирургического лечения эхинококкоза остается применение 2 % раствора фурацилина, 0,05 % раствора хлоргексидина, 1 % раствора диоксида, протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин и др.), перманганата калия и др. Однако доказано их гепатотоксическое и нефротоксическое влияние [17, 19, 25, 26, 33].

Предложено также использование антибиотика гентамицина (из фармакологической группы аминогликозидов) и иммуностимулятора тимогена, объединенных в единую лекарственную форму – в виде салфеток для аппликации. Данная композиция эффективна в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (стафилококки, стрептококки, пневмококки, энтерококки, протей, кишечная палочка и др.), обладает гемостатическим эффектом и способностью к стимуляции клеточного и гуморального иммунитета. В эксперименте салфетки с гентамицином имплантировали в остаточные полости после эхинококкэктомии 1 раз в день в течение месяца. Данное лекарственное средство признано исследователями эффективным при нагноившихся остаточных полостях. Однако использование гентамицина может вызвать антибиотикорезистентность, его компоненты оказывают нефротоксическое, ототоксическое действие.

Другим предлагаемым лекарственным средством для обработки остаточной полости после эхинококкэктомии является гидроксоапатитколлагеновый композит «ЛитАр», который обладает антисептическим и облитерирующим действием. Особенность данного препарата заключается в его способности к видоизменению и замещению тканеспецифическими структурами. Исследователи в эксперименте создавали остаточную полость с применением силиконового шарика, имплантированного в ткани печени лабораторных животных. Использование в качестве лечебного средства композита «ЛитАр» для ликвидации остаточной полости создает условия для активной пролиферации мало дифференцированной соединительной ткани. Это обеспечивает частичное заполнение полости не только соединительнотканью элементами, но и органотипическими структурами [21].

Кроме того, существуют различные физические факторы воздействия на остаточную полость после эхинококкэктомии [10]. Для профилактики гнойно-септических осложнений после эхинококкэктомии применяли плазменную обработку фиброзной капсулы: в одно и то же время, с плазмой, нагретой до высоких температур, в среде инертного газа продуцируют сильное ультрафиолетовое излучение, из кислорода в воздухе в месте манипуляции образуется озон. Сочетание этих факторов оказывает выраженное антисептическое воздействие [2, 17].

Профессор М.И. Прудков с группой исследователей в 2010 г. предложил для обработки остаточных полостей после открытой эхинококкэктомии пергидроль (33 % перекись водорода), который обладает бактерицидной, туберкулоцидной, вирулицидной, фунгицидной и спороцидной активностью. Данное средство при контакте с фиброзной оболочкой под влиянием фермента каталазы, распадается на кислород и воду, при этом полость остается белой, с участками розового цвета. Динамические изменения в полости кисты обследовали в послеоперационном периоде методом УЗИ и контрастной рентгенографии. Согласно результатам исследований, заживление остаточной полости происходило в среднем на 12 сутки после операции. Частота послеоперационных осложнений

составила 5,2 %, отмечено сокращение сроков госпитализации до 12,1 койко-дней [5, 11, 18, 23].

В качестве перспективного средства для оптимизации постхирургического лечения эхинококкоза представляется интересным 10 % раствор повидон-йода (Бетадин) для облитерации остаточных полостей после эхинококкэктомии.

Повидон-йод – антисептическое и дезинфицирующее средство, действие которого направлено против бактериальных агентов и основано на процессе альтерации йодом стенок клеток патогенных микроорганизмов за счет окисления аминокислоты бактериальных белков, содержащих 8Н- и ОН-группы. Преимущественно ими являются ферменты бактерий и трансмембранные белки. При окислении изменяется структура этих белков, они утрачивают каталитическую и ферментативную активность. Важна связь йода с поливинилпирролидоном – нетоксичным и обладающим антигенными свойствами синтетическим полимером, который способен обратимо присоединять лекарственные токсины, препараты, гормоны. В комплексе с поливинилпирролидоном йод теряет способность инициировать повреждения тканей при нанесении, но сохраняет при этом абсолютное бактерицидное действие. За счет своей химической структуры йод проникает глубоко в рану, в частности, в воспаленные ткани и под струп [17]. Интересным является тот факт, что, несмотря на продолжительность периода использования 10 % раствора повидон-йода в хирургии, наиболее часто встречающиеся возбудители инфекций не приобрели к этому лекарственному средству устойчивость [16].

Анализируя и обобщая данные, полученные при использовании 10 % раствора повидон-йода, обратили внимание на возможность его использования для облитерации остаточных полостей. Вызывая в остаточной полости асептическое воспаление ионы йода в повидон-йоде обуславливают процесс разрастания соединительной ткани в фиброзной капсуле, а следовательно, способствуют процессу облитерации [16].

Таким образом, вопрос выбора оптимального способа хирургического лечения остаточных полостей после эхинококкэктомии остается открытым и, несомненно, актуальным. В настоящее время еще не утверждены клинические рекомендации по лечению таких остаточных полостей, так как исследования в этом направлении продолжаются, идет поиск способов, которые могли бы отвечать следующим критериям: безопасность для пациента; нивелирование рисков ранних и поздних послеоперационных осложнений и возникновения рецидивов эхинококкоза; снижение сроков временной нетрудоспособности и риска развития инвалидизации. В частности, для консервативных методов лечения остаточных полостей важно отсутствие токсического влияния на функциональные системы организма.

Список литературы

1. Абаршалина, М. В. Хирургическое лечение тотального эхинококкоза брюшной полости / М.В.Абаршалина, А. С. Фатъянова, Г. Х. Мусаев // Хирургия. – 2012. – № 9. – С. 87–89.
2. Алиев, М. А. Эхинококкоз печени и его хирургическое лечение / М. А. Алиев, М. А. Сейсембаев, С. О. Ордабеков // Хирургия. – 1999. – № 3. – С. 15–17.
3. Альперович, Б. И. Оперативные вмешательства при эхинококкозе, их классификация / Б. И. Альперович // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 104–106.
4. Амонов, Ш. Ш. Минимально инвазивная интраоперационная диагностика и лечение внутренних желчных свищей у пациентов с эхинококкозом печени / Ш. Ш. Амонов, М. И. Прудков, М. А. Кацадзе, О. Г. Орлов // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 615–620.
5. Амонов, Ш. Ш. Результаты применения пергидроля для деэпителизации эхинококковых кист печени / Ш. Ш. Амонов, М. И. Прудков, О. Г. Орлов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2010. – № 4 (307). – С. 16–19.
6. Аничкин, В. В. Лечение осложненных форм эхинококкоза печени в экстренной абдоминальной хирургии / В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк // Экстренная медицина. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 62–70.
7. Аничкин, В. В. Метод атипичной резекции печени с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1–2 % раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени / В.В.Аничкин, Э. А. Повелица, В. В. Мартынюк // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 360–365.
8. Барыков, В. Н. Хирургическое лечение паразитарных заболеваний печени / В. Н. Барыков, Б. Х. Сарсенбаев, Н. Ф. Зинич, А. П. Ефремов, М. С. Уфимцев // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 99–102.
9. Вафин, А. З. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза / А. З. Вафин, А. Д. Абдоков, А. В. Попов, У. Ш. Хушвактов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 2. – С. 10–13.
10. Вишневский, В. А. Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение / В. А. Вишневский, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов, Н.А. Назаренко, А. В. Чжао // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 18–25.

11. Джаборов, А. И. Влияние пергидроля на остаточную полость у больных с эхинококкозом печени / А. И. Джаборов // Вестник Авиценны: научно-медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 32–36.
12. Кучин, Ю. В. Хирургическое лечение эхинококкоза печени / Ю. В. Кучин, Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов // Материалы III Съезда хирургов Юга России с международным участием (Астрахань, 18–20 сентября 2013 г.). – Астрахань: Астраханская государственная медицинская академия, 2013. – С. 178.
13. Лотов, А. Н. Сберегающая хирургия при эхинококкозе печени / А. Н. Лотов, Н. Р. Черная, С.А.Бугаев, К. Н. Луцык, В. М. Розинов, О. А. Беляева, В. И. Петлах, А. В. Чжао, О. И. Жаворонкова, С.А.Кондрашин, И. В. Горемыкин, Ю. В. Филиппов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 11–18.
14. Мукантаев, Т. Е. Лапароскопическая эхинококкэктомия у пациентов с эхинококкозом печени / Т. Е. Мукантаев // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 138–143.
15. Назыров, Ф. Г. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, М. М. Акбаров, У. М. Махмудов, А. Х. Бабаджанов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 19–24.
16. Носиров, М. М. Тампонада круглой связкой печени остаточной полости при эхинококкэктомии печени / М. М. Носиров // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2 (49). – С. 163–164.
17. Одишелашвили, Г. Д. Обоснование применения нового способа облитерации остаточных полостей после операции по поводу эхинококкоза / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 98–106.
18. Одишелашвили, Г. Д. Пат. 2551189 Рос. Федерация, МПК А61М 31/00, А61В 17/00, А61К 31/155, А61К 33/18, А61Р 31/02. Способ обработки остаточной полости после марсупиализации и открытой эхинококкэктомии / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации». – № 2014106576/14, заявл. 20.02.2014; опубл. 20.05.2015, Бюл. № 14.
19. Одишелашвили, Г. Д. Редкое сочетание локализации эхинококковых кист / Г. Д. Одишелашвили, В. А. Журнаджянц, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 7. – С. 71–72.
20. Одишелашвили, Г. Д. Хирургическое лечение эхинококкоза печени / Г. Д. Одишелашвили, Д.В.Пахнов, Л. Г. Одишелашвили // Медицинский вестник Юга России. – 2014. – № 4. – С. 78–82.
21. Пантелеев, В. С. Способы ликвидации остаточной полости печени после закрытой эхинококкэктомии / В. С. Пантелеев, А. Х. Мустафин, Р. Р. Абдеев, С. Р. Габдрахимов, Ф. Р. Нагаев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 5. – С. 80–82.
22. Пахнов, Д. В. Комбинированный подход к лечению гидатидного эхинококкоза печени / Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили, В. Г. Сердюков // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 13–20.
23. Прудков, М. И. Операции из мини-доступа в хирургическом лечении эхинококкоза печени / М. И. Прудков, Ш. Ш. Амонов, О. Т. Орлов // Анналы хирургической гепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 40–45.
24. Скипенко, О. Г. Эхинококкоз печени: современные тенденции в хирургической тактике / О.Г.Скипенко, В. Д. Паршин, Г. А. Шатверян, А. Л. Беджаниян, Н. П. Ратникова, Ф. А. Ганиев, В. Д. Завойкин, И. А. Боева //Анналы хирургическойгепатологии. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 34–39.
25. Тодуа, Ф. И. Паразитарные заболевания билиарных протоков: диагностика и лечение / Ф. И. Тодуа, Л. Р. Цицкишвили, К. С. Лашхи, С. Д. Кахадзе, М. З. Гургенидзе // Медицинская визуализация. – 2011. – № 1. – С. 69–74.
26. Третьяков, А. А. Ликвидация остаточных полостей в печени при помощи наноразмерногобиокомпозиита «ЛитАр» / А. А. Третьяков, И. И. Хижняк, А. А. Стадников, А. Н. Неверов // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 72–76.
27. Шангареева, Р. Х. Эхинококкоз печени у детей. Роль консервативной терапии / Р. Х. Шангареева // Практическая медицина. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 78–83.
28. Amado-Diago, C. A. Echinococcosis: A 15-year epidemiological, clinical and outcome overview / C. A. Amado-Diago, M. Gutiérrez-Cuadra, C. Arminanzas, F. Arnaiz de Las Revillas, M. Gomez-Fleitas, M. C. Farinas // Revistaclinicaespanola. – 2015. – Vol. 215, № 5. – P. 380–384.
29. Aydin, C. Is cetrimide-chlorhexidine risky for secondary sclerosing cholangitis? / C. Aydin, C. Kayaalp, G. Nesar, N. Zengin, M. Balkan, B. Unal, T. Ozgurtas // Advances in clinical and experimental medicine. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 395–398.
30. Chaudhary, S. Enhancing the bioavailability of mebendazole by integrating the principles solid dispersion and nanocrystal techniques, for safe and effective management of human echinococcosis / S. Chaudhary, T. Garg, G. Rath, R. R. Murthy, A. K. Goyal // Artif. Cells Nanomed. Biotechnol. – 2015. – № 17. –P. 1–6.

31. Chen, X. The Comparison of 2 New Promising Weapons for the Treatment of Hydatid Cyst Disease: PAIR and Laparoscopic Therapy / X. Chen, C. Cen, H. Xie, L. Zhou, H. Wen, S. Zheng // *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 358–362.
32. Conde, M. P. Thrombosis secondary to acute hypernatraemia after liver hydatid cyst surgery / M. P. Conde, M. A. Rodríguez, J. M. Lopez, J. R. Gonzalez-Porras // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2015. – Vol. 26, № 6. – P. 695–698.
33. Horton, R. J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience / R. J. Horton // *Actatropica*. – 1997. – Vol. 64, № 2. – P. 79–93.

References

1. Abarshalina M. V., Fat'yanova A. S., Musaev G. Kh. Khirurgicheskoe lechenie total'nogo ekhinokokkoza bryushnoy polosti [Total surgical treatment of echinococcosis in abdominal cavity]. *Khirurgiya [Surgery]*, 2012, no. 9, pp. 87–89.
2. Aliyev M. A., Seysembayev M. A., Ordabekov S. O. Ekhnokokkoz pecheni i ego khirurgicheskoye lecheniye [Echinococcosis of the liver and its surgical treatment]. *Khirurgiya [Surgery]*, 1999, no. 3, pp. 15–17.
3. Al'perovich B. I. Operativnye vmeshatel'stva pri ekhnokokkoze, ikh klassifikatsiya [Surgical interventions in echinococcosis, their classification]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery]*, 1999, vol. 4, no. 1, pp. 104–106.
4. Amonov Sh. Sh., Prudkov M. I., Katsadze M. A., Orlov O. G. Minimal'no invazivnaya intraoperatsionnaya diagnostika i lechenie vnutrennikh zhelchnykh svishchey u patsientov s ekhnokokkozom pecheni [Minimally invasive intraoperative diagnosis and treatment of internal biliary fistulas in patients with liver echinococcosis]. *Novosti khirurgii [News of surgery]*, 2014, vol. 22, no. 5, pp. 615–620.
5. Amonov Sh. Sh., Prudkov M. I., Orlov O. G. Rezultaty primeneniya pergidrolya dlya deepitelizatsii ekhnokokkovykh kist pecheni [Results of perhydrol for epithelialization of echinococcal cyst of the liver]. *Zdravookhranenie Tadjikistana [Health Care of Tajikistan]*, 2010, no. 4 (307), pp. 16–19.
6. Anichkin V. V., Martynyuk V. V. Lechenie oslozhnennykh form ekhnokokkoza pecheni v ekstrennoy abdominal'noy khirurgii [Treatment of complicated forms of liver echinococcosis in emergency abdominal surgery]. *Ekstrennaya meditsina [Emergency medicine]*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 62–70.
7. Anichkin V. V., Povelitsa E. A., Martynyuk V. V. Metod atipichnoy rezektsii pecheni s antiparazitarnoy obrabotkoy pechenochnoy tkani smes'yu glitserina i 1–2 % rastvora al'bendazola v dimekside u patsientov s ekhnokokkozom pecheni [Technique an atypical liver resection with the antiparasitic treatment of liver tissue with a mixture of glycerol and 1–2 % solution of albendazole in Dimexidum in patients with liver echinococcosis]. *Novosti hirurgii [News of surgery.]*, 2014, vol. 22, no. 3, pp. 360–365.
8. Barykov V. N., Sarsenbaev B. H., Zinich N. F., Efremov A. P., Ufimtsev M. S. Khirurgicheskoe lechenie parazitarnykh zabolevaniy pecheni [Surgical treatment of parasitic diseases of the liver]. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal [Ural Medical Journal]*, 2013, vol. 113, no. 8, pp. 99–102.
9. Vafin A. Z., Abdokov A. D., Popov A. V., Khushvaktov U. Sh. Klinicheskaya effektivnost primeneniya printsipa aparazitarnosti i antiparazitarnosti v khirurgii ekhnokokkoza [Clinical efficiency of application of the principle of parasetamol and antiparazitarny in surgery echinococcosis]. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin Of The North Caucasus]*, 2010, no. 2, pp. 10–13.
10. Vishnevskiy V. A., Efanov M. G., Ikramov R. Z., Nazarenko N. A., Chzhao A. V. Ekhnokokkoz pecheni. Khirurgicheskoe lechenie [Echinococcosis of the liver. Surgical treatment]. *Dokazatel'naya gastroenterologiya [Russian journal of Evidence-based gastroenterology]*, 2013, no. 2, pp. 18–25.
11. Dzhaborov A. I. Vliyaniye pergidrolya na ostatochnuyu polost u bolnykh s ekhnokokkozom pecheni [Effect of perhydrol on the residual cavity in patients with liver echinococcosis]. *Nauchno-meditsinskiy zhurnal "Vestnik Avitsenny" [Scientific medical journal "Bulletin of Avicenna"]*, 2014, no. 4, pp. 32–36.
12. Kuchin Yu. V., Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V. Khirurgicheskoe lechenie ekhnokokkoza pecheni [Surgical treatment of echinococcosis of the liver]. *Materialy III S'ezda khirurgov Yuga Rossii s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the III Congress of Surgeons of the South of Russia with international participation. Astrakhan, 18–20 September 2013]*. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2013, p. 178.
13. Lotov A. N., Chernaya N. R., Bugaev S. A., Lutsyk K. N., Rozinov V. M., Belyaeva O. A., Petlakh V. I., Chzhao A. V., Zhavoronkova O. I., Kondrashin S. A., Goremykin I. V., Filippov Yu. V. Sbergayushchaya khirurgiya pri ekhnokokkoze pecheni [Saving surgery for liver echinococcosis]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery]*, 2011, vol. 16, no. 4, pp. 11–18.
14. Mukantaev T. E. Laparoskopicheskaya ekhnokokkektomiya u patsientov s ekhnokokkozom pecheni [Laparoscopic echinococcectomy of the patients with liver echinococcosis]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal]*, 2015, vol. 96, no. 2, pp. 138–143.
15. Nazyrov F. G., Devyatov A. V., Akbarov M. M., Makhmudov U. M., Babadzhyanov A. Kh. Khimioterapiya i problemy retsidivnogo ekhnokokkoza pecheni [Chemotherapy and problems of recurrent echinococcosis of the liver]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery]*, 2011, vol. 16, no. 4, pp. 19–24.

16. Nosirov M. M. Tamponada krugloy svyazkoj pecheni ostatochnoy polosti pri ekhinokokkektomii pecheni [Tamponade with a round ligament of the liver of the residual cavity during echinococcectomy of the liver]. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Russian State Medical University], 2006, no. 2 (49), pp. 163–164.
17. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Obosnovanie primeneniya novogo sposoba obliteratsii ostatochnykh polostey posle operatsii po povodu ekhinokokkoza [Justification of the use of a new method of obliteration of the residual cavity after surgery for hepatic echinococcosis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 98–106.
18. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Sposob obrabotki ostatochnoy polosti posle marsupializatsii i otkrytoy ekhinokokkektomii [A method of treatment of the residual cavity after marsupialization and open echinococcectomy]. Patent RF, no. 2551189, 2015.
19. Odishelashvili G. D., Zurnadzh'yants V. A., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Redkoe sochetanie lokalizatsii ekhinokokkovykh kist [A rare combination of localization of hydatid cysts]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2019, no. 7, pp. 71–72.
20. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkoza pecheni [Surgical treatment of liver echinococcosis]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia], 2014, no. 4, pp. 78–82.
21. Pantelev V. S., Mustafin A. Kh., Abdeev R. R., Gabdrakhimov S. R., Nagaev F. R. Sposoby likvidatsii ostatochnoy polosti pecheni posle zakrytoy ekhinokokkektomii [Ways to eliminate residual liver cavity after closed echinococcectomy]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2015, vol. 10, no. 5, pp. 80–82.
22. Pakhnov, D. V., Odishelashvili L. G., Serdyukov V. G. Kombinirovannyi podkhod k lecheniyu gidatidnogo ekhinokokkoza pecheni [Combined approach to treatment of gidate echinococcosis of the liver]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 4, pp. 13–20.
23. Prudkov M. I., Amonov Sh. Sh., Orlov O. T. Operatsii iz mini-dostupa v khirurgicheskom lechenii ekhinokokkoza pecheni [Operations from mini-access in surgical treatment of echinococcosis of the liver]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 40–45.
24. Skipenko O. G., Parshin V. D., Shatveryan G. A., Bedzhanyan A. L., Ratnikova N. P., Ganiev F. A., Zavoykin V. D., Boeva I. A. Ekhinokokkoz pecheni: sovremennye tendentsii v khirurgicheskoy taktike [Hydatid cyst of the liver: current trends in surgical tactics]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 34–39.
25. Todua, F. I., Tsitskishvili L. R., Lashkhi K. S., Kakhadze S. D., Gurgeniidze M. Z. Parazitarnye zabolevaniya biliarnykh protokov: diagnostika i lechenie [Parasitic diseases of the biliary ducts: diagnosis and treatment]. Meditsinskaya vizualizatsiya [Medical visualization], 2011, no. 1, pp. 69–74.
26. Tret'yakov A. A., Khizhnyak I. I., Stadnikov A. A., Neverov A. N. Likvidatsiya ostatochnykh polostey v pecheni pri pomoshchi nanorazmernogo biokompozita "LitAr" [Elimination of residual cavities in the liver using nano-scale biocomposite "LitAr"]. Meditsinskiy Vestnik Bashkortostana [Bulletin of Bashkortostan], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 72–76.
27. Shangareeva, R. Kh. Ekhinokokkoz pecheni u detey. Rol' konservativnoy terapii [Hydatid cyst of the liver at the children]. Prakticheskaya meditsina [The practice of medicine], 2014, vol. 77, no. 1, pp. 78–83.
28. Amado-Diago C. A., Gutiérrez-Cuadra M., Arminanzas C., Arnaiz de Las Revillas F., Gomez-Fleitas M., Farinas M. C. Echinococcosis: A 15-year epidemiological, clinical and outcome overview. Revista clinica Espanola, 2015, vol. 215, no. 5, pp. 380–384.
29. Aydin C., Kayaalp C., Nessar G., Zengin N., Balkan M., Unal B., Ozgurtas T. Is cetrimide-chlorhexidine risky for secondary sclerosing cholangitis? Advances in clinical and experimental medicine. – 2014. – Vol. 23, № 3. – P. 395–398.
30. Chaudhary S., Garg T., Rath G., Murthy R. R., Goyal A. K. Enhancing the bioavailability of mebendazole by integrating the principles solid dispersion and nanocrystal techniques, for safe and effective management of human echinococcosis. Artif. Cells Nanomed. Biotechnol., 2015, no. 17, pp. 1–6.
31. Chen X., Cen C., Xie H., Zhou L., Wen H., Zheng S. The Comparison of 2 New Promising Weapons for the Treatment of Hydatid Cyst Disease: PAIR and Laparoscopic Therapy. Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques, 2015, vol. 25, no. 4, pp. 358–362.
32. Conde M. P., Rodríguez M. A., Lopez J. M., Gonzalez-Porras J. R. Thrombosis secondary to acute hypernatremia after liver hydatid cyst surgery. Blood Coagul. Fibrinolysis, 2015, vol. 26, no. 6, pp. 695–698.
33. Horton, R. J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. Acta Tropica, 1997, vol. 64, no. 2, pp. 79–93.

УДК 579.61+579.832+616-095

DOI 10.17021/2020.15.2.13.23

© Г.А. Печковский, Л.Д. Тимченко, Е.И. Еременко,
Д.А. Ковалев, А.Н. Куличенко, 2020

ОМИКСНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИЗУЧЕНИИ *BACILLUS ANTHRACIS*

Печковский Григорий Александрович, младший научный сотрудник, лаборатория сибирской язвы, ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15, тел.: +7-961-497-23-53, e-mail: grigorii.pechkovskii@gmail.com.

Тимченко Людмила Дмитриевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая проблемной научно-исследовательской лабораторией экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии Центра коллективного пользования научным оборудованием, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1, тел.: +7-905-417-30-22, e-mail: l_timchenko@mail.ru.

Еременко Евгений Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории сибирской язвы, ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15, тел.: +7-961-454-96-25, e-mail: ejer@mail.ru.

Ковалев Дмитрий Анатольевич, кандидат химических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15, тел.: +7-962-011-55-84, e-mail: kovalev_da.stv@list.ru.

Куличенко Александр Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 355035, г. Ставрополь, ул. Советская, д. 13-15, тел.: (8652) 26-03-12, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

Представлены результаты актуальных исследований возбудителя сибирской язвы, полученные с помощью омиксных технологий. Описаны основные достижения в области геномики, протеомики, транскриптомики, интерактомики, метаболомики *Bacillus anthracis* в результате применения омиксных технологий. Обсуждена связь развития омиксных технологий и биоинформатики, отражены дальнейшие перспективы и проблемы в этой области.

Ключевые слова: *Bacillus anthracis*, омиксные технологии, геномика, транскриптомика, протеомика.

OMICS TECHNOLOGIES IN THE STUDY OF *BACILLUS ANTHRACIS*

Pechkovskiy Grigoriy A., Junior Research Assistant, Stavropol Research Anti-Plague Institute, 13-15 Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russia, tel.: +7-961-497-23-53, e-mail: grigorii.pechkovskii@gmail.com.

Timchenko Lyudmila D., Dr. Sci. (Vet.), Professor, Head of Laboratory, Center for the sharing of scientific equipment, North-Caucasus Federal University, 1 Pushkin St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7-905-417-30-22, e-mail: l_timchenko@mail.ru.

Eremenko Evgeniy I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Stavropol Research Anti-Plague Institute, 13-15 Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russia, tel.: +7-961-454-96-25, e-mail: ejer@mail.ru.

Kovalev Dmitriy A., Cand. Sci. (Chem.), Head Laboratory, Stavropol Research Anti-Plague Institute, 13-15 Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russia, tel.: +7-962-011-55-84, e-mail: kovalev_da.stv@list.ru.

Kulichenko Aleksandr N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director, Stavropol Research Anti-Plague Institute, 13-15 Sovetskaya St., Stavropol, 355035, Russia, tel.: (8652) 26-03-12, e-mail: stavnipchi@mail.ru.

This review presents the results of a current study of the anthrax pathogen obtained using omics technologies. The main achievements in the field of genomics, proteomics, transcriptomics, interactomics, and metabolomics of *Bacillus anthracis* as a result of the use of omics technologies are described. The connection of the development of omics technologies and bioinformatics are discussed; further prospects and problems in this area are reflected.

Key words: *Bacillus anthracis*, "omics" technologies, genomics, transcriptomics, proteomics.

Введение. Англоязычный биологический неологизм «omics», сравнительно недавно ставший общепотребимым, подразумевает поле исследований в биологии, оканчивающихся на «omics», например: genomics, proteomics, metabolomics, то есть геномика, протеомика, метаболомика. «Омики» имеют целью совокупную характеристику и количественную оценку пулов биологических молекул, которые определяют структуру, функции и динамику процессов в организмах. «Омиксными» принято называть технологии, используемые в геномике, транскриптомике, протеомике, метаболомике, которые определяют, как устроен геном и как реализуется закодированная в нем информация. Омиксные технологии нашли применение и в изучении возбудителя сибирской язвы. Исследования *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*) имеют значение как для решения практических задач эпидемиологии и диагностики, так и для фундаментальной науки: патогенеза инфекции, процессов взаимодействия патогена и микроорганизма, анализа структурно-функциональных особенностей микробной клетки. Сибирская язва – особо опасная зоонозная инфекция с глобальным распространением, представляющая проблему для сельского хозяйства и здравоохранения многих стран. Контаминация почвы длительно персистирующими спорами делает территории стационарно неблагополучными по сибирской язве вследствие риска заражения животных и людей. Возбудитель сибирской язвы относится к числу наиболее опасных агентов биологического оружия и терроризма.

Технологии геномики. К первым методам, позволяющим получить представление о геноме *B. anthracis* в целом, можно отнести электрофорез рестрикционных фрагментов в пульсирующем электрическом поле (PFGE) [47] и определение полиморфизма длины амплификационных фрагментов (AFLP). Внутри обширного рода *Bacillus* выделяют группу *Bacillus cereus*, в которую входят наиболее генетически близкие виды *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis* (*B. thuringiensis*) и *Bacillus anthracis*. Их трудно дифференцировать на основании фенотипических и генотипических тестов, высокое сходство дало основание некоторым исследователям считать эти бациллы подвидами одного вида [17].

Анализ 357 полиморфных AFLP-фрагментов полного генома *B. anthracis* и набора бацилл обнаружил высокую вариабельность таксонов, межвидовые отличия *B. anthracis* и других представителей группы *Bacillus cereus* (*B. cereus*). Редкие варианты AFLP-фрагментов у штаммов *B. anthracis* подтверждали представление о высокой генетической мономорфности этого патогена. Одновременно была продемонстрирована филогенетическая структура популяции возбудителя с дихотомией на две главные генетические линии А и В, подтвержденная и дополненная в дальнейших исследованиях [22]. Выявленные AFLP маркеры использованы в разработке системы молекулярного типирования на основе полиморфизма локусов с вариабельным числом tandemных повторов (MLVA) [23].

Следующим шагом стало применение методов секвенирования всего генома, дающих исчерпывающую информацию о последовательности ДНК возбудителя. В 2002 г. была секвенирована первая полная последовательность генома штамма Ames [37], использовали шотган-секвенирование (Shotgun sequencing) библиотек произвольных вставок в плазмидных векторах методом терминаторов Сэнгера с последующей сборкой контигов. Такая методика занимала много времени и потребовала около трех лет усилий нескольких лабораторий.

Дальнейшим развитием технологии стало применение сочетания описанного метода с гибридизацией ампликонов хромосомных и плазмидных генов штамма *B. anthracis* Ames с мечеными ДНК-зондами из геномов *B. anthracis* Ames и других бацилл из группы *Bacillus cereus* на микрочипе. Показано, что почти все хромосомные гены, кодирующие белки, связанные с патогенностью *B. anthracis*, имеют гомологи у штаммов *B. cereus*, обнаружено наличие гомологов плазмиды pXO1 у половины из них, удалось подтвердить генетическую близость и вместе с тем дифференцировать *B. anthracis* от других видов группы *B. cereus* [38].

Изучение всей совокупности генов *B. anthracis*, аннотирование генома стало возможным с применением технологии высокопроизводительного полногеномного секвенирования нового поколения (WGS, NGS). Благодаря высокой скорости этой технологии базы данных стали быстро наполняться последовательностями геномов, в том числе и геномов, в частности штамма *B. anthracis* Ames Ancestor [36], многих других штаммов [12, 20]. Сегодня в базе данных GenBank имеется информация о геномах 233 штаммов *B. anthracis* в разной степени сборки. Прогрессу NGS и аннотирования геномов способствовала разработка биоинформационных программ. Основными технологиями NGS являются секвенирование синтезом («Illumina Qiagen», США), полупроводниковое секвенирование на приборах линий Ion Torrent («Thermo Fisher Scientific», США), пиросеквенирование («Roche», Швейцария). Внедряется принципиально новое секвенирование отдельных молекул с помощью приборов Pac Bio («Pacific Biosciences», США), а также нанопоровое секвенирование («Oxford Nanopore Technologies», Великобритания). Геномика позволила уточнить филогенетику [35, 43], эволюцию

B. anthracis [21], создать новые диагностические тесты [30, 39].

Развитие геномики дало большой толчок в развитии других высокопроизводительных технологий. Возник целый ряд таких областей науки, как транскриптомика, протеомика, метаболомика, интерактомика, эпигеномика, феномика и т.д., что повлекло за собой развитие компьютерного анализа данных или биоинформатики. Современные технологии, используемые в этих областях науки, стали применяться и для изучения *B. anthracis*.

Технологии транскриптомики. Транскриптомика – наука, которая изучает совокупность молекул РНК в клетке. Методы транскриптомики можно разделить на два самых значимых – гибридационный микрочип-анализ (микрочип – *microarray*) и РНК-секвенирование. Технология микрочип-анализа заключается в использовании ДНК-чипа с большим количеством специфических ДНК-зондов, каждый из которых расположен в отдельной миниатюрной лунке. Молекулу РНК подвергают обратной транскрипции, получившуюся комплементарную ДНК метят флуорофором и гибридную с иммобилизированной ДНК на чипе. Затем проводят детекцию флуоресцентного сигнала и измеряют его уровень [6, 18].

В первых транскриптомных исследованиях на микрочипах изучали жизненный цикл штамма *B. anthracis* 34F2 на культуральных средах общего назначения. В процессе развития от зрелых вегетативных клеток до образования спор наблюдается 5 волн экспрессии генов [26]. Затем был изучен уже полный цикл от прорастания спор до споруляции, который происходит в течение 8 часов. Наличие 5 кластеров или волн экспрессии было подтверждено. Благодаря совершенствованию техники анализа данные об экспрессии генов были уточнены, расширены и обобщены [4].

B. anthracis имеет сложный жизненный цикл, в том числе внутри организма хозяина, и поэтому для раскрытия отдельных аспектов физиологии бактерии было важно приблизить условия культивирования *in vitro* к реальным условиям жизни *B. anthracis*.

Транскриптомный профиль при аэробных условиях заметно отличается от экспрессии при повышенном содержании CO₂ и бикарбонат-иона в условиях, имитирующих внутреннюю среду организма хозяина. Кроме того, показано, что у штамма *B. anthracis* 34F2 он более схож с таковым у патогенного штамма *B. cereus* G9241, выделенного от больного с пневмонией, чем с профилем непатогенного штамма *B. cereus* 10987 [31]. При моделировании железодефицитных условий наблюдалось изменение транскриптома *B. anthracis* 34F2 и кластеризация генов по уровню экспрессии на 4 группы в зависимости от фазы роста [8]. Имитация оксидативного стресса у штамма 34F2 и штамма 34F2 с делецией гена *sodA1*, кодирующего супероксиддисмутазу, выявила изменение во многих системах метаболизма [34]. Полногеномный анализ транскриптома показал, что штамм *B. anthracis* 34F2 в процессе роста *in vitro* в бычьей крови подвергается значительным изменениям в транскриптомном профиле, включающим в себя дифференцированную регуляцию генов, связанных как с метаболизмом, так и с известными факторами вирулентности [7].

Сибирская язва – это сложный многоэтапный инфекционный процесс. В него вовлечено большинство систем организма, прежде всего иммунная система, ее клеточный и гуморальный компоненты. Особую роль при сибирской язве отводят макрофагальной составляющей клеточного иммунитета. Одной из сторон взаимодействия макрофага и *B. anthracis* в патогенезе сибирской язвы является перенос спор макрофагами, который многие склонны были рассматривать как процесс скрытой от антибактериальной функции антител диссеминации возбудителя по типу «тройного коня» [16]. По мере выполнения исследований, в том числе и с помощью омиксных технологий, установлено, что между *B. anthracis* и макрофагами происходят сложные молекулярные взаимодействия, а не только перенос инфекта.

В исследовании на микрочипах с генами *B. anthracis* при инкубации с макрофагами линии RAW 264.7 применяли методики для насыщения РНК *B. anthracis*, так как количество РНК *B. anthracis* меньше, чем РНК макрофагов, что позволило получить дифференцированные данные об экспрессии бактериальных генов. Обнаружено, что *B. anthracis* может очень быстро адаптироваться к внутриклеточной среде. Экспрессия генов значительно изменяется в период с 1 до 2 часа инфекции, было найдено 1100 генов со сниженной экспрессией белков, ассоциированных со споруляцией/герминацией, профаговыми функциями и с повышенной экспрессией белков, ответственных за энергетический метаболизм и транспорт веществ. После 2 часов инфекции изменение экспрессии генов было незначительным [3].

Было выполнено 3 транскриптомных эксперимента на микрочипах в разных модельных системах. При инфицировании макрофагов RAW 264.7 штаммом Sterne 34F2 удалось обнаружить, что 493 гена макрофагов значимо изменяют свою экспрессию в ранней стадии и 480 генов –

в поздней [2]. При инфицировании штаммами *B. anthracis* Sterne pXO1+ pXO1- и *B. anthracis* Ames pXO1+ pXO2+ альвеолярных макрофагов макаки резус в разные временные интервалы были найдены 528 белков, ортологичных белкам человека, которые изменяют свою экспрессию. Также была выявлена разная временная динамика инфекционного процесса, вызванного разными штаммами, более быстрая у штамма Sterne по сравнению со штаммом Ames. При инфекции штаммом Sterne индуцируются 24 антиапоптотических гена, при этом штамм Ames индуцирует 14 проапоптотических гена. Найдена достаточно большая разница в цитокиновом профиле [25]. При взаимодействии штамма *B. anthracis* Sterne XO1+ pXO1- с альвеолярными макрофагами человека было идентифицировано 209 генов с достоверно повышенной экспрессией и 61 ген – с достоверно пониженной. Обнаружено увеличение таких важных цитокинов, как TNF- α и NF- κ B, а также таких транскрипционных факторов, как c-Myb, CP2, Barbie Box, E2F и CRE-BP1. При этом определена функциональная принадлежность генов с измененной экспрессией, они относятся к широкому спектру функциональных семейств (апоптоз, пролиферация, клеточный рост и метаболизм) и включают как гены, экспрессирующиеся при многих других бактериальных инфекциях, так и характерные только для сибирской язвы [13].

Профиль экспрессии первичных человеческих альвеолярных эпителиальных клеток типа I изменяется при воздействии на них спор *B. anthracis* Sterne 7702, что предполагает активное участие *B. anthracis* в патогенезе уже при попадании в легкие хозяина [5].

Метод микрочипов имеет ограничения – зависимость от качества существующей сборки генома, высокий уровень шума, низкое отношение шум/сигнал, сложность в сравнении данных различных экспериментов. Для РНК-секвенирования (RNAseq) используют технологии высокопроизводительного секвенирования. Для этого популяция тотальной или фракционированной РНК конвертируется в библиотеку фрагментов кДНК с адаптерами, прикрепленными к одному или обоим концам. Каждая молекула секвенируется для получения коротких последовательностей с одного или с обоих концов. Размеры ридов составляют 30–400 п.н., в зависимости от используемой технологии секвенирования ДНК. После секвенирования получившиеся риды либо выравниваются на референсный геном или на референсные транскрипты, либо собираются *denovo* без геномной последовательности с тем, чтобы получить полногеномную транскрипционную карту, которая включает как транскрипционную структуру, так и/или уровень экспрессии каждого гена. Таким образом, напрямую определяется нуклеотидная последовательность, демонстрируются не только качественные и количественные изменения, но и нуклеотидные замены и посттранскрипционные модификации [45].

РНК секвенирование Sterne 34F2 в разных условиях роста (время культивирования и наличие углекислого газа) позволило создать транскрипционную карту высокого разрешения, уточнить структурную организацию и аннотацию генома, выявить достаточную согласованность полученных результатов. Также эти данные предполагают гетерогенность в клоновой синхронизированной популяции бактерий [33]. Биоинформационный анализ данных РНК секвенирования позволил улучшить аннотацию генома, добавил в нее порядка сотни генов, упущенных при компьютерной аннотации [28]. В различных условиях стресса (спиртовой (6 % этанол), холодовой (17° С) и осмотический (0,75M NaCl) стресс) меняется как смысловая, так и антисмысловая транскрипция по сравнению с условиями роста на богатой питательной среде, причем антисмысловая транскрипция в большей степени сосредоточена на отстающей цепи ДНК. Эти данные предполагают регуляторное влияние антисмысловой транскрипции ДНК [32].

Технологии протеомики. Следующим важным уровнем изучения клетки является анализ белкового спектра. Научное направление, основанное на изучении полных наборов белков, их качественный и количественный анализ в клетке, называется протеомикой. На сегодняшний день методы протеомики используют для решения широкого круга задач – от клинических исследований до фундаментальной науки [44]. Технологии протеомики классифицируются по способу разделения белков и типу масс-спектрометрии. Можно выделить две группы – гель-зависимые, то есть различные вариации двумерного электрофореза с масс-спектрометрической идентификацией белков, и гель-независимые, включающие в себя хроматографию, масс-спектрометрию и их сочетания, они являются более высокопроизводительными [1].

Методами протеомики изучаются секретрируемые белки – секретом или экзопротеом. Внеклеточные протеомы бесплазмидных *B. cereus*, *B. thuringiensis* и *B. anthracis* состоят из белков клеточной стенки, транспортных белков, среди них много гомологичных белков, но протеомы этих трех видов бацилл имеют различия. У штамма *B. anthracis* (pXO1- pXO2-), в отличие от других *Bacillus*, обнаружена лишь одна протеаза, InhA1, возможно, из-за влияния отсутствия плазмид или условий культивирования [15]. При двумерном электрофорезе секретома штаммов *B. anthracis* RA3 (pXO1+ pXO2+),

RA3R (pXO1+ pXO2-) и RA3:00 (pXO1- pXO2-), выращенных в анаэробных условиях, выявлено 57 белков. При этом каждый протеом характеризуется как своими уникальными, так и представленными в других протеомах белками [24].

Исследования секрета вирулентного штамма Vollum (pXO1+ pXO2+) и авирулентных, бесплазмидных штаммов Vollum и 14185, выращенных на богатых и бедных питательных средах, а также в аэробных и анаэробных условиях методом двумерного электрофореза, позволили идентифицировать 64 белка. Показано, что при культивировании в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа представленность секрета выше, даже в минимальных средах [10]. С помощью двумерного электрофореза с последующим вестерн-блотом с сывороткой против *B. anthracis* было установлено, что 49 из этих белков иммуногенны. Среди иммуноактивных идентифицированы белки как с хорошо известными иммунореактивными свойствами – протективный антиген или белки клеточной оболочки, так и белки с неизвестной функцией, например, BA0799 и BA0796 [11].

В эксперименте при инкубации активных и инактивированных спор *B. anthracis* штамма Sterne 34F2 (pXO1+ pXO2-) с клеточной линией макрофагов RAW 264.7 методом двумерного электрофореза идентифицированы белки макрофагов [41]. Методом MALDI-TOF/MS был идентифицирован 21 белок макрофагов, относящийся к группам регуляции цитоскелета, апоптоза, клеточного деления и белковой деградации. При двумерном электрофорезе только белков митохондриальной фракции обнаружено 13 митохондриальных белков с измененной экспрессией ATP5b, NIAP-5, ras-related GTP binding protein B isoform CRAa, а также несколько не охарактеризованных белков. Ингибирование ATP5b уменьшает продукцию АТФ в макрофагах [40].

Применение методов bottom-up и top-down протеомики в сочетании с геномным и биоинформационным анализом позволило идентифицировать 11 специфических белковых маркеров, характерных для спор *B. anthracis*, но отличных от спор других близких видов *Bacillus*, в том числе крайне схожих *B. thuringiensis* 9727, *B. cereus* biovar *anthracis* CI и CA. Такие белки могут служить маркерами при идентификации *B. anthracis* [9].

С использованием LC-MS/MS технологии показано, что наблюдаются значительные различия в белковом профиле спор, соответствующие разным функциональным классам, при спорообразовании в стандартных лабораторных средах и почвенных средах, а также при разных температурах. Интересно, что при этом увеличивается ABC транспортер, участвующий в обмене фосфатов и антимикробных пептидов [46].

Преимущество методов протеомики перед транскриптомикой заключается в возможности определять различные посттрансляционные изменения белков, как последовательностей, так и посттрансляционных модификаций. Описано уже более 200 различных модификаций, таких как фосфорилирование, убиквитирование и ацетилирование. Они ответственны за многие регуляторные механизмы, при этом одним из самых частых посттрансляционных модификаций белков является фосфорилирование. Во многих случаях оно требуется для активации и деактивации белков [19].

При инфекции восприимчивых мышей линии DBA/2J штаммом *B. anthracis* Sterne 34F2 выявляются 26 фосфопротеинов с измененной концентрацией, определенных из селезенки методом количественной фосфопротеомики. Экспрессия этих белков похожа у штамма Sterne 34F2 и у штамма Sterne 34F2, лишённого плазмиды pXO1. Такие белки предполагается использовать для создания средств ранней диагностики сибирской язвы [27].

Другие омиксные технологии. Большое значение имеет не только исследование количественной и качественной экспрессии генов возбудителя сибирской язвы, но и прямое взаимодействие между биомолекулами в системе хозяин – *B. anthracis*. Такие результаты можно получить с помощью интерактомики – технологий изучения взаимодействий биомолекул с использованием методов высокопроизводительного анализа. Так, при исследовании взаимодействия белков (high-throughput yeast two-hybrid assay) *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* и белков человека, среди 250 000 вариантов было найдено 3073 белок-белковых взаимодействий, из них 1748 белков человека и 943 белка *B. anthracis* (285 неохарактеризованных). Взаимодействия включают факторы внутреннего иммунитета, воспаления (IL-8RB, NF-kB и Bcl-6), функциональные регуляторы [14].

Одной из быстро развивающихся омиксных технологий является метаболомика, позволяющая производить глобальную оценку количества эндогенных метаболитов (малых молекул), а следовательно, физиологического состояния биологической системы [42]. Метаболомный анализ крови и органов мыши при сибирской язве позволил идентифицировать 400 метаболитов. Такие метаболиты могут служить биомаркерами инфекции. Значительные изменения в метаболизме липидов допускают их важную роль в развитии сибирской язвы [29].

Омиксные технологии неразрывно связаны с биоинформационным анализом полученных с их использованием данных, который, по сути, является прямым продолжением лабораторного эксперимента. Большие объемы получаемой при этом информации требуют наличия высокопроизводительных компьютерных программ, алгоритмов и соответствующей вычислительной техники для их обработки. Стоит выделить проблемы, возникающие при анализе данных. От исследования к исследованию используются разные алгоритмы, методики или пайплайны (pipeline – серия процессов в биоинформатике, обычно линейных, которые фильтруют или преобразуют данные), разные программы, что может вносить искажения в интерпретацию результатов. Биоинформатика – это молодая, бурно развивающаяся наука, при этом биоинформационные программы постоянно обновляются, поэтому анализ одних и тех же данных в разное время может дать разные результаты. Хранение информации – это отдельная задача в омиксных исследованиях. На сегодняшний день существуют и активно используются специализированные базы данных (GenBank, Uniprot, PRIDE, KEGG, и т.д.).

Заключение. Омиксные технологии становятся все более востребованными в исследованиях патогенных микроорганизмов. На примере возбудителя сибирской язвы можно отчетливо проследить развитие этих технологий в геномике, протеомике, транскриптомике. Исследования, проведенные с использованием омиксных технологий, позволили создать систему молекулярного типирования *B. anthracis* для решения задач в области эпидемиологии сибирской язвы, таксономии, филогенетики и эволюции этого вида микроорганизмов. Получены важные сведения о физиологии сибиреязвенного микроба и патогенезе сибирской язвы, взаимодействии на уровне патоген/организм хозяина, которые могут быть использованы в разработке средств терапии и профилактики сибиреязвенной инфекции.

Существуют некоторые сложности в оценке результатов применения омиксных технологий. Методические подходы (пробоподготовка, культивирование бактерий, хранение) отличаются у разных экспериментаторов, что может обуславливать неоднозначность данной оценки.

Параллельно с развитием технологий прогрессируют методы биоинформационного анализа, в экспериментальной работе с *B. anthracis* для обработки данных используются разные биоинформационные платформы и международные базы данных.

Таким образом, омиксные технологии – это действительно важный и мощный инструмент исследования *B. anthracis*. Особенно результативно такие технологии позволяют комплексно и всесторонне охарактеризовать возбудитель сибирской язвы. Широкое их применение позволит внести заметный вклад в расширение представлений о многих аспектах биологии сибиреязвенного микроба и вызываемой им инфекции.

Список литературы

1. Baggerman, G. Gel-based versus gel-free proteomics: a review / G. Baggerman, E. Vierstraete, A. De Loof, L. Schoofs // *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. – 2005. – Vol. 8, № 8. – P. 669–677.
2. Bergman, N. H. Murine macrophage transcriptional responses to *Bacillus anthracis* infection and intoxication / N. H. Bergman, K. D. Passalacqua, R. Gaspard, L. M. Shetron-Rama, J. Quackenbush, P. C. Hanna // *Infection and immunity*. – 2005. – Vol. 73, № 2. – P. 1069–1080.
3. Bergman, N. H. Transcriptional profiling of *Bacillus anthracis* during infection of host macrophages / N. H. Bergman, E. C. Anderson, E. E. Swenson, B. K. Janes, N. Fisher, M. M. Niemeyer, A. D. Miyoshi, P. C. Hanna // *Infection and immunity*. – 2007. – Vol. 75, № 7. – P. 3434–3444.
4. Bergman, N. H. Transcriptional profiling of the *Bacillus anthracis* life cycle in vitro and an implied model for regulation of spore formation / N. H. Bergman, E. C. Anderson, E. E. Swenson, M. M. Niemeyer, A. D. Miyoshi, P. C. Hanna // *Journal of bacteriology*. – 2006. – Vol. 188, № 17. – P. 6092–6100.
5. Booth, J. L. Gene expression profiling of primary human type I alveolar epithelial cells exposed to *Bacillus anthracis* spores reveals induction of neutrophil and monocyte chemokines / J. L. Booth, E. S. Duggan, V. I. Patel, W. Wu, D. M. Burian, D. C. Hutchings, V. L. White, K. M. Coggeshall, M. G. Dozmorov, J. P. Metcalf // *Microbial pathogenesis*. – 2018. – Vol. 121. – P. 9–21.
6. Brown, P. O. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays / P. O. Brown, D. Botstein // *Nature genetics*. – 1999. – Vol. 21, № 1. – P. 33–37.
7. Carlson, P. E. Jr. Global gene expression by *Bacillus anthracis* during growth in mammalian blood / P. E. Jr. Carlson, A. E. T. Bourgis, A. K. Hagan, P. C. Hanna // *Pathogens and disease*. – 2015. – Vol. 73, № 8. doi: 10.1093/femspd/ftv061.
8. Carlson, P. E. Jr. Transcriptional profiling of *Bacillus anthracis* Sterne (34F2) during iron starvation / P. E. Jr. Carlson, K. A. Carr, B. K. Janes, E. C. Anderson, P. C. Hanna // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4, № 9. – P. e 6988.
9. Chenu, J. Identification and validation of specific markers of *Bacillus anthracis* spores by proteomics and genomics approaches / J. Chenu, F. Fenaille, V. Caro, M. Haustant, L. Diancourt, S. R. Klee, C. Junot, E. Ezan, P. L. Goossens, F. Becher // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2014. – Vol. 13, № 3. – P. 716–732.

10. Chitlaru, T. Differential proteomic analysis of the *Bacillus anthracis* secretome: distinct plasmid and chromosome CO₂-dependent cross talk mechanisms modulate extracellular proteolytic activities / T. Chitlaru, O. Gat, Y. Gozlan, N. Ariel, A. Shafferman // *Journal of bacteriology*. – 2006. – Vol. 188, № 10. – P. 3551–3571.
11. Chitlaru, T. Identification of in vivo-expressed immunogenic proteins by serological proteome analysis of the *Bacillus anthracis* secretome / T. Chitlaru, O. Gat, H. Grosfeld, I. Inbar, Y. Gozlan, A. Shafferman // *Infection and immunity*. – 2007. – Vol. 75, № 6. – P. 2841–2852.
12. Daligault, H. E. Twenty Whole-Genome *Bacillus* sp. Assemblies / H. E. Daligault, K. W. Davenport, T. D. Minogue, K. A. Bishop-Lilly, S. M. Broomall, D. C. Bruce, P. S. Chain, S. R. Coyne, K. G. Frey, H. S. Gibbons, J. Jaissle, G. I. Koroleva, J. T. Ladner, C. C. Lo, C. Munk, G. F. Palacios, C. L. Redden, C. N. Rosenzweig, M. B. Scholz, S. L. Johnson // *Genome Announc.* – 2014. – Vol. 2, № 5. – P. e00958-14. doi: 10.1128/genomeA.00958-14.
13. Dozmorov, M. Gene expression profiling of human alveolar macrophages infected by *B. anthracis* spores demonstrates TNF-alpha and NF-kappaB are key components of the innate immune response to the pathogen / M. Dozmorov, W. Wu, K. Chakrabarty, J. L. Booth, R. E. Hurst, K. M. Coggeshall, J. P. Metcalf // *BMC infectious diseases*. – 2009. – Vol. 9, № 1. – P. 152.
14. Dyer, M. D. The human-bacterial pathogen protein interaction networks of *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, and *Yersinia pestis* / M. D. Dyer, C. Neff, M. Dufford, C. G. Rivera, D. Shattuck, J. Bassaganya-Riera, T. M. Murali, B. W. Sobral // *PloS one*. – 2010. – Vol. 5, № 8. – P. e12089. doi: 10.1371/journal.pone.0012089.
15. Gohar, M. A comparative study of *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus anthracis* extracellular proteomes / M. Gohar, N. Gilois, R. Graveline, C. Garreau, V. Sanchis, D. Lereclus // *Proteomics*. – 2005. – Vol. 5, № 14. – P. 3696–3711.
16. Guidi-Rontani, C. The alveolar macrophage: The Trojan horse of *Bacillus anthracis* / C. Guidi-Rontani // *Trends in microbiology*. – 2002. – Vol. 10, № 9. – P. 405–409.
17. Helgason, E. *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis*—one species on the basis of genetic evidence / E. Helgason, O. A. Okstad, D. A. Caugant, H. A. Johansen, A. Fouet, M. Mock, I. Hegna, A. B. Kolsto // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2000. – Vol. 66, № 6. – P. 2627–2630.
18. Hoheisel, J. D. Microarray technology: beyond transcript profiling and genotype analysis / J. D. Hoheisel // *Nature reviews genetics*. – 2006. – Vol. 7, № 3. – P. 200–210.
19. Humphrey, S. J. Protein Phosphorylation: A Major Switch Mechanism for Metabolic Regulation / S. J. Humphrey, D. E. James, M. Mann // *Trends in Endocrinology & Metabolism*. – 2015. – Vol. 26, № 12. – P. 676–687.
20. Johnson, S. L. Complete genome sequences for 35 biothreat assay-relevant *Bacillus* species / S. L. Johnson, H. E. Daligault, K. W. Davenport, J. Jaissle, K. G. Frey, J. T. Ladner, S. M. Broomall, K. A. Bishop-Lilly, D. C. Bruce, H. S. Gibbons, S. R. Coyne, C. C. Lo, L. Meincke, A. C. Munk, G. I. Koroleva, C. N. Rosenzweig, G. F. Palacios, C. L. Redden, T. D. Minogue, P. S. Chain // *Genome Announc.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. e00151-15. doi: 10.1128/genomeA.00151-15.
21. Keim, P. Anthrax molecular epidemiology and forensics: using the appropriate marker for different evolutionary scales / P. Keim, M. N. Van Ert, T. Pearson, A. J. Vogler, L. Y. Huynh, D. M. Wagner // *Infection, Genetics and Evolution*. – 2004. – Vol. 4, № 3. – P. 205–213.
22. Keim, P. Molecular evolution and diversity in *Bacillus anthracis* as detected by amplified fragment length polymorphism markers / P. Keim, A. Kalif, J. Schupp, K. Hill, S. E. Travis, K. Richmond, D. M. Adair, M. Hugh-Jones, C. R. Kuske, P. Jackson // *Journal of bacteriology*. – 1997. – Vol. 179, № 3. – P. 818–824.
23. Keim, P. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis* / P. Keim, L. B. Price, A. M. Klevytska, K. L. Smith, J. M. Schupp, R. Okinaka, P. J. Jackson, M. E. Hugh-Jones // *Journal of bacteriology*. – 2000. – Vol. 182, № 10. – P. 2928–2936.
24. Lamonica, J. M. Comparative secretome analyses of three *Bacillus anthracis* strains with variant plasmid contents / J. M. Lamonica, M. Wagner, M. Eschenbrenner, L. E. Williams, T. L. Miller, G. Patra, V. G. DelVecchio // *Infection and immunity*. – 2005. – Vol. 73, № 6. – P. 3646–3658.
25. Langel, F. D. Alveolar macrophages infected with Ames or Sterne strain of *Bacillus anthracis* elicit differential molecular expression patterns / F. D. Langel, C. Y. Chiang, D. Lane, T. Kenny, J. F. Ojeda, Y. Zhong, J. Che, Y. Zhou, W. Ribot, K. P. Kota, S. Bavari, R. G. Panchal // *PloS one*. – 2014. – Vol. 9, № 2. – P. e87201. doi: 10.1371/journal.pone.0087201.
26. Liu, H. Formation and composition of the *Bacillus anthracis* endospore / H. Liu, N. H. Bergman, B. Thomason, S. Shallom, A. Hazen, J. Crossno, D. A. Rasko, J. Ravel, T. D. Read, S. N. Peterson, J. 3rd Yates, P. C. Hanna // *Journal of bacteriology*. – 2004. – Vol. 186, № 1. – P. 164–178.
27. Manes, N. P. Discovery of mouse spleen signaling responses to anthrax using label-free quantitative phosphoproteomics via mass spectrometry / N. P. Manes, L. Dong, W. Zhou, X. Du, N. Reghu, A. C. Kool, D. Choi, C. L. Bailey, E. F. 3rd Petricoin, L. A. Liotta, S. G. Popov // *Molecular & Cellular Proteomics*. – 2011. – Vol. 10, № 3. doi: 10.1074/mcp.M110.000927.
28. Martin, J. *Bacillus anthracis* genome organization in light of whole transcriptome sequencing / J. Martin, W. Zhu, K. D. Passalacqua, N. Bergman, M. Borodovsky // *BMC bioinformatics*. – BioMed Central, 2010. – Vol. 11, № S3. – P. S10. doi: 10.1186/1471-2105-11-S3-S10.

29. Nguyen, C. T. Global metabolomic analysis of a mammalian host infected with *Bacillus anthracis* / C. T. Nguyen, V. Shetty, A. W. Maresso // *Infection and immunity*. – 2015. – Vol. 83, № 12. – P. 4811–4825.
30. Ogawa, H. A novel multiplex PCR discriminates *Bacillus anthracis* and its genetically related strains from other *Bacillus cereus* group species / H. Ogawa, D. Fujikura, M. Ohnuma, N. Ohnishi, B. M. Hang'ombe, H. Mimuro, T. Ezaki, A. S. Mweene, H. Higashi // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e 0122004. doi: 10.1371/journal.pone.0122004.
31. Passalacqua, K. D. Comparative transcriptional profiling of *Bacillus cereus* sensu lato strains during growth in CO₂-bicarbonate and aerobic atmospheres / K. D. Passalacqua, A. Varadarajan, B. Byrd, N. H. Bergman // *PloS one*. – 2009. – Vol. 4, № 3. – P. e 4904. doi: 10.1371/journal.pone.0004904.
32. Passalacqua, K. D. Strand-specific RNA-seq reveals ordered patterns of sense and antisense transcription in *Bacillus anthracis* / K. D. Passalacqua, A. Varadarajan, C. Weist, B. D. Ondov, B. Byrd, T. D. Read, N. H. Bergman // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. e 43350. doi: 10.1371/journal.pone.0043350.
33. Passalacqua, K. D. Structure and complexity of a bacterial transcriptome / K. D. Passalacqua, A. Varadarajan, B. D. Ondov, D. T. Okou, M. E. Zwick, N. H. Bergman // *Journal of bacteriology*. – 2009. – Vol. 191, № 10. – P. 3203–3211.
34. Passalacqua, K. D. The global transcriptional responses of *Bacillus anthracis* Sterne (34F₂) and a Δ sodA1 mutant to paraquat reveal metal ion homeostasis imbalances during endogenous superoxide stress / K. D. Passalacqua, N. H. Bergman, J. Y. Lee, D. H. Sherman, P. C. Hanna // *Journal of bacteriology*. – 2007. – Vol. 189, № 11. – P. 3996–4013.
35. Pearson, T. Phylogenetic discovery bias in *Bacillus anthracis* using single-nucleotide polymorphisms from whole-genome sequencing / T. Pearson, J. D. Busch, J. Ravel, T. D. Read, S. D. Rhoton, J. M. U'Ren, T. S. Simonson, S. M. Kachur, R. R. Leadem, M. L. Cardon, M. N. Van Ert, L. Y. Huynh, C. M. Fraser, P. Keim // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2004. – Vol. 101, № 37. – P. 13536–13541.
36. Ravel, J. The complete genome sequence of *Bacillus anthracis* Ames “Ancestor” / J. Ravel, L. Jiang, S. T. Stanley, M. R. Wilson, R. S. Decker, T. D. Read, P. Worsham, P. S. Keim, S. L. Salzberg, C. M. Fraser-Liggett, D. A. Rasko // *Journal of bacteriology*. – 2009. – Vol. 191, № 1. – P. 445–446.
37. Read, T. D. Comparative genome sequencing for discovery of novel polymorphisms in *Bacillus anthracis* / T. D. Read, S. L. Salzberg, M. Pop, M. Shumway, L. Umayam, L. Jiang, E. Holtzapple, J. D. Busch, K. L. Smith, J. M. Schupp, D. Solomon, P. Keim, C. M. Fraser // *Science*. – 2002. – Vol. 296, № 5575. – P. 2028–2033.
38. Read, T. D. The genome sequence of *Bacillus anthracis* Ames and comparison to closely related bacteria / T. D. Read, S. N. Peterson, N. Tourasse, L. W. Baillie, I. T. Paulsen, K. E. Nelson, H. Tettelin, D. E. Fouts, J. A. Eisen, S. R. Gill, E. K. Holtzapple, O. A. Okstad, E. Helgason, J. Rilstone, M. Wu, J. F. Kolonay, M. J. Beanan, R. J. Dodson, L. M. Brinkac, M. Gwinn, R. T. DeBoy, R. Madpu, S. C. Daugherty, A. S. Durkin, D. H. Haft, W. C. Nelson, J. D. Peterson, M. Pop, H. M. Khouri, D. Radune, J. L. Benton, Y. Mahamoud, L. Jiang, I. R. Hance, J. F. Weidman, K. J. Berry, R. D. Plaut, A. M. Wolf, K. L. Watkins, W. C. Nierman, A. Hazen, R. Cline, C. Redmond, J. E. Thwaite, O. White, S. L. Salzberg, B. Thomason, A. M. Friedlander, T. M. Koehler, P. C. Hanna, A. B. Kolstø, C. M. Fraser // *Nature*. – 2003. – Vol. 423, № 6935. – P. 81–86.
39. Riojas, M. A. Multiplex PCR for species-level identification of *Bacillus anthracis* and detection of pXO1, pXO2, and related plasmids / M. A. Riojas, K. Kiss, M. L. McKee, M. H. Hazbón // *Health security*. – 2015. – Vol. 13, № 2. – P. 122–129.
40. Seo, G. M. *Bacillus anthracis* spores influence ATP synthase activity in murine macrophages / G. M. Seo, K. H. Jung, S. J. Kim, J. C. Kim, J. W. Yoon, K. K. Oh, J. H. Lee, Y. G. Chai // *Journal of microbiology and biotechnology*. – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 778–783.
41. Seo G. M. Targeting of *Bacillus anthracis* interaction factors for human macrophages using two-dimensional gel electrophoresis / G. M. Seo, S. J. Kim, J. C. Kim, D. H. Nam, M. Y. Yoon, B. S. Koo, Y. G. Chai // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2004. – Vol. 322, № 3. – P. 854–859.
42. Spratlin, J. L. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review / J. L. Spratlin, N. J. Serkova, S. G. Eckhardt // *Clinical cancer research*. – 2009. – Vol. 15, № 2. – P. 431–440.
43. Van Ert, M. N. Global genetic population structure of *Bacillus anthracis* / M. N. Van Ert, W. R. Easterday, L. Y. Huynh, R. T. Okinaka, M. E. Hugh-Jones, J. Ravel, S. R. Zanecki, T. Pearson, T. S. Simonson, J. M. U'Ren, S. M. Kachur, R. R. Leadem-Dougherty, S. D. Rhoton, G. Zinser, J. Farlow, P. R. Coker, K. L. Smith, B. Wang, L. J. Kenefic, C. M. Fraser-Liggett, D. M. Wagner, P. Keim // *PloS one*. – 2007. – Vol. 2, № 5. – P. e 461. doi: 10.1371/journal.pone.0000461.
44. Vitzthum, F. Proteomics: from basic research to diagnostic application. A review of requirements & needs / F. Vitzthum, F. Behrens, N. L. Anderson, J. H. Shaw // *Journal of proteome research*. – 2005. – Vol. 4, № 4. – P. 1086–1097.
45. Wang, Z. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics / Z. Wang, M. Gerstein, M. Snyder // *Nature reviews genetics*. – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 57–63.
46. Wunschel, D. S. Proteomic signatures differentiating *Bacillus anthracis* Sterne sporulation on soil relative to laboratory media / D. S. Wunschel, J. R. Hutchison, B. L. Deatherage Kaiser, E. D. Merkle, B. M. Hess, A. Lin, M. G. Warner // *Analyst*. – 2018. – Vol. 143, № 1. – P. 123–132.

47. Zhong, W. Differentiation of *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, and *B. thuringiensis* by using pulsed-field gel electrophoresis / W. Zhong, Y. Shou, T. M. Yoshida, B. L. Marrone // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2007. – Vol. 73, № 10. – P. 3446–3449.

References

1. Baggerman G., Vierstraete E., De Loof A., Schoofs L. Gel-based versus gel-free proteomics: a review. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2005, vol. 8, no. 8, pp. 669–677. doi: 10.2174/138620705774962490.
2. Bergman N. H., Passalacqua K. D., Gaspard R., Shetron-Rama L. M., Quackenbush J., Hanna P. C. Murine macrophage transcriptional responses to *Bacillus anthracis* infection and intoxication. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 2, pp. 1069–1080. doi: 10.1128/IAI.73.2.1069–1080.2005.
3. Bergman N. H., Anderson E. C., Swenson E. E., Janes B. K., Fisher N., Niemeyer M. M., Miyoshi A. D., Hanna P. C. Transcriptional profiling of *Bacillus anthracis* during infection of host macrophages. *Infect Immun.*, 2007, vol. 75, no. 7, pp. 3434–3444. doi: 10.1128/IAI.01345-06.
4. Bergman N. H., Anderson E. C., Swenson E. E., Niemeyer M. M., Miyoshi A. D., Hanna P. C. Transcriptional profiling of the *Bacillus anthracis* life cycle in vitro and an implied model for regulation of spore formation. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, no. 17, pp. 6092–6100. doi: 10.1128/JB.00723-06.
5. Booth J. L., Duggan E. S., Patel V. I., Wu W., Burian D. M., Hutchings D. C., White V. L., Coggeshall K. M., Dozmorov M. G., Metcalf J. P. Gene expression profiling of primary human type I alveolar epithelial cells exposed to *Bacillus anthracis* spores reveals induction of neutrophil and monocyte chemokines. *Microb. Pathog.*, 2018, vol. 121, pp. 9–21. doi: 10.1016/j.micpath.2018.04.039.
6. Brown P. O., Botstein D. Exploring the new world of the genome with DNA microarrays. *Nat. Genet.*, 1999, vol. 21, no. 1, pp. 33–37. doi: 10.1038/4462.
7. Carlson P. E. Jr., Bourgis A. E. T., Hagan A. K., Hanna P. C. Global gene expression by *Bacillus anthracis* during growth in mammalian blood. *Pathog. Dis.*, 2015, vol. 73, no. 8. doi: 10.1093/femspd/ftv061.
8. Carlson P. E. Jr., Carr K. A., Janes B. K., Anderson E. C., Hanna P. C. Transcriptional profiling of *Bacillus anthracis* Sterne (34F2) during iron starvation. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 9, pp. e 6988. doi: 10.1371/journal.pone.0006988.
9. Chenau J., Fenaille F., Caro V., Haustant M., Diancourt L., Klee S. R., Junot C., Ezan E., Goossens P. L., Becher F. Identification and validation of specific markers of *Bacillus anthracis* spores by proteomics and genomics approaches. *Mol. Cell. Proteomics*, 2014, vol. 13, no. 3, pp. 716–732. doi: 10.1074/mcp.M113.032946.
10. Chitlaru T., Gat O., Gozlan Y., Ariel N., Shafferman A. Differential proteomic analysis of the *Bacillus anthracis* secretome: distinct plasmid and chromosome CO2-dependent cross talk mechanisms modulate extracellular proteolytic activities. *J. Bacteriol.*, 2006, vol. 188, no. 10, pp. 3551–3571. doi: 10.1128/JB.188.10.3551-3571.2006.
11. Chitlaru T., Gat O., Grosfeld H., Inbar I., Gozlan Y., Shafferman A. Identification of in vivo-expressed immunogenic proteins by serological proteome analysis of the *Bacillus anthracis* secretome. *Infect Immun.*, 2007, vol. 75, no. 6, pp. 2841–2852. doi: 10.1128/IAI.02029-06.
12. Daligault H. E., Davenport K. W., Minogue T. D., Bishop-Lilly K. A., Broomall S. M., Bruce D. C., Chain P. S., Coyne S. R., Frey K. G., Gibbons H. S., Jaissle J., Koroleva G. I., Ladner J. T., Lo C. C., Munk C., Palacios G. F., Redden C. L., Rosenzweig C. N., Scholz M. B., Johnson S. L. Twenty Whole-Genome *Bacillus* sp. Assemblies. *Genome Announc.*, 2014, vol. 2, no. 5, pp. e 00958–14. doi: 10.1128/genomeA.00958-14.
13. Dozmorov M., Wu W., Chakrabarty K., Booth J. L., Hurst R. E., Coggeshall K. M., Metcalf J. P. Gene expression profiling of human alveolar macrophages infected by *B. anthracis* spores demonstrates TNF-alpha and NF-kappaB are key components of the innate immune response to the pathogen. *BMC Infect. Dis.*, 2009, vol. 10, no. 9, pp. 152. doi: 10.1186/1471-2334-9-152.
14. Dyer M. D., Neff C., Dufford M., Rivera C. G., Shattuck D., Bassaganya-Riera J., Murali T. M., Sobral B. W. The human-bacterial pathogen protein interaction networks of *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis*, and *Yersinia pestis*. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 8, pp. e 12089. doi: 10.1371/journal.pone.0012089.
15. Gohar M., Gilois N., Graveline R., Garreau C., Sanchis V., Lereclus D. A comparative study of *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis* and *Bacillus anthracis* extracellular proteomes. *Proteomics*, 2005, vol. 5, no. 14, pp. 3696–3711. doi: 10.1002/pmic.200401225.
16. Guidi-Rontani C. The alveolar macrophage: the Trojan horse of *Bacillus anthracis*. *Trends Microbiol.*, 2002, vol. 10, no. 9, pp. 405–409. doi: 10.1016/S0966-842X(02)02422-8.
17. Helgason E., Okstad O. A., Caugant D. A., Johansen H. A., Fouet A., Mock M., Hegna I., Kolstø A. B. *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, and *Bacillus thuringiensis* – one species on the basis of genetic evidence. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2000, vol. 66, no. 6, pp. 2627–2630. doi: 10.1128/AEM.66.6.2627-2630.2000.
18. Hoheisel J. D. Microarray technology: beyond transcript profiling and genotype analysis. *Nat. Rev. Genet.*, 2006, vol. 7, no. 3, pp. 200–210. doi: 10.1038/nrg1809.
19. Humphrey S. J., James D. E., Mann M. Protein Phosphorylation: A Major Switch Mechanism for Metabolic Regulation. *Trends Endocrinol Metab.*, 2015, vol. 26, no. 12, pp. 676–687. doi: 10.1016/j.tem.2015.09.013.

20. Johnson S. L., Daligault H. E., Davenport K. W., Jaissle J., Frey K. G., Ladner J. T., Broomall S. M., Bishop-Lilly K. A., Bruce D. C., Gibbons H. S., Coyne S. R., Lo C. C., Meincke L., Munk A. C., Koroleva G. I., Rosenzweig C. N., Palacios G. F., Redden C. L., Minogue T. D., Chain P. S. Complete genome sequences for 35 biothreat assay-relevant bacillus species. *Genome Announc.*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. e 00151–15. doi: 10.1128/genomeA.00151-15.
21. Keim P., Van Ert M. N., Pearson T., Vogler A. J., Huynh L. Y., Wagner D. M. Anthrax molecular epidemiology and forensics: using the appropriate marker for different evolutionary scales. *Infect. Genet. Evol.*, 2004, vol. 4, no. 3, pp. 205–213. doi: 10.1016/j.meegid.2004.02.005.
22. Keim P., Kalif A., Schupp J., Hill K., Travis S. E., Richmond K., Adair D. M., Hugh-Jones M., Kuske C. R., Jackson P. Molecular evolution and diversity in *Bacillus anthracis* as detected by amplified fragment length polymorphism markers. *J. Bacteriol.*, 1997, vol. 179, no. 3, pp. 818–824. doi: 10.1128/jb.179.3.818-824.1997.
23. Keim P., Price L. B., Klevytska A. M., Smith K. L., Schupp J. M., Okinaka R., Jackson P. J., Hugh-Jones M.E. Multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.*, 2000, vol. 182, no. 10, pp. 2928–2936. doi: 10.1128/JB.182.10.2928-2936.2000.
24. Lamonica J. M., Wagner M., Eschenbrenner M., Williams L. E., Miller T. L., Patra G., DelVecchio V. G. Comparative secretome analyses of three *Bacillus anthracis* strains with variant plasmid contents. *Infect. Immun.*, 2005, vol. 73, no. 6, pp. 3646–3658. doi: 10.1128/IAI.73.6.3646-3658.2005.
25. Langel F. D., Chiang C. Y., Lane D., Kenny T., Ojeda J. F., Zhong Y., Che J., Zhou Y., Ribot W., Kota K. P., Bavari S., Panchal R. G. Alveolar macrophages infected with Ames or Sterne strain of *Bacillus anthracis* elicit differential molecular expression patterns. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. e 87201. doi: 10.1371/journal.pone.0087201.
26. Liu H., Bergman N. H., Thomason B., Shallom S., Hazen A., Crossno J., Rasko D. A., Ravel J., Read T. D., Peterson S. N., Yates J. 3rd, Hanna P. C. Formation and composition of the *Bacillus anthracis* endospore. *J. Bacteriol.*, 2004, vol. 186, no. 1, pp. 164–178. doi: 10.1128/JB.186.1.164-178.2004.
27. Manes N. P., Dong L., Zhou W., Du X., Reghu N., Kool A. C., Choi D., Bailey C. L., Petricoin E. F. 3rd, Liotta L. A., Popov S. G. Discovery of mouse spleen signaling responses to anthrax using label-free quantitative phosphoproteomics via mass spectrometry. *Mol. Cell Proteomics*, 2011, vol. 10, no. 3. doi: 10.1074/mcp.M110.000927.
28. Martin J., Zhu W., Passalacqua K. D., Bergman N., Borodovsky M. *Bacillus anthracis* genome organization in light of whole transcriptome sequencing. *BMC Bioinformatics*, 2010, vol. 11, no. S3, pp. S10. doi: 10.1186/1471-2105-11-S3-S10.
29. Nguyen C. T., Shetty V., Maresso A. W. Global metabolomic analysis of a mammalian host infected with *Bacillus anthracis*. *Infect Immun.*, 2015, vol. 83, no. 12, pp. 4811–4825. doi: 10.1128/IAI.00947-15.
30. Ogawa H., Fujikura D., Ohnuma M., Ohnishi N., Hang'ombe B. M., Mimuro H., Ezaki T., Mweene A. S., Higashi H. A novel multiplex PCR discriminates *Bacillus anthracis* and its genetically related strains from other *Bacillus cereus* group species. *PLoS One*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e 0122004. doi: 10.1371/journal.pone.0122004.
31. Passalacqua K. D., Varadarajan A., Byrd B., Bergman N. H. Comparative transcriptional profiling of *Bacillus cereus* sensu lato strains during growth in CO₂-bicarbonate and aerobic atmospheres. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 3, pp. e 4904. doi: 10.1371/journal.pone.0004904.
32. Passalacqua K. D., Varadarajan A., Weist C., Ondov B. D., Byrd B., Read T. D., Bergman N. H. Strand-specific RNA-seq reveals ordered patterns of sense and antisense transcription in *Bacillus anthracis*. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 8, pp. e 43350. doi: 10.1371/journal.pone.0043350.
33. Passalacqua K. D., Varadarajan A., Ondov B. D., Okou D. T., Zwick M. E., Bergman N.H. Structure and complexity of a bacterial transcriptome. *J. Bacteriol.*, 2009, vol. 191, no. 10, pp. 3203–3211. doi: 10.1128/JB.00122-09.
34. Passalacqua K. D., Bergman N. H., Lee J. Y., Sherman D. H., Hanna P. C. The global transcriptional responses of *Bacillus anthracis* Sterne (34F₂) and a Δ odA1 mutant to paraquat reveal metal ion homeostasis imbalances during endogenous superoxide stress. *J. Bacteriol.*, 2007, vol. 189, no. 11, pp. 3996–4013. doi: 10.1128/JB.00185-07.
35. Pearson T., Busch J. D., Ravel J., Read T. D., Rhoton S. D., U'Ren J. M., Simonson T. S., Kachur S. M., Leadem R. R., Cardon M. L., Van Ert M. N., Huynh L. Y., Fraser C. M., Keim P. Phylogenetic discovery bias in *Bacillus anthracis* using single-nucleotide polymorphisms from whole-genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, vol. 101, no. 37, pp. 13536–13541. doi: 10.1073/pnas.0403844101.
36. Ravel J., Jiang L., Stanley S. T., Wilson M. R., Decker R. S., Read T. D., Worsham P., Keim P. S., Salzberg S. L., Fraser-Liggett C. M., Rasko D. A. The complete genome sequence of *Bacillus anthracis* Ames “Ancestor”. *J. Bacteriol.*, 2009, vol. 191, no. 1, pp. 445–446. DOI: 10.1128/JB.01347-08.
37. Read T. D., Salzberg S. L., Pop M., Shumway M., Umayam L., Jiang L., Holtzapple E., Busch J. D., Smith K. L., Schupp J. M., Solomon D., Keim P., Fraser C. M. Comparative genome sequencing for discovery of novel polymorphisms in *Bacillus anthracis*. *Science*, 2002, vol. 296, no. 5575, pp. 2028–2033. doi: 10.1126/science.1071837.
38. Read T. D., Peterson S. N., Tourasse N., Baillie L. W., Paulsen I. T., Nelson K. E., Tettelin H., Fouts D. E., Eisen J. A., Gill S. R., Holtzapple E. K., Okstad O. A., Helgason E., Rilstone J., Wu M., Kolonay J. F., Beanan M. J., Dodson R. J., Brinkac L. M., Gwinn M., DeBoy R. T., Madpu R., Daugherty S. C., Durkin A. S., Haft D. H., Nelson W. C., Peterson J. D., Pop M., Khouri H. M., Radune D., Benton J. L., Mahamoud Y., Jiang L., Hance I. R., Weidman J. F., Berry K. J., Plaut R. D., Wolf A. M., Watkins K. L., Nierman W. C., Hazen A., Cline R., Redmond C., Thwaite J. E., White O., Salzberg S. L., Thomason B., Friedlander A. M., Koehler T. M., Hanna P. C., Kolstø A. B., Fraser C. M. The genome sequence of *Bacillus anthracis* Ames and comparison to closely related bacteria. *Nature*, 2003, vol. 423, no. 6935, pp. 81–86. doi: 10.1038/nature01586.

39. Riojas M. A., Kiss K., McKee M. L., Hazbón M. H. Multiplex PCR for species-level identification of *Bacillus anthracis* and detection of pXO1, pXO2, and related plasmids. *Health Secur.*, 2015, vol. 13, no. 2, pp. 122–129. doi: 10.1089/hs.2014.0056.
40. Seo G. M., Jung K. H., Kim S. J., Kim J. C., Yoon J. W., Oh K. K., Lee J. H., Chai Y. G. *Bacillus anthracis* spores influence ATP synthase activity in murine macrophages. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 2008, vol. 18, no. 4, pp. 778–783.
41. Seo G. M., Kim S. J., Kim J. C., Nam D. H., Yoon M. Y., Koo B. S., Chai Y. G. Targeting of *Bacillus anthracis* interaction factors for human macrophages using two-dimensional gel electrophoresis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2004, vol. 322, no. 3, pp. 854–859. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.07.190.
42. Spratlin J. L., Serkova N. J., Eckhardt SG. Clinical applications of metabolomics in oncology: a review. *Clin. Cancer Res.*, 2009, vol. 15, no. 2, pp. 431–440. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1059.
43. Van Ert M. N., Easterday W. R., Huynh L. Y., Okinaka R. T., Hugh-Jones M. E., Ravel J., Zanecki S. R., Pearson T., Simonson T. S., U'Ren J. M., Kachur S. M., Leadem-Dougherty R. R., Rhoton S. D., Zinser G., Farlow J., Coker P. R., Smith K. L., Wang B., Kenefic L. J., Fraser-Liggett C. M., Wagner D. M., Keim P. Global genetic population structure of *Bacillus anthracis*. *PLoS One*, 2007, vol. 2, no. 5, pp. e 461. doi: 10.1371/journal.pone.0000461.
44. Vitzthum F., Behrens F., Anderson N. L., Shaw J. H. Proteomics: from basic research to diagnostic application. A review of requirements & needs. *J. Proteome Res.*, 2005, vol. 4, no. 4, pp. 1086–1097. doi: 10.1021/pr050080b.
45. Wang Z., Gerstein M., Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat. Rev. Genet.*, 2009, vol. 10, no. 1, pp. 57–63. doi: 10.1038/nrg2484.
46. Wunschel D. S., Hutchison J. R., Deatherage Kaiser B. L., Merkley E. D., Hess B. M., Lin A., Warner M. G. Proteomic signatures differentiating *Bacillus anthracis* Sterne sporulation on soil relative to laboratory media. *Analyst.*, 2017, vol. 143, no. 1, pp. 123–132. doi: 10.1039/c7an01412k.
47. Zhong W., Shou Y., Yoshida T. M., Marrone B. L. Differentiation of *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, and *B. thuringiensis* by using pulsed-field gel electrophoresis. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2007, vol. 73, no. 10, pp. 3446–3449. doi: 10.1128/AEM.02478-06 1.

УДК 579.61

DOI 10.17021/2020.15.2.24.29

© Р.И. Валиева, С.А. Лисовская, Г.Ш. Исаева, А.Д. Даудова, 2020

**ОСОБЕННОСТИ ВИРУЛЕНТНОЙ АКТИВНОСТИ
ГРИБОВ РОДА *FUSARIUM***

Валиева Рита Илнуровна, младший научный сотрудник лаборатории микробиологии, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67; ассистент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (927) 403-15-07, e-mail: valievarita@icloud.com.

Лисовская Светлана Анатольевна, ведущий научный сотрудник лаборатории микологии, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67; доцент кафедры микробиологии имени академика В.М. Аристовского, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: (843) 236-56-59, e-mail: S_Lisovskaya@mail.ru.

Исаева Гузель Шавхатовна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Россия, 420015, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 67; заведующая кафедрой микробиологии имени академика В.М. Аристовского, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел.: +7 (917) 293-77-23, e-mail: guisaeva@rambler.ru.

Даудова Адиля Джэгангировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7 (908) 616-08-90, e-mail: адаудова@mail.ru.

Изучены адгезивная активность и интенсивность прорастания грибов рода *Fusarium*, а также бактериально-грибковое взаимодействие. Отобрано 27 штаммов: 15 – *F. verticillioides* и 12 – *F. oxysporum*, выделенных от пациентов в количестве, превышающем 10^4 КОЕ/мл, из различных локусов поражения. Полученные данные подтверждают наличие более выраженных патогенных видов среди грибов рода *Fusarium*, что акцентирует значимость видовой идентификации. Анализ бактериально-грибкового взаимодействия показал, что у грибов рода *Fusarium* в зависимости от их вида по-разному проявляется симбиотическая и антагонистическая активность при взаимодействии с бактериальной флорой. Принадлежность клинических штаммов к определенным видам и состав микробной флоры могут послужить одними из критериев для врачей-клиницистов в процессе прогнозирования клинического течения заболевания и микотических осложнений.

Ключевые слова: грибы рода *Fusarium*, грибковые поражения, вирулентная активность грибов, бактериально-грибковое взаимодействие, биопленки.

PECULARITIES OF *FUSARIUM* VIRULENT ACTIVITY

Valieva Rita I., Research Assistant, Laboratory of Microbiology, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 Bol'shaya Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia; Assistant, Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia, tel.:+7 (927) 403-15-07, e-mail: valievarita@icloud.com.

Lisovskaya Svetlana A., Leading Researcher, Laboratory of Mycology, Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 B. Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia; Associate Professor of Department, Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia, tel.: (843) 236-56-59, e-mail: S_Lisovskaya@mail.ru.

Isaeva Guzel' Sh., Dr. Sci. (Med), Professor, Deputy Director Kazan Research Institute of Epidemiology and Microbiology, 67 B. Krasnaya St., Kazan, 420015, Russia; Head, V.M. Aristovsky Department of Microbiology, Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, 420012, Russia, tel.: +7 (917) 293-77-23, e-mail: guisaeva@rambler.ru.

Daudova Adilya D., Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7 (908) 616-08-90, e-mail: adaudova@mail.ru.

Adhesive activity and germination intensity of *Fusarium*, as well as bacterial-fungal interaction, have been studied. 27 strains were selected – 15 strains of *F. verticillioides* and 12 strains of *F. oxysporum*, isolated from patients from different areas of lesion. The obtained data confirm the presence of more pronounced pathogenic species among *Fusarium*, which emphasizes the importance of species identification. Analysis of the bacterial-fungal interaction showed that *Fusarium*, depending on the species, has different symbiotic and antagonistic activity when interacting with bacterial flora. The belonging of clinical strains to certain species and determination of the composition of microbial flora is one of the criteria for doctors in predicting the clinic of disease and mycotic complications.

Key words: *Fusarium*, fungal lesions, fungal virulence, bacterial-fungal interaction, biofilms.

Введение. В последние годы во всем мире увеличивается число регистрируемых случаев вторичных микозов, вызванных оппортунистическими грибами [2]. Ведущая причина инфицирования – вдыхание спор и занос в раны инфекции [8]. Большинство представителей грибов рода *Fusarium* являются фитопатогенами, однако известны виды, вызывающие микозы и токсикозы у человека и теплокровных животных [1, 3]. Первый случай инфицирования человека грибами рода *Fusarium* был зарегистрирован в 1958 г. и связан с механическим повреждением слизистой глаза [9]. С тех пор в литературе появляется все больше сведений о способности этих грибов вызывать широкий спектр поверхностных инфекций, в том числе опасных для жизни системных инфекций преимущественно у людей с ослабленным иммунитетом [12, 13, 15, 18]. Настораживает тот факт, что микозы, обусловленные грибами рода *Fusarium*, ранее регистрировавшиеся в основном в географических регионах с жарким и влажным климатом, в последнее время часто выявляются и в странах с умеренным климатом, в том числе и в России [7, 10, 14].

Наиболее распространенными представителями грибов рода *Fusarium*, которые встречаются у людей во всем мире, являются 4 вида: *Fusarium solani* (*F. solani*) (с 3 подвидами – *F. solani*, *F. keratoplasticum* и *F. falciforme*) (50 % случаев встречаемости), *Fusarium oxysporum* (*F. oxysporum*) (20 %), *Fusarium verticillioides* (*F. verticillioides*) (15 %), *F. proliferatum* и *F. moniliforme* (15 %). Приблизительно 80 % всех инфекций у человека вызваны представителями видовых комплексов *F. solani* и *F. oxysporum* [11, 21]. В ходе ретроспективного анализа было выявлено преобладание видов *F. oxysporum* и *F. verticillioides* на территории Республики Татарстан. Однако среди грибов *Fusarium spp.* нет патогенных однозначно только для человека видов. Виды, выделяемые от больных, как правило, являются активными фитотрофами [6]. К тому же в литературе нет данных о вирулентной активности региональных штаммов, выделенных от пациентов.

В микробиологических посевах грибы *Fusarium spp.* редко определяются в монокультуре. Как правило, данные микромицеты чаще всего встречаются в микст-биоценозах со значительной бактериальной обсемененностью. Заселяя кожу и слизистые, грибы и бактерии создают особые взаимоотношения, в ходе которых возможно изменение их влияния на макроорганизм за счет усиления вирулентности возбудителя, так и образования новых факторов, отягощающих течение болезни [9, 19].

В связи с этим целью работы стало изучение основных факторов вирулентности грибов *Fusarium spp.*, выделенных в микробиологических посевах от пациентов, обратившихся в микологическую лабораторию Казанского НИИ эпидемиологии и микробиологии по Республике Татарстан, а также взаимодействие *Fusarium spp.* с наиболее часто встречающимися в посевах бактериями.

Материалы и методы исследования. Для изучения вирулентной активности было отобрано 27 штаммов: 15 – *F. verticillioides* и 12 – *F. oxysporum*, выделенных от пациентов в количестве, превышающем 10^4 КОЕ/мл, из различных локусов поражения (слизистые, кожные покровы и ногтевые пластины). Микромицеты культивировали на модифицированной среде Сабуро, среде Чапека и картофельно-глицериновом агаре при температуре $+ 30 \pm 2^\circ \text{C}$ в течение 6–9 суток. Выделенные штаммы идентифицировали по основным микроскопическим и биохимическим критериям, учитывая морфологические особенности видов, а также по характеру протеомного профиля, который определяли с помощью MALDI-TOF масс-спектрометра MALDI Biotyper («Bruker Daltonics», Germany).

Адгезия гриба к клеткам и тканям макроорганизма является одним из основных факторов патогенности и начальным звеном в запуске инфекционного процесса [2]. Адгезивная активность штаммов грибов *F. verticillioides* и *F. oxysporum*, выделенных у пациентов, была оценена на разработанной модели адгезии клеток гриба на нитроцеллюлозную пленку [5]. Адгезивную активность рассчитывали по разнице исходной и конечной оптической плотности суспензии клеток при длине волны 540 нм

и прямым подсчетом клеток в суспензии в микроскопе МИКМЕД-6 (ОАО «ЛОМО», Санкт-Петербург, Россия) (увеличение $\times 200$) [4].

Одним из факторов патогенности является направленный рост, причем для грибов важна способность к быстрой колонизации, поскольку это позволяет эффективно поражать орган. Вследствие этого изучали интенсивность прорастания, то есть время возникновения первой ростковой трубки и числа ростковых трубок. Определение скорости роста мицелия грибов *F. verticillioides* и *F. oxysporum* и прорастания репродуктивных структур проводили на нитроцеллюлозной пленке, погруженной в жидкую модифицированную среду Сабуро и среду Чапека. Инкубирование проводили в течение 1–3 суток при температуре $+30 \pm 2^\circ \text{C}$. Скорость прорастания спор грибов подсчитывали с учетом времени достижения ростовой трубкой первого ветвления и числа ростковых трубок [4].

Для определения гемолитической активности использовали Columbia agar Base с 5 % бараньей кровью, при инкубации в течение 1–7 суток при температуре 30°C .

Анализ данных журналов учета микробиологических исследований лаборатории микологии ФБУН «Казанский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора за 2016–2018 гг. показал, что в микробиологических посевах грибы рода *Fusarium* чаще всего высеваются совместно со следующими бактериальными культурами: *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*), *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) и *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Данные бактериальные штаммы и были отобраны для изучения взаимодействия с грибами при использовании метода совместного культивирования штаммов на поверхности плотной модифицированной среды Сабуро и метода перпендикулярных штриховых посевов для выявления отсроченного антагонизма. Инкубацию проводили при $30\text{--}35^\circ \text{C}$ от 20 часов до 2 суток. Каждый опыт проводили троекратно.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ уровня встречаемости грибов рода *Fusarium* в Республике Татарстан показал, что с 2016 по 2018 гг. наблюдалась тенденция к увеличению случаев выявления *Fusarium spp.* в биологическом материале в 2,16 раз. По данным зарубежных ученых, среди 259 опубликованных случаев выявления этих грибов в различных локусах 181 (70 %) случай приходился на кожу и ее придатки [16, 17]. Роль кожи как портала проникновения подтверждается развитием инфекции после повреждения кожи вследствие травм, ожогов, онихомикоза, в том числе и атипического дерматита. Длительное нарушение как общего, так и местного иммунитета способствует расширенной колонизации условно-патогенной микрофлорой, в том числе грибами рода *Fusarium* [6].

Исследование адгезивной активности микроконидий на нитроцеллюлозной пленке у грибов рода *Fusarium* показало выраженность адгезивных свойств в зависимости от видовой принадлежности штамма. Установлено, что у *F. verticillioides* уровень адгезии выше (в 2,6 раза), чем у вида *F. oxysporum*, что позволяет выявить различия между изученными видами (табл.). Кроме того, клинический изолят *F. verticillioides*, выделенный с роговицы глаза пациента, образовывал плотную биопленку, обрастая нитроцеллюлозную пленку, сворачивая ее так же, как и при клинической картине, где грибок сворачивал роговицу глаза.

На основании сравнительного анализа скорости прорастания спор на нитроцеллюлозной пленке установлено, что микроконидии вида *F. verticillioides* не только были способны к быстрой адгезии, но и отличались числом и скоростью образования ростковой трубки и септ. Так, у грибов *F. verticillioides* появление первой ростковой трубки отмечено в первые часы, а полное прорастание спор завершилось на вторые сутки опыта, тогда как у штаммов *F. oxysporum* первые ростковые трубки появились на вторые сутки.

Наличие белковых добавок в модифицированной среде Сабуро по сравнению со средой Чапека стимулировало хороший рост и накопление биомассы грибов *F. verticillioides* по сравнению с другим видом. На плотных питательных средах колонии штамма *F. verticillioides* образовали более плотный, возвышающийся над поверхностью мицелий, а также происходило образование большого количества репродуктивных структур: макро- и микроконидий.

Гемолитической активностью обладали штаммы *F. verticillioides*, выделенные из роговицы глаза и кожи (штамм № 4, 7, 10, 14). У штаммов *F. oxysporum* гемолиз не был выражен.

Исследование взаимодействия *in vitro* *F. verticillioides* и *F. oxysporum* с бактериальными штаммами *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *S. epidermidis* и *P. aeruginosa* на плотной модифицированной среде Сабуро вывило наличие видовых различий. При совместном культивировании штаммы *F. verticillioides* образовали плотный мицелий на месте посева со всеми бактериальными культурами, демонстрируя ярко выраженную симбиотическую активность. Тогда как *F. oxysporum* менял свой

характер роста в противоположную бактериальному посеву сторону. Бактериальная культура *P. aeruginosa* оказывала фунгистатическое действие в отношении всех штаммов *F. oxysporum*, не давая разрастаться последним.

Метод перпендикулярных штриховых посевов на поверхности модифицированной среды Сабуро показал, что штаммы *F. verticillioides* подавляют рост *S. epidermidis* и образуют сплошной газон с *S. aureus* и *K. pneumoniae*, тем самым частично демонстрируя симбиотическую активность, тогда как бактериальные штаммы полностью или частично подавляли рост штаммов *F. oxysporum*.

По данным литературы, у 80–95 % больных с диагнозом «атопический дерматит» *S. aureus* является доминирующим микроорганизмом среди определяемых на пораженных участках кожи [20]. Поэтому были сформированы моновидовые и микст-био пленки из штаммов *S. aureus* и клинических изолятов *F. verticillioides*. Био пленки формировали на 12-луночных плоскодонных планшетах в течение трех суток. Выявлено, что моновидовые био пленки *S. aureus* имеют неплотную и нестабильную структуру, легко распадаются при механическом воздействии на множественные конгломераты (рис. 1), тогда как микст-био пленки, включающие мицелий грибов, становились плотными, при этом бактериальные клетки густо обвивали гифальные структуры *F. verticillioides* (рис. 2), усиливая при этом свою вирулентность и, как следствие, течение заболевания.

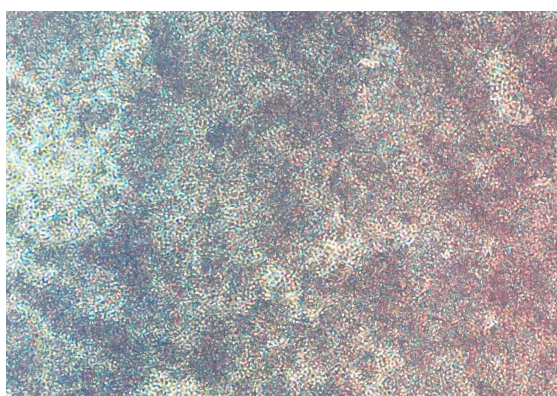


Рис. 1. Моновидовая био пленка, образованная *S. aureus*.
Окраска 1 % раствором генциана фиолетового. Увеличение × 200

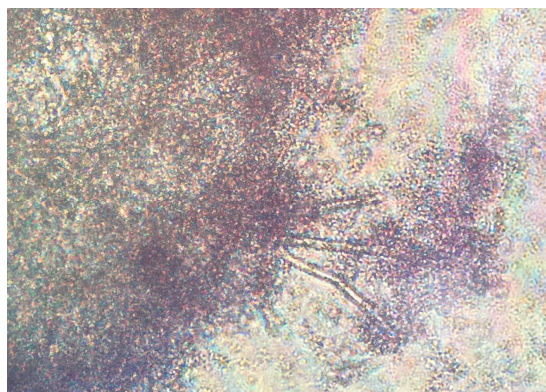


Рис. 2. Микст-био пленка, образованная клиническим изолятом *F. verticillioides* и *S. aureus*.
Окраска 1 % раствором генциана фиолетового. Увеличение × 200

Выводы. Грибы рода *Fusarium* обладают набором факторов вирулентности, способных приводить к инвазии гриба в ткани макроорганизма. Полученные данные подтверждают наличие среди грибов рода *Fusarium* видов с более выраженной патогенностью, что актуализирует значимость видовой идентификации данных грибов. Анализ бактериально-грибкового взаимодействия показал, что у грибов рода *Fusarium* в зависимости от вида по-разному проявляется симбиотическая и антагонистическая активность при взаимодействии с другими микроорганизмами. Принадлежность клинических изолятов грибов рода *Fusarium* к определенным видам и состав микробной флоры могут служить одними из критериев для врачей-клиницистов в процессе прогнозирования клинического течения заболевания и микотических осложнений.

Список литературы

1. Аравийский, Р. А. Диагностика микозов / Р. А. Аравийский, Н. Н. Климко, Н. В. Васильева. – М. : СПб. : Издательский дом СПб МАПО, 2004. – 186 с.
2. Буркутбаева, Т. Н. Свойства плесневых грибов, выделенных от больных с микозами лор-органов / Т. Н. Буркутбаева, Л. И. Фохридина, Л. К. Тастанбекова // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 37–39.
3. Дьяков, Ю. Т. Введение в генетику грибов / Ю. Т. Дьяков, А. В. Шнырева, А. Ю. Сергеев. – М. : Издательский центр «Академия». – 2005. – 304 с.
4. Лисовская, С. А. Грибы рода *Fusarium* как потенциально патогенные виды микроорганизмов / С. А. Лисовская, Е. В. Халдеева // Практическая медицина. – 2016. – № 3. – С. 63–67.
5. Лисовская, С. А. Лабораторная модель для определения адгезивных свойств дрожжеподобных грибов / С. А. Лисовская, Н. И. Глушко, Е. В. Халдеева // Проблемы медицинской микологии. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 36–39.
6. Лисовская, С. А. Патогенные свойства грибов рода *Fusarium*, выделенных у больных атопическим дерматитом / С. А. Лисовская, Н. И. Глушко, Е. В. Халдеева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 3. – С. 88–92.
7. Полтанова, Т. И. Рецидив грибкового кератита в роговичном трансплантате / Т. И. Полтанова, Н. Ю. Белоусова // Казанский медицинский журнал. – 2018. – № 99 (1). – С. 148–150. doi: 10.17816/KMJ2018-148.
8. Aboul-Nasr M. B. Biological and chemical detection of fumonisins produced on agar medium by *Fusarium-verticillioides* isolates collected from corn in Sohag, Egypt / M. B. Aboul-Nasr, M. R. Obied-Allah // Microbiology. – 2013. – Vol. 159. – P. 1720–1724. doi: 10.1099 / mic.0.069039-0.
9. Doczi, I. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis / I. Doczi, T. Gyetvai, L. Kredics, E. Nagy // Clinical Microbiology and Infection. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 773–776. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00909.x.
10. Garnica, M. Epidemiology of fusariosis / M. Garnica, M. Nucci // Current Fungal Infection Reports. – 2013. – Vol. 7. – P. 301–305. doi: 10.1007/s12281-013-0161-y.
11. Godoy, P. Onychomycosis caused by *Fusariumsolani* and *Fusariumoxysporum* in Sao Paulo, Brazil / P. Godoy, F. Nunes, V. Silva, J. Tomimori-Yamashita, L. Zaror, O. Fischman // Mycopathologia. – 2004. – Vol. 157, № 3. – P. 287–290.
12. Guarro, J. Opportunistic fusarial infections in humans / J. Guarro, J. Gené // European journal of clinical microbiology & infectious diseases. – 1995. – Vol. 14, № 9. – P. 741–754. doi: 10.1007/BF01690988.
13. Kim, M. S. Breakthrough disseminated fusariosis in an immunocompromised patient on voriconazole therapy // M. S. Kim, H. M. Lee, H. S. Sung, C. H. Won, S. E. Chang, M. W. Lee, J. H. Choi, K. C. Moon // International Journal of Dermatology. – 2012. – Vol. 51, № 5. – P. 621–623. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04636.x.
14. Tupaki-Sreepurna, A. *Fusarium*: The versatile pathogen / A. Tupaki-Sreepurna, A. J. Kindo // Indian Journal of Medical Microbiology. – 2018. – Vol. 36, № 1. – P. 8–17. doi:10.4103 / ijmm.IJMM_16_24.
15. Liu, Y. S. Disseminated *Fusarium* infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature / Y. S. Liu, N. C. Wang, R. H. Ye, W. Y. Kao // Oncology letters. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 334–336. doi:10.3892 / ol.2013.1738.
16. Nucci, M. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management / M. Nucci, E. Anaissie // Clinical Infectious Diseases. – 2002. – Vol. 35, № 8. – P. 909–920. doi:10.1086/342328.
17. Nucci, M. *Fusarium* infections in immunocompromised patients / M. Nucci, E. Anaissie // Clinical Microbiology Reviews. – 2007. – Vol. 20, № 4. – P. 695–704. doi:10.1128/CMR.00014-07.
18. Nucci, M. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection / M. Nucci, E. J. Anaissie, F. Queiroz-Telles, C. A. Martins, P. Trabasso, C. Solza, C. Mangini, B. P. Simões, A. L. Colombo, J. Vaz, C. E. Levy, S. Costa, V. A. Moreira, J. S. Oliveira, N. Paraguay, G. Duboc, J. C. Voltarelli, A. Maiolino, R. Pasquini, C. A. Souza // Cancer. – 2003. – Vol. 98, № 2. – P. 315–319. doi:10.1002/encr.11510.
19. Oliveira, L. T. Fungal biofilms in the hemodialysis environment / L. T. Oliveira, L. G. Lopes, S. B. Ramos, C. H. G. Martins, M. C. Jamur, R. H. Pires // Microbial pathogenesis. – 2018. – Vol. 123. – P. 206–212. doi: 10.1016/j.micpath.2018.07.018.
20. Rippke F. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus* / F. Rippke, V. Schreiner, T. Doering, H. I. Maibach // American journal of clinical dermatology. – 2004. – Vol. 5, № 4. – P. 217–223. doi: 10.2165/00128071-200405040-00002.
21. Sharma, A. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes / A. Sharma, B. Laxman, E. T. Naureckas, D. K. Hogarth, A. I. Sperling, J. Solway, C. Ober, J. A. Gilbert, S. R. White // The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2019. – Vol. 144, № 5. – P. 1214–1227. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.025.

References

1. Araviyskiy R. A., Klimko N. N., Vasil'eva N. V. Diagnostika mikozy [Diagnosis of mycosis]. Saint Petersburg, Publishing House St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, 2004, 186 p.
2. Burkutbaeva T. N., Fokhrina L. I., Tastanbekova L. K. Svoystva plesneykh gribov, vydelennykh ot bol'nykh s mikozyami lor-organov [Properties of molds isolated from patients with ENT organs]. Problemy meditsinskoj mikologii [Problems of Medical Mycology], 2006, vol. 8, no. 1, pp. 37–39.
3. D'yakov Yu. T., Shnyreva A. V., Sergeev A. Yu. Vvedenie v genetiku gribov [Introduction to Mushroom Genetics]. Moscow, Publishing House Academy, 2005, 304 p.
4. Lisovskaya S. A., Khaldeeva E. V. Griby roda *Fusarium* kak potentsial'no patogennyye vidy mikroorganizmov [Fusarium fungi as potentially pathogenic species of microorganisms]. Prakticheskaya meditsina [Practical medicine]. 2016, no. 3, pp. 63–67.
5. Lisovskaya S. A., Glushko N. I., Khaldeeva E. V. Laboratornaya model' dlya opredeleniya adgezivnykh svoystv drozhzhopodobnykh gribov [Laboratory model for determining the adhesive properties of yeast-like fungi]. Problemy meditsinskoj mikologii [Problems of Medical Mycology]. 2006. vol. 8, no. 3, pp. 36–39.
6. Lisovskaya S. A., Glushko N. I., Khaldeeva E. V. Patogennyye svoystva gribov roda *Fusarium*, vydelennykh u bol'nykh atopicheskim dermatitom [Pathogenic properties of fungi of the genus *Fusarium* isolated in patients with atopic dermatitis]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2013, no. 3, pp. 88–92.
7. Poltanova T. I., Belousova N. Yu. Recidiv gribkovogo keratita v rogovichnom transplantate [Recurrence of fungal keratitis in corneal graft]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal], 2018, № 99 (1), pp. 148–150. doi: 10.17816/KMJ2018-148.
8. Aboul-Nasr M. B., Obied-Allah M. R. Biological and chemical detection of fumonisins produced on agar medium by *Fusarium verticillioides* isolates collected from corn in Sohag, Egypt. Microbiology, 2013, vol. 159, p. 1720–1724. doi: 10.1099 / mic.0.069039-0.
9. Doczi I., Gyetvai T., Kredics L., Nagy E. Involvement of *Fusarium* spp. in fungal keratitis. Clinical Microbiology and Infection, 2004, vol. 10, no. 9, pp. 773–776. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00909.x.
10. Garnica M., Nucci M. Epidemiology of fusariosis. Current Fungal Infection Reports, 2013, vol. 7, pp. 301–305. doi: 10.1007/s12281-013-0161-y.
11. Godoy P., Nunes F., Silva V., Tomimori-Yamashita J., Zaror L., Fischman O. Onychomycosis caused by *Fusarium solani* and *Fusarium oxysporum* in Sao Paulo, Brazil. Mycopathologia, 2004, vol. 157, no. 3, pp. 287–290.
12. Guarro J., Gené J. Opportunistic fusarial infections in humans. European journal of clinical microbiology & infectious diseases, 1995, vol. 14, no. 9, pp. 741–754.
13. Kim M. S., Lee H. M., Sung H. S., Won C. H., Chang S. E., Lee M. W., Choi J. H., Moon K. C. Breakthrough disseminated fusariosis in an immunocompromised patient on voriconazole therapy. Int. J. Dermatol., 2012, vol. 51, no. 5, pp. 621–623. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04636.x.
14. Tupaki-Sreepurna A., Kindo A. J. *Fusarium*: The versatile pathogen. Indian Journal of Medical Microbiology, 2018, vol. 36, no. 1, pp. 8–17. doi: 10.4103 / ijmm.IJMM_16_24.
15. Liu Y. S., Wang N. C., Ye R. H., Kao W. Y. Disseminated *Fusarium* infection in a patient with acute lymphoblastic leukemia: A case report and review of the literature. Oncology letters, 2014, vol. 7, no. 2, pp. 334–336. doi:10.3892 / ol.2013.1738.
16. Nucci M., Anaissie E. Cutaneous Infection by *Fusarium* Species in Healthy and Immunocompromised Hosts: Implications for Diagnosis and Management. Clinical Infectious Diseases, 2002, vol. 35, no. 8, pp. 909–920. doi: 10.1086/342328.
17. Nucci M., Anaissie E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. Clinical Microbiology Reviews, 2007, vol. 20, no. 4, pp. 695–704. doi: 10.1128/CMR.00014-07.
18. Nucci M., Anaissie E. J., Queiroz-Telles F., Martins C. A., Trabasso P., Solza C., Mangini C., Simões B. P., Colombo A. L., Vaz J., Levy C. E., Costa S., Moreira V. A., Oliveira J. S., Paraguay N., Duboc G., Voltarelli J. C., Maiolino A., Pasquini R., Souza C. A. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. Cancer, 2003, vol. 98, no. 2, pp. 315–319. doi:10.1002/cncr.11510.
19. Oliveira L. T., Lopes L. G., Ramos S. B., Martins C. H. G., Jamur M. C., Pires R. H. Fungal biofilms in the hemodialysis environment. Microbial pathogenesis, 2018, vol. 123, pp. 206–212. doi: 10.1016/j.micpath.2018.07.018.
20. Rippke F., Schreiner V., Doering T., Maibach H. I. Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus aureus*. American Journal of Clinical Dermatology, 2004, vol. 5, no. 4, pp. 217–223. doi: 10.2165/00128071-200405040-00002.
21. Sharma A., Laxman B., Naureckas E. T., Hogarth D. K., Sperling A. I., Solway J., Ober C., Gilbert J. A., White S. R. Associations between fungal and bacterial microbiota of airways and asthma endotypes. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2019, vol. 144, no. 5, pp. 1214–1227. doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.025.

УДК 616.33-002.28:616.342-002:571.27

DOI 10.17021/2020.15.2.30.37

© Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан,

С.В. Туркина, Р.Г. Мязин, 2020

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ TH2-ЗАВИСИМЫХ ЦИТОКИНОВ И ЭОЗИНОФИЛЬНОГО КАТИОННОГО ПРОТЕИНА ПРИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Ираклионова Наталья Сергеевна, ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-937-740-53-23, e-mail: ins2904@rambler.ru.

Белан Элеонора Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-927-062-36-54, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Туркина Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-927-251-30-77, e-mail: turkinasv@rambler.ru.

Мязин Роман Геннадиевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-917-338-92-95, e-mail: naclo@mail.ru.

Рассмотрены особенности продукции IL-4, IL-5, эозинофильного катионного протеина, общего IgE у пациентов с сочетанием воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и аллергического ринита. Обследовано 225 пациентов обоих полов в возрасте от 18 до 40 лет. Выявлено, что при наличии *Helicobacter pylori*-инфекции был снижен уровень IL-4, IL-5, общего IgE в сыворотке крови. Показано, что у *Helicobacter pylori*-негативных пациентов повышенные значения эозинофильного катионного протеина встречались чаще, чем у здоровых лиц. Результаты исследования свидетельствуют о том, что *Helicobacter pylori*-инфекция способствует угнетению Th2-типа иммунного ответа.

Ключевые слова: IL-4, IL-5, эозинофильный катионный протеин, IgE общий, желудочно-кишечный тракт, *Helicobacter pylori*, гастрит, аллергический ринит.

FEATURES OF PRODUCTION OF TH2-DEPENDENT CYTOKINES AND EOSINOPHIL CATIONIC PROTEIN IN *HELICOBACTER PYLORI*-ASSOCIATED DISEASES OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

Iraklionova Natalya S., Assistant, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-937-740-53-23, e-mail: ins2904@rambler.ru.

Belan Eleonora B., Dr. Sci (Med.), Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-927-062-36-54, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Turkina Svetlana V., Dr. Sci (Med.), Professor of the Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-927-251-30-77, e-mail: turkinasv@rambler.ru.

Myazin Roman G., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-917-338-92-95, e-mail: naclo@mail.ru.

The article reviews the features of the IL-4, IL-5 production, eosinophilic cationic protein, IgE total in patients who also suffer from inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract and allergic rhinitis. 225 patients aged 18 to 40 years were examined. It was revealed that the level of IL-4, IL-5 and immunoglobulin E total in serum was reduced in the case of *Helicobacter pylori* infection. It was shown that increased values of eosinophil cationic protein in *Helicobacter pylori*-negative patients were detected more often than in healthy patients. The results of the study prove that *Helicobacter pylori* infection contributes to the inhibition of the Th2-type immune response.

Key words: IL-4, IL-5, eosinophil cationic protein, IgE total, gastrointestinal tract, *Helicobacter pylori*, gastritis, allergic rhinitis.

Введение. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) – бактерия, признанная одной из причин развития гастрита [23]. Вместе с тем течение заболевания у больных гастритом может зависеть от многих факторов, в том числе воспалительных процессов другого генеза или предрасположенности к ним. Одной из возможных причин измененной реактивности являются аллергические заболевания [19, 20], что приобретает особую значимость, принимая во внимание высокую распространенность как воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ВЗВОЖКТ), так и IgE-зависимых заболеваний [2]. По данным официальной статистики, в России ВЗВОЖКТ встречаются у 15–48 % населения [8, 16], а аллергические заболевания – у 17–30 %: аллергический ринит (АР) – 12,7–24,0%, бронхиальная астма – 5,6–7,3 % взрослого населения и 5,6–12,0 % детей, атопический дерматит – 5–15 % [14].

Сочетанное течение аллергической патологии (например, атопического дерматита, хронической крапивницы, АР) и воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) имеет взаимоотношающийся характер [12, 15, 18, 19]. С одной стороны, одним из факторов предрасположенности к аллергии считается повышение барьерной проницаемости слизистых оболочек дыхательных путей и ЖКТ в результате воспаления [9]. Кроме того, бактерии могут обуславливать дополнительную антигенную стимуляцию. С другой стороны, слизистая оболочка ЖКТ является «шоковым органом» при пищевой аллергии и попадании некоторых ингаляционных аллергенов в пищеварительный тракт (клещ домашней пыли, грибковые, пыльцевые аллергены) [21, 22]. Это приводит к непрерывной стимуляции клеток, принимающих участие в иммунном ответе, и, соответственно, к продукции провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию и развитию воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка и, как следствие, развитию гастрита.

Взаимосвязь воспалительных заболеваний ЖКТ с аллергическими заболеваниями охарактеризована недостаточно, поэтому представляет интерес, с одной стороны, преимущественный характер поражений ЖКТ, а с другой стороны, спектр сенсibilизации и ее клинических проявлений у таких больных.

Цель: оценить особенности продукции IL-4, IL-5, эозинофильного катионного протеина, общего IgE у пациентов с сочетанием воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и аллергопатологии.

Материалы и методы исследования. Дизайн исследования – одномоментное сравнительное аналитическое исследование в параллельных группах.

Работа выполнена с привлечением 225 пациентов (147 женщин и 78 мужчин) в возрасте от 18 до 40 лет.

Критерии включения: наличие ВЗВОЖКТ (хронический гастрит) до начала терапии; наличие АР в стадии ремиссии. Критерии исключения: менее 1 месяца после острых воспалительных заболеваний, которые не локализованы в гастродуоденальной зоне; наличие сопутствующих хронических заболеваний (кроме аллергических).

Обследование пациентов с предположительным наличием заболеваний верхнего отдела ЖКТ проводил врач-гастроэнтеролог согласно «Стандарту медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией» (Приказ МЗ и СР РФ от 22 ноября 2004 г. № 248) [13], «Рекомендациям по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии» [10], «Алгоритму ведения первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи» (МЗ РФ, 18 января 2019 г.) [1, 11]. Наличие *H. pylori* определяли согласно «Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых» (2018) (быстрый уреазный тест при проведении эзофагогастроскопии) [3].

Забор крови для проведения лабораторных исследований осуществляли после проведения исследования по выявлению *H. pylori* и до начала терапии.

Все пациенты были проконсультированы врачом-аллергологом-иммунологом на предмет наличия аллергических заболеваний. Больные, у которых был диагностирован АР (АР+, «Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита» (2013) [4]), были включены в исследование во II, V или VI группы; при отсутствии данных о наличии аллергопатологии – в I, III или IV группы в зависимости от наличия ВЗВОЖКТ.

С учетом цели исследования пациентов разделили на следующие группы:

- I группа (группа сравнения 1; n = 47) – условно здоровые;
- II группа (группа сравнения 2; n = 43) – пациенты с АР без патологии ЖКТ;
- III группа (АР– Нр–; n = 30) – пациенты без АР, с ВЗВОЖКТ, *H. pylori*-негативные;
- IV группа (АР– Нр+; n = 36) – пациенты без АР, с ВЗВОЖКТ, *H. pylori*-позитивные;
- V группа (АР+ Нр–; n = 31) – пациенты с АР, с ВЗВОЖКТ, *H. pylori*-негативные;
- VI группа (АР+ Нр+; n=38) – пациенты с АР, с ВЗВОЖКТ, *H. pylori*-позитивные;

Пациенты во всех группах были сопоставимы по возрасту и полу.

Определение содержания IL-4 (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия) и IL-5 (реагенты «Bender MedSystems GmbH», Вена, Австрия) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием фотометра для микропланшетов Stat Fax-2200 («Awareness Technology Inc.», США), шейкера-термостата ST-3L («Elmi Ltd.», Латвия), вошера PW40 («Bio-Rad Laboratories Inc.», США).

Определение содержания общего IgE (реагенты «Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.», Великобритания) и ЕСР (реагенты «Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd.», Великобритания) в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием иммунохемилюминесцентного анализатора Immulite 2000 («Siemens Healthcare Diagnostics Inc.», США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США).

Для проверки нормальности распределения показателей применяли критерий Шапиро-Уилка.

Для количественной характеристики показателей при непараметрическом распределении использовали медиану с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]).

Для оценки достоверности различий между группами применяли T-критерий Уитни-Манна, для сравнения частот в двух независимых группах объектов исследования – точный критерий Фишера (F) или критерий χ^2 (в зависимости от численности группы). Статистическую значимость оценивали относительно уровня $p < 0,05$.

Исследование одобрено Региональным исследовательским этическим комитетом (протокол № 257-2016, заседание РИЭК от 01.04.2016).

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе представленного исследования изучены особенности продукции IL-4, IL-5, эозинофильного катионного протеина (eosinophil cationic protein (ЕСР)), общего IgE у пациентов с ВЗВОЖКТ в зависимости от наличия *H. pylori* и АР.

Показатели всех обследованных пациентов представлены в таблице.

Таблица

Сывороточные уровни IL-4, IL-5, ЕСР и общего IgE у пациентов с ВЗВОЖКТ

№ группы		I	II	III	IV	V	VI
Показатель, единица измерения	Референтный интервал	Здоровые (n = 47)	АР (n = 43)	АР– Нр– (n = 30)	АР– Нр+ (n = 36)	АР+ Нр– (n = 31)	АР+ Нр+ (n = 38)
IL-4, пг/мл	0–4	1,5 [0,01; 7,20]	4,2 [0,10; 6,10]	5,0 [0,20; 7,50]	2,1 [0,25; 6,95]	12,0 [0,30; 18,60]	1,0 [0,01; 6,70]
IL-5, пг/мл	–	2,7 [1,50; 3,90]	3,2 [2,20; 5,10]	3,7 [2,90; 4,50]	2,9 [1,75; 4,75]	4,8 [2,80; 8,30]	4,2 [2,40; 14,20]
Общий IgE, МЕ/мл	0–87	29,3 [18,30; 90,50]	101,6 [54,00; 300,70]	92,9 [32,90; 126,90]	54,3 [22,00; 100,85]	100,0 [34,80; 154,00]	31,5 [15,80; 98,00]
ЕСР, мг/мл	0–24	10,0 [8,00; 19,00]	12,0 [8,00; 24,00]	15,5 [9,00; 26,00]	11,5 [6,00; 24,00]	20,0 [10,00; 29,00]	15,0 [10,00; 21,00]

По частоте повышенных значений IL-4 группа *H. pylori*-негативных пациентов с АР оказалась сопоставима с группой сравнения 2 (70,9 % vs 51,2 %, $F = 0,0993$; $p > 0,05$; $df = 1$). При этом частота повышенных значений данного показателя у пациентов с *H. pylori*-неассоциированными ВЗВОЖКТ была статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц (70,9 % vs 44,7 %, $F = 0,0356$, $p < 0,05$, $df = 1$). Вероятно, повышенная проницаемость слизистой оболочки облегчает формирование сенсибилизации к аллергенам пищевых продуктов, впоследствии именно атопический процесс может стать причиной развития воспаления в ЖКТ. При этом в VI группе наличие *H. pylori* инфекции, возможно, блокирует развитие данного патологического процесса.

Повышенные значения IL-4 у пациентов III группы встречались в 1,7 раза чаще, чем при *H. pylori*-ассоциированной патологии без АР (66,7 % vs 38,9 %, $F = 0,0291$, $p < 0,05$, $df = 1$), что соотносилось с частотой повышенных значений общего IgE [6].

При сочетании АР с ВЗВОЖКТ отмечалась аналогичная закономерность с достоверно более высокой частотой повышенных значений IL-4 у Нр-пациентов (70,9 % vs 39,5 %, $F = 0,0148$, $p < 0,05$, $df = 1$), как и у пациентов без АР.

У пациентов с АР достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц встречались повышенные значения общего IgE в сыворотке крови (51,2 % vs 27,7 %, χ^2 с поправкой Йетса = 4,28, $p = 0,039$, $df = 1$), что согласуется с атопическим характером иммунного ответа у пациентов с аллергией.

Частота повышенных значений общего IgE у пациентов без АР и *H. pylori*-инфекции была сопоставима с показателями в группе с АР без ВЗВОЖКТ (60,0 % vs 51,2 %, χ^2 с поправкой Йетса = 0,26, $p = 0,612$, $df = 1$) и статистически значимо отлична от группы здоровых лиц (60,0 % vs 27,7 %, χ^2 с поправкой Йетса = 6,68, $p = 0,009$, $df = 1$). Можно предположить, что причиной являлось присутствие пациентов с субклинической сенсибилизацией.

Группа *H. pylori*-негативных пациентов с АР по частоте повышенных значений общего IgE была сопоставима с группой сравнения 2 (64,5 % vs 51,2 %, χ^2 с поправкой Йетса = 0,82, $p = 0,365$, $df = 1$), но статистически значимо отличалась от группы здоровых лиц (64,5 % vs 27,7 %, χ^2 с поправкой Йетса = 8,94, $p = 0,003$, $df = 1$). Возможно, на развитие и течение ВЗВОЖКТ у данных пациентов оказали влияние IgE-зависимые факторы.

Тенденция к достоверно более высокому уровню общего IgE у *H. pylori*-негативных пациентов наблюдалась как в группе с сочетанием АР и ВЗВОЖКТ (64,5 % vs 36,8 %, χ^2 с поправкой Йетса = 4,18, $p = 0,041$, $df = 1$), так и в группе пациентов без АР (60,0 % vs 30,6 %, χ^2 с поправкой Йетса = 4,63, $p = 0,032$, $df = 1$). Это согласуется с более высоким количеством CD22+ клеток в этих группах [5].

В группах Нр- пациентов (АР- Нр- и АР+ Нр-) повышенные значения IL-5 встречались достоверно чаще, чем в группе здоровых лиц (соответственно, 80,0 % vs 51,1 %, $F = 0,0154$, $p < 0,05$, $df = 1$; 77,4 % vs 51,1 %, $F = 0,0315$, $p < 0,05$, $df = 1$).

При сравнении пациентов только с заболеваниями ЖКТ между собой значения IL-5 в сыворотке крови, превышающие медианное значение в группе здоровых лиц, были выявлены у 80,0% больных, не имеющих *H. pylori*-инфекции, в то время как у Нр+ пациентов значения данного цитокина более 2,7 пг/мл определялись только в 55,0 % случаев ($F = 0,0369$, $p < 0,05$, $df = 1$).

В группах с комбинированной патологией (АР+ Нр- и АР+ Нр+) достоверных различий по сывороточному уровню IL-5 в зависимости от *H. pylori*-инфекции выявлено не было, что согласуется с исследованием М.В. Каличевской [7].

Повышенные значения ЕСР в сыворотке крови достоверно чаще встречались у Нр- пациентов (вне зависимости от наличия аллергопатологии) по сравнению со здоровыми лицами (соответственно, 36,7 % vs 12,8 %, $F = 0,0228$, $p < 0,05$, $df = 1$; 41,9 % vs 12,8 %, $F = 0,0061$, $p < 0,05$, $df = 1$).

Вероятно, выбросу данного протеина из эозинофилов способствовал IL-5, высокие значения которого также определялись в группах пациентов без *H. pylori*-инфекции. По частоте повышенных значений ЕСР в сыворотке крови в группах Нр+ и Нр- пациентов статистически значимых различий выявлено не было. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [17].

Заключение. Участие *H. pylori*-инфекции в развитии воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта приводит к меньшей выраженности Th2-фенотипа у пациентов как с аллергическим ринитом, так и без аллергопатологии. Представляется целесообразным дальнейшее изучение цитокинового спектра у пациентов с воспалительными заболеваниями верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, в том числе при коморбидности с аллергическими заболеваниями и *H. pylori*.

Список литературы

1. Алексеенко, С. А. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи : пособие для врачей-терапевтов / С. А. Алексеенко, А. А. Багдасарян, И. Г. Бакулин, Н. И. Брико, Э. К. Вергазова, М. Г. Гамбарян, С. Р. Гиляревский, З. Ф. Гимаева, Е. В. Голованова, Л. С. Гребенева, И. В. Демко, Н. Н. Дехнич, Т. В. Дмитриева, И. В. Долгалев, М. В. Ежов, Е. В. Каракулина, М. П. Костинов, Т. А. Куняева, Е. А. Лавренова, Л. Б. Лазебник, Е. Д. Лапина, М. А. Ливзан, Е. А. Лялюкова, О. В. Мирончев, В. А. Невзорова, Д. Л. Непомнящих, Е. В. Онучина, Е. С. Панина, М. М. Петрова, С. Г. Пешехонов, О. Ю. Позднякова, А. А. Самсонов, А. С. Сарсенбаева, С. Ю. Сереброва, С. В. Туркина, М. А. Уметов, Ю. А. Хабарова, Е. Н. Чернышева, А. И. Чесникова, М. А. Шевяков, Р. Н. Шепель, М. В. Шестакова, О. В. Якоб, С. В. Яковлев, Т. Н. Янковая ; под ред. О. М. Драпкиной. – М. : Видокс, 2019. – 20 с.
2. Белан, Э. Б. Прогнозирование бронхиальной астмы у детей с atopическим дерматитом / Э. Б. Белан, В. Е. Веровский // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2 (18). – С. 38–41.
3. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* взрослых / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, Т. Л. Лапина, А. А. Шептулин, А. С. Трухманов, Е. К. Баранская, Р. А. Абдулхаков, О. П. Алексеева, С. А. Алексеенко, Н. Н. Дехнич, Р. С. Козлов, И. Л. Клярская, Н. В. Корочанская, С. А. Курилович, М. Ф. Осипенко, В. И. Симаненков, А. В. Ткачев, И. Б. Хлынов, В. В. Цуканов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – № 28 (1). – С. 55–70.
4. Ильина, Н. И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, К. С. Павлова, С. А. Польшнер. – М. : Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. – 23 с.
5. Ираклионина, Н. С. Особенности иммунного статуса пациентов с сочетанием аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта / Н. С. Ираклионина, Э. Б. Белан, С. В. Туркина, А. М. Доценко, Е. Л. Рудобаба, А. А. Панина, Р. Г. Мязин // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2020. – № 1 (73). – С. 55–58.
6. Ираклионина, Н. С. Уровень некоторых цитокинов при сочетании аллергического ринита и *H. pylori*-ассоциированных патологий / Н. С. Ираклионина, Э. Б. Белан, С. В. Туркина // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16, № 1. – С. 65–67.
7. Каличевская, М. В. Особенности иммунного ответа на инфекцию *Helicobacter pylori* у детей с бронхиальной астмой / М. В. Каличевская // Актуальная инфектология. – 2016. – № 2 (11). – С. 166–170.
8. Караева, В. Ю. Частота кровотечений при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта у детей / В. Ю. Караева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 15–19.
9. Курбачева, О. М. Роль барьерной функции слизистых оболочек при аллергических заболеваниях и при сублингвальной аллерген-специфической иммунотерапии / О. М. Курбачева, М. Е. Амантурлиева // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – № 16 (2). – С. 32–46. doi: 10.20538/1682-0363-2017-2-32-46.
10. Лазебник, Л. Б. Рекомендации по ведению первичных пациентов с симптомами диспепсии / Л. Б. Лазебник, С. А. Алексеенко, Е. А. Лялюкова, А. А. Самсонов, Д. С. Бордин, В. В. Цуканов, Н. Ю. Алексеев, Р. А. Абдулхаков, С. Р. Абдулхаков, О. Б. Аркин, В. А. Ахмедов, И. Г. Бакулин, Н. В. Бакулина, Р. Г. Басхаева, Г. А. Батищева, И. И. Белова, Н. Н. Васильев, М. А. Визе-Хрипунова, Т. В. Власова, Н. В. Воронина, Е. С. Вьючнова, С. С. Вялов, З. Ф. Гимаева, Е. В. Голованова, Л. С. Гребенева, И. Н. Григорьева, Н. Н. Дехнич, Т. В. Дмитриева, И. В. Долгалев, В. Н. Дроздов, Л. И. Дятчина, Т. В. Жесткова, А. А. Жилина, Е. В. Казакова, Е. Н. Карева, Е. И. Кашкина, Е. А. Кизова, И. В. Козлова, Н. М. Козлова, С. М. Колесникова, Е. Н. Колодей, О. Г. Компаниец, А. Г. Кононова, Н. А. Коньшко, Н. В. Корочанская, Н. В. Кулакова, Д. О. Кургузова, Е. Д. Лапина, Е. Д. Ли, Е. В. Лузина, О. В. Мирончев, К. Б. Мозес, М. В. Мокшина, О. А. Мубаракшина, В. А. Невзорова, Д. Л. Непомнящих, Н. Н. Николаева, Е. В. Онучина, Э. Н. Оттева, Е. С. Панина, И. Г. Пахомова, М. М. Петрова, И. Л. Петрунько, С. Г. Пешехонов, М. А. Плешкова, И. А. Подъяпольская, О. Ю. Позднякова, И. Б. Пономарева, И. В. Путинцева, О. В. Рыжкова, Р. Г. Сайфутдинов, А. С. Сарсенбаева, Т. Н. Свиридова, Г. Б. Селиванова, С. Ю. Сереброва, Л. Г. Смолькова, А. К. Стародубцев, А. А. Степченко, О. В. Стефанюк, Г. Н. Тарасова, Е. А. Томина, С. В. Туркина, М. С. Турчина, М. А. Уметов, О. В. Федоришина, Л. В. Федорова, Ю. А. Хабарова, И. И. Хамнангадаев, О. В. Хлынова, И. Г. Хрипунова, Е. Н. Чернышева, Н. С. Шатохина, М. А. Шевяков, М. Г. Шпунтов, И. Н. Юрченко, А. А. Яковлев, О. В. Якоб, Т. Н. Янковая // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 153 (5). – С. 4–18.
11. Маев, И. В. Положения к алгоритму по ведению первичных необследованных пациентов с симптомами диспепсии на этапе первичной медико-санитарной помощи / И. В. Маев, О. М. Драпкина, Л. Б. Лазебник, И. В. Долгалев // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 35–42.
12. Осипова, Л. С. Особенности патогенетического лечения аллергических заболеваний на фоне патологии желудочно-кишечного тракта / Л. С. Осипова // Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология. – 2011. – № 358. – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/16579>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 15.11.2018.

13. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22.11.2004 № 248 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией». – Режим доступа : <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2355>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 18.01.2020.
14. Хаитов, Р. М. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 656 с.
15. Чернуцкая, С. П. Особенности иммунного ответа к *Helicobacter pylori* у больных с аллергическими заболеваниями и поражением желудка и двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С. П. Чернуцкая. – М., 2009. – 25 с.
16. Шкатова, Е. Ю. Эпидемиологические особенности эрозивных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки / Е. Ю. Шкатова, А. Г. Бессонов, Н. М. Ворончихина, М. Н. Сазонова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 154.
17. Aydemir, S. A. Eosinophil infiltration, gastric juice and serum eosinophil cationic protein levels in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and gastric ulcer / S. A. Aydemir, I. O. Tekin, G. Numanoglu, A. Borazan, Y. Ustundag // *Mediators of Inflammation*. – 2004. – Vol. 13, № 5–6. – P. 369–372. doi: 10.1155/S0962935104000559.
18. Daugule, I. *Helicobacter pylori* and allergy: update of research / I. Daugule, J. Zavoronkova, D. Santare // *World Journal of Methodology*. – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 203–211. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.203.
19. D’Elios, M. M. *Helicobacter pylori*, asthma and allergy / M. M. D’Elios, G. Codolo, A. Amedei, P. Mazzi, G. Berton, G. Zanotti, G. D. Prete, M. de Bernard // *Immunology and Medical Microbiology*. – 2009. – Vol. 56, № 1. – P. 1–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00537.x.
20. Gu, H. Association between *Helicobacter pylori* infection and chronic urticarial : a meta-analysis / H. Gu, L. Li, M. Gu, G. Zhang // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9. doi: 10.1155/2015/486974.
21. Hill, D. A. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march / D. A. Hill, R. W. Grundmeier, M. Ramos, J. M. Spergel // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010.
22. Loo, E. X. L. Association between irritable bowel syndrome and allergic diseases: to make a case for aeroallergen / E. X. L. Loo, D. Y. Wang, K. T. H. Siah // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181. – P. 31–42. doi: 10.1159/000503629.
23. Sugano, K. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano, J. Tack, E. J. Kuipers, D. Y. Graham, E. M. El-Omar, S. Miura, K. Haruma, M. Asaka, N. Uemura, P. Malfertheiner // *Gut*. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1353–1367.

References

1. Alekseenko S. A., Bagdasaryan A. A., Bakulin I. G., Briko N. I., Vergazova Eh. K., Gambaryan M. G., Gilyarevskiy S. R., Gimaeva Z. F., Golovanova E. V., Grebeneva L.S. , Demko I. V., Dekhnich N. N., Dmitrieva T. V., Dolgalev I. V., Ezhov M. V., Karakulina E. V., Kostinov M. P., Kunyaeva T. A., Lavrenova E. A., Lazebnik L. B., Lapina E. D., Livzan M. A., Lyalyukova E. A., Mironchev O. V., Nevzorova V. A., Nepomnyashchikh D. L., Onuchina E. V., Panina E. S., Petrova M. M., Peshekhonov S. G., Pozdnyakova O. Yu., Samsonov A. A., Sarsenbaeva A. S., Serebrova S. Yu., Turkina S. V., Umetov M. A., Khabarova Yu. A., Chernysheva E. N., Chesnikova A. I., Shevyakov M. A., Shepel' R. N., Shestakova M. V., Yakob O. V., Yakovlev S. V., Yankovaya T. N. *Kratkie algoritmy vedeniya patsientov na etape okazaniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi : posobie dlya vrachey-terapevtov* [Brief Algorithms for Patient Management at the Primary Care Stage : A Guide for General Practitioners]. Moscow, Vidoks, 2019, 20 p.
2. Belan E. B., Verovsky V. E. Prognozirovanie bronkhial'noy astmy u detey s atopicheskim dermatitom [The prognosis of the bronchial asthma in children with atopic dermatitis]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Volgograd State Medical University], 2006, no. 2 (18), pp. 38–41.
3. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Lapina T. L., Sheptulin A. A., Trukhmanov A. S., Baranskaya Y. K., Abdulkhakov R. A., Alekseyeva O. P., Alekseyenko S. A., Dekhnich N. N., Kozlov R. S., Klyaritskaya I. L., Koro-chanskaya N. V., Kurilovich S. A., Osipenko M. F., Simanenkova V. I., Tkachev A. V., Khlynov I. B., Tsukanov V. V. *Klinicheskie rekomendatsii Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii po diagnostike i lecheniyu infektsii Helicobacter pylori u vzroslykh* [Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2018, vol. 28 (1), pp. 55–70.
4. Il'ina N. I., Kurbacheva O. M., Pavlova K. S., Pol'ner S. A. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita* [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis]. Moscow, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, 2018, 23 p.

5. Iraklionova N. S., Belan E. B., Turkina S. V., Dotsenko A. M., Rudobaba E. L., Panina A. A., Myazin R. G. Osobennosti immunnogo statusa patsientov s sochetaniem allergicheskogo rinita i vospalitel'nykh zabolevaniy verkhnego otdela zheludochno-kishechnogo trakta [The features of the immune status of patients with combination of allergic rhinitis and inflammatory diseases of the upper gastrointestinal tract]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Volgograd State Medical University], 2020, no. 1 (73), pp. 55–58.
6. Iraklionova N. S., Belan E. B., Turkina S. V. Uroven' nekotorykh tsitokinov pri sochetanii allergicheskogo rinita i H. pylori-assotsirovannykh patologiy [The level of some cytokines in the combination of allergic rhinitis and H. pylori-associated pathologies]. Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal [Russian Journal of Allergy], 2019, vol. 16, no. 1, pp. 65–67.
7. Kalichevskaya M. V. Osobennosti immunnogo otveta na infektsiyu Helicobacter pylori u detey s bronkhial'noy astmoy [Features of immune response to Helicobacter pylori infection in children with bronchial asthma]. Aktual'naya infektologiya [Topical infectology], 2016, no. 2 (11), pp. 166–170.
8. Karaeva V. Yu. Chastota krvotecheniy pri erozivno-yazvennykh porazheniyakh verkhnikh otdelov pishchevaritel'nogo trakta u detey [The frequency of bleeding with erosive and ulcerative lesions of the upper digestive tract in children]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology], 2013, no. 1, pp. 15–19.
9. Kurbacheva O. M., Amanturlieva M. E. Rol' bar'ernoy funktsii slizistykh obolochek pri allergicheskikh zabolevaniyakh i pri sublingval'noy allergen-spetsificheskoy immunoterapii [The role of the barrier function of the mucose membranes in allergic diseases and in sublingual allergen-specific immunotherapy]. Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine], 2017, no. 16 (2), pp. 32–46. doi: 10.20538/1682-0363-2017-2-32–46.
10. Lazebnik L. B., Alekseenko S. A., Lyalyukova E. A., Samsonov A. A., Bordin D. S., Tsukanov V. V., Alekseev N. Yu., Abdulkhakov R. A., Abdulkhakov S. R., Arkin O. B., Akhmedov V. A., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Baskhaeva R. G., Batishcheva G. A., Belova I. I., Vasil'ev N. N., Vize-Khripunova M. A., Vlasova T. V., Voronina N. V., V'yuchnova E. S., Vyalov S. S., Gimaeva Z. F., Golovanova E. V., Grebeneva L. S., Grigor'eva I. N., Dekhnich N. H., Dmitrieva T. V., Dolgalev I. V., Drozdov V. N., Dyatchina L. I., Zhestkova T. V., Zhilina A. A., Kazakova E. V., Kareva E. N., Kashkina E. I., Kizova E. A., Kozlova I. V., Kozlova N. M., Kolesnikova S. M., Kolodey E. N., Kompaniets O. G., Kononova A. G., Konyshko N. A., Korochanskaya N. V., Kulakova N. V., Kurguzova D. O., Lapina E. D., Li E. D., Luzina E. V., Mironchev O. V., Mozes K. B., Mokshina M. V., Mubarakshina O. A., Nevzorova V. A., Nepomnyashchikh D. L., Nikolaeva N. N., Onuchina E. V., Otteva Eh. N., Panina E. S., Pakhomova I. G., Petrova M. M., Petrun'ko I. L., Peshekhonov S. G., Pleshkova M. A., Pod'yapol'skaya I. A., Pozdnyakova O. Yu., Ponomareva I. B., Putintseva I. V., Ryzhkova O. V., Sayfutdinov R. G., Sarsenbaeva A. S., Sviridova T. N., Selivanova G. B., Serebrova S. Yu., Smol'kova L. G., Starodubtsev A. K., Stepchenko A. A., Stefanyuk O. V., Tarasova G. N., Tomina E. A., Turkina S. V., Turchina M. S., Umetov M. A., Fedorishina O. V., Fedorova L. V., Khabarova Yu. A., Khamnangadaev I. I., Khlynova O. V., Khripunova I. G., Chernysheva E. N., Shatokhina N. S., Shevyakov M. A., Shpuntov M. G., Yurchenko I. N., Yakovlev A. A., Yakob O. V., Yankovaya T. N. Rekomendatsii po vedeniyu pervichnykh patsientov s simptomami dispepsii [Recommendations on management of primary care patients with symptoms of dyspepsia]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology Journal], 2018, no. 153 (5), pp. 4–18.
11. Maev I. V., Drapkina O. N., Lazebnik L. B., Dolgalev I. V. Polozheniya k algoritmu po vedeniyu pervichnykh neobsledovannykh patsientov s simptomami dispepsii na etape pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi [Statements for an algorithm for the management of primary unexamined patients with symptoms of dyspepsia in primary health care]. Profilakticheskaya meditsina [The Russian Journal of Preventive Medicine], 2019, vol. 22, no. 1, pp. 35–42.
12. Osipova L. S. Osobennosti patogeneticheskogo lecheniya allergicheskikh zabolevaniy na fone patologii zheludochno-kishechnogo trakta [Features of the pathogenetic treatment of allergic diseases against the background of the pathology of the gastrointestinal tract]. Novosti meditsiny i farmatsii. Gastroenterologiya [News of Medicine and Pharmacy. Gastroenterology], 2011, no. 358. Available at : <http://www.mif-ua.com/archive/article/16579> (accessed 15 November 2018).
13. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 22.11.2004 g. № 248 "Ob utverzhdenii standarta meditsinskoy pomoshchi bol'nym khronicheskim gastritom, duodenitom, dispepsiy" [Order of the Ministry of health and Social Development of the Russian Federation No. 248 of November 22, 2004 "On approval of the standart of medical care for patients with chronic gastritis, duodenitis, dyspepsia"]. Available at : <http://www.gastroscan.ru/literature/authors/2355> (accessed 18 January 2020).
14. Khaitov R. M., Il'ina N. I. Allergologiya i immunologiya : natsional'noe rukovodstvo [Allergology and immunology : National Guide]. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 656 p.
15. Chernutskaya S. P. Osobennosti immunnogo otveta k Helicobacter pylori u bol'nykh s allergicheskimi zabolevaniyami i porazheniem zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of the immune response to Helicobacter pylori in patients with allergic diseases and damage to the stomach and duodenum. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 25 p.
16. Shkatova E. Yu., Bessonov A. G., Voronchikhina N. M., Sazonova M. N. Epidemiologicheskie osobennosti erozivnykh porazheniy zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Epidemiological features of erosive lesions of the stomach and duodenum]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2008, vol. 8, no. 5, p. 154.

17. Aydemir S. A., Tekin I. O., Numanoglu G., Borazan A., Ustundag Y. Eosinophil infiltration, gastric juice and serum eosinophil cationic protein levels in Helicobacter pylori-associated chronic gastritis and gastric ulcer. *Mediators of Inflammation*, 2004, vol. 13, no. 5–6, pp. 369–372. doi: 10.1155/S0962935104000559.
18. Daugule I., Zavoronkova J., Santare D. Helicobacter pylori and allergy: update of research. *World Journal of Methodology*, 2015, vol. 5, no. 4, pp. 203–211. doi: 10.5662/wjm.v5.i4.203.
19. D'Elios M. M., Codolo G., Amedei A., Mazzi P., Berton G., Zanotti G., Prete G. D., de Bernard M. Helicobacter pylori, asthma and allergy. *Immunology and Medical Microbiology*, 2009, vol. 56, no. 1, pp. 1–8. doi: 10.1111/j.1574-695X.2009.00537.x.
20. Gu H., Li L., Gu M., Zhang G. Association between Helicobacter pylori infection and chronic urticaria: a meta-analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, vol. 2015, pp. 1–9. doi: 10.1155/2015/486974.
21. Hill D. A., Grundmeier R. W., Ramos M., Spergel J. M. Eosinophilic esophagitis is a late manifestation of the allergic march. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2018, vol. 6, no. 5, pp. 1528–1533. doi: 10.1016/j.jaip.2018.05.010.
22. Loo E. X. L., Wang D. Y., Siah K. T. H. Association between irritable bowel syndrome and allergic diseases: to make a case for aeroallergen. *Int Arch. Allergy Immunol.*, 2020, vol. 181, pp. 31–42. doi: 10.1159/000503629.
23. Sugano K., Tack J., Kuipers E. J., Graham D. Y., El-Omar E. M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64, no. 9, pp. 1353–1367.

14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки)

УДК 616.34-002.2

DOI 10.17021/2020.15.2.37.44

© С.Д. Ихсанов, Д.Ф. Сергиенко, 2020

ВЛИЯНИЕ ГЕНТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА VNTR 2 INTRON ГЕНА IL-1Ra НА РАЗВИТИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ

Ихсанов Сабит Даутович, врач-эндоскопист, эндоскопическое отделение клинко-диагностического центра, ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-927-662-68-22, e-mail: sihsanov777@gmail.com.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Обсуждены современные представления об особенностях генетических полиморфизмов цитокинов и их роль в развитии патологии пищеварительного тракта у детей. Вследствие разнообразия частот аллелей гомозигот зачастую изменяется изученная и доказанная фенотипическая картина заболевания. Такие изменения присущи эрозивно-язвенному поражению желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследования нарушений цитокиновой регуляции иммунного воспаления сводятся к изучению полиморфизмов их генов. В работе уточнено влияние полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra на особенность течения хронического эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей. Проанализирован генотип 2/2+2/3 и его действие на фенотипические изменения эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Полученные результаты могут служить дополнительными критериями для постановки диагноза и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: полиморфизм VNTR 2 intron гена IL-1Ra, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит, возраст, дети, наследственность, хеликобактериоз.

INFLUENCE OF VNTR 2 INTRON GENETIC POLYMORPHISM OF IL-1RA GENE ON THE DEVELOPMENT OF A DUODENAL ULCER AND EROSIIVE GASTRODUODENITIS IN CHILDREN

Ikhsanov Sabit D., endoscopist, Clinical and Diagnostic Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia; tel.: 8-927-662-68-22, e-mail: sihsanov777@gmail.com.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

The evolution of all forms of life on Earth is associated with two fundamental properties – heredity and variability. This definition suggests that under the influence of both exogenous and endogenous factors, heredity is variable. Due to the diversity of allele frequencies of homozygotes, the studied and proven phenotypic picture of the disease often changes. Such changes are inherent in erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum. Violations of cytokine regulation of immune inflammation are reduced to the study of polymorphisms of their genes. The paper clarifies the effect of VNTR 2 intron polymorphism of the IL-1Ra gene on the course of chronic erosive gastroduodenitis and duodenal ulcer in children. The genotype 2/2+2/3 and its effect on the phenotypic changes of erosive gastroduodenitis and duodenal ulcer were analyzed. The results obtained can serve as additional criteria for diagnosing and predicting the course of the disease.

Key words: VNTR 2 intron polymorphism of the IL-1Ra gene, duodenal ulcer, erosive gastroduodenitis, age, children, heredity, helicobacteriosis.

Введение. Генетический полиморфизм представляет собой нормальную изменчивость набора хромосом, которые стабильно наследуются, не оказывая при этом влияния на фенотип [2, 6]. Полиморфизм генов, кодирующих синтез цитокинов, является одним из наиболее изученных. Однако и он раскрыт не до конца. Известно, что цитокины – эндогенные биологически активные вещества – представляют собой гетерогенную группу низкомолекулярных гликопротеинов, продуцируемых активированными клетками разных типов, преимущественно лимфоцитами, моноцитами, тканевыми макрофагами в ответ на внешний, внеклеточный стимул. Цитокинам, в частности интерлейкинам, принадлежит важная роль в развитии и течении хронических заболеваний органов пищеварения [8]. Согласно литературным источникам, в последнее десятилетие активно изучаются представители семейства интерлейкина 1 (IL-1 α , IL-1 β) и рецепторный антагонист интерлейкина 1 (IL-1Ra) в патогенезе эрозивно-язвенных и предраковых поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 7, 18].

IL-1Ra представляет собой мономерный белок с молекулярной массой 25 кДа, вырабатывается моноцитами и другими клетками организма, связывается с рецепторами IL-1 [5], выступая в качестве ингибитора, является физиологическим регулятором экспрессии IL-1 [1, 7, 9, 10]. Развитие иммуновоспалительных нарушений у детей с недостаточной выработкой IL-1Ra указывает на ключевую регулирующую роль этого антагониста [16]. Гены IL-1RN, кодирующие IL-1Ra, локализованы в хромосоме 2, в q13–14,1 [19]. Многими учеными установлено, что полиморфизм гена IL-1RN обуславливает воспаление и атрофию слизистой оболочки желудка, способствует канцерогенезу у взрослых [13, 14, 15, 17]. Так, было выявлено, что с наличием полиморфного варианта IL-1RN 2/2 значительно возрастает риск гипохлоргидрии и желудочной атрофии в присутствии *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [7, 12, 20]. Поскольку установленная закономерность в основном доказана в работах, посвященных изучению предраковых изменений желудка среди взрослого населения, а у детей – иммунного воспаления в теле желудка, возникает необходимость исследования гена ИЛ-1RN при деструктивно-воспалительных нарушениях двенадцатиперстной кишки.

Цель: изучить влияние генетического полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra на особенности клинического течения эрозивного гастродуоденита и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей.

Материалы и методы исследования. Обследовано 100 пациентов (основная группа) – 46 детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) (первая подгруппа) и 54 больных с эрозивным гастродуоденитом (ЭГД) (вторая подгруппа). Из них 52 девочки и 48 мальчиков. Средний возраст постановки диагноза составил $13,1 \pm 0,25$ года. Набор больных осуществляли на базе отделения педиатрии ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой» с 2014 по 2018 гг. Включение в обследование всех пациентов проводилось с учетом результатов эндоскопического исследования верхнего и среднего отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Контрольную группу детей составили 100 условно здоровых жителей г. Астрахани (национальный состав контрольной генетической группы соответствовал основной), проходивших плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях, в анамнезе которых отсутствовали абдоминальный и диспепсический синдромы, а также на момент обследования и за 2 недели до него не было вирусных и бактериальных инфекций. Определение полиморфных генетических маркеров генов проводили на базе Научно-исследовательского института медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск.

Критерия включения в исследование:

1. Дети от 1 года до 17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. ЯБДПК и/или ЭГД по данным эзофагогастродуоденоскопии.
3. Инфекция *H. pylori* по данным быстрого уреазного теста.
4. Наличие сопутствующих заболеваний органов ЖКТ (заболевания билиарного тракта, дуоденогастральный рефлюкс, гепатопатии, панкреатопатии).
5. Подписанное информированное согласие на проведение исследования.

Критериями исключения являлись:

1. Возраст пациентов младше 1 года и старше 18 лет.
2. Наличие у ребенка наследственных заболеваний или врожденных пороков развития органов ЖКТ.

Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Национального комитета по исследованиям этики и Хельсинской декларации 1964 года и ее последующими изменениям.

Быстрый уреазный тест осуществляли с использованием тест-систем ХЕЛПИЛ (ООО «АМА», Россия). У всех пациентов проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией.

Изучали полиморфизм гена IL-1Ra. Для выполнения молекулярно-генетического анализа производили выделение тотальной ДНК из цельной крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных маркеров изучаемых генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

У пациентов с различными аллелями и генотипами анализировали следующие параметры: нозологическая форма, пол, возраст, наследственная предрасположенность, сопутствующие диагнозы, идентификация *H. pylori*.

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США). Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. IL-1RA имеет общую протяженность около 400 т.п.н. и расположен на длинном плече хромосомы 2 человека (2q14.1). Ген IL-1RN (interleukin 1 receptor antagonist) состоит из 11 экзонов и имеет общую протяженность около 35 т.п.н. Представляет интерес мутантный аллель IL-1RN 2, несущий 2 повтора, остальные варианты этого гена (3, 5 и 6 повторов) встречаются редко [4, 11]. Поэтому, учитывая крайне редкую встречаемость и схожесть фенотипической картины генотипа 2/3 с генотипом 2/2, было решено объединить пациентов с данными генотипами в одну группу при статистической обработке данного гена.

Генетический анализ детей контрольной и основной групп показал, что достоверных различий по частоте встречаемости генотипов 1/1, 1/2, 2/2 + 2/3 и аллелей 1 и 2+3 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra не выявлено.

При статистическом анализе детей контрольной группы, пациентов первой и второй подгрупп установлено, что частота встречаемости генотипа 1/1 во всех группах преобладала и составила 60,0; 60,9 и 63,0 %, соответственно.

У пациентов с хроническим ЭГД генотип 2/2 + 2/3 не встречался, в тоже время он был обнаружен у 13,0 % больных с ЯБДПК. Выявлены достоверные различия по частоте встречаемости генотипов между ЯБДПК и хроническим ЭГД ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 7,992$; df 2; $p = 0,019$) (табл. 1).

Анализ наследственной предрасположенности у обследованных пациентов показал, что гомозиготный по частому аллелю генотип 1/1 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra является маркером устойчивости («протективным») к развитию эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки (χ^2 с поправкой Йейтса = 11,834; df 1; $p < 0,001$; критерий Фишера 0,00040; $p < 0,05$; OR = 0,089 (ДИ 0,022–0,351)). У пациентов с ЯБДПК достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было (табл. 1, рис. 1).

Таблица 1

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой и второй подгрупп

Генотипы	ЯБДПК n = 46	ЭГД n = 54	χ^2 (df); p $\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 7,992$; df 2; $p = 0,019$
1	2	3	4
1/1	28 (60,9 %)	34 (63,0 %)	$\chi^2 = 0,046$; df 1; $p = 0,830$

1	2	3	4
1/2	12 (26,1 %)	20 (37,0 %)	$\chi^2 = 1,369$; df 1; p = 0,243
2/2+2/3	6 (13,0 %)	0 (0,0 %)	–
Аллели	n = 58	n = 74	$\chi^2 = 0,255$; df 1; p = 0,614
1	40 (69,0 %)	54 (73,0 %)	
2+3	18 (31,0 %)	20 (27,0 %)	

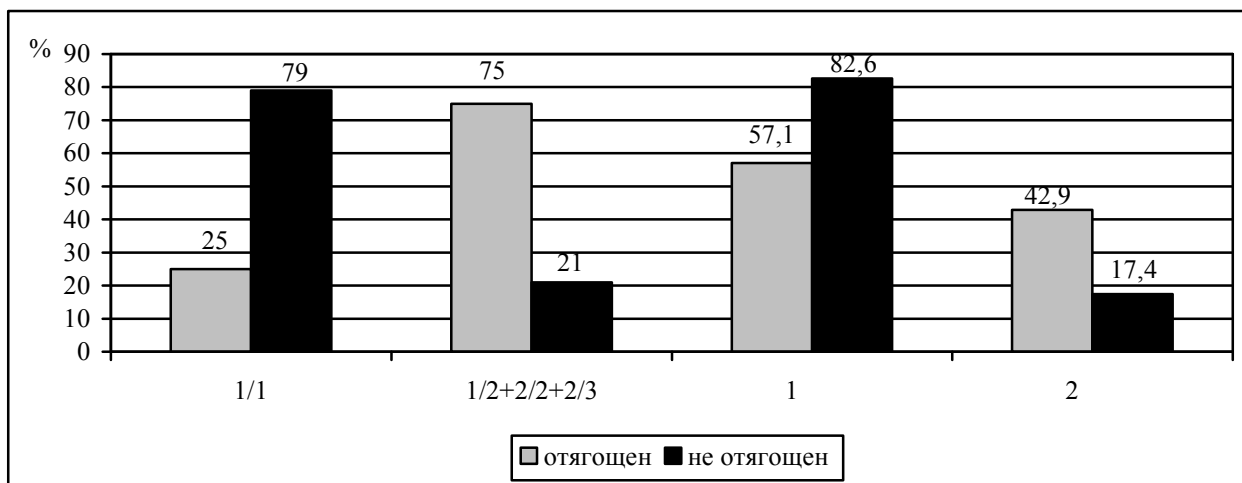


Рис. 1. Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra в зависимости от наличия отягощенной наследственности у пациентов с хроническим ЭГД

Для того чтобы выявить ассоциации полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra с возрастом манифестации заболевания, были изучены пациенты основной группы и отдельно каждая подгруппа. Так, анализ частот генотипов 1/1, 1/2, 2/2 + 2/3 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra, согласно представленным данным в таблице 2, показал, что дети младшего возраста с генотипом 2/2 + 2/3 чаще подвержены эрозивно-язвенному поражению желудка и двенадцатиперстной кишки ($\chi^2 = 5,704$; df 1; p = 0,017; критерий Фишера 0,03534; p < 0,05; OR = 5,231 (ДИ 0,903–30,299)).

Таблица 2

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизмам VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой и второй подгрупп в зависимости от возраста

Генотипы	Дети до 12 лет n = 30	Дети старше 12 лет n = 70	χ^2 (df); p ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 4,250$; df 2; p = 0,120)
1/1	18 (60,0 %)	44 (62,9 %)	$\chi^2 = 0,073$; df 1; p = 0,788
1/2	8 (26,7 %)	24 (34,3 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,265; df 1; p = 0,607
2/2+2/3	4 (13,3 %)	2 (2,8 %)	$\chi^2 = 5,704$; df 1; p = 0,017 критерий Фишера 0,03534; p < 0,05 OR = 5,231 (ДИ 0,903–30,299)
Аллели	n = 38	n = 94	$\chi^2 = 0,203$; df 1; p = 0,653
1	26 (68,4 %)	68 (72,3 %)	
2 + 3	12 (31,6 %)	26 (27,7 %)	

В то же время статистическая обработка данных, представленная в таблице 3, доказывает, что гомозиготный по редкому аллелю 2 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra является маркером риска («предрасполагающим») к манифестации ЯБДПК у детей младшего возраста (до 12 лет) по отношению к пациентам старшей возрастной группы ($\chi^2 = 17,493$; df 1; p < 0,001; критерий Фишера 0,00127; p < 0,05; OR = 38,000 (ДИ 4,151–347,888)). Выявлена также ассоциация аллелей 2 + 3 с развитием ЯБДПК среди детей до 12 лет (χ^2 с поправкой Йейтса = 6,168; df 1; p = 0,014; критерий Фишера 0,00824; p < 0,05; OR₂ = 9,500 (ДИ 1,689–53,422)).

Таблица 3

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой подгруппы в зависимости от возраста

Генотипы	Дети до 12 лет n = 6	Дети старше 12 лет n = 40	χ^2 (df); p
			$(\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 19,550; df 2; p < 0,01 (p < 0,001))$
1/1	0 (0,0 %)	28 (70,0 %)	–
1/2	2 (33,3 %)	10 (25,0 %)	$\chi^2 = 0,188; df 1; p = 0,665$ критерий Фишера 0,64352, p > 0,05
2/2 + 2/3	4 (66,7 %)	2 (5,0 %)	$\chi^2 = 17,493; df 1; p < 0,001$ критерий Фишера 0,00127; p < 0,05 OR = 38,000 (ДИ 4,151–347,888)
Аллели	n = 8	n = 50	χ^2 с поправкой Йейтса = 6,168; df 1; p = 0,014 критерий Фишера 0,00824, p < 0,05 OR ₂ = 9,500 (ДИ 1,689–53,422)
1	2 (25,0 %)	38 (76,0 %)	
2+3	6 (75,0 %)	12 (24,0 %)	

При проведении статистического анализа больных основной группы, первой и второй подгрупп по гендерному признаку (табл. 4) выявлено, что гетерозиготный генотип 1/2 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra является «предрасполагающим» к развитию ЯБДПК у девочек (χ^2 с поправкой Йейтса = 3,723 (df 1); p = 0,054; критерий Фишера 0,038284; p < 0,05; OR = 4,800 (ДИ 1,173–19,638)).

Таблица 4

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у детей первой подгруппы по гендерному признаку

Генотипы	ЯБДПК n = 46		χ^2 (df); p
	Мальчики	Девочки	
1/1	20 (71,4 %)	8 (44,4 %)	$(\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 5,215; df 2; p = 0,074)$ χ^2 с поправкой Йейтса = 2,312 (df 1); p = 0,129
1/2	4 (14,3 %)	8 (44,4 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 3,723 (df 1); p = 0,054 критерий Фишера 0,038284 p < 0,05 OR = 4,800 (ДИ 1,173–19,638)
2/2+2/3	4 (14,3 %)	2 (11,2 %)	$\chi^2 = 0,097; (df 1); p = 0,756$ критерий Фишера 1,00000; p > 0,05
Аллели	n = 32	n = 26	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,667; df 1; p = 0,415
1	24 (75,0 %)	16 (61,5 %)	
2 + 3	8 (25,0 %)	10 (38,5 %)	

При сравнении различных генотипов при ЯБДПК и хроническом ЭГД доказано, что по частоте встречаемости генотипов 1/1 и 1/2 между группами достоверных различий не выявлено. В то же время все мальчики, болеющие ЯБДПК, имели генотип 2/2 + 2/3 (14,3 %), а при хроническом ЭГД данный генотип у лиц мужского пола не выявлен ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 6,171; df 2; p = 0,046$) (табл. 5).

Таблица 5

Распределение частот генотипов (%) и аллелей (%) полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra у мальчиков с ЭГД и ЯБДПК

Генотипы	ЯБДПК м (n=28)	ЭГД м (n=20)	χ^2 (df); p
			$(\chi^2_{1/1/1/2/2/2+2/3} = 6,171; df 2; p = 0,046)$
1/1	20 (71,4 %)	12 (22,2 %)	$\chi^2 = 0,686; (df 1);$ p = 0,408
1/2	4 (14,3 %)	8 (14,8 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 2,857; (df 1); p = 0,091 критерий Фишера 0,08838; p > 0,05
2/2 + 2/3	4 (14,3 %)	0 (0 %)	–
Аллели	n = 32	n = 28	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,000; df 1; p = 0,985
1	24 (75,0 %)	20 (71,4 %)	
2 + 3	8 (25,0 %)	8 (28,6 %)	

Результаты выявленных статистически значимых ассоциаций генотипов полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra изложены в таблице 6. Определена ассоциация генотипов 1/1, 1/2, 2/2+2/3 и аллелей 1, 2+3 с развитием хеликобактерной инфекции ($\chi^2 = 9,702$; df 2; p = 0,008 (p < 0,01)). При этом генотип мутантный по 2 аллелю является «предрасполагающим» (χ^2 с поправкой Йейтса = 7,158; df 1; p = 0,008; OR = 3,800 (ДИ 1,496–9,655)), в то время как гомозиготный по частому аллелю генотип 1/1 является маркером устойчивости заболевания как у пациентов основной группы, так и у больных детей из второй подгруппы ($\chi^2 = 9,560$; df 1; p = 0,002; OR = 0,258 (ДИ 0,107–0,622) и χ^2 с поправкой Йейтса = 4,765, df 1; p = 0,030; OR = 0,234 (ДИ 0,071–0,766)). Также выявлено, что аллель 1 является «протективным» фактором в отношении развития хеликобактериоза у детей.

Таблица 6

Частота встречаемости Helicobacter pylori (%) у детей основной группы с различными аллелями и генотипами по полиморфизму VNTR 2 intron гена IL-1Ra

Генотипы	ЯБДПК + ЭГД		χ^2 (df); p ($\chi^2_{1/1/1/2/2/2} = 9,702$; df 2; p = 0,008 (p < 0,01))
	Выявлена n=54	Не выявлена n=46	
1/1	26(48,2 %)	36(78,3 %)	$\chi^2 = 9,560$; df 1; p = 0,002 OR = 0,258 (ДИ 0,107–0,622)
1/2	24(44,4 %)	8(17,4 %)	χ^2 с поправкой Йейтса = 7,158; df 1; p = 0,008 OR = 3,800 (ДИ 1,496–9,655)
2/2 +2/3	4(7,4 %)	2(4,3 %)	$\chi^2 = 0,412$; df 1; p = 0,521 критерий Фишера 0,68414; p > 0,05
Аллели	выявлена n=78	не выявлена n=54	$\chi^2 = 4,701$; df 1; p = 0,031 OR=0,406 (ДИ 0,177–0,929)
1	50(64,1 %)	44(81,5 %)	
2 +3	28(35,9 %)	10(18,5 %)	

Согласно данным статистической обработки фенотипических проявлений установлено, что частота встречаемости атипичного симптомокомплекса у детей с генотипом 1/1 также преобладала во всех группах: основная группа – 67,8 %, первая подгруппа – 67,7 %, вторая подгруппа – 67,7 %. Тем не менее статистически значимых различий ассоциации характера клинической картины, генотипов и аллелей полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra в исследуемых группах выявлено не было.

При изучении частоты сопутствующих заболеваний установлено, что среди детей основной группы и первой подгруппы достоверных различий по генотипам 1/1, 1/2, 2/2 +2/3 и аллелям 1, 2+3 полиморфизма VNTR 2 intron гена IL-1Ra не найдено. А у пациентов второй подгруппы выявлена ассоциация мутантного аллеля 2 с формированием патологии билиарного тракта ($\chi^2 = 6,631$; df 1; p = 0,011; критерий Фишера 0,01207; p < 0,05; OR = 5,067 (ДИ 1,398–18,368)) (рис. 2).

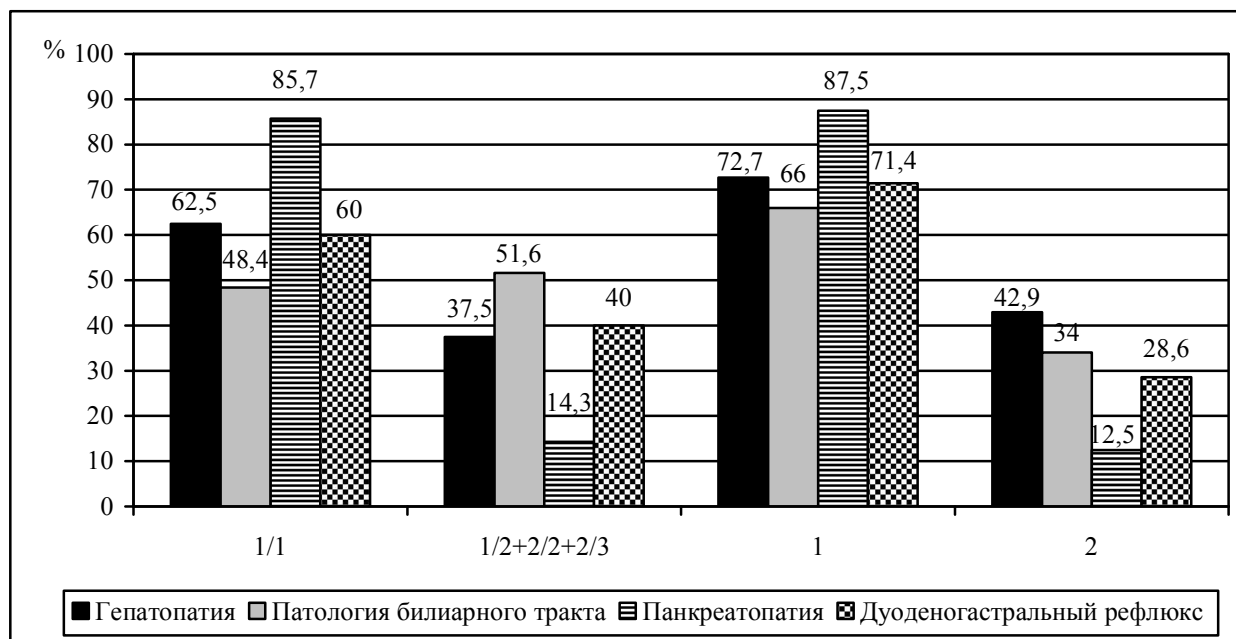


Рис. 2. Частота сопутствующих заболеваний у детей второй подгруппы с различными генотипами и аллелями по полиморфизму VNTR 2 intron гена IL-1R

Заключение. В ходе исследования доказано, что мутантный аллель IL-1RN 2 способствует развитию эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта, связан с ранним дебютом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Определены гендерные различия, а именно: в гетерозиготном состоянии (1/2) заболевание чаще развивается у представительниц женского пола, а в гомозиготном (2/2 + 2/3) – у мальчиков. Доказано, что генотип 1/2 предрасполагает к развитию хеликобактерной инфекции и ассоциируется с патологией билиарного тракта.

Список литературы

1. Агеева, Е. С. Роль IL-1 и IL-8 в патоморфозе слизистой оболочки желудка при *Helicobacter pylori* ассоциированном гастрите / Е. С. Агеева, О. В. Штигашева, А. С. Пуликов // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. – 2011. – Т. 1, № 77. – С. 16–20.
2. Баранов, В.С. Цитогенетика эмбрионального развития человека: научно-практические аспекты / В.С. Баранов, Т.В. Кузнецова. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2007. – 640 с.
3. Бельмер, С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкина, П. Л. Щербакова. – М.: Медпрактика-М, 2010. – 475 с.
4. Громова, А. Ю. Полиморфизм генов семейства IL-1 человека / А. Ю. Громова, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 3–12.
5. Ильина, Е. А. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень / Е. А. Ильина, М. Л. Станислав, Л. Н. Денисов, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2011. – № 3. – С. 62–71.
6. Литвицкий, П. Ф. Наследственность, изменчивость и патология / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 3. – С. 18–27.
7. Матвеева, Л. В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе / Л. В. Матвеева, Л. М. Мосина // Вестник РАМН. – 2012. – № 11. – С. 59–65.
8. Павлов, О. Н. Цитокиновый статус при инфекции *Helicobacter pylori* / О. Н. Павлов // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 24–28.
9. Серебренникова, С. Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 6. – С. 5–8.
10. Теблоева, Л. М. Новые члены цитокинов интерлейкина-1 и их роль в деструктивных воспалительных заболеваниях / Л. М. Теблоева, Л. А. Дмитриева, С. С. Григорян // Медицинский Альманах. – 2011. – Т. 5, № 18. – С. 274–276.
11. Шабалдин, Е. В. Роль полиморфизма генов цитокинов в развитии у детей гипертрофии миндалин лимфоидного глоточного кольца и атопического марша / Е. В. Шабалдин, А. В. Шабалдин, С. В. Рязанцев, А. С. Симбирцев // Вестник оториноларингологии. – 2013. – Т. 78, № 6. – С. 18–23.
12. Ярилин, А. А. Основы иммунологии: учебник / А. А. Ярилин. – М.: Медицина, 2007. – 608 с.
13. Al-Moundhri, M. S. Intreleukin-1 beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism and gastric cancer risk in an Omani Arab population / M. S. Al-Moundhri, M. Al-Nabhani, B. Al-Bahrani, I. A. Burney, A. Al-Madhani, S. S. Ganquly, S. A. Al-Yahyaee, C. S. Grant // Gastric Cancer. – 2006. – Vol. 9, № 4. – P. 284–290.
14. Chen, A. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer / A. Chen, C. N. Li, P. I. Hsu, K. H. Lai, H. H. Tseng, P. N. Hsu, G. H. Lo, C. C. Lo, C. K. Lin, I. R. Hwang, Y. Yamaoka, H. C. Chen // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2004. – № 20. – P. 203–211.
15. El-Omar, E. M. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar, C. S. Rabkin, M. D. Gammon, T. L. Vaughan, H. A. Risch, J. B. Schoenberg, J. L. Stanford, S. T. Mayn, J. Goedert, W. J. Blot, J.F. Fraumeni, W. H. Chow // Gastroenterology. – 2003. – № 124. – P. 1193–1201.
16. Gabay, C. Mutations in the IL-1RN locus lead to autoinflammation / C. Gabay, G. Palmer // Nature Reviews Rheumatology. – 2009. – Vol. 9, № 2. – P. 480.
17. Garza-Gonzalez, E. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico / E. Garza-Gonzalez, F. J. Bosques-Padilla, E. El-Omar, G. Hold, R. Tijerina-Menchaca, H. J. Maldonado-Garza, G. I. Perez-Perez // International Journal of Cancer. – 2005. – № 114. – P. 237–241.
18. Glas, J. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer / J. Glas, H. P. Torok, A. Schneider, G. Brännler, R. Kopp, E. D. Albert, M. Stolte, C. Folwaczny // Journal of Clinical Oncology. – 2004. – Vol. 22, № 23. – P. 4746–4752.
19. IL-1B. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. S. Giraldo, J. Sanchez, Q. Felty, D. Roy. – Режим доступа: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/IL1BID40950ch2q13.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.03.2020.
20. IL1RN-VNTR. – Режим доступа: www.tapotili.ru/doc/il1rn_vntr.pdf, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 20.03.2020.

References

1. Ageeva E. S., Shigasheva O. V., Pulikov A. S. Rol' IL-1 i IL-8 v patomorfoze slizistoy obolochki zheludka pri *Helicobacter pylori* assotsiirovannom gastrite [Role of IL-1 and IL-8 in pathomorphosis of the gastric mucosa in *Helicobacter pylori* associated gastritis]. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh nauk*. [Bulletin of the East Siberian scientific center of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2011, vol. 1, no. 77, pp. 16–20.
2. Baranov V. S., Kuznetsova T. V. Tsitogenetika embrional'nogo razvitiya cheloveka: Nauchno-prakticheskiye aspekty [Cytogenetics of human embryonic development: Scientific and practical aspects]. Saint Petersburg : Izdatel'stvo N-L, 2007, 640 p.
3. Bel'mer S. V., Khavkina A. I., Shcherbakova P. L. Gastroenterologiya detskogo vozrasta [Gastroenterology of childhood]. Moscow, Medpraktika-M., 2010, 475 p.
4. Gromova A. Yu., Simbirtsev A. S. Polimorfizm genov semeystva IL-1 cheloveka [Polymorphisms in the genes of the family OR 1 person]. *Tsitokiny i vospaleniye* [Cytokines and inflammation], 2005, vol. 4, no. 2, pp. 3–12.
5. Il'ina E. A., Stanislav M. L., Denisov L. N., Nasonov E. L. Interleykin 1 kak mediator vospaleniya i terapev-ticheskaya mishen' [Interleukin 1 as an inflammatory mediator and therapeutic target]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Scientific and practical rheumatology], 2011, no. 3, pp. 62–71.
6. Litvitskiy P. F. Nasledstvennost', izmenchivost' i patologiya [Heredity, variability and pathology]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Questions of modern Pediatrics], 2012, vol. 11, no. 3, pp. 18–27.
7. Matveeva L. V., Mosina L. M. Rol' tsitokinov semeystva interleykina -1 v zheludochnom kantserogeneze [Role of cytokines in interleukin-1 in gastric carcinogenesis]. *Vestnik RAMN* [Vestnik RAMS], 2012, no. 11, pp. 59–65.
8. Pavlov O. N. Tsitokinovyy status pri infektsii *Helicobacter pylori* [Cytokine status in *Helicobacter pylori* infection]. *Tsitokiny i vospaleniye* [Cytokines and inflammation], 2013 vol. 12, no. 3, pp. 24–28.
9. Serebrennikova S. N., Seminskiy I. Zh. Rol' tsitokinov v vospalitel'nom protsesse (soobshcheniye 1) [Role of cytokines in the inflammatory process (message 1)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian medical journal], 2008, vol. 6, pp. 5–8.
10. Tebloeva L. M., Dmitrieva L. A., Grigoryan S. S. Novye chleny tsitokinov interleykina-1 i ikh rol' v de-struktivnykh vospalitel'nykh zabolovaniyakh [New members of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory diseases]. *Meditsinskiy Al'manakh* [Medical Almanach], 2011, vol. 5, no. 18, pp. 274–276.
11. Shabaldin, E. V., Ryazantsev S. V., Simbirtsev A. S. Rol' polimorfizma genov tsitokinov v razvitii u detey gipertrofii mindalin limfoidnogo glotochnogo kol'tsa i atopicheskogo marsha [the Role of cytokine gene polymorphism in the development of amygdala hypertrophy in children of the lymphoid pharyngeal ring and atopic March]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of otorhinolaryngology], 2013, vol. 78, no. 6, pp. 18–23.
12. Yarilin, A. A. Osnovy immunologii: Uchebnik [Fundamentals of immunology: Textbook]. Moscow, Meditsina, 2007, 608 p.
13. Al-Moundhri M. S., Al-Nabhani M., Al-Bahrani B., Burney I. A., Al-Madhani A., Ganquly S. S., Al-Yahyaee S. A., Grant C. S. Intreleukin-1 beta gene (IL-1B) and interleukin 1 receptor antagonist gene (IL-1RN) polymorphism and gastric cancer risk in an Omani Arab population. *Gastric Cancer*, 2006, vol. 9, no. 4. pp. 284–290.
14. Chen A., Li C. N., Hsu P. I., Lai K. H., Tseng H. H., Hsu P. N., Lo G. H., Lo C. C., Lin C. K., Hwang I. R., Yamaoka Y., Chen H. C. Risks of interleukin-1 genetic polymorphisms and *Helicobacter pylori* infection in the development of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2004, no. 20, pp. 203–211.
15. El-Omar E. M., Rabkin C. S., Gammon M. D., Vaughan T. L., Risch H. A., Schoenberg J. B., Stanford J. L., Mayn S. T., Goedert J., Blot W. J., Fraumeni J. F., Chow W. H. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*, 2003, no. 124, pp. 1193–1201.
16. Gabay C., Palmer G. Mutations in the IL-1RN locus lead to autoinflammation. *Nature Reviews Rheumatology*, 2009, vol. 9, no. 2, pp. 480.
17. Garza-Gonzalez E., Bosques-Padilla F. J., El-Omar E., Hold G., Tijerina-Menchaca R., Maldonado-Garza H. J., Perez-Perez G. I. Role of polymorphic IL-1B, IL-1RN, and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexic. *International Journal of Cancer*, 2005, no. 114, pp. 237–241.
18. Glas J., Torok H. P., Schneider A., Brunnler G., Kopp R., Albert E. D., Stolte M., Folwaczny C. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, vol. 22, no. 2, pp. 4746–4752.
19. IL-1B. Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. Giraldo S., Sanchez J., Felty Q., Roy D. Available at : <http://AtlasGeneticsOncology.org.Genes/IL1BID40950ch2q13.html> (accessed 20.03.2020).
20. IL1RN-VNTR. Available at: www.tapotili.ru/doc/il1rn_vntr.pdf (accessed 20.03.2020).

УДК 618.14-002-036.12-093/-098:615.37

DOI 10.17021/2020.15.2.45.52

© Ю.А. Лызикова, 2020

ВЫБОР АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ И АНТИМИКОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ

Лызикова Юлия Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ФПКиП, Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, д. 5, тел.: +375-296-6888-76, e-mail: Lyzikovayulia@yandex.by.

С целью оценки этиологического фактора воспаления у пациенток с хроническим эндометритом по результатам микробиологического исследования эндометрия и его чувствительности к антибактериальным средствам были обследованы 122 пациентки репродуктивного возраста. Основную группу составила 101 больная с иммуногистохимическими признаками хронического эндометрита, группу сравнения – 21 женщина без хронического эндометрита. Нарушения репродуктивной функции достоверно чаще встречались у пациенток с хроническим эндометритом – 68 (67,33 %), по сравнению с 3 (14,29 %) женщинами из группы сравнения ($\chi^2 = 18,85$, $p < 0,001$). Рост микроорганизмов в материале из полости матки получен у 60 (59,41 %) женщин основной группы, у 41 (40,59 %) обследованной этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96 %) пациенток зафиксирован смешанный фактор воспаления. В группе сравнения микроорганизмы в полости матки определялись в 3,11 раза реже – в 4 (19,05 %) случаях ($\chi^2 = 11,35$, $p = 0,001$). В основной группе у 42 (41,58 %) пациенток отмечен массивный рост микроорганизмов, в группе сравнения рост был скудный ($\chi^2 = 11,37$, $p = 0,001$). Отмечена высокая частота устойчивости микроорганизмов у обследованных обеих групп к пенициллинам, макролидам, клиндамицину, у женщин с хроническим эндометритом – к тетрациклину. У 41 (40,59 %) пациентки основной группы этиологический фактор воспаления не был определен, антибактериальная терапия в таком случае не принесет эффекта и может привести к формированию антибиотикорезистентности. Таким образом, выбор антибактериальной терапии хронического эндометрита должен быть основан на результатах микробиологического исследования эндометрия с учетом резистентности к препаратам.

Ключевые слова: хронический эндометрит, антибактериальная терапия, микробиологическое исследование.

THE CHOICE OF ANTIBACTERIAL AND ANTIMICOTIC THERAPY OF CHRONIC ENDOMETRITIS BASED ON THE RESULTS OF MICROBIOLOGICAL EXAMINATION OF THE ENDOMETRIUM

Lyzikova Yuliya A., Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department, Gomel State Medical University, 5 Lange St., Gomel, 246000, Republic of Belarus, tel.: + 375-296-6888-76, e-mail: Lyzikovayulia@yandex.by.

To assess the etiological factor of inflammation in patients with chronic endometritis, 122 patients of reproductive age were examined based on the results of a microbiological study of the endometrium and its sensitivity to antibacterial agents. The main group was 101 patients with immunohistochemical signs of chronic endometritis, the comparison group was 21 women without chronic endometritis. Reproductive disorders were significantly more common in patients with chronic endometritis – 68 (67,33 %), compared with 3 (14,29 %) patients of the comparison group ($\chi^2 = 18,85$; $p < 0,001$). The growth of microorganisms in material from the uterine cavity is obtained at 60 (59,41 %) women of the main group, 41 (40,59 %) etiological factor of inflammation is not founded in 4 (3,96 %) identified a mixed inflammatory factor. In the comparison group, microorganisms in the uterine cavity were determined 3,11 times less frequently – in 4 (19,05 %) cases ($\chi^2 = 11,35$, $p = 0,001$). In the main group, 42 (41,58 %) patients showed massive growth of microorganisms, in the comparison group, all patients had poor growth ($\chi^2 = 11,37$, $p = 0,001$). There was a high frequency of resistance of microorganisms in patients of both groups to penicillins, macrolides, in patients with chronic endometritis to tetracycline, clindamycin. It should be noted that 41 (40,59 %) patients of the main group etiological factor of inflammation are not founded, antibacterial therapy in this case will not be effective and may lead to the antibiotic resistance. Thus, the choice of antibacterial therapy for chronic endometritis should be based on the results of microbiological examination of the endometrium, taking into account drug resistance.

Key words: chronic endometritis, antibacterial therapy, microbiological study.

Введение. В настоящее время отмечается рост числа хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов у женщин, особенно хронического эндометрита [4, 5, 6, 7].

Частота хронического эндометрита (ХЭ) колеблется, по данным разных авторов, от 2,6 до 71 % и занимает первое место среди внутриматочной патологии у пациенток с бесплодием [10, 19]. Эндометрий представляет собой ткань, подвергающуюся циклическим изменениям, которые обусловлены сложным взаимодействием между двумя женскими половыми гормонами – эстрогенами и прогестероном [8, 21]. Воспаление эндометрия приводит к развитию фиброзной ткани и, как следствие, синдрому Ашермана, бесплодию, невынашиванию беременности [1, 2, 14, 15, 16, 18, 20].

По данным Е.Ю. Глухова и соавторов, одной из причин развития ХЭ являются недиагностированные, а, следовательно, нелеченные стертые формы послеродового эндометрита [3]. ХЭ не может быть выявлен при ультразвуковом исследовании и метросальпингографии [13]. Стандартом диагностики считается иммуногистохимическое исследование эндометрия [12, 17]. Одним из основных методов терапии ХЭ считается антибактериальная терапия, поэтому актуальными являются исследования, направленные на изучение этиологического фактора воспаления и подбора лекарственного средства [11]. Так, Е. Cicinelli с соавторами исследовал 256 бесплодных пациенток перед процедурой экстракорпорального оплодотворения. Образцы эндометрия подвергались микробиологическому и гистологическому исследованиям. Частота выявления ХЭ с помощью гистероскопии составила 66,00 %, с помощью гистологического исследования – 57,50 %. Положительный результат микробиологического исследования материала из полости матки был получен у 45,00 % пациенток с ХЭ [14]. С помощью микробиологического исследования в полости матки чаще определялись *Escherichia Coli* (33,00 %), *Enterococcus faecalis* (23,00 %), *Streptococcus agalactiae* (10,00 %). Частота выявления *Mycoplasma* и *Ureaplasma urealyticum* составила 29,60 %, *Chlamydia trachomatis* – 8,44 %. Всем пациенткам с положительным результатом микробиологического исследования проведена антибактериальная терапия. Частота наступления беременности у женщин после антибактериальной терапии ХЭ составила 61,0 %, тогда как в группе сравнения, не получавшей антибактериальную терапию, – 13,0 %.

Таким образом, остаются актуальными вопросы изучения этиологического фактора ХЭ для подбора оптимального метода лечения, который позволит улучшить репродуктивный потенциал женщин.

Цель: оценить этиологический фактор воспаления у пациенток с хроническим эндометритом по результатам микробиологического исследования эндометрия и его чувствительность к антибактериальным средствам.

Материалы и методы исследования. Научная работа выполнена за счет средств инновационного фонда Гомельского областного исполнительного комитета в рамках проекта «Разработать и внедрить алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста» (№ государственной регистрации 20164462 от 05.12.2016). Протокол исследования для подготовки публикации одобрен этическим комитетом УО «Гомельский государственный медицинский университет» от 04.10.2019 (протокол № 3).

Выполнено проспективное «случай-контроль» исследование. Критерии включения: возраст от 18 до 45 лет, бесплодие, прегравидарная подготовка, индекс массы тела от 20 до 30. Критерии исключения: прием гормональных лекарственных средств на момент исследования, злокачественные новообразования в анамнезе, терапия кортикостероидами, антифосфолипидный синдром.

В исследование включены 122 пациентки репродуктивного возраста. По результатам иммуногистохимического исследования эндометрия в основную группу вошла 101 пациентка с ХЭ, в группу сравнения – 21 женщина без ХЭ. Перед проведением исследования все его участники подписали добровольное информированное согласие. Биопсию эндометрия у пациенток обеих групп производили с помощью аспирационной кюретки Profi Combi («Симург», Республика Беларусь) на 21–22 день менструального цикла. Полученный материал отправляли на иммуногистохимическое и микробиологическое исследование. Для иммуногистохимического исследования биоптаты фиксировали в 10 % нейтральном формалине с фосфатным буфером и заливали в парафиновые блоки. На ротормом микротоме Microm HM 304 E («Thermo Scientific», Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла Thermo SuperFrost («Thermo Scientific», Германия). Иммуногистохимическое окрашивание проводили по стандартным протоколам с использованием первичных антител к CD56 (ready-to-use, «Diagnostic Biosystems», США) и системы визуализации Uno Vue Mouse/Rabbit Detection System Kit («Diagnostic Biosystems», США). Молекулярно-генетический анализ материала из полости матки для выявления возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, проводили методом полимеразной цепной реакции.

Для выделения ДНК использовали наборы «АмплиПрайм Флороценоз-NCMT» (торговая марка «АмплиСенс», производство ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия)).

Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 («Corbett Research», Австралия). Использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз», «АмплиПрайм Флороцеоз-Аэробы», «АмплиСенс CMV», «АмплиСенс HSV I, II-FL», «АмплиСенс *Trichomonas vaginalis*», «АмплиСенс *Neisseria gonorrhoeae*», «Фемофлор-16».

Пробы из полости матки засеивали на питательные среды, равномерно распределяя их микробиологической петлей на 1/4 поверхности чашек Петри с кровавым агаром, желточно-солевым агаром (ЖСА), средой Эндо, средой Сабуро. Далее чашки Петри поворачивали и стерильной петлей производили посев штрихом через участок вторичной инокуляции на третий квадрант. Чашки вновь поворачивали и стерильной петлей рассеивали материал с третьего квадранта на четвертый, причем последними несколькими штрихами, не возвращаясь к третьему квадранту. С целью обнаружения анаэробных микроорганизмов производили посев на чашку Петри с анаэробным агаром и помещали его в контейнер с газогенерирующим пакетом GENbag anaer («bioMérieux», Франция). Оставшийся материал использовали для посева на среду обогащения (тиогликолевая среда). Инкубацию посевов производили при температуре 35–37° С и 5 % содержании CO₂ (CO₂-инкубатор Nuairе NU-4950E, «Nuairе», США) в течение 24–48 часов, в анаэробных условиях – в течение 72 часов.

При появлении роста на плотных питательных средах производили учет характера роста колоний различной морфологии на секторах. При этом рост колоний микроорганизмов только на I секторе оценивали как скудный, на I–II секторах – умеренный, на III–IV секторах – массивный. Затем подозрительные колонии отбирали для приготовления мазков, окрашенных по Граму. В соответствии с данными бактериоскопии выбирали необходимые идентификационные карты с биохимическими углеводными тестами для определения микроорганизмов. Видовую идентификацию выделенных микроорганизмов проводили с помощью автоматического микробиологического анализатора VITEK 2 Compact на идентификационных картах VITEK-2GN, 2GP, 2YST («bioMérieux», Франция). Определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполняли на анализаторе VITEK 2 Compact с использованием диагностических карт 2AST-N 215, 2AST-XN-05, 2AST-GP 67, 2AST-P580, 2AST-YST.

Нормальность распределения числовых параметров определяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Сравнительный анализ между группами исследования проводили с использованием методов непараметрической статистики. Для определения статистической значимости различий анализируемых групп применяли тест Манна-Уитни. Результаты представлены в виде Me (25 %;75%). При анализе качественных признаков в группах сравнения использовали критерий χ^2 Пирсона. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 8.0 («StatSoft Inc.», США) [9].

Результаты исследования и их обсуждение. Проведено микробиологическое исследование материала из полости матки у 122 пациенток, микроорганизмы зафиксированы у 64 (52,46 %) женщин, в то время как у 58 (47,54 %) обследованных посев не дал роста аэробной и анаэробной микрофлоры. Среди пациенток с ХЭ рост микроорганизмов получен у 60 (59,41 %) женщин, у 41 (40,59 %) обследованной этиологический фактор воспаления не определен, у 4 (3,96 %) пациенток установлен смешанный фактор воспаления. Возраст женщин из основной группы составил 30,31 (23,91; 36,73) лет, группы сравнения – 27,51 (24,11; 31,03) лет. Роды в анамнезе были у 40 (39,60 %) пациенток основной группы и у 6 (28,57 %) женщин группы сравнения. При сравнении возраста пациенток и наличия родов в анамнезе статистически значимых различий не получено. Нарушения репродуктивной функции были зафиксированы у 68 (67,33 %) пациенток основной группы и у 3 (14,29 %) женщин группы сравнения ($\chi^2 = 18,85$, $p < 0,001$). Бесплодие было установлено у 35 (34,65 %) пациенток с ХЭ и у 2 (9,52 %) женщин группы сравнения ($\chi^2 = 5,20$, $p = 0,02$). Вспомогательные репродуктивные технологии применяли 9 (8,91 %) пациенток основной группы. У 4 (3,96 %) женщин группы сравнения в анамнезе отмечены неэффективные попытки экстракорпорального оплодотворения. В основной группе у 20 (19,81 %) пациенток было зафиксировано невынашивание беременности, у 15 (14,85 %) обследованных – неразвивающаяся беременность.

Среди пациенток с ХЭ 6 (5,94 %) женщин предъявляли жалобы на тазовые боли, 8 (7,92 %) обследованных – на обильные выделения из половых путей, 9 (8,91 %) женщин – на нарушение ритма менструального цикла. Таким образом, у 23 (22,77 %) пациенток ХЭ сопровождался жалобами, у 78 (77,23 %) обследованных заболевание протекало бессимптомно. Среди пациенток группы

сравнения 2 (9,52 %) женщины предъявляли жалобы на болезненные менструации. Не получено статистически значимых различий при сравнении жалоб пациенток.

В материале из полости матки выявляли возбудителей инфекций, передаваемых половым путем: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas vaginalis*, методом полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы Флороценоз. В основной группе ДНК *Mycoplasma genitalium* выявлена у 2 (1,98 %) пациенток с ХЭ, в группе сравнения она не обнаружена. ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Trichomonas vaginalis* не выявлена ни в основной, ни в контрольной группах.

В группе сравнения микроорганизмы в полости матки выделены у 4 (19,05 %) женщин, у 17 (80,95 %) пациенток рост микроорганизмов не был получен. Таким образом, микроорганизмы в полости матки статистически значимо чаще выделяли у пациенток с ХЭ ($\chi^2 = 11,35$, $p = 0,001$).

В основной группе у 42 (41,58 %) пациенток отмечен массивный рост микроорганизмов, в группе сравнения у всех женщин рост был скудный ($\chi^2 = 11,37$, $p = 0,001$). Среди пациенток с ХЭ сочетание двух видов микроорганизмов отмечено у 4 (3,96 %) обследованных. Сочетание *Enterococcus faecalis* + *Escherichia coli* было зафиксировано у 2 (1,98 %) пациенток основной группы. С одинаковой частотой – 1 (0,99 %) – определено сочетание микроорганизмов: *Staphylococcus sciuri* + *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus lentus* + *Enterococcus faecalis*. В группе сравнения выделялся один вид микроорганизмов, микст-инфекции не было отмечено. Анализируя результаты микробиологического и молекулярно-генетического исследования эндометрия, можно сделать вывод о том, что в этиологии ХЭ инфекции, передаваемые половым путем, не являются лидирующими, частота их не превышает 1,98 %.

В таблице 1 представлены виды микроорганизмов, выделенных у пациенток основной группы.

Таблица 1

Вид микроорганизмов, выделенных при микробиологическом исследовании эндометрия у пациенток основной группы

Вид микроорганизма	Количество пациенток (n = 101), %
<i>Escherichia coli</i>	13 (12,87)
<i>Enterococcus faecalis</i>	17 (16,83)
<i>Enterococcus faecium</i>	3 (2,97)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (5,94)
<i>Streptococcus sciuri</i>	3 (2,97)
<i>Streptococcus warneri</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus lentus</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus xylosum</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus hemolyticus</i>	1 (0,99)
<i>Staphylococcus hominis</i>	2 (1,98)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (4,95)
<i>Brevundimonas diminuta</i>	1 (0,99)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (0,99)
<i>Candida glabrata</i>	1 (0,99)
<i>Candida albicans</i>	5 (4,95)

Наиболее часто выявляемым видом микроорганизмов у пациенток основной группы стал *Enterococcus faecalis*, выделенный у 15 (14,85 %) обследованных как монокультура, у 2 (1,98 %) женщин – в сочетании с другими микроорганизмами. В группе сравнения *Enterococcus faecalis* выделена у 2 (9,52 %) пациенток ($\chi^2 = 0,41$, $p = 0,52$).

У большинства женщин основной группы выделенный штамм *Enterococcus faecalis* показал устойчивость к клиндамицину – 12 (70,59 %) случаев, тетрациклину – 9 (52,97 %) наблюдений. Все штаммы показали резистентность к хинупристу / дальфопристу, этот факт указан в инструкции к лекарственному средству. *Escherichia coli* в полости матки определена у 13 (12,87 %) пациенток основной группы, у 4 (30,77 %) из них штамм выделенного микроорганизма был чувствителен ко всем антибактериальным препаратам. В группе сравнения данный микроорганизм выявлен у 1 (4,76 %) женщины ($\chi^2 = 1,13$, $p = 0,28$). У 4 (30,77 %) пациенток основной группы микроорганизм был устойчив к ампициллину и триметоприму / сульфаметоксазолу. Устойчивость штаммов *Escherichia coli* к цефуроксиму аксетилу и тетрациклину, цефалотину определена у 2 (15,38 %) обследованных. С одинаковой частотой – 1 (7,69 %) – встречалась резистентность *Escherichia coli* к группе пенициллинов, *Enterococcus faecium* в полости матки выделен у 3 (2,97 %) пациенток с ХЭ, во всех

случаях микроорганизм был устойчив к эритромицину и клиндамицину, группе пенициллинов. В группе сравнения *Enterococcus faecium* выделена у 1 (4,76 %) женщины ($\chi^2 = 0,18$, $p = 0,67$).

В основной группе у 5 (4,95 %) пациенток выделена *Candida albicans*, у 1 (20,00 %) женщины микроорганизм был устойчив к флуконазолу и амфотерецину В. *Candida glabrata* выявлена у 1 (0,99 %) пациентки с ХЭ, микроорганизм был чувствителен ко всем антимикотическим препаратам.

В основной группе *Streptococcus agalactiae* выделен у 6 (5,94 %) пациенток. Микроорганизм показал высокую резистентность к тетрациклину – 6 (100,00 %) случаев и клиндамицину – 5 (83,33 %) наблюдений. Устойчивость *Streptococcus agalactiae* к нитрофурантоину наблюдалась в 3 (33,33 %) случаях, к эритромицину – в 2 (33,33 %) эпизодах, кларитромицину – 1 (16,67 %) наблюдении.

Streptococcus sciuri и *Staphylococcus warneri* во всех случаях устойчивы к бензилпенициллину, пенициллину, оксациллину, ампициллину и эритромицину. *Streptococcus sciuri* в 1 (33,33 %) случае показал устойчивость к клиндамицину и оксациллину, ампициллину. *Staphylococcus warneri* – в 1 (50,00 %) эпизоде устойчив к группе пенициллинов, цiproфлоксацину, клиндамицину, тетрациклину, эритромицину. *Staphylococcus xylosus* во всех случаях был резистентен к бензилпенициллину, пенициллину и эритромицину. *Staphylococcus haemolyticus* был резистентен к эритромицину и клиндамицину.

Резистентность *Staphylococcus hominis* к бензилпенициллину и оксациллину отмечена во всех случаях, с одинаковой частотой – 1 (50,00 %) – определяли устойчивость микроорганизма к макролидам, тетрациклину, хинолонам. В основной группе *Staphylococcus epidermidis* выделен у 5 (4,95 %) пациенток, у 1 (20,00 %) женщины микроорганизм был чувствителен ко всем антибактериальным препаратам. Во всех случаях микроорганизм был резистентен к бензилпенициллину, пенициллину, оксациллину.

Brevundimonas diminuta, выделенный у 1 (0,99 %) пациентки основной группы, оказался устойчив к цiproфлоксацину, ампициллину, оксациллину, нитрофурантоину, цефалоспорином, норфлоксацину. *Klebsiella pneumoniae*, выделенная у 1 (0,99 %) пациентки основной группы, резистентна к азтреонаму, ниперациллину, цефалоспорином, фосфомицину, тикарциллину / клавулановой кислоте, ампициллину, цефуросиму аксетилу, цефуросиму, левофлоксацину, моксифлоксацину, меропенему, триметоприму.

В группе сравнения в полости матки выделены следующие микроорганизмы: *Enterococcus faecalis* – 2 (9,52 %) эпизода, с одинаковой частотой – 1 (4,76 %) – определяли *Enterococcus faecium* и *Escherichia coli*.

У всех пациенток группы сравнения *Enterococcus faecalis* устойчив к гентамицину, у 1 (50,00 %) женщины из этой группы микроорганизм устойчив к эритромицину, клиндамицину, хинупристу / дальфопристу. Как в основной, так и в группе сравнения *Enterococcus faecium* показал устойчивость к эритромицину и клиндамицину. *Escherichia coli* и *Enterococcus faecalis* у пациентки группы сравнения были устойчивы к пенициллинам, пиперациллину / тазобактаму.

У обследованных пациенток обеих групп выделено 68 штаммов микроорганизмов, из них 64 – бактерии. В таблице 2 представлена оценка резистентности выделенных штаммов к антибиотикам у пациенток обеих групп, при сравнении показателей не получено статистически значимых различий между группами.

Таблица 2

Устойчивость штаммов микроорганизмов к антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	Количество устойчивых штаммов в основной группе (n = 64), %	Количество устойчивых штаммов в группе сравнения (n = 4), %
1	2	3
Пенициллины		
Пенициллин	29 (45,31)	2 (50,00)
Бензилпенициллин	29 (45,31)	2 (50,00)
Оксациллин	37 (57,81)	2 (50,00)
Ампициллин	40 (62,50)	2 (50,00)
Хинолоны		
Цiproфлоксацин	10 (15,63)	–
Левифлоксацин	8 (12,50)	–
Моксифлоксацин	3 (4,69)	–

1	2	3
Карбапенемы		
Имипенем	1 (1,56)	–
Меропенем	2 (3,13)	–
Аминогликозиды		
Гентамицин	14 (21,88)	2 (50,00)
Стрептомицин	9 (14,06)	–
Макролиды		
Эритромицин	34 (53,13)	2 (50,00)
Тетрациклины		
Тетрациклин	28 (43,75)	–
Производные нитрофурана		
Нитрофурантоин	9 (14,06)	–
Стрептограмин		
Хинупристин/дальфопристин	19 (29,69)	1 (25,00)
Цефалоспорины		
Цефтриаксон	17 (26,56)	–
Цефалогин	11 (17,19)	–
Цефуроксим аксетил	17 (26,56)	–
Цефиксим	12 (18,75)	–
Цефокситин	12 (18,75)	–
Цефподоксим	8 (12,50)	–
Цефотаксим	11 (17,19)	–
Цефтазидим	13 (20,31)	–
Цефуроксим	17 (26,56)	–
Цефепим	12 (18,75)	–
Монобактамы		
Азтреонам	6 (9,38)	–
Уреидопенициллины		
Пиперациллин	6 (9,38)	–
Ингибиторы дигидрофолат-редуктазы		
Триметоприм/сульфаметаксозол	14 (21,88)	–
Линкозамиды		
Клиндамицин	27 (42,19)	4 (100,00)

Обращает на себя внимание высокая частота устойчивости микроорганизмов у пациенток обеих групп к пенициллинам, макролидам, клиндамицину, у больных с ХЭ – к тетрациклину. *Candida albicans* у пациенток с ХЭ показала устойчивость к флуконазолу в 20,00 % случаях. У 41 (40,59 %) пациентки основной группы этиологический фактор воспаления не был определен, антибактериальная терапия в данном случае не принесет эффекта и может привести к формированию антибиотико-резистентности.

Вывод. Выбор антибактериальной терапии хронического эндометрита должен быть основан на результатах микробиологического исследования эндометрия с учетом резистентности к препаратам.

Список литературы

1. Белоусова, В. С. Преждевременные роды: как управлять токолизом / В. С. Белоусова, А. Н. Стрижаков, Е. В. Тимохина, И. М. Богомазова, Е. Г. Пицхелаури, Е. С. Емельянова // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 6. – С. 102–109.
2. Борцвадзе, Ш. Н. Современный взгляд на проблему внутриматочных синехий при бесплодии / Ш. Н. Борцвадзе, Т. А. Джибладзе, А. И. Ищенко, В. М. Зуев, И. Н. Волощук, Д. В. Брюнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – № 5. – С. 11–15.
3. Глухов, Е. Ю. Хронический эндометрит и несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения. Отдаленные результаты метропластики / Е. Ю. Глухов, Г. Б. Дикке, В. Е. Глухова, А. В. Свяжина // Акушерство и гинекология. – 2019. – № 2. – С. 126–134.
4. Дикке, Г. Б. Полимикробные ассоциации в этиологии воспалительных заболеваний половых органов у женщин / Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 6. – С. 151–154.

5. Доброхотова, Ю. Э. Результаты исследования цервика-вагинальной микробиоты методом полимерно-цепной реакции в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами / Ю. Э. Доброхотова, К. Р. Бондаренко, А. Е. Гущин, Т. А. Румянцева, Т. В. Долгова, П. А. Кузнецов, Л. С. Джохадзе // *Акушерство и гинекология*. – 2018. – № 11. – С. 50–57.
6. Кебурия, Д. К. Микробиота полости матки и ее влияние на репродуктивные исходы / Л. К. Кебурия, В. Ю. Смольникова, Т. В. Припутневич, В. В. Муравьева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 2. – С. 22–27.
7. Омапаршаева, М. И. Восстановление рецептивности эндометрия у женщин после несостоявшегося выкидыша / М. И. Омапаршаева, Г. Б. Дикке, З. А. Абусева, Т. Х-М. Хашаева // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 109–116.
8. Пономаренко, И. В. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов / И. В. Пономаренко, А. В. Полонников, М. И. Чурносков // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – № 1. – С. 13–18.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 512 с.
10. Савельева, Г. М. Хронический эндометрит – показание для прегравидарной подготовки / Г. М. Савельева, С. А. Михалев, А. Г. Конопляников, Л. М. Михалева, И. И. Бабиченко, М. Н. Болтовская // *Клиническая практика*. – 2018. – № 2. – С. 36–41.
11. Тапильская, Н. И. Обоснование эффективности антибактериальной терапии в лечении хронической воспалительной болезни матки / Н. И. Тапильская, С. А. Карпеев, С. Н. Гайдуков // *Вестник дерматологии и венерологии*. – 2015. – № 2. – С. 130–138.
12. Benner, M. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium / M. Benner, G. Ferwerda, I. Joosten, R. G. van der Molen // *Human Reproduction Update*. – 2018. – Vol. 24, № 4. – P. 393–415.
13. Cicinelli, E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E. Cicinelli, D. De Ziegler, R. Nicoletti, G. Colafoglio, N. Saliani, L. Resta, D. Rizzi, D. De Vito // *FertilSteril*. – 2008. – Vol. 89, № 3. – P. 677–684.
14. Cicinelli, E. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy / E. Cicinelli, M. Matteo, R. Tinelli, A. Lepera, R. Alfonso, U. Indraccolo, S. Marrocchella, P. Greco, L. Resta // *Human Reproduction*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 323–330.
15. Chen, Y. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study / Y. Chen, L. Liu, Y. Luo, M. Chen, Y. Huan, R. Fang // *J. Minim. Invasive Gynecol.* – 2017. – № 24. – P. 74–79.
16. Johnston-MacAnanny, E. B. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization / E. B. Johnston-MacAnanny, J. Hartnett, L. L. Engmann, J. C. Nulsen, M. M. Sanders, C. A. Benadiva // *Fertil. Steril*. – 2010. – Vol. 93. – P. 437–441.
17. Kasius, J. C. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study / J. C. Kasius, F. J. M. Broekmans, D. M. Sie-Go, C. Bourgain, M. J. C. Eijkemans, B. C. Fauser, P. Devroey, H. M. Fatemi // *Hum. Reprod.* – 2012. – № 27. – P. 153–158.
18. Moreno, I. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure / I. Moreno, F. M. Codoner, F. Viella, D. Valbuena, J. F. Martinez-Blanch, J. Jimenez-Almazan // *Journal of Obstetrics & Gynecology*. – 2016. – № 215 (6) – P. 684–703.
19. Romero, R. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? / R. Romero, J. Espinoza, M. Mazor // *Fertil. Steril*. – 2004. – Vol. 82. – P. 799–804.
20. Santamaria, X. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault / X. Santamaria, K. Isaacson, C. Simón // *Human Reproduction*. – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 1374–1380.
21. Yarbrough, V. L. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications / V. L. Yarbrough, S. Winkle, M. M. Herbst-Kralovetz // *Human Reproduction Update*. – 2015. – Vol. 21, № 3. – P. 353–377.

References

1. Belousova V. S., Strizhakov A. N., Timokhina E. V., Bogomazova I. M., Pitskhelauri E. G., Emel'yanova E. S. Prezhdevremennye rody: kak upravlyat' tokolizom [Preterm birth: how to manage tocolysis]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*, 2019, no. 6, pp. 102–109. doi.org/10.18656/aig.2019.6.102-107.
2. Bortsvadze Sh. N., Dzhibladze T. A., Ishchenko A. I., Zuev V. M., Voloshchuk I. N., Bryunin D. V. Sovremennyy vzglyad na problemu vnutrimatochnykh sinekhiy pri besplodii [Modern view on the problem of intrauterine synechiae in infertility]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. [Questions of Gynecology, Obstetrics and Perinatology], 2013, no. 5, pp. 11–15.
3. Glukhov E. Yu., Dikke G. B., Glukhova V. E., Svyazhina A. V. Khronicheskiy endometrit i nesostoyatel'nyy rubets na matke posle kesareva secheniya. Otdalennyye rezul'taty metroplastiki [Chronic endometritis and untenable scar on the uterus after cesarean section. Long-term results of metroplasty]. *Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*, 2019, no. 2, pp. 126–134. doi.org/10.18656/aig.2019.2.126-134.

4. Dikke G. B. Polimikrobnye assotsiatsii v etiologii vospalitel'nykh zabolevaniy polovyykh organov u zhenshchin [Polymicrobial associations in the etiology of inflammatory diseases of the genitals in women]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2017, no. 6, pp. 151–154. doi.org/10.18656/aig.2017.6.151-154.
5. Dobrokhotova Yu. E., Bondarenko K. R., Gushchin A. E., Rummyantseva T. A., Dolgova T. V., Kuznetsov P. A., Dzhokhadze L.S. Rezul'taty issledovaniya tserviko-vaginal'noy mikrobioty metodom polimerazno-tsepnoy reaktsii v real'nom vremeni u beremennykh s ugrozhayushchimi prezhdevremennymi rodami [Results of the study of cervico-vaginal microbiota by real-time polymerase chain reaction in pregnant women with threatening preterm birth]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2018, no. 11, pp. 50–57. doi.org/10.18656/aig.2018.11.
6. Keburiya D. K., Smol'nikova V. Yu., Pripitnevich T. V., Murav'eva V. V. Mikrobiota polosti matki i ee vliyaniye na reproduktivnyye iskhody [Microbiota of the uterine cavity and its impact on reproductive outcomes]. *Akusherstvo i ginekologiya*. [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 2, pp. 22–27. doi.org/10.18656/aig.2019.2.22-27.
7. Omaparshaeva M. I., Dikke G. B., Abusueva Z. A., Khashaeva T. Kh-M. Vosstanovlenie retseptivnosti endometriya u zhenshchin posle nesostoyavshegosya vykidysya [Endometrial receptivity restoration in women after a missed miscarriage]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 1, pp. 109–116. doi.org/10.18656/aig.2019.1.109-116.
8. Ponomarenko I. V., Polonnikov A. V. Churnosov giperplasticheskie protsessy endometriya: etiopatogenez, faktory riska, polimorfizm genov-kandidatov [Endometrial hyperplastic processes: etiopathogenesis, risk factors, candidate gene polymorphism]. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology], 2019, no. 1, pp. 13–18. doi.org/10.18656/aig.2019.1.13.18.
9. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie prikladnykh programm Statistica [Statistical analysis of medical data. Application of Statistica applications.]. Moscow, Media Sfera, 2002, 512 p.
10. Savel'eva G. M., Mikhalev S. A., Konoplyannikov A. G., Mikhaleva L. M., Babichenko I. I., Boltovskaya M. N. Khronicheskiy endometrit – pokazanie dlya pregravidarnoy podgotovki [Chronic endometritis is a indication for pregravid preparation]. *Klinicheskaya praktika* [Clinical practice], 2018, no. 2, pp. 36–41. doi.org/10.17816/clinpract09236-41.
11. Tapi'skaya N. I., Karpeev S. A., Gaydukov S. N. Obosnovanie effektivnosti antibakterial'noy terapii v lechenii khronicheskoy vospalitel'noy bolezni matki [Justification of the effectiveness of antibiotic therapy in the treatment of chronic inflammatory uterine disease]. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*, 2015, no. 2, pp. 130–138.
12. Benner M., Ferwerda G., Joosten I., van der Molen R. G. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human Reproduction Update*, 2018, vol. 24, no. 4, pp. 393–415. doi:10.1093/humupd/dmy012.
13. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafoglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies // *Fertil. Steril.*, 2008, vol. 89, no. 3, pp. 677–684.
14. Cicinelli E. Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S., Greco P., Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy // *Human Reproduction*, 2015, vol. 30, no. 2, pp. 323–330. doi:10.1093/humrep/deu292.
15. Chen Y., Liu L., Luo Y., Chen M., Huan Y., Fang R. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: a prospective cohort study. *J. Minim. Invasive Gynecol.*, 2017, no. 24, pp. 74–79. doi: 10.1016/j.jmig.2016.09.022. Epub 2016 Oct 20.
16. Johnston-MacAnanny E. B., Hartnett J., Engmann L. L., Nulsen J. C., Sanders M. M., Benadiva C. A. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 2010, vol. 93, pp. 437–441.
17. Kasius J. C., Broekmans F. J. M., Sie-Go D. M., Bourgain C., Eijkemans M. J. C, Fauser B. C., Devroey P., Fatemi H. M. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observe study. *Hum. Reprod.*, 2012, no. 27, pp.153–158. DOI: 10.1093/humrep/der341.
18. Moreno I., Codoner F. M., Viella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J. F., Jimenez-Almazan J. Evidence that endometrial microbiota has an effect on implantation success and failure // *Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2016, no. 215, vol. 6, pp.684–703. doi.10.1016/j.ajog.2016.09.07.
19. Romero R., Espinoza J., Mazor M. Can endometrial infection/inflammation explain implantation failure, spontaneous abortion, and preterm birth after in vitro fertilization? // *Fertil. Steril.*, 2004, Vol. 82, pp.799–804.
20. Santamaria X. Isaacson K., Simón C. Asherman's Syndrome: it may not be all our fault // *Human Reproduction*, 2018, vol. 33, no. 8, pp. 1374–1380. doi:10.1093/humrep/dey232.
21. Yarbrough V. L., Winkle S., Herbst-Kralovetz M. M. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Human Reproduction Update*, 2015, vol. 21, no. 3, pp. 353–377. doi:10.1093/humupd/dmu065.

УДК 616.12-009.72-036.11-036.12

DOI 10.17021/2020.15.2.53.60

© Е.А. Полунина, К.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина,

О.С. Полунина, В.В. Панова, 2020

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НОРМОТРАНСФЕРРИНЕМИИ И ГИПОТРАНСФЕРРИНЕМИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Кузьмичев Кирилл Юрьевич, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Панова Вера Владимировна, студентка III курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: cheery995@gmail.com.

Обследовано 104 пациента с острым коронарным синдромом, из них у 63 человек был диагностирован острый инфаркт миокарда, у 41 наблюдаемого – нестабильная стенокардия, из них у 15 больных – впервые возникшая стенокардия, у 26 человек – прогрессирующая стенокардия. Среди пациентов с острым инфарктом миокарда наблюдались лица с Q-образующим и Q-необразующим, осложненным и неосложненным инфарктом миокарда. Среди осложнений инфаркта миокарда были зарегистрированы отек легких и кардиогенный шок.

Кроме того, в качестве группы контроля обследовано 20 соматически здоровых лиц. Уровень трансферрина определяли методом иммуноферментного анализа. В результате проведенного исследования выявлено, что у всех пациентов с острым коронарным синдромом уровень трансферрина был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц. Наибольший процент встречаемости пациентов с нормотрансферринемией (60 %) зафиксирован в группе пациентов с впервые возникшей стенокардией. В группе больных с инфарктом миокарда отмечен самый низкий процент пациентов с нормотрансферринемией, который составил 8 % против 92 % у лиц с гипотрансферринемией. При этом нормотрансферринемия встречалась как у пациентов с Q-необразующим инфарктом миокарда (17 %), так и у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда (10 %). У пациентов с Q-образующим инфарктом миокарда, с осложненным инфарктом миокарда и среди больных с жизнеугрожающими осложнениями инфаркта миокарда (отеком легких и кардиогенным шоком) у 100 % пациентов была выявлена гипотрансферринемия.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, трансферрин, впервые возникшая стенокардия, прогрессирующая стенокардия, острый инфаркт миокарда.

FREQUENCY OF NORMOTRANSFERRINEMIA AND HYPOTRANSFERRINEMIA AMONG PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Polunina Ekaterina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Kuzmichev Kirill Yu., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Panova Vera V., student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: cheepy995@gmail.com.

In total, 104 patients with acute coronary syndrome were examined, from which 63 patients had acute myocardial infarction and 41 patients had unstable angina, 15 patients with first-time angina and 26 patients with progressive angina. Among patients with acute MI, there were patients with non-Q wave and Q-wave MI, and patients with uncomplicated and complicated myocardial infarction. Among the complications, there were registered pulmonary edema and cardiogenic shock. Also, 20 somatically healthy individuals were examined as a control group. The level of transferrin was determined by enzyme-linked immunosorbent assay. As a result of the study, it was found that in all patients with acute coronary syndrome, the level of transferrin was statistically significantly lower than in somatically healthy individuals. The highest percentage of patients with normotransferrinemia was in the group of patients with first-time angina and accounted 60 %. In the group of patients with myocardial infarction there were the smallest percentage of patients with normotransferrinemia, which was 8 % compared to 92 % with hypotransferrinemia. At the same time, normotransferrinemia was found both in patients with non-Q wave myocardial infarction (17 %) and in patients with uncomplicated myocardial infarction (10 %). In patients with Q-wave myocardial infarction, with complicated myocardial infarction, and among patients with life-threatening myocardial infarction complications-pulmonary edema and cardiogenic shock, patients with normotransferrinemia were not detected.

Key words: acute coronary syndrome, transferrin, first-time angina, progressive angina, acute myocardial infarction.

Введение. Заболевания сердечно-сосудистой системы уже много десятилетий являются глобальным медико-экономическим и социальным бременем [2, 6, 8].

Особое внимание клиницистов и научных исследователей обращено в сторону острого коронарного синдрома (ОКС), который занимает лидирующее место по показателю смертельных исходов [3, 9, 20]. В многочисленных исследованиях, посвященных изучению патогенетических звеньев / механизмов ОКС, перспективным является изучение воспаления как основы развития данного заболевания, выраженность которого оказывает значительное влияние на прогноз у пациентов с ОКС [17, 18, 19].

К отрицательным белкам острой фазы воспаления относится трансферрин (ТФН). Главной его функцией является осуществление транспорта ионов железа, он играет важную роль во врожденной иммунной системе и считается сильным антиоксидантом [1, 5, 11, 15, 16]. О перспективности изучения уровня ТФН у пациентов с ОКС свидетельствуют результаты большого числа проведенных исследований. Так, к настоящему времени выявлено наличие корреляционных связей изменения уровня ТФН с риском развития острого инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений, а также с худшим исходом у пациентов с нестабильной стенокардией (НС) [10, 12, 13, 21, 22]. При этом в доступной литературе не представлено работ, посвященных сравнению уровня ТФН у пациентов с разными формами НС и острым ИМ, изложены единичные исследования по изучению уровня ТФН у пациентов с отеком легких и кардиогенным шоком [14]. Кроме того, в литературе не имеется исследований по анализу частоты встречаемости пациентов с нормотрансферринемией (НТФН) и гипотрансферринемией (ГТФН).

Цель: изучить уровень трансферрина и проанализировать частоту встречаемости пациентов с нормотрансферринемией и гипотрансферринемией среди обследуемых пациентов с острым коронарным синдромом.

Материалы и методы исследования. Обследовано 104 пациента с диагнозом направления ОКС, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии регионального сосудистого центра ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань). Период проводимого исследования – 2017–2019 гг. Тип исследования – поперечное (одномоментное) исследование.

Из 104 пациентов с ОКС у 63 человек был диагностирован острый ИМ, у 41 больного – НС, из последних: 15 человек с впервые возникшей стенокардией и 26 пациентов с прогрессирующей стенокардией. Среди пациентов с острым ИМ (n = 63) были выделены лица с Q-необразующим ИМ (n = 30) и с Q-образующим ИМ (n = 33). Среди 63 пациентов с острым ИМ зафиксировано 50 человек с неосложненным ИМ и 13 человек с осложненным ИМ. У 11 (18 %) пациентов с острым ИМ были зарегистрированы жизнеугрожающие осложнения: у 4 человек зарегистрирован отек легких и у 7 больных – кардиогенный шок.

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Гендерно-anamnestическая и клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Пациенты с НС (n = 41)		Пациенты с острым ИМ (n = 63)
	Пациенты с впервые возникшей стенокардией (n = 15)	Пациенты с прогрессирующей стенокардией (n = 26)	
Возраст, лет	49,0 [46,0; 57,0]	50,0 [46,0; 59,0] $p_1 = 0,148$	51,0 [48,0; 59,0] $p_1 = 0,141$ $p_2 = 0,341$
Женщины	2 (13 %)	4 (15 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,09; df = 1; $p_1 = 0,764$	17 (27 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,31; df = 1; $p_1 = 0,577$ χ^2 с поправкой Йетса = 0,45; df = 1; $p_2 = 0,504$
Мужчины	13 (87 %)	22 (85 %) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,960$	46 (73 %) $\chi^2 = 0,16$; df = 1; $p_1 = 0,687$ $\chi^2 = 0,18$; df = 1; $p_2 = 0,672$
Длительность ишемической болезни сердца в анамнезе, лет	5,1 [4,1; 5,4]	5,3 [4,9; 5,5] $p_1 = 0,002$	7,8 [7,3; 8,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
I функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n	4 (27 %)	6 (23 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,03; df = 1; $p_1 = 0,869$	19 (30 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,01; df = 1; $p_1 = 0,916$ χ^2 с поправкой Йетса = 0,07; df = 1; $p_2 = 0,794$
II функциональный класс хронической сердечной недостаточности (по NYHA), n	11 (73 %)	20 (77 %) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,923$	44 (70 %) $\chi^2 = 0,01$; df = 1; $p_1 = 0,912$ $\chi^2 = 0,07$; df = 1; $p_2 = 0,786$
Артериальная гипертензия в анамнезе, n	7 (47 %)	13 (50 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,03; df = 1; $p_1 = 0,871$	34 (54 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,01; df = 1; $p_1 = 0,968$ $\chi^2 = 0,04$; df = 1; $p_2 = 0,849$
Фибрилляция предсердий пароксизмальная форма, n	5 (33 %)	9 (34 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,07; df = 1; $p_1 = 0,792$	7 (11 %) χ^2 с поправкой Йетса = 1,87; df = 1; $p_1 = 0,172$ χ^2 с поправкой Йетса = 3,33; df = 1; $p_2 = 0,068$
Желудочковая экстрасистолия, n	5 (33 %)	8 (31 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,04; df = 1; $p_1 = 0,836$	14 (22 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,14; df = 1; $p_1 = 0,713$ χ^2 с поправкой Йетса = 0,15; df = 1; $p_2 = 0,694$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с пациентами с впервые возникшей стенокардией; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами с прогрессирующей стенокардией

В качестве группы контроля было обследовано 20 соматически здоровых лиц, проживающих в г. Астрахани. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами.

Проведение клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 12 от 18.01.2016). От всех обследуемых лиц было получено

письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования послужили: возраст старше 60 лет, врожденные и приобретенные пороки сердца в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения; наличие хронической сердечной недостаточности III–IV функционального класса, психические заболевания, наличие в анамнезе перенесенного в прошлом ИМ, аортокоронарного шунтирования и чрескожного коронарного вмешательства.

Верификацию ОКС и выбор лечебной тактики осуществляли на основании современных клинических рекомендаций и в соответствии с шифрами МКБ-10 [4, 7].

Уровень ТФН определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «AssayMax HumanTransferrin ELISA» (фирма «AssayPro LLC», США).

Анализ полученных данных проводили при помощи программы Statistica версия 12.0. Поскольку в исследуемых группах признаки имели отличное от нормального распределение, то для каждого показателя вычисляли: медиану (Me) и процентиля [5 и 95 перцентиль]. При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. При проведении межгрупповых сравнений в 3 и более группах применяли критерий Краскела-Уоллиса, при выявлении статистической значимости для межгрупповых сравнений в 2 исследуемых группах использовали критерий U Манна-Уитни. Критический уровень статистической значимости был принят за $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из таблицы 2, уровень ТФН у всех пациентов с ОКС был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц.

Таблица 2

Уровень ТФН, г/л в обследуемых группах

Соматически здоровые лица (n = 20)	Пациенты с НС (n = 41)		Пациенты с острым ИМ (n = 63)
	Пациенты с впервые возникшей стенокардией (n = 15)	Пациенты с прогрессирующей стенокардией (n = 26)	
3 [2; 3,8]	2 [1,4; 3] $p_1 < 0,001$	1,4 [0,7; 2,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,7 [0,2; 2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с соматически здоровыми; p_2 – уровень статистической значимости различий с пациентами с впервые возникшей стенокардией; p_3 – уровень статистической значимости различий с пациентами с прогрессирующей стенокардией. Значение критерия Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 56,88$; $df = 3$; $p < 0,0001$

У пациентов с острым ИМ уровень ТФН был статистически значимо ниже, чем у пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией. При этом у пациентов с прогрессирующей стенокардией уровень ТФН был статистически значимо ниже, чем у пациентов с впервые возникшей стенокардией.

Среди пациентов с Q-образующим ИМ уровень ТФН составил 0,6 [0,2; 1,5] г/л, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов с Q-необразующим ИМ, где уровень ТФН составил 1,2 [0,6; 2] г/л.

У пациентов с осложненным ИМ уровень ТФН составил 0,5 [0,2; 1,2] г/л, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов с неосложненным ИМ, где уровень ТФН был 1,4 [0,8; 2] г/л. При этом у пациентов с кардиогенным шоком уровень ТФН составил 0,4 [0,2; 0,7] г/л, что было статистически значимо ниже, чем у пациентов с отеком легких, где уровень ТФН был 0,8 [0,5; 1,2] г/л.

Далее была предпринята попытка проанализировать частоту встречаемости НТФН и ГТФН среди обследуемых пациентов с ОКС. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от уровня ТФН. 1 группа – пациенты с НТФН, уровень ТФН у которых находился в диапазоне 5 и 95 интерцентильных размахов уровня ТФН в группе соматически здоровых лиц, что составило 2,0–3,8 г/л. 2 группа – пациенты с ГТФН, уровень ТФН у которых был ниже 5 перцентиль уровня ТФН в группе соматически здоровых лиц, что составило < 2 г/л.

Как видно из таблицы 3, НТФН и ГТФН среди пациентов с впервые возникшей стенокардией встречались с сопоставимой частотой ($p = 0,751$).

Частота встречаемости НТФН и ГТФН у пациентов с ОКС

Показатель	Количество пациентов с НТФН, n	Количество пациентов с ГТФН, n
Пациенты с впервые возникшей стенокардией (n = 15)	9 (60 %)	6 (40 %) χ^2 с поправкой Йетса = 0,10; df = 1; $p_1 = 0,751$
Пациенты с прогрессирующей стенокардией (n = 26)	7 (27 %) χ^2 с поправкой Йетса = 1,11; df = 1; $p_2 = 0,293$	19 (73 %) χ^2 с поправкой Йетса = 2,90; df = 1; $p_1 = 0,089$; χ^2 с поправкой Йетса = 0,63; df = 1; $p_4 = 0,428$
Пациенты с острым ИМ (n = 63)	5 (8 %) χ^2 с поправкой Йетса = 10,27; df = 1; $p_2 = 0,001$; χ^2 с поправкой Йетса = 2,86; df = 1; $p_3 = 0,091$	58 (92 %) χ^2 с поправкой Йетса = 30,46; df = 1; $p_1 < 0,001$; χ^2 с поправкой Йетса = 1,98; df = 1; $p_4 = 0,159$; $\chi^2 = 0,43$; df = 1; $p_5 = 0,512$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с НТФН в соответствующей группе с количеством пациентов с ГТФН в исследуемых группах; p_2 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с НТФН с впервые возникшей стенокардией; p_3 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с НТФН с прогрессирующей стенокардией; p_4 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с ГТФН с впервые возникшей стенокардией; p_5 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с ГТФН с прогрессирующей стенокардией

У пациентов с прогрессирующей стенокардией ГТФН была выявлена у 73 % против 27 % с НТФН, при этом различия были статистически незначимы ($p = 0,089$). Количество человек с НТФН среди пациентов с впервые возникшей и прогрессирующей стенокардией было сопоставимо ($p = 0,293$). Также было сопоставимо количество пациентов с ГТФН в данных группах ($p = 0,428$). Среди пациентов со острым ИМ частота встречаемости НТФН была статистически значимо ниже ($p = 0,001$) по сравнению с пациентами с впервые возникшей стенокардией и сопоставима с пациентами с прогрессирующей стенокардией ($p = 0,091$). При этом частота встречаемости ГТФН у пациентов с острым ИМ была статистически значимо выше ($p < 0,001$), чем частота встречаемости пациентов с НТФН. Частота встречаемости ГТФН среди пациентов со острым ИМ была сопоставима с частотой встречаемости ГТФН как у пациентов с впервые возникшей, так и с прогрессирующей стенокардией ($p = 0,159$, $p = 0,512$).

Среди пациентов с Q-необразующим ИМ частота встречаемости ГТФН составила 83 %, что было статистически значимо больше ($p = 0,005$), чем частота встречаемости НТФН, которая составила 17 % (табл. 4).

Таблица 4

Частота встречаемости НТФН и ГТФН у пациентов с острым ИМ

Показатель	Количество пациентов с НТФН, n	Количество пациентов с ГТФН, n
Пациенты с Q-необразующим ИМ, n = 30	5 (17 %)	25 (83 %) χ^2 с поправкой Йетса = 8,00; df = 1; $p_1 = 0,005$
Пациенты с Q-образующим ИМ, n = 33	–	33 (100 %) $\chi^2 = 0,25$; df = 1; $p_2 = 0,618$
Пациенты с неосложненным ИМ, n = 50	5 (10 %)	45 (90 %) χ^2 с поправкой Йетса = 21,28; df = 1; $p_3 < 0,001$
Пациенты с осложненным ИМ, n = 13	–	13 (100 %) $\chi^2 = 0,06$; df = 1; $p_4 = 0,812$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с НТФН с Q-необразующим ИМ; p_2 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с ГТФН с Q-необразующим ИМ; p_3 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с НТФН с неосложненным ИМ; p_4 – уровень статистической значимости различий количества пациентов с ГТФН с неосложненным ИМ

Среди пациентов с Q-образующим ИМ не выявлено лиц с НТФН, а частота встречаемости пациентов с ГТФН была сопоставима с частотой встречаемости ГТФН среди больных с Q-необразующим ИМ ($p = 0,618$).

У пациентов с неосложненным ИМ частота встречаемости ГТФН составила 90 %, что было статистически значимо больше ($p < 0,001$), чем частота встречаемости НТФН, которая составила 10 %. Среди пациентов с осложненным ИМ не выявлено лиц с НТФН, а частота встречаемости пациентов с ГТФН была сопоставима с частотой встречаемости ГТФН среди пациентов с неосложненным ИМ ($p = 0,812$).

Среди пациентов с отеком легких и кардиогенным шоком не было выявлено лиц с НТФН, частота встречаемости ГТФН была сопоставима (χ^2 с поправкой Йетса = 0,20; $df = 1$; $p = 0,658$).

Заключение. У всех пациентов с острым коронарным синдромом было выявлено статистически значимое снижение уровня трансферрина по сравнению с соматически здоровыми лицами. Самый низкий уровень трансферрина среди обследуемых был зафиксирован у пациентов с осложненным инфарктом миокарда. При этом у пациентов с кардиогенным шоком он был статистически значимо ниже, чем у больных с отеком легких.

По результатам анализа частоты встречаемости нормотрансферринемии и гипотрансферринемии среди обследованных пациентов с острым коронарным синдромом было выявлено, что наибольший процент встречаемости пациентов с нормотрансферринемией был в группе пациентов с впервые возникшей стенокардией и составил 60 % против 40 % пациентов с гипотрансферринемией. В группе пациентов с инфарктом миокарда был зафиксирован самый низкий процент пациентов с нормотрансферринемией, который составил 8 % против 92 % с гипотрансферринемией. При этом нормотрансферринемия встречалась как у пациентов с Q-необразующим инфарктом миокарда (17 %), так и у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда (10 %). Среди пациентов с Q-образующим инфарктом миокарда, с осложненным инфарктом миокарда и среди пациентов с жизнеугрожающими осложнениями инфаркта миокарда (отеком легких и кардиогенным шоком) у 100 % пациентов была выявлена гипотрансферринемия.

Список литературы

1. Арахова, А. Х. Роль трансферрина в неспецифической антиоксидантной защите организма при бактериальной ангине / А. Х. Арахова // Молодой ученый. – 2012. – № 2 (37). – С. 326–328.
2. Глущенко, В. А. Сердечно-сосудистая заболеваемость – одна из важнейших проблем здравоохранения / В. А. Глущенко, Е. К. Иркиенко // Медицина и организация здравоохранения. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 56–63.
3. Дедов, А. В. Сывороточные маркеры цитомегаловируса при остром коронарном синдроме и их клиническое значение / А. В. Дедов, А. А. Панов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 62–66.
4. Диагностика и лечение больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. – Иркутск, 2015. – 95 с.
5. Литовченко, Д. В. Трансферрин и церулоплазмин в сыворотке крови у коров при использовании хитиновых цеолитов и липоевой кислоты / Д. В. Литовченко // Вестник Орловского государственного аграрного университета. – 2017. – № 1 (64). – С. 77–80. doi:10.15217/48484.
6. Михайлов, С. Н. Статико-динамические тренировки на постстационарном этапе реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда и имеющих в анамнезе ишемический инсульт / С. Н. Михайлов // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 195–197.
7. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Общество специалистов по неотложной кардиологии. – Иркутск, 2016. – 56 с.
8. Фитилев, С. Б. Приверженность фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: современное состояние вопроса / С. Б. Фитилев, А. В. Возжаев, И. А. Шкробнева, Д. А. Клюев, Л. Н. Степанян // Качественная клиническая практика. – 2019. – № 4. – С. 66–80.
9. Эрлих, А. Д. Первый московский регистр острого коронарного синдрома: характеристика больных, лечение и исходы за время пребывания в стационаре / А. Д. Эрлих, С. Т. Мацкеплишвили, Н. А. Грацианский, Ю. И. Бузиашвили // Кардиология. – 2013. – № 12. – С. 4–13.
10. Braun, S. Value of serum ferritin and soluble transferrin receptor for prediction of coronary artery disease and its clinical presentations / S. Braun, G. Ndrepepa, N. von Beckerath, W. V. A. Schömig, A. Kastrati // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174, № 1. – P. 105–110. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.011.

11. Cassat, J. E. Iron in infection and immunity / J. E. Cassat, E. P. Skaar // *Cell Host & Microbe*. – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 509–519. doi:10.1016/j.chom.2013.04.010.
12. Das De, S. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies / S. Das De, S. Krishna, A. Jethwa // *Atherosclerosis*. – 2015. – Vol. 238, № 2. – P. 296–303. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.018.
13. González-D'Gregorio, J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome / J. González-D'Gregorio, G. Miñana, J. Núñez, E. Núñez, V. Ruiz, S. García-Blas, C. Bonanad, A. Mollar, E. Valero, M. Amiguet, C. Sastre, J. Sanchis // *Biomark. Med.* – 2018. – Vol. 12, № 9. – P. 987–999. doi: 10.2217/bmm-2018-0021.
14. Huihui, Z. New candidate biomarker found in unstable angina patients by LC-MS/MS / Z. Huihui, W. Wei // *Heart*. – 2012. – Vol. 98, № 2. – P. E1–E319. doi:10.1136/heartjnl-2012-302920a.74.
15. Kasvosve, I. Association of serum transferrin receptor concentration with markers of inflammation in Zimbabwean children / I. Kasvosve, Z. A. R. Gomo, K. J. Nathoo, P. Matibe, B. Mudenge, M. Loyevsky, S. Nekhai, V. R. Gordeuk // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 371, № 1–2. – P. 130–136. doi:10.1016/j.cca.2006.02.034.
16. Matusiewicz, M. Reduced transferrin levels in active inflammatory bowel disease / M. Matusiewicz, K. Neubauer, P. Lewandowska, A. Gamian, M. Krzystek-Korpacka // *BioMed Research International*. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1–8. doi:10.1155/2017/9541370.
17. Rocha, B. Acute coronary syndrome in elderly women: inflammation strikes again / B. Rocha, C. Aguiar // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2020. – Vol. 114, № 3. – P. 515–517. doi:10.36660/abc.20200092.
18. Rymer, J. A. Failure to Launch: Targeting inflammation in acute coronary syndromes / J. A. Rymer, L. K. Newby // *JACC Basic Transl Sci.* – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 484–497. doi:10.1016/j.jacbs.2017.07.001.
19. Sager, H. B. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome / H. B. Sager, M. Nahrendorf // *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. – 2016. – Vol. 60, № 3. – P. 185–193.
20. Sanchis-Gomar, F. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome / F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, A. Lucia // *Ann. Transl. Med.* – 2016. – Vol. 4, № 13. – P. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
21. Schaefer, S. Iron deficiency independently and strongly predicts adverse outcome in patients with acute coronary syndrome – first report on the prospective relevance of iron deficiency / S. Schaefer, T. Zeller, C. Waldeyer, F. Ojeda, R. Schnabel, A. Atay, K. Lackner, S. Anker, D. Westermann, S. Blankenberg, M. Karakas // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38, № 1. – P. 1219. doi:10.1093/eurheartj/ehx493.5759.
22. Zeller, T. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome / T. Zeller, C. Waldeyer, F. Ojeda, R. B. Schnabel, S. Schäfer, A. Altay, K. J. Lackner, S. D. Anker, D. Westermann, S. Blankenberg, M. Karakas // *Biomolecules*. – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 60. doi:10.3390/biom8030060.

References

1. Arakhova A. Kh. Rol' transferrina v nespetsificheskoy antioksidantnoy zashchite organizma pri bakterial'noy angine [The role of transferrin in nonspecific antioxidant defines in bacterial tonsillitis]. *Molodoy uchenyy [Young Scientist]*, 2012, no. 2 (37), pp. 326–328.
2. Glushchenko V. A., Irklienko E. K. Serdechno-sosudistaya zabolevaemost' – odna iz vazhneyshikh problem zdravookhraneniya [Cardiovascular morbidity – one of the most vital problems of modern health care]. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya [Medicine and health care organization]*, 2019, vol. 4, no. 1, pp. 56–63.
3. Dedov A. V., Panov A. A. Syvorotochnye markery tsitomegalovirusa pri ostrom koronarnom syndrome i ikh klinicheskoe znachenie [The serum cytomegalovirus markers in acute coronary syndrome and their clinical value]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 62–66.
4. Diagnostika i lechenie bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom bez pod"ema segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Diagnosis and treatment of patients with acute coronary syndrome without elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2015, 95 p.
5. Litovchenko D. V. Transferrin i tseruloplazmin v syvorotke krovi u korov pri ispol'zovanii khotynetskiykh tselolitov i lipoevoy kisloty [Transferrin and ceruloplasmin in cows blood serum with the use of zeolites from hotynetskiy and lipoic acid]. *Vestnik Orlovskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta [Vestnik OrelGAU]*, 2017, no. 1 (64), pp. 77–80.
6. Mikhaylov S. N. Statiko-dinamicheskie trenirovki na poststacionarnom etape rehabilitatsii bol'nykh, pereneshih infarkt miokarda i imeyushchikh v anamneze ishemicheskiiy insult [Statico-dynamic trainings at posthospital stage of rehabilitation of the patients having suffered from myocardial infarction and having a history of ischemic stroke]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 195–197.
7. Ostryy infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy. Klinicheskie rekomendatsii [Acute myocardial infarction with the elevation of the ST segment electrocardiograms. Clinical recommendations]. Irkutsk, 2016, 56 p.
8. Fitilev S. B., Vozzhaev A. V., Shkrebnaya I. A., Klyuev D. A., Stepanyan L. N. Priverzhennost' farmakoterapii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: sovremennoe sostoyanie voprosa [Medication adherence in patients with cardiovascular disease: current view of the problem]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Kachestvennaya klinicheskaya praktika]*, 2019, no. 4, pp. 66–80.

9. Erlikh A. D., Matskeplishvili S. T., Gratsianskiy N. A., Buziashvili Yu. I. Pervyy moskovskiy registr ostrogo koronarnogo sindroma: kharakteristika bol'nykh, lechenie i iskhody za vremya prebyvaniya v statsionare [The first Moscow registry of acute coronary syndrome: characteristics of patients, in-hospital treatment and outcomes]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2013, no. 12, pp. 4–13.
10. Braun, S., Ndrepepa G., von Beckerath N., Schömig W. V. A., Kastrati A. Value of serum ferritin and soluble transferrin receptor for prediction of coronary artery disease and its clinical presentations. *Atherosclerosis*, 2004, vol. 174, no. 1, pp. 105–110. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.011.
11. Cassat J. E., Skaark E. P. Iron in infection and immunity. *Cell Host & Microbe*, 2013, vol. 13, no. 5, pp. 509–519. doi:10.1016/j.chom.2013.04.010.
12. Das De, S., Krishna S., Jethwa A. Iron status and its association with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*, 2015, vol. 238, no. 2, pp. 296–303. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.018.
13. González-D'Gregorio J., Miñana G., Núñez J., Núñez E., Ruiz V., García-Blas S., Bonanad C., Mollar A., Valero E., Amiguet M., Sastre C., Sanchis J. Iron deficiency and long-term mortality in elderly patients with acute coronary syndrome. *Biomark. Med*, 2018, vol. 12, no. 9, pp. 987–999. doi: 10.2217/bmm-2018-0021.
14. Huihui Z., Wei W. New candidate biomarker found in unstable angina patients by LC-MS/MS. *Heart*, 2012, vol. 98, no. 2, pp. E1-E319. doi:10.1136/heartjnl-2012-302920a.74.
15. Kasvosve I., Gomo Z. A. R., Nathoo K. J., Matibe P., Mudenge B., Loyevsky M., Nekhai S., Gordeuk V. R. Association of serum transferrin receptor concentration with markers of inflammation in Zimbabwean children. *Clin. Chim. Acta*, 2006, vol. 371, no. 1-2, pp. 130–136. doi:10.1016/j.cca.2006.02.034.
16. Matusiewicz M., Neubauer K., Lewandowska P., Gamian A., Krzystek-Korpacka M. Reduced transferrin levels in active inflammatory bowel disease. *BioMed Research International*, 2017, vol. 2017, pp. 1–8. doi:10.1155/2017/9541370.
17. Rocha, B., Aguiar C. Acute coronary syndrome in elderly women: inflammation strikes again. *Arq. Bras. Cardiol.*, 2020, vol. 114, no. 3, pp. 515–517. doi:10.36660/abc.20200092.
18. Rymer J. A., Newby L. K. Failure to Launch: Targeting inflammation in acute coronary syndromes. *JACC Basic Transl Sci*, 2017, vol. 2, no. 4, pp. 484–497. doi:10.1016/j.jacbts.2017.07.001.
19. Sager, H. B., Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2016, vol. 60, no. 3, pp. 185–193.
20. Sanchis-Gomar F., Perez-Quilis C., Leischik R., Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann. Transl. Med.*, 2016, vol. 4, no. 13, pp. 256. doi:10.21037/atm.2016.06.33.
21. Schaefer, S., Zeller T., Waldeyer T., Ojeda F., Schnabel R., Atay A., Lackner K., Anker S., Westermann D., Blankenberg S., Karakas M. Iron deficiency independently and strongly predicts adverse outcome in patients with acute coronary syndrome – first report on the prospective relevance of iron deficiency. *European Heart Journal*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 1219. doi:10.1093/eurheartj/ehx493.5759.
22. Zeller T., Waldeyer C., Ojeda F., Schnabel R. B., Schäfer S., Altay A., Lackner K. J., Anker S. D., Westermann D., Blankenberg S., Karakas M. Adverse outcome prediction of iron deficiency in patients with acute coronary syndrome. *Biomolecules*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 60. doi: 10.3390/biom8030060.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки)

УДК 616.411–006.32–07–08(470.46)

DOI 10.17021/2020.15.2.61.68

© Л.В. Заклякова, Б.Н. Левитан, Е.Г. Овсянникова,

Б.А. Шамгунова, И.Ю. Петелина, М.Ю. Болгова,

К.К. Закляков, Л.С. Овсянникова, 2020

БОЛЕЗНЬ ГОШЕ В АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКА, ОСОБЕННОСТИ СОВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolev@mail.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Шамгунова Белла Амановна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-091-78-95, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

Петелина Илона Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

Болгова Мария Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-183-80-29, e-mail: marybolgova@gmail.com.

Закляков Константин Константинович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации № 1 службы анестезиологии-реанимации, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-927-575-83-83, e-mail: dr_zaklyakov@mail.ru.

Овсянникова Любовь Сергеевна, студентка IV курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-062-00-78, e-mail: llyuba10@gmail.com.

Болезнь Гоше относится к наследственным орфанным ферментопатиям, наследуется по аутосомно-рецессивному типу, поэтому чаще наблюдается у родных братьев и сестер и обусловлена наследственным дефицитом гидролитического фермента – глюкоцереброзидазы. Главным источником накопления глюкоцереброзидов служат эритроциты и лейкоциты, закончившие свой жизненный цикл физиологическим апоптозом в обычных местах фагоцитирования (селезенка, печень, легкие). При расщеплении их липидной оболочки происходит освобождение глюкоцереброзидов. Дефицит фермента глюкоцереброзидазы ведет к накоплению глюкоцереброзидов в клетках системы фагоцитирующих мононуклеаров и образованию специфических клеток Гоше. Проанализированы все диагностированные случаи болезни Гоше в Астраханской области.

Ключевые слова: болезнь Гоше, клиника, диагностика, ферментная заместительная терапия.

GAUCHER DISEASE IN ASTRAKHAN REGION: CLINICAL PICTURE, FEATURES OF MODERN DIAGNOSTICS AND THERAPY

Zaklyakova Lyudmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Levitan Boleslav N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolev@mail.ru.

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-062-00-78, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Shamgunova Bella A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-091-78-95, e-mail: bshamgunova@gmail.com.

Petelina Iona Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-096-68-15, piy2008@yandex.ru.

Bolgova Mariya Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-183-80-29, marybolgova@gmail.com.

Zaklyakov Konstantin K., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-575-83-83, e-mail: dr_zaklyakov@mail.ru.

Ovsyannikova Lyubov S., 4th year medical student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-062-00-78, e-mail: llyuba10@gmail.com.

Gaucher disease belongs to the group of hereditary orphandiseases. The frequency of the Gaucher disease in the general population is 1 : 40 000 – 1 : 70 000. Gaucher disease is a rare autosomal recessive disease, therefore it is more often observed in siblings and is caused by a hereditary deficiency of the hydrolytic enzyme – glucocerebrosidase. Red blood cells and white blood cells, which completed their life cycle with physiological apoptosis in ordinary places of phagocytosis (spleen, liver, lungs), are the sites of accumulation of glucocerebrosides. When their lipid membrane is broken down, glucocerebrosides are released. Deficiency of the glucocerebrosidase enzyme leads to the accumulation of glucocerebroside in the cells of phagocytic mononuclear cells, which leads to the formation of specific Gaucher cells. The article analyzes all diagnosed cases of Gaucher disease in the Astrakhan region.

Key words: *Gaucher disease, clinical features, diagnosis, enzyme replacement therapy.*

Введение. Болезнь Гоше (БГ) – это одна из форм наследственных ферментопатий, входящих в группу лизосомных болезней накопления. Частота заболевания в общей популяции составляет 1 : 40 000 – 1 : 70 000, в популяции евреев-ашкенази встречаемость болезни в 100 раз выше, что клинически доказывает генетическую основу заболевания. Основным патогенетическим механизмом развития БГ является мутация гена GBA (регион q21 на хромосоме I), кодирующего лизосомный фермент β-D-глюкозидазу (глюкоцеребросидазу). Результатом мутации является выраженное (менее 30 % от нормы до отсутствия) снижение каталитической активности глюкоцеребросидазы [11, 20, 21]. К настоящему времени описано около 500 различных мутаций, из них только 4 (N370S, L444P, 1448C, 1226G) встречаются наиболее часто и составляют 90 % всех мутаций в популяциях пациентов с БГ [9, 22].

В норме глюкоцеребросидаза участвует в обменных процессах всех клеток организма. Отсутствие или снижение активности глюкоцеребросидазы приводят к накоплению в лизосомах макрофагов не утилизируемых липидов и образованию характерных клеток накопления. Эти клетки являются морфологическим маркером заболевания: крупные элементы – от 20 до 100 мкм с небольшим, эксцентрично расположенным ядром и обильной цитоплазмой, имеющие типичный «сморщенный» или полосатый вид. Данные клетки и болезнь носят имя французского врача-дерматолога Филиппа Шарля Эрнеста Гоше, который в 1882 г. описал патогномичные для данного заболевания клетки – макрофаги, накапливающие липиды [9, 11, 12, 17].

Как следствие функциональной перегрузки макрофагов возникают стимуляция моноцитопоза и увеличение абсолютного количества макрофагов, что клинически проявляется гепато- и спленомегалией; инфильтрацией макрофагами легких, почек, головного мозга и указывает на системность поражения органов и тканей. Нарушенная функция макрофагов изменяет регуляцию кроветворения и метаболизма костной ткани, что лежит в основе цитопенического и костно-суставного синдромов. В зависимости от клинического течения БГ (код по МКБ-10: E75.2) выделяют 3 типа заболевания: I тип – не нейропатический (самый частый) [8], II тип – инфантильный или острый нейропатический и III тип – подострый нейропатический [1, 2, 19, 22, 23].

В России 93 % пациентов с БГ являются носителями аллеля N370S. Генотип N370S/ N370S/ ассоциируется только с развитием БГ I типа, аллель N370S обладает протективными свойствами в отношении поражения нервной системы [8, 9, 17, 25]. Одним из ведущих клинических проявлений БГ признана гепатоспленомегалия, в связи с чем необходимо проводить дифференциальную диагностику с циррозом печени, гемобластомами, лимфомой, а также с заболеваниями накопления, в том числе болезнью Нимана-Пика. Необъяснимые гепато- и спленомегалия с наличием цитопенического синдрома, поражения костей требуют исключения БГ [24, 26]. Редкими проявлениями БГ становятся поражение легких (интерстициальный процесс, симптомы легочной гипертензии) и развитие портальной гипертензии. Фактором риска, достоверно связанным с поражением легких и развитием портальной гипертензии, признана предшествующая спленэктомия [6, 7, 9, 18].

БГ I типа встречается как у детей, так и у взрослых. Средний возраст больных в момент манифестации заболевания варьирует от 30 до 40 лет. Спектр клинических проявлений очень широкий – от бессимптомного (10–25 % всех больных) до тяжелого течения [6, 7, 22].

«Золотым стандартом» диагностики заболевания является определение активности кислой β-глюкоцереброзидазы. Достоверность диагноза БГ подтверждает снижение активности этого фермента до уровня 30 % и ниже [13, 16]. Для удаленной диагностики можно использовать высушенную каплю крови на фильтровальной бумаге и отправленную по почте в диагностический центр. Дополнительный биохимический маркер – значительное повышение активности макрофагального фермента (хитотриозидазы) в сыворотке крови. Этот тест используется для контроля успешности терапии БГ. Верифицировать диагноз можно также с помощью молекулярного анализа гена глюкоцереброзидазы: наличие двух мутантных аллелей подтверждает диагноз БГ [3, 8, 9, 11].

Важной вехой в лечении БГ является 1994 год, когда началось применение патогенетической, пожизненной ферментной заместительной терапии (ФЗТ), до этого лечение было лишь симптоматическим. Препарат ФЗТ используется внутривенно 2 раза в месяц в амбулаторных условиях [4, 5, 9, 13, 14, 15, 16].

Цель: проанализировать случаи болезни Гоше в Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Проведен ретро- и проспективный анализ, использован архивный материал по БГ: истории болезней детского и взрослого гематологических отделений, выписки из амбулаторных карт; результаты лабораторной диагностики БГ, выполненные в Медико-генетическом научном Центре г. Москвы (лаборатория наследственных болезней обмена веществ); выписки из ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России и ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России. В связи с редкостью заболевания приведены все 6 случаев БГ за 46 лет работы гематологической службы Астраханской области.

Результаты исследования и их обсуждение.

Клинический случай № 1. Первый случай БГ в Астраханской области был диагностирован в 1976 г. в гематологическом отделении ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» Больной З., 1912 г.р. (64 лет) поступил для дифференциальной диагностики и лечения с направительным диагнозом: подозрение на гематологическое заболевание. В клинической картине отмечалось: бледность кожи и слизистых с землистым оттенком; носовые кровотечения; множественные мелкие и крупные спонтанные гематомы на коже; кахексия; выраженные анемия, тромбоцитопения, лейкопения; гигантские, на весь живот размеры печени и селезенки каменистой плотности. В биохимических анализах крови отсутствовали признаки активности печеночного процесса. Патологии легких и костной системы не обнаружено. Следует отметить, что в это время не было современных методов инструментальной диагностики. Больному были выполнены стерильная пункция и трепанобиопсия подвздошной кости (обнаружены клетки Гоше в большом количестве); сканирование печени и селезенки (обнаружен синдром сканирующейся селезенки радиоактивным золотом Au¹⁹⁸, что равнозначно наличию портальной гипертензии); при рентгенографии пищевода и желудка выявлены расширение вен пищевода и кардиального отдела желудка по малой кривизне. Решающими

методами диагностики были прямые пункционные сплено- и гепатоманометрия (давление в селезенке – 245 мм водного столба, в печени – 235 мм водного столба). Патолого-гистологическое заключение: признаков цирроза печени нет, обнаружены клетки Гоше в виде скоплений в синусоидах и диффузно во всех дольках.

Окончательный диагноз: БГ, взрослая форма, I тип, хроническое течение. Гепато- и спленомегалия. Портальная гипертензия. Гиперспленизм. Лечение проводилось симптоматическое. Через 1 год пациент скончался.

В настоящее время на диспансерном учете и лечении с БГ в Астраханской области находятся 5 больных.

Клинический случай № 2. Больной С., 1982 г.р., с первых лет жизни лечился в гематологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Астрахани в связи с постоянной анемией, увеличением селезенки и (в меньшей степени) печени. Периодически в анализах крови выявляли мишеневидные эритроциты, гипохромию эритроцитов (цветовой показатель до 0,6), 3–4-кратное повышение ретикулоцитов в периферической крови; в миелограмме – выраженную гиперплазию эритроидного ростка. В возрасте 7 лет пациент был направлен в Гематологический научный центр – ГНЦ (г. Москва). Диагноз гетерозиготной β -талассемии был подтвержден, выполнена спленэктомия. При гистологическом исследовании в удаленной селезенке обнаружены клетки Гоше. Никаких клинических проявлений, характерных для БГ, у больного не зафиксировано. После спленэктомии отмечался положительный эффект: эритроциты составляли $3,22 - 3,7 - 4,77 - 5,16 \times 10^{12}/л$ без гемотрансфузий. Клетки Гоше можно обнаружить и при талассемии, что обусловлено избыточным фагоцитозом эритроцитов, что является источником цереб्रोзида, вероятно, превышающим способность нормального фермента – цереб्रोзидазы – катаболизировать цереб्रोкиды из этих клеток [10]. Через 8 лет после спленэктомии больного стали беспокоить боли в тазобедренных суставах, бедренных костях, которые затрудняли походку. При повторной консультации в ГНЦ в 2007 г. выявлено снижение β -глюкоцереб्रोзидазы в лейкоцитах крови. Установлен диагноз комбинированной наследственной патологии: гетерозиготная β -талассемия. БГ I типа, хроническое течение. Правосторонний коксартроз. Диспластический левосторонний коксартроз II степени. Нарушение функций суставов II степени. Спленэктомия в 1989 г. Хронический вирусный гепатит В. Поражения других органов и систем у больного не зафиксировано. С 2007 г. пациент получал патогенетическую ФЗТ имиглуцеразой по 2 000 ЕД 2 раза в месяц постоянно. На фоне терапии ФЗТ нормализовались размеры печени, прекратились «костные кризы». Пациент, ранее передвигавшийся с помощью костылей, стал ходить самостоятельно, вести активный образ жизни. С 2007 г. у больного не было госпитализаций в связи с БГ. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в 2010 г. была определена хитотриозидаза – 3 120,0 нмоль/мл/ч (норма до 198,3 нмоль/мл/ч), в 2011 г. – 2 736,0 нмоль/мл/ч, в 2017 г. – 2 160,0 нмоль/мл/ч.

Клинический случай № 3. Больная С., 1976 г.р. (родная сестра больного С. по клиническому случаю № 2). В возрасте пяти лет больная с направительным диагнозом детского гематолога г. Астрахани: БГ I типа, детский вариант, хроническое течение, – была обследована в Институте педиатрии АМН СССР. Диагноз БГ был подтвержден обнаружением клеток Гоше в миелограмме. В тот период ФЗТ еще не применяли. Картина заболевания была полностью идентична с клиническими проявлениями болезни у брата. В 1989 г. больной в ГНЦ был также установлен диагноз гетерозиготной β -талассемии. В связи с гепатоспленомегалией и нарастанием явлений гиперспленизма в 2001 г. выполнена спленэктомия (в удаленной селезенке обнаружены клетки Гоше). Отмечался положительный эффект – уменьшение степени анемии, исчезла зависимость от гемотрансфузий. Увеличения печени и других клинических системных проявлений, характерных для БГ, у пациентки не обнаружено. В 2007 г. (в возрасте 31 год) в связи с появлением умеренных болей в костях больная повторно была направлена в ГНЦ. Установлен (как и родному брату) диагноз комбинированной наследственной патологии: гетерозиготная β -талассемия. БГ I типа, хроническое течение. С 2007 г. больная получает ФЗТ имиглуцеразой в дозе 1 600 ЕД 2 раза в месяц. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» с целью мониторинга терапии у пациентки определяли хитотриозидазу: в 2010 г. – 5 904,0 нмоль/мл/ч (норма 0–198,3 нмоль/мл/ч), в 2011 г. – 4 416,0 нмоль/мл/ч, в 2017 г. – 4 450,0 нмоль/мл/ч. В настоящее время женщина не имеет системных проявлений БГ, трудоспособна.

Клинический случай № 4. Больной Т., 1992 г.р. В возрасте 2 лет отмечались выраженные боли в правом тазобедренном суставе, хромота при ходьбе, выявлены анемия (гемоглобин 90 г/л), тромбоцитопения (тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$), гепато- и спленомегалия. Отмечен низкий рост (150 см). В июле 2006 г. выявлено выраженное снижение β -D-глюкозидазы до 1,6 нмоль/мл/час. С этого времени постоянно получает ФЗТ имиглюцеразой в больших дозах: сначала по 3 000 ЕД месяц, с 2010 г. – в дозе 2 600 ЕД в месяц, с 2011 г. – 3 200 ЕД в месяц. Диагноз после 5 лет заместительной терапии: БГ I типа, хроническое течение. Состояние после спленэктомии. Состояние после 5 лет заместительной терапии. Осложнение: поражение костей нижних конечностей (двусторонний деформирующий коксартроз II степени, вальгусная деформация коленных суставов. Спондилопатия пояснично-крестцового отдела позвоночника). Сопутствующий диагноз: Вторичный нанизм. Гипоплазия правой почки. В лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» в 2010 г. определена хитотриозидаза – 0,01 нмоль/мл/ч (норма 4,5–198,3 нмоль/мл/ч). Заключение: активность хитотриозидазы аномально низкая, поэтому в дальнейшем сдавать плазму для определения ее активности при контроле лечения нет необходимости. Отмечается эффективность ФЗТ: прекратилось прогрессирование поражения костей, сократилась до нормы увеличенная печень, купировались анемия и тромбоцитопения, отсутствует поражение легких.

Клинический случай № 5. Больная Ш., 2004 г.р. В 2011 г. (в возрасте 7 лет) при удовлетворительном самочувствии в анализе крови была выявлена тромбоцитопения (тромбоциты $94 \times 10^9/\text{л}$). В детском гематологическом отделении Областной детской клинической больницы г. Астрахани обнаружено увеличение печени – на 2 см ниже края реберной дуги и селезенки – на 7 см ниже подреберья. В анализе крови: гемоглобин 113 г/л, тромбоциты $118 \times 10^9/\text{л}$, биохимические анализы без патологии. В миелограмме обнаружены клетки Гоше. В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» 20.04.2011 г. выявлено снижение β -D-глюкозидазы до 1,3 нмоль/мл/час и повышение активности хитотриозидазы до 3 768 нмоль/мл/час. Таким образом, в кратчайшие сроки установлен диагноз: БГ I типа, хроническое течение. В 2011 г. больная начала получать ФЗТ имиглюцеразой в дозе 800 мг 2 раза в месяц. Пациентка регулярно обследуется в этом центре, последняя госпитализация произошла в июне 2018 г., когда была проведена коррекция дозы имиглюцеразы – 2 000 ЕД 1 раз в месяц. Клинической симптоматики БГ не отмечается. Костная система без видимой деформации. Болей в костях, ограничения движений нет. Общий анализ крови без патологии.

Клинический случай № 6. Больная З., 2006 г.р. В 2009 г. впервые появилась генерализованная геморрагическая сыпь на туловище, конечностях, лице, а также носовые кровотечения. Госпитализирована в детское гематологическое отделение Областной детской клинической больницы г. Астрахани. Выявлено увеличение печени (выступала на 3,5 см из-под края реберной дуги) и селезенки (выступала на 5,0 см из подреберья). На УЗИ отмечена повышенная плотность данных органов. В анализе крови: гемоглобин 114 г/л, тромбоциты $157 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $5,6 \times 10^9/\text{л}$, нормальная формула крови. Общий анализ мочи, биохимические анализы крови в норме. Патологии сердца, почек, легких, щитовидной железы не обнаружено. С диагнозом: острая тромбоцитопения больная получала иммуноглобулины, агреганты. Терапия оказалась неэффективной, количество тромбоцитов к ноябрю 2009 г. продолжало снижаться до $87 \times 10^9/\text{л}$. В декабре 2009 г. в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» выявлено снижение активности β -D-глюкозидазы до 3,1 нмоль/мл/час, установлен диагноз: БГ I типа, детский вариант. Дополнительно по УЗИ исключена портальная гипертензия. При рентгенологическом исследовании выявлено: левый коленный сустав расположен ниже правого на 2 см. Форма сустава не изменена. Расширены зоны препараторного обызвествления. Колбообразная деформация нижней 1/3 диафизов бедренных костей. Больная с марта 2010 г. получала ФЗТ имиглюцеразой в дозе 600 ЕД (39 ЕД/кг) 1 раз в 14 дней. В настоящее время костная система без видимой деформации, двигательная активность в норме, учится в школе. В общем анализе крови, мочи, биохимических показателях патологии нет. До нормы сократились печень и селезенка. Доза имиглюцеразы в настоящее время составляет 800 ЕД 1 раз в 2 недели.

Обсуждение. Все представленные случаи БГ относятся к I типу, как и в целом по России.

Клинический случай № 1 – образец хронического течения БГ I типа у взрослых, не распознанной до 64 лет жизни больного, запущенности заболевания с редким для него синдромом портальной гипертензии, без ферментной заместительной терапии (которой в то время не существовало), с абсолютно пессимистическим прогнозом.

Клинические случаи № 2 и № 3 – наблюдение БГ у брата и сестры, интересны комбинацией доказанных двух генетических заболеваний: гетерозиготной β -талассемии (с проведенной

спленэктомией) и БГ, диагностированной через 8 лет после спленэктомии, после появления ферментной диагностики данного заболевания. БГ наследуется по аутосомно-рецессивному типу (оба родителя больного ребенка всегда являются гетерозиготными носителями мутированного аллеля. Вероятность развития заболевания у брата или сестры больного составляет 25 %, а вероятность носительства болезни у них – 50 %). ФЗТ, примененная впервые в Астраханской области в 2007 г., оказалась эффективной (сестре в настоящее время 44 года, брату – 38 лет, пациенты ведут активный образ жизни).

Клинический случай № 4 – образец тяжелого поражения костной системы. В возрасте пяти лет у больного диагноз БГ был подтвержден. В связи с гепатоспленомегалией и нарастанием явлений гиперспленизма в 2001 г. выполнена спленэктомия, после чего анемия и тромбоцитопения купировались. ФЗТ с положительным эффектом с 2006 г.

В случаях № 2, 3, 4 спленэктомия была вынужденной мерой в связи с угрозой для жизни из-за тяжелой тромбоцитопении. В настоящее время доказано, что спленэктомия может провоцировать поражение легких и усугублять тяжесть БГ [6].

Случаи № 5, 6 – примеры быстрого применения современного метода диагностики БГ – определения снижения активности β -D-глюкозидазы и незамедлительного начала ФЗТ с хорошим результатом.

Заключение. Приведенные случаи болезни Гоше в Астраханской области, зафиксированные за 46 лет, подчеркивают редкость данной патологии и отражают все вехи диагностики и лечения данной категории пациентов.

В настоящее время диагностика и контроль терапии заболевания значительно упростились за счет лабораторных методов и не требуют инвазивных исследований – биопсии печени и селезенки, сплено- и гепатоманометрии; повторных стерильных пункций и трепанобиопсий. В приведенных примерах показательны доступность ферментативной диагностики (выявление снижения активности β -D-глюкозидазы) и контроля ферментной заместительной терапии (повышение активности хитотриозидазы).

При дифференциальной диагностике спленомегалии неясной этиологии следует помнить, что спленэктомия должна проводиться только после исключения болезни Гоше (определения активности β -D-глюкозидазы), так как диагностическая спленэктомия исключена из протоколов ведения пациентов с болезнью Гоше в связи с возможностью ухудшения течения заболевания.

Все пациенты с болезнью Гоше внесены в Единый регистр России в Центре Гоше в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (г. Москва). Проводимая имиглюцеразой терапия обнаружила безопасность, каких-либо побочных реакций у данных пациентов не отмечено.

В связи с редкостью заболевания необходимо введение образовательных программ для врачей различных специальностей (педиатров, терапевтов, гематологов, пульмонологов, ортопедов, гастроэнтерологов, неврологов). Такой подход способствует ранней диагностике и своевременному назначению ферментной заместительной терапии, которая приводит к клинической и лабораторной ремиссии заболевания и позволяет улучшить качество жизни больных с болезнью Гоше.

Список литературы

1. Белогурова, М. Б. Патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение болезни Гоше / М. Б. Белогурова // Педиатрия и детская хирургия. – 2010. – № 3. – С. 43–48.
2. Бокова, Т. А. Болезнь Гоше : орфанное заболевание в практике педиатра / Т. А. Бокова // Лечащий врач. – 2019. – № 9. – С. 21–23.
3. Давыдова, А. В. Лизосомальные болезни накопления : болезнь Гоше / А. В. Давыдова // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 9–14.
4. Захарова, Е. А. Современные подходы к лечению болезни Гоше и других лизосомальных болезней накопления / Е. А. Захарова // Редкие болезни в России. – 2014. – № 2. – С. 16.
5. Зуб, Н. В. Болезнь Гоше : распространенность, семиотика, качество жизни и клинико-экономическое обоснование ферментозаместительной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Зуб. – М., 2010. – 24 с.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Гоше у взрослых. – М. : Национальное гематологическое общество, 2018. – 28 с.
7. Лукина, Е. А. Болезнь Гоше : современная диагностика и лечение / Е. А. Лукина // Клиническая онкогематология. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 196–199.
8. Лукина, К. А. Клинические и молекулярные факторы, ассоциированные с поражением костно-суставной системы при болезни Гоше I типа : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. А. Лукина. – М., 2013. – 26 с.
9. Ракович, А. Э. Болезнь Гоше / А. Э. Ракович, Я. С. Татусь, О. А. Даниленко, Д. И. Белохвостик // Молодой ученый. – 2018. – № 14 (200). – С. 147–148.

10. Уиллоуби, М. Детская гематология / М. Уиллоуби. – М. : Медицина, 1981. – 656 с.
11. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с болезнью Гоше. – М. : Союз педиатров России, 2015. – 16 с.
12. Baris, H. N. Gaucher disease : the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history / H. N. Baris, I. J. Cohen, P. K. Mistry // *Pediatric Endocrinology Reviews*. – 2014. – Vol. 12, № 01. – P. 72–81.
13. Brady, R. O. Gaucher's disease: past, present and future / R. O. Brady // *Bailliere Clin. Haematol.* – 1997. – Vol. 10, № 4. – P. 621–634.
14. Cox, T. M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments / T. M. Cox // *Biologics*. – 2010. – Vol. 4. – P. 299–313.
15. Dahl, S. V. Evidencebased recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients / S. V. Dahl, L. Poll, M. D. Rocco, G. Ciana, C. Denes, G. Mariani, M. Maas // *Current medical research and opinion*. – 2006. – Vol. 22, № 6. – P. 1045–1064.
16. Fateen, E. Twenty-five years of biochemical diagnosis of Gaucher disease: the Egyptian experience / E. Fateen, Z. Y. Abdallah // *Heliyon*. – 2019. – Vol. 5, № 10. – P. 1–6.
17. Grabowski, G. A. Gaucher disease types 1 and 3 : Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry / G. A. Grabowski, A. Zimran, H. Ida // *American journal of hematology*. – 2015. – Vol. 90. – P. 12–18.
18. Grabowski, G. A. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher disease / G. A. Grabowski // *Lancet*. – 2008. – Vol. 372, № 9645. – P. 1263–1271.
19. Jmondiak, M. Gaucher disease: pathological mechanism and modern management / M. Jmondiak, A. H. Futerman // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 129, № 2. – P. 178–188.
20. Mehta, A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease / A. Mehta // *European Journal of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 17. – P. 2–5.
21. Nalysnyk, L. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature / L. Nalysnyk, P. Rotella, J. C. Simeone, A. Hamed, N. Weinreb // *Hematology*. – 2017. – Vol. 22, № 2. – P. 65–73.
22. Niederau, C. Gaucher disease / C. Niederau. – Bremen : UNI-MED, 2006. – 84 p.
23. Regenboog, M. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease / M. Regenboog, A. E. Bohte, I. Somers, O. M. van Delden, M. Maas, C. E. M. Hollak // *Blood Cells Mol. Dis*. – 2016. – Vol. 60. – P. 49–57.
24. Rosenbaum, H. Hemorrhagic aspects of Gaucher disease / H. Rosenbaum // *Rambam Maimonides Medical*. – 2014. – Vol. 5, № 4. – P. 1–5.
25. Taddei, T. H. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients / T. H. Taddei, K. A. Kacena, M. Yang, R. Yang, A. Malhotra, M. Boxer, K. A. Aleck, G. Rennert, G. M. Pastores, P. K. Mistry // *American Journal of Hematology* – 2009. – Vol. 84, № 4. – P. 208–214.
26. Wenstrup, R. J. Skeletal aspects of Gaucher disease : a review / R. J. Wenstrup, M. Roca-Espiau, N. J. Weinreb, B. Bembi // *The British Journal of radiology*. – 2002. – Vol. 75, № 1. – P. 2–12.

References

1. Belogurova M. B. Patogenez, klinicheskaya kartina, diagnostika i lechenie bolezni Goshe [Pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of Gaucher disease]. *Pediatriya i detskaya khirurgiya* [Pediatrics and pediatric surgery], 2010, no. 3, pp. 43–48.
2. Bokova T. A. Bolezn' Goshe: orfannoe zabolevanie v praktike pediatra [Gaucher disease: an orphan disease in pediatrician practice]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2019, no. 9, pp. 21–23.
3. Davydova A. V. Lizosomal'nye bolezni nakopleniya: bolezni Goshe [Lysosomal storage diseases: Gaucher disease]. *Sibirskiy meditsin'skiy zhurnal* [Siberian Medical Journal], 2009, no. 5, pp. 9–14.
4. Zakharova E. A. Sovremennye podkhody k lecheniyu bolezni Goshe i drugikh lizosomal'nykh bolezney nakopleniya [Modern approaches to the treatment of Gaucher disease and other lysosomal diseases of accumulation]. *Redkie bolezni v Rossii* [Rare diseases in Russia], 2014, no. 2, p. 16.
5. Zub N. V. Bolezn' Goshe: rasprostranennost', semiotika, kachestvo zhizni i kliniko-ekonomicheskoe obosnovaniye fermentozamestitel'noy terapii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Gaucher disease: prevalence, semiotics, quality of life and the clinical and economic feasibility of enzyme replacement therapy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 24 p.
6. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Goshe u vzroslykh [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Gaucher disease in adults]. *Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo* [National Hematology Society]. Moscow, 2018, 28 p.
7. Lukina E. A. Bolezn' Goshe: sovremennaya diagnostika i lechenie [Gaucher disease: modern diagnosis and treatment]. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical Oncohematology], 2009, vol. 2, no. 2, pp. 196–199.
8. Lukina K. A. Klinicheskie i molekulyarnye faktory, assotsirovannyye s porazheniem kostno-sustavnoy sistemy pri bolezni Goshe I tipa. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and molecular factors associated with damage to the osteoarticular system in Gaucher disease type I. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2013, 24 p.

9. Rakovich A. E., Tatus' Ya. S., Danilenko O. A., Belokhvostik D. I. Bolezn' Goshe [Gaucher disease]. *Molodoy uchenyy* [Young scientist], 2018, no. 14 (200), pp. 147–148.
10. Uilloubi M. *Detskaya gematologiya* [Pediatric hematology]. Moscow, Medicina, 1981, 656 p.
11. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s boleznyu Goshe [Federal clinical guidelines for providing medical care to children with Gaucher disease]. *Soyuz pediatrov Rossii* [Union of Pediatricians of Russia]. Moscow, 2016, 19 p.
12. Baris H. N., Cohen J., Mistry P. K. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 2014, vol. 12, no. 01, pp. 72–81.
13. Brady R. O. Gaucher's disease: past, present and future. *Bailliere's Clinical Haematology*, 1997, vol. 10, no. 4, pp. 621–634.
14. Cox T. M. Gaucher disease: clinical profile and therapeutic developments. *Biologics*, 2010, vol. 4, pp. 299–313.
15. Dahl S. V., Poll L., Rocco M. D., Ciana G., Denes C., Mariani G., Maas M. Evidencebased recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Current medical research and opinion*, 2006, vol. 22, no. 6, pp. 1045–1064.
16. Fateen E., Abdallah Z. Y. Twenty-five years of biochemical diagnosis of Gaucher disease: the Egyptian experience. *Heliyon*, 2019, vol. 5, no. 10, pp. 1–6.
17. Grabowski G. A., Zimran A., Ida H. Gaucher disease types 1 and 3: Phenotypic characterization of large populations from the ICGG Gaucher Registry. *American journal of hematology*, 2015, vol. 90, pp. 12–18.
18. Grabowski G. A. Phenotype, diagnosis and treatment of Gaucher disease. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9645, pp. 1263–1271.
19. Jmondiak M., Futerman A. H. Gaucher disease: pathological mechanism and modern management. *British Journal of Haematology*, 2005, vol. 129, no. 2, pp. 178–188.
20. Mehta A. Epidemiology and natural history of Gaucher's disease. *European Journal of Internal Medicine*, 2006, vol. 17, pp. 2–5.
21. Nalysnyk L., Rotella P., Simeone J. C., Hamed A., Weinreb N. Gaucher disease epidemiology and natural history: a comprehensive review of the literature. *Hematology*, 2017, vol. 22, no. 2, pp. 65–73.
22. Niederau C. Gaucher disease. Bremen, UNI-MED, 2006, 84 p.
23. Regenboog M., Bohte A. E., Somers I., Delden O. M., Maas M., Hollak C. E M. Imaging characteristics of focal splenic and hepatic lesions in type 1 Gaucher disease. *Blood Cells Mol. Dis*, 2016, vol. 60, pp. 49–57.
24. Rosenbaum H. Hemorrhagic aspects of Gaucher disease. *Rambam Maimonides Medical*, 2014, vol. 5, no. 4, pp. 1–5.
25. Taddei T. H., Kacena K. A., Yang M., Yang R., Malhotra A., Boxer M., Aleck K. A., Rennert G., Pastores G. M., Mistry P. K. The underrecognized progressive nature of N370S Gaucher disease and assessment of cancer risk in 403 patients. *American Journal of Hematology*, 2009, vol. 84, no. 4, pp. 208–214.
26. Wenstrup R. J., Roca-Espiau M., Weinreb N. J., Bembi B. Skeletal aspects of Gaucher disease: a review. *The British Journal of radiology*, 2002, vol. 75, no. 1, pp. 2–12.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

26. При оформлении таблиц необходимо придерживаться следующих правил:

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

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

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

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

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

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

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

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

Примеры оформления литературы.

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

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

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

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

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

– все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окно переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),

- перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках,
- наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках,
- выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.

3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. *Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii*. Avtoreferat dissertatsii doktora 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 Astrakhanskoy 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 - **Gastroentorology** (medical sciences),
14.03.01 - **Human anatomy** (medical sciences),
14.03.06 - **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),
14.03.09 - **Clinical immunology, allergology** (medical sciences),
14.03.10 - **Clinical laboratory diagnostics** (medical sciences),
14.03.11 - **Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy** (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources - for original articles and at least 30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);

- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc .;

- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);

- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);

- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;

- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);

- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by **“References”** (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: list the names and initials of all authors if six or fewer, otherwise list the first six and add the “et al.”; do not use periods after the authors' initials; the title of the publication; the name of the journal (collection); the year of publication, volume, issue number, page (from - to).

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromytko G. A. Sovremennyye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.

if the source is in the Latin characters

Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.

Uphoff E. P., Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: provide the names and initials of all authors, the book title by the cover sheet, place of publication, publisher, year, total number of pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

if the source is in the Latin characters

Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2016, 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: provide inclusive page numbers, authors, chapter titles, book title, editor, publisher and year.

Example:

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 93-113.

Media: provide specific URL address and date information was accessed.

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. 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**

2020

ТОМ 15

№ 2

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – О.В. Рубальский
Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 28.07.2020

Уч. печ. л. – 4,7

Заказ № 4876

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