

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 16
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2021

***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 16
№ 2

ASTRAKHAN – 2021

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2021 **Том 16** **№ 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)

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)

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

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

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

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

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

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

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. ТЕПЛЫЙ – 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 (Москва)

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)

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2021

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
2021 **Volume 16** **№ 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)

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)

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 (Moscow)

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)

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2021

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

<i>И.Л. Давыдкин, А.С. Шпигель, Е.В. Мордвинова, Т.П. Кузьмина</i> Качество жизни пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями.....	6
<i>А.А. Джумагазиев, М.П. Костинов, Д.А. Безрукова,</i> <i>О.В. Усаева, Т.Д. Безруков</i> Специфика иммунного ответа на вакцинацию SARS-COV-2 при ожирении	18
<i>Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, Б.Н. Левитан,</i> <i>Б.А. Шамгунова, И.Ю. Петелина, М.Ю. Болгова, М.А. Вознюк</i> Белок klotho в клинической практике.....	26

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>И.А. Базиков, Е.И. Дискаева, Н.И. Хералова,</i> <i>В.А. Зеленский, М.В. Рубайло, Ф. И. Базиков</i> Антимикробная эффективность ниосомальных форм дефензинов при тепловом воздействии.....	37
<i>А.В. Борисов, А.С. Тарасов, А.А. Озеров, М.А. Самокруева</i> Влияние производных хиназолин-4(3H)-она на морфофункциональные свойства перитонеальных макрофагов.....	44
<i>М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, Э.И. Абдулкадырова,</i> <i>Л.А. Андреева, О.А. Башикина, М.А. Самокруева, Н.Ф. Мясоедов</i> Влияние Селанка и Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза.....	53
<i>О.С. Чемисова, А.Б. Мазрухо, Г.Д. Харабаджахан, И.К. Савельева,</i> <i>Е.М. Санамяни, М.М. Сагакяни, Д.И. Каминский, Е.П. Ульрих</i> Оценка диагностической эффективности новой питательной среды для выделения и первичной идентификации парагемолитических вибрионов.....	62

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская</i> Практическое значение неонатального скрининга врожденного гипотиреоза.....	71
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	76
----------------------------------------	----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>I.L. Davydkin, A.S. Shpigel', E.V. Mordvinova, T.P. Kuz'mina</i> Quality of life of patients with lymphoproliferative diseases.....	6
<i>A.A. Dzhumagaziev, M.P. Kostinov, D.A. Bezrukova, O.V. Usaeva, T.D. Bezrukov</i> Specificity of immune response to vaccination SARS-COV-2 in obesity.....	18
<i>L.V. Zaklyakova, E.G. Ovsyannikova, B.N. Levitan, B.A. Shamgunova, I.Yu. Petelina, M.Yu. Bolgova, M.A. Voznyuk</i> Klotho protein in clinical practice.....	26

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>I.A. Bazikov, E.I. Diskaeva, N.I. Kheralova, V.A. Zelenskiy, M.V. Rubaylo, F.I. Bazikov</i> Antimicrobial efficiency of niosomal forms of defensins under thermal exposure.....	37
<i>A.V. Borisov, A.S. Tarasov, A.A. Ozerov, M.A. Samotrueva</i> Effect of quinazolin-4(3H)-one derivative on morphofunctional properties of peritoneal macrophages.....	44
<i>M.U. Sergaliev, A.A. Tsibizova, E.I. Abdulkadyrova, L.A. Andreeva, O.A. Bashkina, M.A. Samotrueva, N.F. Myasoedov</i> The effect of selank and Pro-Gly-Proon behavioral responses white rats in the porsolt test in the conditions of experimental hyperthyroidism.....	53
<i>O.S. Chemisova, A.B. Mazrukho, G.D. Kharabadzhakhyan, I.K. Savelieva, E.M. Sanamyants, M.M. Sagakyants, D.I. Kaminskiy, E.P. Ul'rikh</i> Estimation of diagnostic efficiency of a new nutrient environment for isolation and primary identification of parahemolytic vibrios.....	62

OBSERVATION FROM PRACTICE

<i>N.R. Pimenova, E.I. Kashirskaya</i> Practical significance of neonatal screening for congenital hypothyroidism.....	71
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....	76
-------------------------------------------	-----------

УДК 616-006.44-08-07(048.8)

DOI 10.17021/2021.16.2.6.18

© И.Л. Давыдкин, А.С. Шпигель, Е.В. Мордвинова, Т.П. Кузьмина, 2021

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 333-61-35, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

Шпигель Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 333-71-44, e-mail: ashpigel@yandex.ru.

Мордвинова Елизавета Владимировна, ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-917-037-52-10, e-mail: liza.mordvinova.94@mail.ru.

Кузьмина Татьяна Павловна, ассистент, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д.89, тел.: 8-927-749-64-47, e-mail:tatyana_kuzmina_91@bk.ru.

Рассмотрено современное представление о качестве жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, изучены методы его оценки. Онкогематология является активно развивающейся областью медицины, где постоянно появляются высокотехнологичные и эффективные методы диагностики и терапии пациентов с патологией системы кроветворения. Новейшие подходы к лечению онкологических заболеваний системы крови позволяют добиваться ожидаемых результатов в виде увеличения продолжительности жизни у большей части пациентов. Поэтому изучение качества жизни онкобольных и влияющих на него факторов становится весьма актуальным. Целью обзора литературы стал анализ проблем и перспектив изучения качества жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Оценка и коррекция качества жизни таких пациентов могут способствовать улучшению коммуникации между врачом и пациентом, что, в свою очередь, приведет к снижению количества осложнений и потенциальному улучшению исходов.

Ключевые слова: лимфопролиферативные заболевания, хронический лимфолейкоз, множественная миелома, качество жизни.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES

Davydkin Igor' L., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 333-61-35, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

Shpigel' Aleksandr S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 333-71-44, e-mail: ashpigel@yandex.ru.

Mordvinova Elizaveta V., resident of the department, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-917-037-52-10, e-mail: liza.mordvinova.94@mail.ru.

Kuz'mina Tat'yana P., assistant, post-graduate student, Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-749-64-47, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru.

The current idea of the quality of life in patients with lymphoproliferative diseases is considered, methods of its evaluation are studied. Oncohematology is an actively developing field of medicine, where high-tech and effective methods of diagnosing and treating patients with the pathology of the hematopoietic system are constantly appearing. The latest approaches to the treatment of oncological diseases of the blood system make it possible to achieve the expected results in the form of an increase in life expectancy in most patients. Therefore, the study of the quality of life of cancer

patients and the factors that affect it becomes very relevant. The purpose of the literature review was to analyze the problems and prospects of studying the quality of life in patients with lymphoproliferative diseases. Assessing and correcting the quality of life of such patients may contribute to improved communication between physician and patient, which in turn will lead to reduced complications and potential improvements in outcomes.

Key words: *lymphoproliferative diseases, chronic lymphocytic leukemia, multiple myeloma, quality of life.*

Введение. Онкогематология является одной из передовых областей медицины, в которой регулярно появляются принципиально новые и эффективные методы диагностики и терапии пациентов. Современные методы лечения онкологических заболеваний системы крови позволяют достичь увеличения продолжительности жизни у большинства пациентов. Использование таргетных препаратов в лечении данной группы заболеваний показало высокую эффективность и ознаменовало новую эру в онкогематологии. В связи с улучшением качества диагностики и возможностей терапии лимфопролиферативных заболеваний (ЛПЗ) возрастают показатели пятилетней выживаемости: например, при лимфоме Ходжкина (ЛХ) до 88 % и неходжкинских лимфомах (НЛХ) – до 71 % [48]. Учитывая сложившуюся ситуацию, актуальным становится изучение вопросов качества жизни (КЖ) таких пациентов и факторов, влияющих на него.

Целью представленного обзора литературы является анализ проблем и перспектив изучения КЖ у пациентов с ЛПЗ. Выполнен поиск результатов клинических исследований по изучению КЖ у пациентов с ЛПЗ в системе PubMed и Кокрановском центральном регистре контролируемых испытаний (CENTRAL) с 1 января 2010 г. до 1 июня 2020 г. (за последние 10 лет). Работа была основана на следующих терминах: КЖ, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), ЛПЗ, химиотерапия. Полнотекстовые версии статей оценивали качественно и суммировали описательно.

Понятие качества жизни и его оценка у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями (ХЛПЗ). Термин КЖ впервые был использован в 1966 г. в статье J.R. Elkington в «Annals of Internal Medicine», где было сфокусировано внимание на гармонии в системе «пациент-врач-общество». В 1977 г. термин «качество жизни» был внесен в «Cumulated Index Medicus». Понятие КЖ в медицине отражает степень адаптации человека к болезни, возможность выполнять привычные функции, соответствующие его социально-экономическому положению [2]. Другие авторы определяют КЖ как показатель, включающий в себя индивидуальное восприятие болезни и лечения, а также их влияния на благополучие личности [43].

Самые ранние методы, используемые для количественной оценки и стандартизации КЖ, были разработаны для испытаний экспериментальных режимов химиотерапии с участием пациентов на терминальной стадии онкологического заболевания. В конце 1940-х гг. D. Karnofsky и J. Burchenal изобрели числовую шкалу и назвали ее «состоянием работоспособности» онкологических больных [32]. Шкала Карнофски охватывала 11 пунктов состояния пациента и трактовалась от 100 (нормальное здоровье) до 0 (смерть). Но еще более простая пятиуровневая шкала оценки общего состояния больного была разработана С.Г. Zubrod и соавторами [50] для Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) в 1950-х гг. и одобрена Всемирной организацией здравоохранения в справочнике 1979 г. [38]. Интересно, что их изобретатели не представляли, что эти шкалы будут использоваться в качестве способов для оценки КЖ. Изначально шкалы получили малое распространение и использовались исключительно для онкологических пациентов, получающих экспериментальные химиопрепараты. Только в 1970-е гг. данные шкалы были ретроспективно истолкованы как простые способы для оценки КЖ [44]. Рекомендации Food and Drug Administration от 1985 года предусматривали необходимость оценки КЖ у пациентов при использовании новых препаратов для лечения онкологических заболеваний [30]. Оценить КЖ возможно с помощью заполнения пациентом специальных опросников, которые позволяют получить представление об эмоциональном и психологическом статусе пациента [46]. В настоящий момент применяются порядка 700 опросников, как общих, так и специальных, для оценки КЖ пациентов. В обзоре представлены наиболее распространенные в онкогематологии опросники: Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile 136 (SIP136), Functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G), Medical Outcomes Study Short Form 36-Item (SF-36), Sickness Impact Profile (SIP 68), Quality of Well-Being Scale (QWB), European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ 30), Assessment of Quality of Life (AQOL), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF-6D) и Short Form 12-Item (SF-12) Health Surveys.

Использование комбинации общего и специального опросников позволяет более полно отразить состояние КЖ больного. На рисунке отражена хронология создания вышеуказанных опросников.

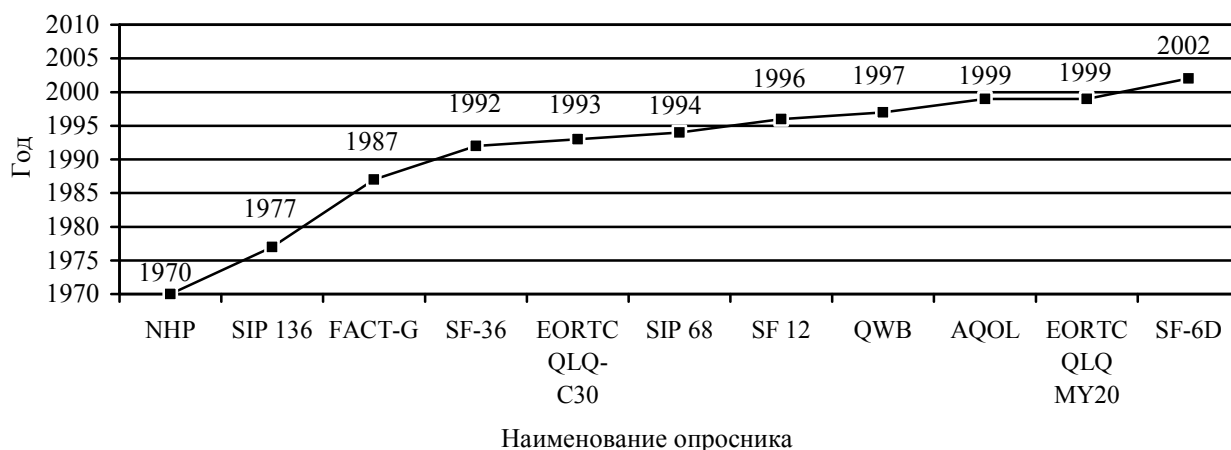


Рис. Хронология создания основных опросников для оценки качества жизни пациентов с 1950 по 2010 гг.

Примечание: NHP – Nottingham Health Profile, SIP 136 – Sickness Impact Profile 136, FACT-G – Functional assessment of cancer therapy-general, SF-36 – Medical Outcomes Study Short Form 36-Item, EORTC QLQ-C30 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Questionnaire 30, SIP 68 – Sickness Impact Profile 68, SF 12 – Short Form 12-Item Health Surveys, QWB – Quality of Well-Being Scale, AQOL – Assessment of Quality of Life, EORTC QLQ MY20 – European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Questionnaire Myelomamodule, SF-6D – Medical Outcomes Study Short Form 6D

В основе ХЛПЗ лежит трансформация зрелых лимфоцитов в злокачественные, инфильтрирующие лимфатические узлы и/или органы, что характеризует разнообразие клинического течения и его прогноз. К ХЛПЗ относят ЛХ и НХЛ, волосатоклеточный лейкоз, ХЛЛ, ММ и макроглобулинемию Вальденстрема [20].

Опухоль лимфатической и кроветворной тканей – одна из ведущих патологий в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения России. Согласно официальной статистике, распространенность подобных заболеваний на конец 2018 г. составила 146 случаев на 100 000 населения, а в период с 2008 по 2018 г. имела тенденцию к увеличению [3, 4]. В Российской Федерации каждый год впервые выявляется около 50 000 случаев онкогематологических заболеваний, среди них 15 000 – ЛПЗ [9]. Аналогичные показатели отмечаются и в США [42].

У многих пациентов начальное проявление ХЛПЗ характеризуется агрессивным течением в виде синдрома сдавления окружающих органов, инфекционных, аутоиммунных осложнений, признаков системного поражения (В-симптомы, проявления костномозговой недостаточности и др.), что требует безотлагательного назначения специфической терапии, часто имеющей серьезные побочные эффекты, также снижающие КЖ пациентов [6].

Тяжесть симптомов у больных ХЛПЗ зачастую снижает общее КЖ, в том числе способность выполнения физических и социальных функций, а также ограничивает повседневную деятельность. В результате исследования по оценке влияния аффективных и когнитивных нарушений на КЖ у пациентов с ЛПЗ было выявлено, что у больных с ХЛПЗ практически в 2 раза КЖ ниже, чем в общей популяции, большее количество негативных изменений зафиксировано в повседневной жизни [8]. Одно исследование продемонстрировало, что онкогематологические заболевания и их лечение часто способствуют исключению пожилых пациентов из социальной среды и значительно сокращают их социальные контакты, что многократно усиливается во время проведения химиотерапии [13].

В последние годы лечение пациентов с ЛПЗ резко изменилось, международные рекомендации призывают к более глубокому изучению КЖ этих больных. Лечение ХЛПЗ главным образом направлено на управление прогрессией заболевания, а также на поддержание или улучшение КЖ и снижение тяжести симптомов. На сегодняшний день фармакологические подходы являются основой вариантов лечения для пациентов с ХЛПЗ. Общей в стратегии их лечения является профилактика развития инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений, которые становятся первостепенными причинами инвалидизации и преждевременной смерти и определяют течение и прогноз основного

заболевания, а также КЖ больных.

ХЛЛ – наиболее распространенный тип лейкоза, встречающийся в европейских странах, западном мире и России, поражающий около 3 человек на 100 000 населения [4]. Кроме своего влияния на ожидаемую продолжительность жизни, ХЛЛ может оказывать глубокое воздействие на КЖ из-за связанных с болезнью симптомов, токсических эффектов терапии и эмоциональных, социально-экономических и функциональных последствий для жизни, обусловленных неизлечимой болезнью. Несмотря на этот факт, лишь немногие исследования объективно измеряли КЖ пациентов с ХЛЛ или сравнивали его с общей популяцией [18]. Для оценки КЖ у больных с ХЛЛ используются различные опросники и шкалы – шкала оценки усталости (Brief Fatigue Inventory (BFI)), функциональная шкала для оценки состояния в процессе терапии рака (Functional assessment of cancer therapy-general (FACT-G)) и лейкоза (FACT-Leu), опросник Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Questionnaire (EORTC QLQ)) и тот же опросник с модулем для ХЛЛ (EORTC QLQ-CLL16), Европейский опросник качества жизни по пяти направлениям (EQ-5D и EQ-5D-5L) [15]. При отсутствии специфичных для ХЛЛ показателей для оценки КЖ в основных исследованиях, например CLL8, оценивали КЖ с использованием опросника EORTC QLQ-C30 [37].

Поскольку новые методы лечения, используемые в терапии представленной популяции больных, как правило, увеличивают общую выживаемость пациентов [24], КЖ во время и после лечения становится более важным. Из доступных исследований известно, что КЖ пациентов во время и после лечения флударабином и циклофосфамидом не отличается от такового у пациентов, получавших монотерапию флударабином, по шкале глобального здоровья, физическому и эмоциональному состояниям и усталости. Пациенты, получавшие циклофосфамид, предъявляли жалобы на тошноту и рвоту чаще во время лечения, чем пациенты на монотерапии флударабином [27]. Добавление ритуксимаба к химиотерапии с флударабином и циклофосфамидом не повлияло на КЖ пациентов, что нашло отражение в исследовании N. Kutsch и соавторов [34]. При этом P. Ghia и соавторы показали, что у пациентов с рецидивами ХЛЛ лечение ритуксимабом в комбинации с иделалисибом обеспечивает лучшее КЖ и лучший контроль симптомов, чем ритуксимаб плюс плацебо [23]. Существующие данные о КЖ пациентов, принимающих ибрутиниб, свидетельствуют о лучшем глобальном состоянии здоровья и клинически значимом снижении утомляемости в течение первых 24 недель лечения по сравнению с терапией офатумумабом [12]. Использование новых препаратов в терапии пациентов с ХЛЛ главным образом следует оценивать и в связи с повышением финансовых затрат на лечение. Недавнее исследование по оценке финансовых последствий применения ибрутиниба и иделалисиба показало, что стоимость лечения ХЛЛ в США увеличится на 70 и 38 %, соответственно, если ибрутиниб или иделалисиб будут рекомендованы в качестве стандартного варианта второй линии терапии пациентов с ХЛЛ, и на 259 % – если ибрутиниб станет стандартом первой линии терапии [40]. Примечательно, что при оценке данных функциональной шкалы финансовых проблем на фоне лечения было отмечено гендерное различие, показатели были выше у мужчин [34]. Поскольку новые методы лечения ХЛЛ быстро развиваются, а каждый класс препаратов имеет собственный профиль токсичности, недавно разработанные анкеты могут нуждаться в регулярном обновлении для обеспечения адекватной оценки побочных эффектов лечения.

Еще в 2004 г. группа исследователей под руководством В. Holzner обратила внимание на проблемы КЖ у больных ХЛЛ и обнаружила более низкий показатель по шкале EORTC QLQ-C30 у пациентов с ХЛЛ по сравнению со здоровой популяцией, сопоставимой по полу и возрасту [28]. Компенсирующие эффекты лечения демонстрируют некоторые различия, наблюдаемые в сравнении до и после лечения. С одной стороны, пациенты, находящиеся в процессе лечения, сообщают об ухудшении физического самочувствия, в том числе в связи с развитием токсических эффектов химиотерапии (тошнота, рвота, мукозит, потеря аппетита, повышенная утомляемость), что было подтверждено в нескольких исследованиях [10, 29, 33]. С другой стороны, активная лечебная тактика приводит к более высокому социальному и/или семейному благополучию, поскольку пациенты получают моральное и психологическое удовлетворение вследствие проведения активной борьбы над своей болезнью, вместо того чтобы полагаться на выжидательную тактику [21]. В исследовании К.М. Holtzer-Goor и соавторов было показано, что пациенты с ХЛЛ достоверно отличались от общей популяции при оценке по визуально-аналоговой шкале, при использовании опросника Euro QoL Group (EQ-5D) и всех функциональных шкал EORTC QLQ-C30, а также по наличию таких симптомов, как усталость, одышка, потеря сна, аппетита [27]. Тяжесть заболевания была предиктором снижения КЖ

в исследовании S. Frey, тогда как различия по возрасту и полу в основном не демонстрировали взаимосвязи с КЖ [21]. В ряде исследований было доказано, что пациенты с прогрессирующим течением ХЛЛ, нуждающиеся в лечении, имеют значительно более низкое КЖ, чем здоровые люди, а у пациентов на ранних стадиях заболевания, без показаний к началу терапии, КЖ сопоставимо с общей популяцией [45]. Немецкой группой исследователей в 2019 г. был проведен мета-анализ по сравнению КЖ у пациентов с рецидивом ХЛЛ. Сравнивали две группы пациентов: в первую были включены пациенты с преимущественным увеличением абсолютного количества лимфоцитов, во вторую – с лимфаденопатией. Анализ КЖ показал, что пациенты с увеличением лимфатических узлов имели более низкое общее состояние здоровья и чаще предъявляли жалобы на усталость, чем пациенты, рецидивирующие только с лимфоцитозом [11].

Влияние ХЛЛ на КЖ, по-видимому, отличается от других злокачественных новообразований более выраженным воздействием на психоэмоциональное состояние пациентов, так как зачастую больным в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи не назначают лечения при постановке диагноза, что и вызывает эмоциональное расстройство [39]. В исследовании Д.Р. Терегуловой и соавторов (2019) у пациентов с ХЛЛПЗ средний балл по модулю эмоционального благополучия был снижен на 36,5% по сравнению со здоровыми людьми, что исследователи связывают с наличием аффективных расстройств (тревога и депрессия) в данной категории больных [8]. С.Л. Pashos и соавторы в результатах исследования сообщили о том, что пациенты с ХЛЛ оценивали свое состояние намного хуже, чем общая популяция по эмоциональной шкале опросника FACT-G [39]. Клиницисты должны отдавать себе отчет в том, что междисциплинарный подход, включающий в себя также консультации психотерапевтов и неврологов, необходим при решении проблемы КЖ у пациентов с ХЛЛ.

Помимо глобального воздействия на КЖ, ХЛЛ может вызывать ряд специфических симптомов, связанных с болезнью, среди которых наиболее распространенный – усталость. Данный симптом – многомерное явление, которое развивается с течением времени, снижая физическую активность, умственные способности и психологическую бдительность пациента, а его степень выраженности коррелирует со стадией заболевания [27]. Этому симптому следует уделять больше внимания во время и после лечения, а также во время фазы наблюдения. Однако, поскольку точный патофизиологический механизм, лежащий в основе возникновения усталости в значительной степени неизвестен, требуется проведение дальнейших исследований для наиболее эффективной коррекции. Лимфаденопатия – важный клинический синдром, который, в свою очередь, может оказывать влияние на КЖ, являясь триггером стресса для пациента, осознающего прогрессию заболевания [11].

Наличие диагноза ХЛЛ вызывает серьезные нарушения в образе жизни пациентов. Это имеет значительные социальные, эмоциональные, психологические и физические последствия, приводя к существенному снижению КЖ. В связи с этим необходимы разработка и проведение исследований, определяющих эффективность вмешательств для коррекции физического, психоневрологического, социального и финансового статусов у больных ХЛЛ.

Множественная миелома и качество жизни. Заболеваемость ММ составляет приблизительно 1 % среди всех злокачественных опухолей и до 10–15 % всех опухолей лимфоидной ткани. Заболевают преимущественно люди старшей возрастной группы. В России в 2017 г. заболеваемость ММ составила 2,78 на 100 000 населения [4].

Пациенты с ММ часто испытывают существенные неблагоприятные воздействия на КЖ, связанные со здоровьем, включая боль, усталость и одышку, а также нарушение физического состояния [47].

Разработка новых химиотерапевтических препаратов и стратегий лечения значительно увеличили выживаемость пациентов с ММ по сравнению с последними десятилетиями. ММ превратилась в хроническое заболевание с множественными рецидивами и необходимостью последующей терапии, которая еще больше снижает клеточно-опосредованный иммунитет и не только [36]. Типичные варианты лечения этой популяции могут включать в себя, например: новые агенты, такие как моноклональные антитела (даратумумаб), иммуномодулирующие средства (леналидомид, помалидомид) и ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб), глюкокортикостероиды, высокодозную химиотерапию с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [25]. Пятилетняя выживаемость таких больных за последние годы возросла и составила в 2012 г. 48,5 % по сравнению с 34,5 % в 2000 г. [17]. Следовательно, актуальность своевременной коррекции нежелательных явлений и их отрицательного влияния на КЖ возрастает, в том числе и в связи с тем, что продолжительность жизни пациентов имеет тенденцию к увеличению.

Для оценки КЖ у пациентов с ММ во всем мире используют анкету-опросник Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30), тот же опросник с модулем для ММ (EORTC QLQ-C30-MY20) и валидированный опросник функциональной оценки терапии рака/нейротоксичности в онкологической гинекологии (FACT-GOG-Ntx). Данные опросники апробированы во многих международных клинических исследованиях и отвечают критериям, предъявляемым для опросников КЖ, они обладают высокой чувствительностью и хорошей воспроизводимостью результатов при повторном тестировании, просты в заполнении, удобны в обработке и интерпретации данных [26, 31]. К. Weisel и соавторы считают, что токсичность, связанная с лечением, также может отрицательно сказываться на КЖ [47]. По данным клинических исследований последнего десятилетия очевидно, что иммуномодулирующие агенты обладают значительным протромботическим эффектом [19].

По результатам двух рандомизированных клинических исследований терапии, включающих в себя карфилзомиб (ASPIRE, ENDEAVOR), и двух на основе даратумумаба (POLLUX, CASTOR) было выяснено, что по сравнению со схемой леналидомид/дексаметазон среднее время ухудшения глобального состояния здоровья/КЖ было больше при терапии карфилзомибом, но аналогично для терапии даратумумабом. Однако по сравнению со схемой, содержащей бортезомиб/дексаметазон, время до ухудшения было значительно больше для терапии на основе карфилзомиба [47]. Согласно данным рандомизированного клинического исследования ENDEAVOR, у пациентов с ММ, получающих карфилзомиб и дексаметазон (Kd), обнаружено статистически, но не клинически значимое улучшение средних показателей КЖ по сравнению с пациентами, получающими лечение бортезомибом и дексаметазоном (Vd). Лечение по схеме Kd по сравнению с Vd также значительно продлило время без ухудшения КЖ, физического состояния, без появления тошноты и рвоты, а также побочных эффектов [35]. По данным М. Sampiоnі и соавторов, базовый коэффициент прироста эффективности затрат для схемы с карфилзомибом, леналидомидом и дексаметазоном (KRd) по сравнению с Rd (леналидомид и дексаметазон) составил 73 156 евро за год с поправкой на качество жизни (QALY). Пациенты на KRd понесли расходы в размере 117 534 евро в течение своей жизни по сравнению с 53 165 евро для пациентов на Rd. Полученные значения QALY составили 2,63 и 1,75 для пациентов на KRd и Rd, соответственно [14].

По данным Г.Ф. Сахаповой и соавторов, увеличение возраста коррелирует с низким показателем физической и эмоциональной активности по результатам EORTC QLQ-C30 [7].

В процессе прогрессии заболевания помимо костных повреждений развивается почечная недостаточность, сопровождающаяся тошнотой, рвотой, недомоганием; амилоидоз, проявляющийся периферической нейропатией, органомегалией; инфильтрация миеломными клетками костного мозга с развитием анемии и геморрагического синдрома; синдром гипервязкости крови (одышка, транзиторные ишемические атаки, тромбоз глубоких вен, кровоизлияния в сетчатку глаза, тромбоз центральной вены сетчатки или ее ветвей, носовые кровотечения), что значительно снижает уровень КЖ пациентов [1]. Среди клинических проявлений также следует отметить иммунодефицит у пациентов с ММ, широко варьирующий по своим клиническим проявлениям [49]. В настоящее время стратификация риска развития иммунодефицита у пациентов с ММ для оценки вероятности развития инфекционных осложнений не разработана, в связи с чем инфекционные осложнения выявляются с высокой частотой (49,5 %) у больных *de novo* в период проведения первого курса химиотерапии, что также вносит вклад в структуру смертности и инвалидизации, значительно снижая КЖ данной популяции пациентов [5].

Диагноз ММ влечет за собой кардинальное изменение образа жизни пациентов. Для многих это характеризуется мучительными социальными, психологическими и физическими последствиями, приводя к резкому снижению КЖ. По этой причине врачам важно разработать методы наиболее точной оценки КЖ данной когорты пациентов и проводить исследования по поиску способов прогнозирования и своевременной коррекции темпов его снижения.

Перспективы изучения КЖ у пациентов с ЛПЗ. В современном мире наблюдается постоянное увеличение числа выживших среди больных раком во всем мире. Это происходит во многом благодаря значительным достижениям в лечении злокачественных опухолей, растущему вниманию к междисциплинарному подходу после лечения и более здоровому образу жизни. Эти факторы и тенденции, особенно при учете старения населения, предполагают, что можно ожидать увеличения числа выживших среди больных раком с большей продолжительностью жизни. Способы поддержания и улучшения КЖ, таким образом, становятся приоритетом.

В 40 исследований было включено 3694 участника с верифицированными онкологическими заболеваниями. Данные пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная – пациенты, выполняющие физические упражнения ($n = 1927$) и группа сравнения ($n = 1764$). Результаты показали, что физические упражнения оказывают положительное влияние на КЖ. Физическая нагрузка привела к улучшению: глобального КЖ через 12 недель (standardized mean difference (SMD) 0,48; 95 % confidence interval (CI) от 0,16 до 0,81) и 6 месяцев (SMD 0,46; 95% CI от 0,09 до 0,84), самооценки при использовании шкалы Розенберга через 12 недель (mean difference MD 4,50; 95 % CI 3,40 до 5,60) и от 12 недель до 6 месяцев (MD) 2,70; 95 % CI от 0,73 до 4,67), последующее наблюдение, эмоционального благополучия через 12 недель наблюдения (SMD 0,33; 95 % CI от 0,05 до 0,61), сексуальности через 6 месяцев наблюдения (SMD 0,40; 95% CI от 0,11 до 0,68), нарушения сна при сравнении значений наблюдения по группам сравнения через 12 недель наблюдения (SMD 0,46; 95 % CI от -0,72 до -0,20), и социального функционирования через 12 недель (SMD 0,45; 95 % CI от 0,02 до 0,87) и 6 месяцев (SMD 0,49; 95 % CI от 0,11 до 0,87) [41]. По данным Н. Сramer и соавторов, проанализировавших 24 исследования с общим количеством 2 166 участвовавших человек, 23 из которых предоставили данные для мета-анализа, подтверждена рекомендация йоги в качестве вспомогательного средства для улучшения КЖ, связанного со здоровьем, уменьшения усталости и нарушений сна по сравнению с отсутствием терапии, а также для уменьшения депрессии, беспокойства и усталости по сравнению с психосоциальными/образовательными мероприятиями. Очень низкое качество данных свидетельствует о том, что йога может быть столь же эффективной, как и другие упражнения, и может быть использована в качестве альтернативы другим программам упражнений [16]. Учитывая вышесказанное, добавление дозированной физической нагрузки, в том числе и йоги, пациентам с ЛПЗ под контролем состояния деятельности органов и систем представляется перспективной стратегией, позволяющей повысить КЖ данной категории больных.

Психосоциальная терапия у пациентов с онкологическими заболеваниями оказывает положительное влияние на эмоциональную и психологическую адаптацию, а также на КЖ. В систематическом обзоре К. Galway и соавторов оценивали эффективность отдельных психосоциальных вмешательств в первые 12 месяцев после постановки диагноза. Психосоциальные вмешательства включали в себя «обученного помощника», обеспечивающего терапевтический диалог, иногда называемый разговорной терапией, с пациентом с целью улучшения КЖ и эмоционального благополучия. Обзор объединил данные исследований 1249 человек, принявших участие в клинических испытаниях для тестирования психосоциальных вмешательств. Результаты оказались неубедительными. Никакого улучшения общего КЖ обнаружено не было, как и улучшения в отношении тревоги или депрессии [22]. Однако в недавнем систематическом обзоре было показано, что психосоциальные вмешательства оказывали благотворное воздействие, измеряемое специфическими для болезни показателями КЖ (SMD 0,16; 95 % CI от 0,02 до 0,30) и показателями настроения (SMD -0,81; 95% CI от -1,44 до -0,18) [46]. Поэтому использование психосоциальных вмешательств в реальной клинической практике требует дальнейшего изучения, но, учитывая психоэмоциональный статус пациентов с ЛПЗ, данный подход применим и будет иметь значительную клиническую ценность.

Заключение. Пациенты с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями испытывают значительный стресс, связанный с лечением патологии и частыми госпитализациями, поэтому качество жизни является одним из наиболее важных факторов, определяющих прогноз заболевания и выживаемость пациентов. Достижение высокого качества жизни является основной целью ведения и лечения больных хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, однако методы его оценки требуют непрерывного совершенствования и коррекции. Выявление различий в качестве жизни среди различных популяций пациентов позволит клиницистам распознать факторы риска и механизмы снижения качества жизни и установить возможности для их устранения и преодоления. Крайне важны оценка и коррекция качества жизни у пациентов с хроническими лимфопролиферативными заболеваниями, так как они могут способствовать улучшению коммуникации между врачом и пациентом, что приведет к снижению количества осложнений и потенциальному улучшению исходов.

Список литературы

1. Бессмельцев, С. С. Множественная миелома (лекция) / С. С. Бессмельцев // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 6–39.
2. Евсина, О. В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) / О. В. Евсина // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2013. – № 1 (1). – С. 119–133.
3. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. – 250 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.
5. Новикова, А. А. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии / А. А. Новикова, Г. А. Клясова, Е. О. Грибанова, В. А. Охмат, В. В. Рыжко, В. Г. Савченко // Онкогематология. – 2018. – Т. 13, № 3. – С. 63–75.
6. Поп, В. П. Хронические лимфопролиферативные заболевания: когортное исследование выживаемости 310 пациентов (результат одноцентрового исследования и анализ литературных данных) / В. П. Поп, О. А. Рукавицын // Онкогематология. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 15–23.
7. Сахапова, Г. Ф. Качество жизни пациентов с множественной миеломой в зависимости от длительности основного заболевания / Г. Ф. Сахапова, Л. П. Герасимова, М. Ф. Кабирова, Н. Х. Янтурина // Медлайн. Ру. – 2011. – № 12. – С. 817–824. – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art69.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.09.2020.
8. Терегулова, Д. Р. Влияние аффективных и когнитивных нарушений на качество жизни у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями / Д. Р. Терегулова, Б. А. Бакиров, Л. Р. Ахмадеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 4. – С. 5–8.
9. Широкова, И. Повышая доступность лечения / И. Широкова // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. – 2015. – № 11. – С. 24–27.
10. Adena, M. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse / M. Adena, J. Houltram, S. P. Mulligan, C. Todd, G. Malanos // Pharmacoeconomics. – 2014. – Vol. 32, № 2. – С. 193–207.
11. Al-Sawaf, O. Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL) / O. Al-Sawaf, A. Bazeos, S. Robrecht, J. Bahlo, C. Gower, A. M. Fink, J. Tresckow, P. Cramer, P. Langerbeins, N. Kutsch, K. Humphrey, G. Fingerle-Rowson, S. Stilgenbauer, C. M. Wendtner, K. Fischer, B. Eichhorst, M. Hallek, V. Goede // American Journal of Hematology. – 2019. – Vol. 94, № 9. – P. 1002–1006.
12. Barrientos, J. C. Improvement in parameters of Hematologic and immunologic function and patient well-being in the phase III RESONATE (TM) study of ibrutinib vs ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma / J. C. Barrientos, S. O'Brien, J. R. Brown, N. E. Kay, N. M. Reddy, S. Coutre, C. Tam, S. Mulligan, U. Jaeger, S. Devereux, Ch. Pocock, T. Robak, S. J. Schuster, A. Schuh, D. Gill, A. Bloor, C. Dearden, C. Moreno, G. Cull, M. Hamblin, J. A. Jones, T. Kierschniak, K. Eckert, S. Suzuki, E. Hsu, D. F. James, J. C. Byrd, P. Hillmen // Clinical Lymphoma, Myeloma, Leukemia. – 2018. – Vol. 18, № 12. – P. 803–813.
13. Berat, S. Social functioning of elderly persons with malignant diseases / S. Berat, Z. Nešković-Konstantinović, G. Nedović, D. Rapačić, D. Marinković // Vojnosanitetski Pregled. – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 33–39.
14. Campioni, M. Methodology and Results of Real-World Cost-Effectiveness of Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Using Registry Data / M. Campioni, I. Agirrezabal, R. Hajek, J. Minarik, L. Pour, I. Spicka, S. Gonzalez-McQuire, P. Jandova, V. Maisnar // The European Journal of Health Economics. – 2020. – Vol. 21, № 2. – P. 219–233.
15. Cella, D. Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire / D. Cella, S. E. Jensen, K. Webster, D. Hongyan, J. S. Lai, S. Rosen, M. S. Tallman, S. Yount. // Value Health. – 2012. – Vol. 15, № 8. – P. 1051–1058.
16. Cramer, H. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer / H. Cramer, R. Lauche, P. Klose, S. Lange, J. Langhorst, G. J. Dobos // Cochrane Database System Review – 2017. – Vol. 1, № 1. – CD010802. doi: 10.1002/14651858.CD010802.pub2.
17. Dae Hyun, L. Cardiovascular Complications of Multiple Myeloma Treatment: Evaluation, Management, and Prevention / L. Dae Hyun, M. G. Fradley // Current treatment options in cardiovascular medicine. – 2018. – Vol. 20, № 3. – P. 43.
18. Else, M. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-Year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial / M. Else, K. Cocks, S. Crofts, R. Wade, S. M. Richards, D. Catovsky, G. S. Alastair // Leukemia and Lymphoma. – 2012. – Vol. 53, № 7. – P. 1289–1298.
19. Fotiou, D. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools / D. Fotiou, M. Gavriatopoulou, E. Terpos // Cancers. – 2020. – Vol. 12, № 1. – P. 191.

20. Fowler, N. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm / N. Fowler, E. Davis // *Hematology-American Society of Hematology Education Program*. – 2013. – Vol. 1. – P. 553–560.
21. Frey, S. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature / S. Frey, C. R. Blankart, T. Stargardt // *PharmacoEconomics*. – 2016. – Vol. 34, № 5. – P. 479–498.
22. Galway, K. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients / K. Galway, A. Black, M. Cantwell, C. R. Cardwell, M. Mills, M. Donnelly // *Editorial group: Cochrane Gynaecological Cancer Group*. – 2012. – Vol. 11, № 11 – P. 1–70.
23. Ghia, P. Health-related quality of life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase 3 results / P. Ghia, S. M. O'Brien, P. Hillmen, R. R. Furman, S. E. Coutre, J. P. Sharman // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32, № 15 (suppl.). – 7099.
24. Hallek, M. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial / M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson, A. M. Fink, R. Busch, J. Mayer, M. Hensel, G. Hopfinger, G. Hess, U. von Grunhagen, M. Bergmann, J. Catalano, P. L. Zinzani, F. Caligaris-Cappio, J. F. Seymour, A. Berrebi, U. Jager, B. Cazin, M. Trneny, A. Westermann, C. M. Wendtner, B. F. Eichhorst, P. Staib, A. Buhler, D. Winkler, T. Zenz, S. Bottcher, M. Ritgen, M. Mendila, M. Kneba, H. Dohner, S. Stilgenbauer // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376, № 9747. – P. 1164–1174.
25. Hideto, T. Immunotherapy for Multiple Myeloma / T. Hideto, M. Ishibashi, M. Sunakawa, K. Inokuchi // *Cancers (Basel)*. – 2019. – Vol. 11, № 12. – 2009. doi: 10.3390/cancers11122009.
26. Hjermstad, M. J. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire / M. J. Hjermstad, S. D. Fossa, K. Bjordal, S. Kaasa // *Journal of Clinical Oncology*. – 1995. – Vol. 13, № 5. – P. 1249–1254.
27. Holtzer-Goor, K. M. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study/ K. M. Holtzer-Goor, M. R. Schaafsma, P. Joosten, E. F. Posthuma, S. Wittebol, P. C. Huijgens, E. J. Mattijssen, G. Vreugdenhil, H. Visser, W. G. Peters, Z. Erjavec, P. W. Wijermans, S. M. Daenen, K. G. van der Hem, M. H. van Oers, C. A. Uyl-de Groot // *QualityofLife Research*. – 2015. – Vol. 24, № 12. – P. 2895–2906.
28. Holzner, B. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of a longitudinal investigation over 1 year / B. Holzner, G. Kemmler, M. Kopp, D. Nguyen-Van-Tam, B. Sperner-Unterweger, R. Greil // *European Journal of Hematology*. – 2004. – Vol. 72. – P. 381–389.
29. Hornberger, J. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia / J. Hornberger, C. Reyes, A. Shewade, S. Lerner, M. Friedmann, L. Han, H. Gutierrez, S. Satram-Hoang, M. J. Keating // *Leukemia and Lymphoma*. – 2012. – Vol. 53, № 2. – P. 225–234.
30. Johnson, J. R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs / J. R. Johnson, R. Temple // *Cancer Treat Reports*. – 1985. – Vol. 69. – P. 1155–1157.
31. Kaasa, S. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when 823 analysed with patients treated with palliative radiotherapy / S. Kaasa, K. Bjordal, N. Aaronson, N. Moum, E. Wist, S. Hagen, A. Kvikstad // *The European Journal of Cancer*. – 1995. – Vol. 31A, № 13-14. – P. 2260–2263.
32. Karnofsky, D. A. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Evaluation of chemotherapeutic agents in Cancer / In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* / D. A. Karnofsky, J. H. Burchenal. C. M. MacLeod. – New York : Columbia University Press, 1949. – P. 191–205.
33. Kong Nakorn, T. Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: a cost-effectiveness analysis / T. Kong Nakorn, J. A. Sterchele, C. G. Salvador, D. Getsios, M. Mwamburi // *Clinico Economics and Outcomes Research*. – 2014. – Vol. 6. – P. 141–149.
34. Kutsch, N. FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia/ N. Kutsch, R. Busch, J. Bahlo, J. Mayer, M. Hensel, G. Hopfinger, G. Hess, U. von Grünhagen, C. M. Wendtner, M. Fink, K. Fischer, M. Hallek, B. Eichhorst // *Leukemia and Lymphoma*. – 2017. – Vol. 58, № 2. – P. 399–407.
35. Ludwig, H. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma / H. Ludwig, P. Moreau, M. A. Dimopoulos, M. V. Mateos, M. Kaiser, R. Hajek, S. Feng, K. Cocks, J. Buchanan, K. Weisel // *Blood Cancer Journal*. – 2019. – Vol. 9. – P. 23.
36. Mohammad, F. Z. Original article Infections in patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: a single-center, 10-year experience in Pakistan / F. Z. Mohammad, N. Ali, M. Nasir, M. Haider Baig, M. Iftikhar, S. Mahmood, A. Malik, S. Atif, M. Beg // *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. – 2019. – Vol. 41, № 4. – P. 292–297.
37. Muller, D. Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia/ D. Müller, K. Fischer, P. Kaiser, B. Eichhorst, R. Walshe, M. Reiser, L. Kellermann, L. Borsi, D. Civello, A. Mensch, J. Bahlo, M. Hallek, S. Stock, G. Fingerle-Rowson // *Leukemia and Lymphoma*. – 2016. – Vol. 57, № 5. – P. 1130–1139.
38. Palmer, M. K. WHO handbook for reporting results of cancer treatment / M. K. Palmer // *British Journal of Cancer*. – 1982. – Vol. 45, № 3. – P. 484–485.

39. Pashos, C. L. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia / C. L. Pashos, C. R. Flowers, N. E. Kay, M. Weiss, N. Lamanna, C. Farber, S. Lerner, J. Sharman, D. Grinblatt, I. W. Flinn, M. Kozloff, A. S. Swern, T. K. Street, K. A. Sullivan, G. Harding, Z. M. Khan // *Support Care Cancer*. – 2013. – Vol. 21, № 10. – P. 2853–2860.
40. Shanafelt, T. D. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels / T. D. Shanafelt, B. J. Borah, H. D. Finnes, K. G. Chaffee, W. Ding, J. F. Leis, A. A. Chanan-Khan, S. A. Parikh, S. L. Slager, N. E. Kay, T. G. Call // *Journal of Oncology Practice*. – 2015. – Vol. 11. – P. 252–258.
41. Shiraz, I. M. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors / I. M. Shiraz, R. W. Scherer, P. M. Geigle, D. R. Berlanstein, O. Topaloglu, C. C. Gotay, C. Snyder // *Cochrane Database System Review*. – 2012. – Vol. 8. – CD007566. doi: 10.1002/14651858.CD007566.pub2.
42. Siegel, R. Cancer Statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou, A. Jemal // *A Cancer Journal for Clinicians*. – 2014. – Vol. 64, № 1. – P. 9–29.
43. Sztankay, M. Gender differences in quality of life in patients with haematological malignancies / M. Sztankay, J. Giesinger, B. Holzner // *Magazine of European Medical Oncology*. – 2011. – Vol. 4. – P. 224–226.
44. Timmermann, C. “Just give me the best quality of life questionnaire”: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials / C. Timmermann // *Chronic Illness*. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 179–190.
45. Van den Broek, E. C. Impact of active surveillance, chlorambucil, and other therapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands / E. C. van den Broek, S. Oerlemans, M. R. Nijziel, E. F. M. Posthuma, J. W. W. Coebergh, L. V. van de Poll-Franse // *Annals of Hematology*. – 2015. – Vol. 94. – P. 45–56.
46. Van Nispen, R. M. Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults / R. M. van Nispen, G. Virgili, M. Hoeben, M. Langelaan, J. Klevering, J. E. Keunen, G. H. van Rens // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2020. – Vol. 1, № 1. – CD006543.
47. Weisel, K. Health-related quality of life of carfilzomib – and daratumumab – based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data / K. Weisel, H. Ludwig, A. Rieth, A. Lebioda, H. Goldschmidt // *Quality of Life Research*. – 2020. – Vol. 29, № 1. – P. 69–79.
48. Williams, A. M. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research / A. M. Williams, C. S. Zent, M. C. Janelsins // *British Journal of Hematology*. – 2016. – Vol. 174, № 6. – P. 835–846.
49. Yavorkovsky, L. A Tale of Two Immunodeficiencies: A Case of Multiple Myeloma Associated with Profound Immune Defect Mimicking Common Variable Immunodeficiency Syndrome / L. Yavorkovsky, A. Hope // *The Permanente Journal*. – 2020. – Vol. 24. – P. 19–104.
50. Zubrod, C. G. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylenethiophosphoramide / C. G. Zubrod, M. Schneiderman, E. Frei III, G. L. Gold, B. Shnider, R. Oviedo, J. Gorman, R. Jones, U. Jonsson, J. Colsky, T. Chalmers, B. Ferguson, M. Dederick, J. Holland, O. Selwakt, W. Regelson, L. Lasagna, A. H. Owens // *Journal of Chronic Diseases*. – 1960. – Vol. 11, № 1. – P. 7–33.

References

1. Bessmel'tsev S. S. Mnozhestvennaya mieloma (lektsiya) [Multiple myeloma (lecture)]. *Vestnik gematologii*. [Bulletin of hematology], 2014, vol. 10, no. 3, pp. 6–39.
2. Evsina O. V. Kachestvo zhizni v meditsine – vazhnyy pokazatel' sostoyaniya zdorov'ya patsienta (obzor literatury) [Quality of life in medicine is an important indicator of a patient's health status (literature review)]. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptatsiya, razvitie* [Personality in a changing world: health, adaptation, development], 2013, vol. 1, no. 1, pp. 119–133.
3. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality)]. Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow, MNIOI im. P. A. Gertsena filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii [National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2019, 250 p.
4. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)]. Ed. A. D. Kaprin, V. V. Starinskiy, G. V. Petrova. Moscow, MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii [National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2018, 250 p.
5. Novikova A. A., Klyasova G. A., Gribova E. O., Ohmat V. A., Ryzhko V. V., Savchenko V. G. Infektsionnye oslozhneniya u bol'nykh mnozhestvennoy mielomoy v period pervogo kursa khimioterapii [Infectious complications in patients with multiple myeloma during the first course of chemotherapy]. *Onkogematologiya* [Oncogematology], 2018, vol. 13, no. 3, pp. 63–75.
6. Pop V. P., Rukavitsyn O. A. Khronicheskie limfoproliferativnye zabolovaniya: kogortnoe issledovanie vyzhivaemo-sti 310 patsientov (rezul'tat odnotsentrovogo issledovaniya i analiz literaturnykh dannykh) [Chronic Lymphoproliferative Disorders: A Cohort Study of 310 Patient Survival (Single Center Study and Literature Analysis)]. *Onkogematologiya* [Oncogematology], 2014, vol. 9, no. 4, pp. 15–23.

7. Sakhapova G. F., Gerasimova L. P., Kabirova M. F., Yanturina N. Kh. Kachestvo zhizni patsientov s mnozhestvennoy mielomoy v zavisimosti ot dlitel'no-sti osnovnogo zabolevaniya [Quality of life of patients with multiple myeloma depending on the duration of the underlying disease]. *Medline.ru*, 2011, no. 12, pp. 817–824. Available at : <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art69.html> (accessed 01 September 2020).
8. Teregulova D. R., Bakirov B. A., Akhmadeeva L. R. Vliyanie affektivnykh i kognitivnykh narusheniy nakhachestvo zhizni u patsientov s limfoproliferativnymi zabolevaniyami [An impact of affective and cognitive impairment on the quality of life in patients with lymphoproliferative diseases]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* [Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2019, vol. 119, no. 4, pp. 5–8.
9. Shirokova I. Povyshaya dostupnost' lecheniya [Increasing the availability of treatment]. *Remedium. Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhniki* [Remedium. Journal about the Russian market of drugs and medical equipment], 2015, no. 11, pp. 24–27.
10. Adena M., Houltram J., Mulligan S. P., Todd C., Malanos G. Modelling the cost effectiveness of rituximab in chronic lymphocytic leukaemia in first-line therapy and following relapse. *PharmacoEconomics*, 2014, vol. 32, no. 2, pp. 193–207. doi: 10.1007/s40273-013-0125-7.
11. Al-Sawaf O., Bazeos A., Robrecht S., Bahlo J., Gower C., Fink A. M., Tresckow J., Cramer P., Langerbeins P., Kutsch N., Humphrey K., Fingerle-Rowson G., Stilgenbauer S., Wendtner C. M., Fischer K., Eichhorst B., Hallek M., Goede V. Mode of progression after first line treatment correlates with outcome of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *American Journal of Hematology*, 2019, vol. 94, no. 9, pp. 1002–1006. doi: 10.1002/ajh.25561.
12. Barrientos J. C., O'Brien S., Brown J. R., Kay N. E., Reddy N. M., Coutre S., Tam C., Mulligan S., Jaeger U., Devereux S., Pocock Ch., Robak T., Schuster S. J., Schuh A., Gill D., Bloor A., Dearden C., Moreno C., Cull G., Hamblin M., Jones J. A., Kierschniak T., Eckert K., Suzuki S., Hsu E., James D. F., Byrd J. C., Hillmen P. Improvement in parameters of Hematologic and immunologic function and patient well-being in the phase III RESONATE (TM) study of ibrutinib vs ofatumumab in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma, Leukemia*, 2018, vol. 18, no. 12, pp. 803–813. doi: 10.1016/j.clml.2018.08.007.
13. Berat S., Nešković-Konstantinović Z., Nedović G., Rapaić D., Marinković D. Social functioning of elderly persons with malignant diseases. *Vojnosanitetski Pregled*, 2015, vol. 72, no. 1, pp. 33–39. doi: 10.2298/vsp1501033b.
14. Campioni M., Agirrezabal I., Hajek R., Minarik J., Pour L., Spicka I., Gonzalez-McQuire S., Jandova P., Maisnar V. Methodology and Results of Real-World Cost-Effectiveness of Carfilzomib in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed Multiple Myeloma Using Registry Data. *The European Journal of Health Economics*, 2020, vol. 21, no. 2, pp. 219–233. doi: 10.1007/s10198-019-01122-6.
15. Cella D., Jensen S. E., Webster K., Hongyan D., Lai J. S., Rosen S., Tallman M. S., Yount S. Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire. *Value Health*, 2012, vol. 15, no. 8, pp. 1051–1058. doi: 10.1016/j.jval.2012.08.2210.
16. Cramer H., Lauche R., Klose P., Lange S., Langhorst J., Dobos G. J. Yoga for improving health-related quality of life, mental health and cancer-related symptoms in women diagnosed with breast cancer. *Cochrane Database System Review*, 2017, vol. 1, no. 1. doi: 10.1002/14651858.CD010802.pub2.
17. Dae Hyun L., Fradley M. G. Cardiovascular Complications of Multiple Myeloma Treatment: Evaluation, Management, and Prevention. *Current treatment options in cardiovascular medicine*, 2018, vol. 20, no. 3, pp. 43. doi: 10.1007/s11936-018-0618-y.
18. Else M., Cocks K., Crofts S., Wade R., Richards S. M., Catovsky D., Alastair G. S. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-Year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leukemia and Lymphoma*, 2012, vol. 53, no. 7, pp. 1289–1298. doi: 10.3109/10428194.2011.649479.
19. Fotiou D., Gavriatopoulou M., Terpos E. Multiple Myeloma and Thrombosis: Prophylaxis and Risk Prediction Tools. *Cancers*, 2020, vol. 12, no. 1, p. 191. doi: 10.3390/cancers12010191.
20. Fowler N., Davis E. Targeting B-cell receptor signaling: changing the paradigm. *Hematology-American Society of Hematology Education Program*, 2013, vol. 1, pp. 553–560. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.553.
21. Frey S., Blankart C. R., Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *PharmacoEconomics*, 2016, vol. 34, no. 5, pp. 479–498.
22. Galway K., Black A., Cantwell M., Cardwell C. R., Mills M., Donnelly M. Psychosocial interventions to improve quality of life and emotional wellbeing for recently diagnosed cancer patients. Editorial group: *Cochrane Gynaecological Cancer Group*, 2012, vol. 11, no. 11, pp. 1–70. doi: 10.1002/14651858.CD007064.pub2.
23. Ghia P., O'Brien S. M., Hillmen P., Furman R. R., Coutre S. E., Sharman J. P. Health-related quality of life (HRQL) impact of idelalisib (IDELA) in patients (pts) with relapsed chronic lymphocytic leukemia (CLL): Phase 3 results. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, vol. 32, no. 15, pp. 7099–7099.
24. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A.M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grunhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jager U., Cazin B., Trneny M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Buhler A., Winkler D., Zenz T., Bottcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Dohner H., Stilgenbauer S. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9747, pp. 1164–1174. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5.

25. Hideto T., Ishibashi M., Sunakawa M., Inokuchi K. Immunotherapy for Multiple Myeloma. *Cancers (Basel)*, 2019, vol. 11, no. 12, 2009. doi: 10.3390/cancers11122009.
26. Hjermstad M. J., Fossa S. D., Bjordal K., Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *Journal of Clinical Oncology*, 1995, vol. 13, no. 5. pp. 1249–1254. doi: 10.1200/JCO.1995.13.5.1249.
27. Holtzer-Goor K. M., Schaafsma M. R., Joosten P., Posthuma E. F., Wittebol S., Huijgens P. C., Mattijssen E. J., Vreugdenhil G., Visser G., Peters W. G., Erjavec Z., Wijermans P. W., Daenen S. M., van der Hem K. G., van Oers M. H., Uyl-de Groot C. A. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukaemia in the Netherlands: results of a longitudinal multicentre study. *QualityofLife Research*, 2015, vol. 24, no. 12. pp. 2895–2906. doi: 10.1007/s11136-015-1039-y.
28. Holzner B., Kemmler G., Kopp M., Nguyen-Van-Tam D., Sperner-Unterweger B., Greil R. Quality of life of patients with chronic lymphocytic leukemia: Results of a longitudinal investigation over 1 year. *European Journal of Hematology*, 2004, vol. 72, no. 6. pp. 381–389. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00233.x.
29. Hornberger J., Reyes C., Shewade A., Lerner S., Friedmann M., Han L., Gutierrez H., Satram-Hoang S., Keating M. J. Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 2012, vol. 53, no. 2, pp. 225–234.
30. Johnson J. R., Temple R. Food and Drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Reports*, 1985, vol. 69, no. 10, pp. 1155–1157.
31. Kaasa S., Bjordal K., Aaronson N., Moum N., Wist E., Hagen S., Kvikstad A. The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30): validity and reliability when 823 analysed with patients treated with palliative radiotherapy. *The European Journal of Cancer*, 1995, vol. 31A, no. 13-14. pp. 2260–2263. doi: 10.1016/0959-8049(95)00296-0.
32. Karnofsky D. A., Burchenal J. H., MacLeod C. M. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York, Columbia University Press, 1949, pp. 191–205.
33. Kong Nakorn T., Sterchele J. A., Salvador C. G., Getsios D., Mwamburi M. Economic implications of using bendamustine, alemtuzumab, or chlorambucil as a first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in the US: a cost-effectiveness analysis. *Clinico Economics and Outcomes Research*, 2014, vol. 6. pp. 141–149. doi: 10.2147/CEOR.S55095.
34. Kutsch N., Busch R., Bahlo J., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Wendtner C. M., Fink M., Fischer K., Hallek M., Eichhorst B. FCR front-line therapy and quality of life in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 2017, vol. 58, no. 2. pp. 399–407. doi: 10.1080/10428194.2016.1190966.
35. Ludwig H., Moreau P., Dimopoulos M. A., Mateos M. V., Kaiser M., Hajek R., Feng S., Cocks K., Buchanan J., Weisel K. Health-related quality of life in the ENDEAVOR study: carfilzomib dexamethasone vs bortezomib dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood Cancer Journal*, 2019, vol. 9, no. 3, pp. 23. doi: 10.1038/s41408-019-0181-0.
36. Mohammad F. Z., Ali N., Nasir M., Haider Baig M., Iftikhar M., Mahmood S., Malik A., Atif S., Beg M. Original article Infections in patients with multiple myeloma treated with conventional chemotherapy: a single-center, 10-year experience in Pakistan. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*, 2019, vol. 41, no. 4, pp. 292–297. doi: 10.1016/j.htct.2019.02.005.
37. Muller D., Fischer K., Kaiser P., Eichhorst B., Walshe R., Reiser M., Kellermann L., Borsi L., Civello D., Mensch A., Bahlo J., Hallek M., Stock S., Fingerle-Rowson G. Cost-effectiveness of rituximab in addition to fludarabine and cyclophosphamide (R-FC) for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma*, 2016, vol. 57, no. 5, pp. 1130–1139. doi: 10.3109/10428194.2015.1070151.
38. Palmer M. K. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. *British Journal of Cancer*, 1982, vol. 45, no. 3, pp. 484–485.
39. Pashos, C. L., Flowers C. R., Kay N. E., Weiss M., Lamanna N., Farber C., Lerner S., Sharman J., Grinblatt D., Flinn I. W., Kozloff M., Swern A. S., Street T. K., Sullivan K. A., Harding G., Khan Z. M. Association of health-related quality of life with gender in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Support Care Cancer*, 2013, vol. 21, no. 10, pp. 2853–2860. doi: 10.1007/s00520-013-1854-z.
40. Shanafelt, T. D., Borah B. J., Finnes H. D., Chaffee K. G., Ding W., Leis J. F., Chanan-Khan A. A., Parikh S. A., Slager S. L., Kay N. E., Call T. G. Impact of ibrutinib and idelalisib on the pharmaceutical cost of treating chronic lymphocytic leukemia at the individual and societal levels. *Journal of Oncology Practice*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 252–258. doi: 10.1200/JOP.2014.002469.
41. Shiraz I. M., Scherer R. W., Geigle P. M., Berlanstein D. R., Topaloglu O., Gotay C. C., Snyder C. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database System Review*, 2012, vol. 8, CD007566. doi: 10.1002/14651858.
42. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. *Cancer Statistics, 2014*. *A Cancer Journal for Clinicians*, 2014, vol. 64, no. 1, pp. 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.

43. Sztankay M., Sztankay M., Giesinger J., Holzner B. Gender differences in quality of life in patients with haematological malignancies. *Magazine of European Medical Oncology*, 2011, vol. 4, pp. 224–226. doi.org/10.1007/s12254-011-0299-7.
44. Timmermann C. “Just give me the best quality of life questionnaire”: the Karnofsky scale and the history of quality of life measurements in cancer trials. *Chronic Illness*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 179–190. doi: 10.1177/1742395312466903.
45. Van den Broek E. C., Oerlemans S., Nijziel M. R., Posthuma E. F. M., Coebergh J. W. W., van de Poll-Franse L. V. Impact of active surveillance, chlorambucil, and othertherapy on health-related quality of life in patients with CLL/SLL in the Netherlands. *Annals of Hematology*, 2015, vol. 94, no. 1, pp. 45–56. doi: 10.1007/s00277-014-2161-6.
46. Van Nispen R. M., Virgili G., Hoeben M., Langelaan M., Klevering J., Keunen J. E., van Rens G. H. Low vision rehabilitation for better quality of life in visually impaired adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020, vol. 1, no. 1, doi: 10.1002/14651858.CD006543.pub2.
47. Weisel K., Ludwig H., Rieth A., Lebioda A., Goldschmidt H. Health-related quality of life of carfilzomib – and daratumumab – based therapies in patients with relapsed/refractory multiple myeloma, based on German benefit assessment data. *Quality of Life Research*, 2020, vol. 29, no. 1, pp. 69–79. doi: 10.1007/s11136-019-02307-5.
48. Williams A. M., Zent C. S., Janelins M. C. What is known and unknown about chemotherapy-related cognitive impairment in patients with haematological malignancies and areas of needed research. *British Journal of Hematology*, 2016, vol. 174, no. 6, pp. 835–846. doi: 10.1111/bjh.14211.
49. Yavorkovsky L., Hope A. A Tale of Two Immunodeficiencies: A Case of Multiple Myeloma Associated with Profound Immune Defect Mimicking Common Variable Immunodeficiency Syndrome. *The Permanente journal*, 2020, vol. 24, pp. 19–104. doi: 10.7812/TPP/19.104.
50. Zubrod C. G., Schneiderman M., Frei E., Gold G. L., Shnider B., Oviedo R., Gorman J., Jones R., Jonsson U., Colsky J., Chalmers T., Ferguson B., Dederick M., Holland J., Selwakt O., Regelson W., Lasagna L., Owens A. H. Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylenethiophosphoramidate. *Journal of Chronic Diseases*, 1960, vol. 11, no. 1, pp. 7–33. doi: 10.1016/0021-9681(60)90137-5.

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

УДК616-056.52-053.2:616.988:615.371

DOI 10.17021/2021.16.2.18.26

© А.А. Джумагазиев, М.П. Костинов, Д.А. Безрукова,
О.В. Усаева, Т.Д. Безруков, 2021

СПЕЦИФИКА ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ SARS-COV-2 ПРИ ОЖИРЕНИИ

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-961-652-59-50, e-mail: anver_d@mail.ru.

Костинов Михаил Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией иммунопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, пер. Малый Казенный, д. 5а; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2, тел.: (495) 917-52-64, e-mail: monolit.96@mail.ru.

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. : +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Усаева Оксана Васильевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел.: (8512) 48-16-39, e-mail: docus-2015@mail.ru.

Безруков Тимур Дамирович, студент, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, тел.: (8512) 48-16-39, e-mail: pockeymon@mail.ru.

Освещена проблема иммунного ответа у взрослых и детей с ожирением на вакцинацию при инфекциях, в частности при COVID-19. Раскрыты изменения различных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, связанные с хроническим воспалением, которым сопровождается ожирение. Показано, что хроническое воспаление при ожирении может изменять ответ организма на вакцинацию. Люди с ожирением, составляя группу более высокого риска развития COVID-19, могут давать измененный иммунный ответ на вакцинацию SARS-COV-2, который выражается более тяжелым течением заболевания. Необходимы дальнейшие исследования по изучению поствакцинального иммунитета на SARS-COV-2 при ожирении с учетом влияния на вакцинацию микробиоты конкретного человека и возможных коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, вакцинация, SARS-COV-2, хроническое воспаление, дети, взрослые.

SPECIFICITY OF IMMUNE RESPONSE TO VACCINATION SARS-COV-2 IN OBESITY

Dzhumagaziev Anvar A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-652-59-50, e-mail: anver_d@mail.ru.

Kostinov Michael P., Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5a Malyi Kazennyi lane, Moscow, 105064, Russia; Professor of Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8-2 Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia, tel.: (495) 917-52-64, e-mail: monolit.96@mail.ru.

Bezrukova Dina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Usaeva Oksana V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-39, e-mail: docus-2015@mail.ru.

Bezrukov Timur D., student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-39, e-mail: pockeymon@mail.ru.

The problem of the immune response in adults and obese children to vaccination in infections, in particular in COVID-19, is highlighted. Changes in various parts of cellular and humoral immunity associated with chronic inflammation, which is accompanied by obesity, are disclosed. It has been shown that chronic inflammation in obesity can change the body's response to vaccination. Obese individuals, constituting a higher risk group for COVID-19, may give an altered immune response to SARS-COV-2 vaccination, which is expressed by a more severe course of the disease. Further research is needed to investigate post-vaccine immunity to SARS-COV-2 in obesity, taking into account the effect on vaccination of a particular person's microbiota and possible comorbid diseases.

Key words: obesity, SARS-COV-2 vaccination, chronic inflammation, children, adults.

На фоне пандемии COVID-19 весь мир обсуждает проблемы вакцинации, оперируя терминологией, которая ранее была известна в основном во врачебном мире: популяционный иммунитет, защитный титр антител, иммунная прослойка, иммунный ответ, цитокиновый шторм и т.д. Вместе с тем, учитывая нарастающий, буквально лавинообразный рост людей с избыточной массой тела и ожирением в мире, который уже называют пандемией ожирения (по данным ВОЗ, в период с 1975 по 2016 г. распространенность ожирения во всем мире выросла почти втрое), возникает вопрос: как эти люди будут реагировать на вакцинацию SARS-COV-2. По последним данным приблизительно 1,9 млрд человек имеют избыточную массу тела (индекс массы тела (ИМТ) от 25 до 30) и более 650 млн страдают ожирением (ИМТ > 30), что соответствует почти 45 % взрослого населения Земли. Если текущие тенденции сохранятся, то по прогнозам к 2050 г. почти 50 % мирового населения будет

страдать ожирением [38]. Известно, что люди с ожирением составляют группу более высокого риска развития COVID-19 с предрасположенностью к более тяжелому течению заболевания [21, 27].

Из-за недостаточной физической активности вследствие частичного или полного локдауна, принятого во многих странах, ожидается увеличение числа людей с ожирением и усугубляется течение заболевания (при его наличии). Актуальной становится проблема адекватности иммунного ответа на вакцинацию SARS-COV-2 у людей с ожирением.

В статье, опубликованной в журнале Nature, со звучным названием «Как ожирение может создать проблемы для SARS-COV-2 вакцины» отмечается, что у страдающих ожирением людей, которые более уязвимы к COVID-19, разрабатываемые против новой коронавирусной инфекции вакцины могут быть не столь эффективны [22]. Одной из причин низкой эффективности могут быть изменения иммунной системы при ожирении, связанные с хроническим воспалением, при котором происходит патологическое ремоделирование жировой ткани (ЖТ), вследствие чего возрастает продукция провоспалительных цитокинов [4, 13]. И все-таки эффект от вакцинации, несмотря на возможную реактогенность вакцины, превышает риск заражения коронавирусной инфекцией.

Первоначально считалось, что ЖТ используется исключительно для хранения липидов. Далее выяснилось, что ЖТ является основной иммунологической тканью, которая способствует системному воспалению [11]. Воспаление ЖТ характеризуется активацией иммунных клеток, секретирующих провоспалительные медиаторы, такие как цитокины и хемокины (семейство структурно-гомологичных цитокинов, которые стимулируют передвижение лейкоцитов и регулируют их миграцию из крови в ткани), а также адипокины, которые привлекают иммунные клетки к ЖТ с ожирением. Клетки ЖТ продуцируют тумор-некротический фактор, интерлейкин-6, лептин, резистин, вызывающая хроническое воспаление, которое может усугубить метаболические и иммунные осложнения [39]. Показано, что хроническое воспалительное состояние мешает иммунному ответу, индуцированному вакциной, через несколько механизмов: измененное производство цитокинов и Т-клеток, снижение активности естественных киллеров, низкий ответ на антигены [20, 28]. Таким образом, иммунный ответ на вакцинацию создается сложным взаимодействием различных звеньев клеточного и гуморального иммунитета. Накопление в ЖТТ-клеток и В-клеток повышает содержание провоспалительных медиаторов и иммуноглобулина G [5].

Существуют значительные различия между индивидами в иммунном ответе на вакцинацию, как в количественном, так и в качественном отношении [8, 30]. Например, ответы антител на вакцинацию против желтой лихорадки варьируют у людей в 10 раз [31], на трехвалентную инактивированную гриппозную вакцину [26] и вакцинацию против гепатита В – до 100 раз [19]. Другие примеры различий в качестве вакцинных реакций включают в себя более низкую avidность антител на первом году жизни [25], а также выработку более низких и менее стойких антител к Т-зависимым белковым антигенам у новорожденных [34]. Эти различия в реакциях на вакцины имеют последствия как для защитной эффективности, так и для продолжительности защиты.

Вызывает озабоченность тот факт, что значительная доля инфекций, предотвратимых с помощью вакцин, происходит у вакцинированных лиц [29]. К сожалению, немалое число вакцинированных детей не защищены из-за недостаточной эффективности вакцин, в том числе 77 млн от туберкулеза после вакцинации БЦЖ, 19 млн от кори, 18 млн от полиомиелита после вакцинации инактивированной полиовакциной, 10 млн от коклюша и пневмококка [14].

Наличие как избыточной, так и низкой массы тела, наряду с множеством других факторов, включая питание, возраст, сезонность, окружающую среду, может влиять на развитие иммунного ответа, в том числе и поствакцинального [3, 6, 12, 14, 15, 35, 36, 42, 43]. У людей с ожирением чаще, чем у людей с нормальным весом развиваются инфекции различных типов, включая послеоперационные и другие внутрибольничные инфекции, а также развиваются серьезные осложнения распространенных инфекций [9]. Литературные источники, опубликованные за период с 1973 по 2015 г. и повествующие о вакцине против гепатита В при ожирении, показали, что риск невосприимчивости этой вакцины среди людей с ожирением повышается с увеличением ИМТ. Кроме того, ожирение может привести к повышенному риску мутаций, вызванных вакциной против гепатита В. Механизмы, ответственные за снижение иммунных реакций при ожирении, включают системное и внутреннее воспаление В-клеток, нарушение Т-клеточных реакций, деления и пролиферации лимфоцитов [23]. Метаанализ, включающий в себя результаты обследования 21053 взрослых в 37 статьях, показал, что значительно сниженный ответ на вакцину против гепатита В отмечается при ИМТ ≥ 25 [41].

Исследования влияния питания на иммунный ответ начали проводиться со второй половины

XX века, когда проблема голода в мире была более актуальной, чем ожирение. Ожидается более низкий иммунный ответ выявляли при вакцинации детей против кори, гепатита В, менингококка, брюшного тифа, туберкулеза [7, 24, 29, 33, 36, 37, 44]. В последнее десятилетие этой проблеме уделялось внимание по вакцинации полиомиелита и коклюша [12, 16, 32].

В статье P. Zimmermann и N. Curtis [45] по обзору факторов, влияющих на вакцинальный иммунный ответ, отмечается, что увеличение ИМТ у взрослых обратно коррелирует с ответами антител на вакцинацию против гепатита В. При оценке эффективности рекомбинантной вакцинации против гепатита В (rHBV) в когорте ВИЧ-неинфицированных женщин выявлено, что у обследуемых с ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²) после двукратной вакцинации отмечался слабый иммунный ответ [43]. Авторы подчеркивают наличие взаимосвязи между ожирением, воспалением и иммуногенностью вакцины, отмечают, что более низкие показатели иммунного ответа у страдающих ожирением лиц могут быть связаны со сложными биологическими механизмами, которые предстоит изучить.

Трехвалентная вакцина против гриппа у людей с высоким ИМТ первоначально коррелирует с более высокими ответами антител. Однако через 12 месяцев после вакцинации более высокий ИМТ ассоциируется с более существенным снижением антител, а также снижением уровня специфических CD8 Т-клеток и ИФН- γ . Авторы считают, что при иммунопрофилактике антигриппозной вакциной угроза заболевания гриппом в 2 раза выше у взрослых с ожирением, чем у людей с нормальной массой тела, и связывают это с изменениями клеточных факторов иммунной системы [34].

Изменения функции иммунных клеток у людей с ожирением по сравнению со здоровыми людьми касаются активации макрофагов [13], циркулирующих мононуклеарных клеток, проявляющих провоспалительные свойства. Ожирение, вызывая преждевременную инволюцию тимуса, компрометирует механизмы, регулирующие генерацию Т-клеток, снижая количество тимоцитов и значительно увеличивая апоптоз развивающихся популяций Т-клеток, ускоряя возрастное снижение Т-клеточного рецептора, уменьшая разнообразия Т-клеток и последующего влияния на иммунный надзор [40], что в итоге повышает риск различных инфекций [6, 42].

Люди с генетической мутацией, препятствующей правильному синтезу гормона лептина, демонстрируют ослабленную иммунную защиту [40]. Терапия лептином у детей с ожирением, страдавших врожденным дефицитом этого гормона, приводила к быстрому и устойчивому повышению уровня тиреоидных гормонов в плазме и благодаря своему возрастному влиянию на секрецию гонадотропинов способствовала своевременному пубертатному развитию. Дефицит лептина был связан со снижением количества циркулирующих CD4(+) Т-клеток, нарушением пролиферации Т-клеток и высвобождения цитокинов, которые были отменены рекомбинантным введением человеческого лептина [10].

Пандемические штаммы гриппа А (H1N1) 2009 года показали всему миру, что с ожирением связан худший исход заражения по таким составляющим, как госпитализация и летальные исходы [17].

Сведения об ожирении у детей, связанные с восприимчивостью, клиническим течением и исходами инфекций, единичны и неоднозначны. Показано, что ожирение существенно связано с восприимчивостью к респираторным инфекциям [18, 40] и может оказывать неблагоприятное влияние на клиническое течение респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей [5]. Дети с избыточной массой тела, как и с нормальной массой, способны отвечать формированием специфических IgG антител после введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. Вместе с тем по сравнению со здоровыми сверстниками у пациентов с метаболическими нарушениями выявлены различия в иммунном ответе, характеризующиеся повышенными средними уровнями антител к 5 из 13 серотипов *Streptococcus pneumoniae*: 7F, 9V, 18C, 19A, 23F и смеси специфических капсульных полисахаридов, входящих в состав вакцины. Средний уровень антител был существенно ниже в контрольной группе детей, имеющих нормальную массу тела, по сравнению с детьми с избыточной массой тела в основной группе [1, 3]. Иммунный ответ на вакцинацию является сложным процессом, включающим в себя взаимодействие множества различных факторов, в том числе, возможно, и избыточную массу тела вакцинируемого. Сложное взаимодействие между различными компонентами иммунной системы в ответах на вакцину до конца не изучено, а суррогатные маркеры вакцинной защиты (например, измеряемая концентрация отдельных классов антител) не могут отразить все ответные реакции организма на вакцинацию. Имеющееся у людей с ожирением перманентное хроническое воспаление связано с измененным иммунным статусом, который может изменять ответ организма на вакцинацию. Необходимы дальнейшие исследования по изучению иммунного ответа на вакцинацию против SARS-COV-2 при ожирении.

Важными проблемами для будущих исследований по изучению поствакцинального иммунного ответа на SARS-COV-2 при ожирении являются: выявление возможных истоков ожирения [2], оценка влияния на вакцинацию микробиоты конкретного человека, возможных коморбидных заболеваний. Другими словами, необходимо создать условия для персонификации иммунопрофилактики, которые, повышая эффективность и уменьшая побочные проявления вакцинации, в конечном итоге улучшат качество жизни.

Список литературы

1. Джумагазиев, А. А. Извращенный поствакцинальный иммунитет к пневмококку у пациентов с избыточной массой тела / А. А. Джумагазиев, О. В. Усаева, М. П. Костинов, Д. А. Безрукова // *Детские инфекции*. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 49–50.
2. Джумагазиев, А. А. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Д. В. Райский, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Л. С. Джамаев // *Вопросы современной педиатрии*. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 250–256.
3. Костинов, М. П. Иммунный ответ к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* у детей с избыточной массой тела, привитых 13-валентной конъюгированной вакциной против пневмококковой инфекции / М. П. Костинов, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский, О. В. Усаева, А. Е. Власенко // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2020. – № 6. – С. 177–183.
4. Романцова, Т. И. Иммунометаболизм и метавоспаление при ожирении / Т. И. Романцова, Ю. П. Сыч // *Ожирение и метаболизм*. – 2019. – Т. 16, № 4. – С. 3–17.
5. Akiyama, N. Bimodal effects of obesity ratio on disease duration of respiratory syncytial virus infection in children / N. Akiyama, T. Segawa, H. Ida, H. Mezawa, M. Noya, S. Tamez, M. Urashima // *Allergol. Int.* – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 305–308.
6. Dossett, L. A. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit / L. A. Dossett, L. A. Dageforde, B. R. Swenson, R. Metzger, H. Bonatti, R. G. Sawyer, A. K. May // *Surg. Infect. (Larchmt)*. – 2009. – Vol. 10, № 2. – P. 137–142.
7. El-Gamal, Y. Response of Egyptian infants with protein calorie malnutrition to hepatitis B vaccination / Y. el-Gamal, R. H. Aly, E. Hossny, E. Afify, D. el-Taliawy // *J. Trop. Pediatr.* – 1996. – Vol. 42, № 3. – P. 144–145.
8. Estévez, Z. C. Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults / Z. C. Estévez, A. A. Betancourt, V. Muzio González, N. F. Baile, C. V. Silva, F. H. Bernal, E. P. Arias, A. DelhantyFernández, N. M. Olazábal, A. del Río Martín, L. L. Batista, G. Véliz Ríos, H. H. Hernández, A. B. Hernández, E. P. Lugo, J. de la Torre Cruz, B. L. Batista Marchec, L. A. Falcón, J. T. Brito, D. O. León, P. L. Saura // *Biologicals*. – 2007. – Vol. 35, № 2. – P. 115–122.
9. Falagas, M. E. Obesity and infection / M. E. Falagas, M. Kompoti // *Lancet Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 438–446.
10. Farooqi, I. S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency / I. S. Farooqi, G. Matarese, G. M. Lord, J.M. Keogh, E. Lawrence, C. Agwu, V. Sanna, S. A. Jebb, F. Perna, S. Fontana, R. I. Lechler, A. M. DePaoli, S. O'Rahilly // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, № 8. – P. 1093–1103.
11. Frasca, D. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases / D. Frasca, B. B. Blomberg, R. Paganelli // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1745. doi: 10.3389/fimmu.2017.01745.
12. Gaayeb, L. Immune response to *Bordetella pertussis* is associated with season and undernutrition in Senegalese children / L. Gaayeb, C. Pincon, C. Cames, J. B. Sarr, M. Seck, A. M. Schacht, F. Remoue, E. Hermann, G. Riveau // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 27. – P. 3431–3437. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.086.
13. Ghanim, H. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state / H. Ghanim, A. Aljada, D. Hofmeyer, T. Syed, P. Mohanty, P. Dandona // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110, № 12. – P. 1564–1571.
14. Grassly, N. C. Biological challenges to effective vaccines in the developing world / N. C. Grassly, G. Kang, B. Kampmann // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* – 2015. – Vol. 370, № 1671. – P. 20140138. doi: 10.1098/rstb.2014.0138.
15. Green, W. D. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus / W. D. Green, M. A. Beck // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2017. – Vol. 14, suppl. 5. – P. S406–S409.
16. Haque, R. Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea / R. Haque, C. Snider, Y. Liu, J. Z. Ma, L. Liu, U. Nayak, J. C. Mychaleckyj, P. Korpe, D. Mondal, M. Kabir, M. Alam, M. Pallansch, M. S. Oberste, W. Weldon, B. D. Kirkpatrick, W. A. Petri Jr. // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 4. – P. 478–482. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.056.
17. Jain, S. Obesity and Influenza / S. Jain, S. S. Chaves // *Clin. Infect. Dis.* – Vol. 53, № 5. – P. 422–424.
18. Jedrychowski, W. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland / W. Jedrychowski, U. Maugeri, E. Flak, E. Mroz, I. Bianchi // *Public Health*. – 1998. – Vol. 112, № 3. – P. 189–195.

19. Junqueira, A. L. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into ventrogluteal vs. anterolateral thigh sites in infants: a randomised controlled trial / A. L. Junqueira, V. R. Tavares, R. M. Martins, K. V. Frauzino, A. M. da Costa e Silva, R. Minamisava, S. A. Teles // *Int. J. Nurs. Stud.* – 2010. – Vol. 47, № 9. – P. 1074–1079. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.01.009.
20. Karlsson, E. A. Diet-Induced Obesity Impairs the T Cell Memory Response to Influenza Virus Infection / E. A. Karlsson, P. A. Sheridan, M. A. Beck // *J. Immunol.* – 2010. – Vol. 184, № 6. – P. 3127–3133. doi: 10.4049/jimmunol.0903220.
21. Kim, S. Y. Analysis of Mortality and Morbidity in COVID-19 Patients with Obesity Using Clinical Epidemiological Data from the Korean Center for Disease Control & Prevention / S. Y. Kim, D. M. Yoo, C. Min, J. H. Wee, J. H. Kim, H. G. Choi // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol. 17, № 24. – P. 9336. doi: 10.3390/ijerph17249336.
22. Ledford, H. How obesity could create problems for a COVID vaccine // *Nature.* – 2020. – Vol. 586, № 7830. – P. 488–489.
23. Liu F. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine / F. Liu, Z. Guo, C. Dong // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 1014–1017. doi: 10.1080/21645515.2016.1274475.
24. Mohammed, I. The immunological response to polyvalent meningococcal vaccine in Bauchi State, Nigeria / I. Mohammed, M. M. Damisah // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1982. – Vol. 76, № 3. – P. 351–353. doi: 10.1016/0035-9203(82)90188-2.
25. Nair, N. Age-dependent differences in IgG isotype and avidity induced by measles vaccine received during the first year of life / N. Nair, H. Gans, L. Lew-Yasukawa, A. C. Long-Wagar, A. Arvin, D. E. Griffin // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 196, № 9. – P. 1339–1345. doi: 10.1086/522519.
26. Nakaya, H. I. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures / H. I. Nakaya, T. Hagan, S. S. Duraisingham, E. K. Lee, M. Kwissa, N. Roupheal, D. Frasca, M. Gersten, A. K. Mehta, R. Gaujoux, G. M. Li, S. Gupta, R. Ahmed, M. J. Mulligan, S. Shen-Orr, B. B. Blomberg, S. Subramaniam, B. Pulendran // *Immunity.* – 2015. – Vol. 43, № 6. – P. 1186–1198. doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.012.
27. Obesity and COVID-19. Policy statement. World Obesity Federation. – Режим доступа: <https://www.worldobesity.org/news/obesity-and-covid-19-policy-statement>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.03.2021.
28. Odegaard, J. I. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance / J. I. Odegaard, A. Chawla // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2008. – Vol. 4, № 11. – P. 619–626.
29. Poland, G. A. Failure to reach the goal of measles elimination. Apparent paradox of measles infections in immunized persons / G. A. Poland, R. M. Jacobson // *Arch. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 154, № 16. – P. 1815–1820. doi: 10.1001/archinte.1994.00420160048006.
30. Pulendran, B. Immunological mechanisms of vaccination / B. Pulendran, R. Ahmed // *Nat. Immunol.* – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 509–517. doi: 10.1038/ni.2039.
31. Querec, T. D. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans / T. D. Querec, R. S. Akondy, E. K. Lee, W. Cao, H. I. Nakaya, D. Teuwen, A. Pirani, K. Gernert, J. Deng, B. Marzolf, K. Kennedy, H. Wu, S. Bennouna, H. Oluoch, J. Miller, R. Z. Vencio, M. Mulligan, A. Aderem, R. Ahmed, B. Pulendran // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol. 10, № 1. – P. 116–125. doi:10.1038/ni.1688.
32. Ritz, N. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guerin vaccine on the immune response to routine immunisations / N. Ritz, M. Mui, A. Balloch, N. Curtis // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31, № 30. – P. 3098–3103. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.059.
33. Salimonu, L. S. Lymphocyte subpopulations and antibody levels in immunized malnourished children / L. S. Salimonu, A. O. Johnson, A. I. Williams, G. I. Adeleye, B. O. Osunkoya // *Br. J. Nutr.* – 1982. – Vol. 48, № 1. – P. 7–14. doi: 10.1079/bjn19820082.
34. Sheridan, P. A. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans / P. A. Sheridan, H. A. Paich, J. Handy, E. A. Karlsson, M. G. Hudgens, A. B. Sammon, L. A. Holland, S. Weir, T. L. Noah, M. A. Beck // *Int. J. Obes.* – 2012. – Vol. 36, № 8. – P. 1072–1077. doi: 10.1038/ijo.2011.208.
35. Siegrist, C. A. The challenges of vaccine responses in early life: selected examples / C. A. Siegrist // *J. Comp. Pathol.* – 2007. – Vol. 137, suppl. 1. – P. S4–S9. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.004.
36. Suskind, R. Immunoglobulins and antibody response in children with protein-calorie malnutrition / R. Suskind, S. Sirishinha, V. Vithayasai, R. Edelman, D. Damrongsak, C. Charupatana, R. E. Olson // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1976. – Vol. 29, № 8. – P. 836–841. doi: 10.1093/ajcn/29.8.836.
37. Van der Wielen, M. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors / M. Van der Wielen, P. Van Damme, R. Chlibek, J. Smetana, F. von Sonnenburg // *Vaccine.* – 2006. – Vol. 24, № 26. – P. 5509–5515. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
38. WHO. Obesity and Overweight. World Health Organization. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.03.2021.

39. Xie, L. Interactive changes between macrophages and adipocytes / L. Xie, M. T. Ortega, S. Mora, S. K. Chapes // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 651–659.
40. Yang, H. Obesity accelerates thymic aging / H. Yang, Y. H. Youm, B. Vandanmagsar, J. Rood, K. G. Kumar, A. A. Butler, V. D. Dixit // *Blood.* – 2009. – Vol. 114, № 18. – P. 3803–3812.
41. Yang, S. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults / S. Yang, G. Tian, Y. Cui, C. Ding, M. Deng, C. Yu, K. Xu, J. Ren, J. Yao, Y. Li, Q. Cao, P. Chen, T. Xie, C. Wang, B. Wang, C. Mao, B. Ruan, T. Jiang, L. Li // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – 27251. doi: 10.1038/srep27251.
42. Ylöstalo, P. Association between body weight and periodontal infection / P. Ylöstalo, L. Suominen-Taipale, A. Reunanen, M. Knuutila // *J. Clin. Periodontol.* – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 297–304.
43. Young, K. M. Is obesity a risk factor for vaccine nonresponsiveness? / K. M. Young, C. M. Gray, L. G. Bekker // *PLoSOne.* – 2013. – Vol. 8, № 12. – e82779. doi:10.1371/journal.pone.0082779.
44. Ziegler, H. D. Depression of tuberculin reaction in mild and moderate protein-calorie malnourished children following BCG vaccination / H. D. Ziegler, P. B. Ziegler // *Johns Hopkins Med. J.* – 1975. – Vol. 137, № 2. – P. 59–64.
45. Zimmermann, P. Factors that influence the immune response to vaccination / P. Zimmermann, N. Curtis // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2019. – Vol. 32, № 2. – P. e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18.

References

1. Dzhumagaziev A. A., Usaeva O. V., Kostinov M. P., Bezrukova D. A. Izvrashchenny postvaksinal'nyy immunitet k pnevmokokku u patsientov s izbytochnoy massoy tela [Perverted post-vaccination immunity to pneumococcus in overweight patients]. *Detskie infektsii [Children's infections]*, 2019, vol. 18, no. 5, pp. 49–50.
2. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Orlov F. V., Rayskiy D. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V., Dzhamayev L. S. Problema ozhireniya u detey v sovremennom mire: realii i vozmozhnye puti resheniya [The problem of obesity in children in the modern world: realities and possible solutions]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Questions of modern pediatrics]*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 250–256.
3. Kostinov M. P., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Rayskiy D. V., Usaeva O. V., Vlasenko A. E. Immunnyy otvet k kapsul'nym polisakharidam Streptococcus pneumoniae u detey s izbytochnoy massoy tela, privitykh 13-valentnoy kon'yugirovannoy vaksinoyn protiv pnevmokokkovoy infektsii [Immune response to capsular polysaccharides of Streptococcus pneumoniae in overweight children vaccinated with a 13-valent conjugate vaccine against pneumococcal infection]. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*, 2020, no. 6, pp. 177–183.
4. Romantsova T. I., Sych Yu. P. Immunometabolizm i metavospalenie pri ozhireнии [Immunometabolism and meta-inflammation in obesity]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and metabolism]*, 2019, vol. 16, no. 4, pp. 3–17.
5. Akiyama N., Segawa T., Ida H., Mezawa H., Noya M., Tamez S., Urashima M. Bimodal effects of obesity ratio on disease duration of respiratory syncytial virus infection in children. *Allergol. Int.*, 2011, vol. 60, no. 3, pp. 305–308.
6. Dossett L.A., Dageforde L. A., Swenson B. R., Metzger R., Bonatti H., Sawyer R. G., May A.K. Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg. Infect. (Larchmt)*, 2009, vol. 10, no. 2, pp. 137–142.
7. El-Gamal Y., Aly R.H., Hossny E., Afify E., el-Taliawy D. Response of Egyptian infants with protein calorie malnutrition to hepatitis B vaccination. *J. Trop. Pediatr.*, 1996, vol. 42, no. 3, pp. 144–145.
8. Estévez Z. C., Betancourt A. A., Muzio González V., Baile N. F., Silva C. V., Bernal F. H., Arias E. P., Delhanty Fernández A., Olazábal N. M., del Río Martín A., Batista L. L., Véliz Ríos G., Hernández H. H., Hernández A. B., Lugo E. P., de la Torre Cruz J., Batista Marchec B. L., Falcón L. A., Brito J. T., León D. O., Saura P. L. Immunogenicity and safety assessment of the Cuban recombinant hepatitis B vaccine in healthy adults. *Biologicals*, 2007, vol. 35 no. 2, pp. 115–122.
9. Falagas M. E., Kompoti M. Obesity and infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2006, vol. 6, no. 7, pp. 438–446.
10. Farooqi I. S., Matarese G., Lord G. M., Keogh J. M., Lawrence E., Agwu C., Sanna V., Jebb S. A., Perna F., Fontana S., Lechler R. I., DePaoli A. M., O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J. Clin. Invest.*, 2002, vol. 110, no. 8, pp. 1093–1103.
11. Frasca D., Blomberg B. B., Paganelli R. Aging, obesity, and inflammatory age-related diseases. *Front Immunol*, 2017, vol. 8, 1745. doi: 10.3389/fimmu.2017.01745.
12. Gaayeb L., Pincon C., Cames C., Sarr J. B., Seck M, Schacht A. M., Remoue F, Hermann E., Riveau G. Immune response to Bordetella pertussis is associated with season and undernutrition in Senegalese children. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 27, pp. 3431–3437 doi: 10.1016/j.vaccine.2014.03.086.
13. Ghanim H., Aljada A., Hofmeyer D., Syed T., Mohanty P., Dandona P. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*, 2004, vol. 110, no. 12, pp. 1564–1571.
14. Grassly N. C., Kang G., Kampmann B. Biological challenges to effective vaccines in the developing world. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, 2015, vol. 370, no. 1671. – 20140138. doi: 10.1098/rstb.2014.0138.
15. Green W. D., Beck M. A. Obesity Impairs the Adaptive Immune Response to Influenza Virus. *Ann. Am. Thorac. Soc.*, 2017, vol. 14, suppl. 5, pp. S406–S409.

16. Haque R., Snider C., Liu Y., Ma J. Z., Liu L., Nayak U., Mychaleckyj J. C., Korpe P., Mondal D., Kabir M., Alam M., Pallansch M., Oberste M. S., Weldon W., Kirkpatrick B. D., Petri W. A. Jr. Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea. *Vaccine*, 2014, vol. 32, no. 4, pp. 478–482. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.056.
17. Jain S., Chaves S. S. Obesity and Influenza. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, vol. 53, no. 5, pp. 422–424.
18. Jedrychowski W., Maugeri U., Flak E., Mroz E., Bianchi I. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. *Public Health*, 1998, vol. 112, no. 3, pp. 189–195.
19. Junqueira A. L., Tavares V. R., Martins R. M., Frauzino K. V., da Costa e Silva A. M., Minamisava R., Teles S. A. Safety and immunogenicity of hepatitis B vaccine administered into ventrogluteal vs. anterolateral thigh sites in infants: a randomised controlled trial. *Int. J. Nurs. Stud.*, 2010, vol. 47, no. 9, pp. 1074–1079. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2010.01.009.
20. Karlsson E. A., Sheridan P. A., Beck M. A. Diet-Induced Obesity Impairs the T Cell Memory Response to Influenza Virus Infection. *J. Immunol*, 2010, vol. 184, no. 6, pp. 3127–3133. doi: 10.4049/jimmunol.0903220.
21. Kim S. Y., Yoo D. M., Min C., Wee J. H., Kim J. H., Choi H. G. Analysis of Mortality and Morbidity in COVID-19 Patients with Obesity Using ClinicalEpidemiologicalData from the Korean Center for Disease Control & Prevention. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2020, vol. 17, no. 24, 9336. doi: 10.3390/ijerph17249336.
22. Ledford H. How obesity could create problems for a COVID vaccine. *Nature*, 2020, vol. 586, no. 7830, pp. 488–489.
23. Liu F., Guo Z., Dong C. Influences of obesity on the immunogenicity of Hepatitis B vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017, vol. 13, no. 5, pp. 1014–1017. doi: 10.1080/21645515.2016.1274475.
24. Mohammed I., Damisah M. M. The immunological response to polyvalent meningococcal vaccine in Bauchi State, Nigeria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1982, vol. 76, no. 3, pp. 351–353. doi: 10.1016/0035-9203(82) 90188-2.
25. Nair N., Gans H., Lew-Yasukawa L., Long-Wagar A. C., Arvin A., Griffin D. E. Age-dependent differences in IgG isotype and avidity induced by measles vaccine received during the first year of life. *J. Infect. Dis.*, 2007, vol. 196, no. 9, pp. 1339–1345. doi: 10.1086/522519.
26. Nakaya H. I., Hagan T., Duraisingham S. S., Lee E. K., Kwissa M., Roupheal N., Frasca D., Gersten M., Mehta A. K., Gaujoux R., Li G. M., Gupta S., Ahmed R., Mulligan M. J., Shen-Orr S., Blomberg B. B., Subramaniam S., Pulendran B. Systems analysis of immunity to influenza vaccination across multiple years and in diverse populations reveals shared molecular signatures. *Immunity*, 2015, vol. 43, no. 6, pp. 1186–1198. doi: 10.1016/j.immuni.2015.11.012.
27. Obesity and COVID-19. Policy statement. World Obesity Federation. Available at :<https://www.worldobesity.org/news/obesity-and-covid-19-policy-statement> (accessed 01 March 2021).
28. Odegaard J. I., Chawla A. Mechanisms of macrophage activation in obesity-induced insulin resistance. *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*, 2008, vol. 4, no. 11, pp. 619–626.
29. Poland G. A., Jacobson R. M. Failure to reach the goal of measles elimination. Apparent paradox of measles infections in immunized persons. *Arch. Intern. Med.*, 1994, vol. 154, no. 16, pp. 1815–1820. doi: 10.1001/archinte.1994.00420160048006.
30. Pulendran B., Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat. Immunol.*, 2011, vol. 12, no. 6, pp. 509–517. doi: 10.1038/ni.2039.
31. Querec T. D., Akondy R. S., Lee E. K., Cao W., Nakaya H. I., Teuwen D., Pirani A., Gernert K., Deng J., Marzolf B., Kennedy K., Wu H., Bennouna S., Oluoch H., Miller J., Vencio R. Z., Mulligan M., Aderem A., Ahmed R., Pulendran B. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nat. Immunol.*, 2009, vol. 10, no. 1, pp. 116–125. doi: 10.1038/ni.1688.
32. Ritz N., Mui M., Balloch A., Curtis N. Non-specific effect of BacilleCalmette-Guerin vaccine on the immune response to routine immunisations. *Vaccine*, 2013, vol. 31, no. 30, pp. 3098–3103. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.03.059.
33. Salimonu L. S., Johnson A. O., Williams A. I., Adeleye G. I., Osunkoya B. O. Lymphocyte subpopulations and antibody levels in immunized malnourished children. *Br. J. Nutr.*, 1982, vol. 48 no. 1, pp. 7–14. doi: 10.1079/bjn19820082.
34. Sheridan P. A., Paich H. A., Handy J., Karlsson E. A., Hudgens M. G., Sammon A. B., Holland L. A., Weir S., Noah T. L., Beck M. A. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int. J. Obes.*, 2012, vol. 36, no. 8, pp. 1072–1077. doi: 10.1038/ijo.2011.208.
35. Siegrist C. A. The challenges of vaccine responses in early life: selected examples. *J. Comp. Pathol.*, 2007, vol. 137, suppl. 1, pp. S4–S9. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.04.004.
36. Suskind R., Sirishinha S., Vithayasai V., Edelman R., Damrongsak D., Charupatana C., Olson R. E. Immunoglobulins and antibody response in children with protein-calorie malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1976, vol. 29, no. 8, pp. 836–841. doi: 10.1093/ajcn/29.8.836.

37. Van der Wielen M., Van Damme P., Chlibek R., Smetana J., von Sonnenburg F. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*, 2006, vol. 24, no. 26, pp. 5509–5515. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
38. WHO. Obesity and Overweight. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed 01 March 2021).
39. Xie L., Ortega M. T., Mora S., Chapes S. K. Interactive changes between macrophages and adipocytes. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2010, vol. 17, no. 4, pp. 651–659.
40. Yang H., Youm Y. H., Vandannagsar B., Rood J., Kumar K. G., Butler A. A., Dixit V. D. Obesity accelerates thymic aging. *Blood*, 2009, vol. 114, no. 18, pp. 3803–3812.
41. Yang S., Tian G., Cui Y., Ding C., Deng M., Yu C., Xu K., Ren J., Yao J., Li Y., Cao Q., Chen P., Xie T., Wang C., Wang B., Mao C., Ruan B., Jiang T., Li L. Factors influencing immunologic response to hepatitis B vaccine in adults. *Sci Rep.*, 2016, vol. 6, 27251. doi: 10.1038/srep27251.
42. Ylöstalo P., Suominen-Taipale L., Reunanen A., Knuutila M. Association between body weight and periodontal infection. *J.Clin. Periodontol.*, 2008, vol. 35, no. 4, pp. 297–304.
43. Young K. M., Gray C. M., Bekker L. G. Is obesity a risk factor for vaccine nonresponsiveness? *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12. doi:10.1371/journal.pone.0082779.
44. Ziegler H. D., Ziegler P.B. Depression of tuberculin reaction in mild and moderate protein-calorie malnourished children following BCG vaccination. *Johns Hopkins Med. J.*, 1975, vol. 137, no. 2, pp. 59–64.
45. Zimmermann P., Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2019, vol. 32, no. 2, pp. e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.153.96-071

DOI 10.17021/2021.16.2.26.36

© Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, Б.Н. Левитан,
Б.А. Шамгунова, И.Ю. Петелина, М.Ю. Болгова, М.А. Вознюк, 2021

БЕЛОК КЛОТНО В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

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.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-062-00-78, e-mail: elenaagma@mail.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.

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.

Вознюк Максим Алексеевич, ассистент 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.: 8-964-883-23-00, e-mail: tayson.91@mail.ru.

Представлен анализ открытого в 1997 г. японским ученым М. Куро-о гена долголетия *klotho*. С этого момента до наших дней исследуемый белок был изучен на экспериментальных моделях у животных и людей в клинической практике, в том числе в норме и патологии. Рассмотрены вопросы патогенетического влияния *klotho* на развитие хронической болезни почек, некоторых сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (часто взаимосвязанных) – главных причин неинфекционной пандемии XXI столетия. Доказана неоспоримая роль различной концентрации этого белка при прогрессировании указанных заболеваний. Обозначены доступные в практическом здравоохранении возможности современной лабораторной диагностики определения *klotho* в крови и моче. Описано влияние некоторых препаратов, положительно воздействующих на увеличение в крови концентрации изучаемого белка.

Ключевые слова: *klotho*, диагностика, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания.

KLOTHO PROTEIN IN CLINICAL PRACTICE

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

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

Levitan Boleslav N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-6169185, e-mail: bolev@mail.ru.

Shamgunova Bella A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-091-78-95, 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, e-mail: piy2008@yandex.ru.

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

Voznyuk Maksim A., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-964-883-23-00, e-mail: tayson.91@mail.ru.

An analysis of the longevity gene *klotho*, discovered in 1997 by the Japanese scientist M. Kuro- o, is presented. From that moment to the present day, the protein under study has been investigated in experimental models in animals and humans in clinical practice, including in normal pathology. The questions of the pathogenetic influence of *klotho* on the development of chronic kidney disease, some cardiovascular diseases and diabetes mellitus (often interrelated) - the main causes of the non-infectious pandemic of the XXI century are considered. The undoubted role of different concentrations of this protein in the progression of these diseases has been proven. The possibilities of modern laboratory diagnostics for the determination of *klotho* in blood and urine, available in practical health care, are indicated. The impact of some drugs that have a positive effect on increasing the concentration of the protein under study in the blood is described.

Key words: *klotho*, diagnosis, chronic kidney disease, diabetes mellitus, cardiovascular diseases.

Введение. В современном мире все чаще причиной инвалидизации, нетрудоспособности, раннего старения и падения качества жизни становятся хронические заболевания, среди которых лидируют болезни сердечно-сосудистой системы, почек и сахарный диабет 2 типа (СД2). Эти заболевания характеризуются системным воспалением, что приводит к фенотипическому старению. Одним из важнейших маркеров этого процесса в настоящее время является белок *klotho*. В статье рассматривается его потенциальная роль в патогенезе нарушенной толерантности к глюкозе, а также возможности использования в качестве маркера эффективности фармакотерапии. В обзоре приведены данные исследований о влиянии некоторых лекарственных средств на концентрацию белка α -*klotho* в крови и возможные последствия таких изменений [21].

В представленном литературном обзоре проанализировано 46 источников оригинальных исследований (7 отечественных и 39 иностранных авторов).

В 1997 г. японские исследователи в эксперименте на мышах случайно повредили локус гена, находящегося по соседству с исследуемым геном. Этот ген, ассоциированный авторами как ген долголетия, назван *klotho* в честь греческой богини судьбы, плетущей нить жизни.

У человека ген *klotho* расположен на хромосоме 13q12 [10, 12, 24]. Мыши с полным нокаутом *klotho* (*klotho*^{-/-}) в возрасте 3–4 недель не проявляли каких-либо отклонений от нормы, однако в дальнейшем их развитие прекращалось, смерть наступала в возрасте 8–9 недель. Кроме того, особи *klotho*^{-/-} демонстрировали поражение мышцы сердца, бесплодие, атрофию кожи и тимуса, склероз артерий, эктопические кальцификаты, снижение функции почек, гипогонадизм, эмфизему легких, нарушение когнитивных способностей, то есть неожиданно проявляли признаки старения. И все наоборот – избыточная экспрессия гена *klotho*, впервые установленного у мышей, приводила к увеличению продолжительности жизни.

В настоящее время известно три семейства *klotho*: α -*klotho*, β -*klotho* и γ -*klotho*. Наиболее изученными являются α -*klotho*, активирующий фактор роста фибробластов (Fibroblast Growth Factor (FGF) – FGF23, и β -*klotho*, активирующий FGF19 и FGF21. Белок *klotho* синтезируется организмом человека и высших животных в сосудистом сплетении головного мозга и в качестве гормона выявляется в спинномозговой жидкости, в крови (гуморальный фактор) и снижается с возрастом. α -*klotho* контролирует взаимодействие мозга и иммунной системы [23, 39]. Экспрессируется белок α -*klotho* и в репродуктивных органах мышей – в зрелых половых клетках (действуют не только в качестве гуморального фактора) [33]. Самый большой синтез белка α -*klotho* у человека происходит в дистальных и проксимальных канальцах почек [19].

Klotho и хроническая болезнь почек (ХБП). К настоящему времени установлена зависимость между старением мышей и снижением концентрации белка α -*klotho* в почках [43]. Факт его наибольшей продукции в этом органе стал центральным в научных работах. В 2001 г. проведены исследования почек у 10 больных людей с клинически и гистологически доказанной хронической почечной недостаточностью. Продукция белка α -*klotho* оказалась значительно сниженной во всех почках, на основании чего высказано мнение о ренопротективном значении данного белка и возможности использования его для диагностики прогрессирующего процесса [23].

В последние два десятилетия отмечается устойчивая тенденция к увеличению количества пациентов с поражениями почек, что является общемировой проблемой, обусловленной ростом заболеваемости сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией. В современной нефрологии внимание исследователей привлечено к новым биомаркерам ХБП: белку α -*klotho* и фактору роста фибробластов FGF23, которые принимают участие в метаболизме фосфата, кальция и витамина D. В костях секретируется FGF23, который действует на почки, подавляет реабсорбцию фосфата и синтез витамина D [17]. Дисбаланс гормональной регуляции кальций-фосфатного метаболизма при ХБП приводит к развитию минеральных и костных нарушений: гиперфосфатемии, кальцификации сосудов и аорты, вторичному гиперпаратиреозу. Неорганический фосфат является существенным компонентом клеточного метаболизма, а его повышение отчетливо связано с увеличением риска смерти в популяции [30].

FGF23 был идентифицирован около 20 лет назад как гуморальный фактор, участвующий в развитии некоторых гипофосфатемических заболеваний. В настоящее время доказано, что FGF23 продуцируется костью и работает как гормон для снижения уровней фосфата и 1,25-дигидроксивитамина D за счет связывания с рецепторным комплексом *klotho*-FGF, является одним из ключевых факторов в развитии ХБП и нарушений минерального обмена. При ХБП поражение костей чаще всего может проявляться в переломах (бессимптомных) и болях. Осложнения переломов (инфекции, ограничение подвижности) ведут к потере самостоятельности, что в совокупности приводит к увеличению смертности [2, 3, 13, 38]. Скелет человека – это огромный орган, который не только служит опорой для прикрепления мышц, но и выполняет определенные функции в минеральном обмене. В частности, секретируемый в костях FGF23 и секретируемый почками α -*klotho* имеют решающее значение для поддержания минерального метаболизма. Самые выраженные нарушения возникают при ХБП: повышение в крови концентрации FGF23 и снижение α -*klotho*, что вносит значительный вклад в дисфункцию множества органов, повышая вероятность смерти [20, 36].

Важную роль в кальциево-фосфорном обмене играет активная форма витамина D – кальцитриол. В результате эксперимента на животных и исследования больных ХБП, выявлено, что минеральный метаболизм неразрывно связан с метаболизмом костей, поэтому нарушения витамина D были вовлечены в развитие минеральных и костных проявлений хронической почечной недостаточности.

Дефицит витамина D может быть связан с почечным вторичным гиперпаратиреозом, который является типичным проявлением ХБП на поздних стадиях [11]. Секретию паратгормона стимулирует гипокальциемия, низкий уровень кальцитриола (D-гормон) и гиперфосфатемия. Причинами гипокальциемии является уменьшение всасывания кальция в кишечнике. Гиперпаратиреоз усиливает резорбцию кальция из костей. Повышение уровня паратгормона и снижение кальцитриола в сыворотке крови происходит уже на II стадии ХБП. Все биохимические показатели кальциево-фосфорного обмена связаны с выживаемостью пациентов. У больных ХБП I–V стадий показано неблагоприятное влияние гиперпаратиреоза на выживаемость и положительный эффект терапии препаратами холекальциферола [18, 43]. Учитывая значимые плейотропные эффекты витамина D, связанные со снижением риска сердечно-сосудистой патологии, развития опухолей и другими положительными эффектами, целесообразно базовое определение уровня 25(OH) D с последующим контролем 1 раз в год у пациентов с ХБП III–IV стадий [2].

Знания о происхождении, природе и влиянии фосфатных, FGF23 и α -klotho нарушений имеют решающее значение для понимания патофизиологии и тактики лечения ХБП [14, 27]. Внимание исследователей сосредоточено на патофизиологическом влиянии α -klotho при ХБП на развитие внепочечных осложнений, применении определения концентрации α -klotho в сыворотке крови в качестве диагностического и прогностического биомаркера прогрессирования ХБП с целью лечения пациентов и предотвращения последствий коморбидности. ХБП при снижении скорости клубочковой фильтрации до 75 мл/мин (что соответствует II стадии) приводит к риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и летального исхода [46].

В настоящее время существуют доступные для практического применения лабораторные методы исследования по определению твердофазным сэндвич-методом ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) концентрации растворимого белка α -klotho в сыворотке/плазме с чувствительностью 6,15 пг/мл и областью определения 93,75–6 000 пг/мл, а также концентрации FGF23 в сыворотке крови и моче с чувствительностью 0,78 пг/мл и областью определения 3,12–200 пг/мл. При снижении скорости клубочковой фильтрации постепенно уменьшается и уровень α -klotho. С возрастом снижается концентрация α -klotho, поэтому в результаты исследований следует вносить возрастные поправки [16, 25, 41, 46]. Дефицит α -klotho при ХБП усиливает старение почечных канальцев и сосудистых клеток, нарушая ангиогенез и васкулогенез, что говорит о защитной роли α -klotho при кальцификации сосудов и ХБП. При диагностике ХБП необходимо учитывать кальцификацию артерий, клапанного аппарата сердца, миокарда, мягких тканей, которая ускоряется по мере прогрессирования заболевания в связи с потерей массы функционирующих нефронов [31].

В отличие от α -klotho, фактор роста фибробластов FGF23 повышается на ранних стадиях ХБП и служит предиктором неблагоприятного клинического исхода. При достижении конечной стадии почечной недостаточности концентрация FGF23 в несколько десятков раз превышает норму [15, 42].

В России опубликованы данные научно-исследовательских работ по изучению циркулирующих в крови морфогенетических белков – FGF23 и белка α -klotho – у пациентов с ХБП на различных стадиях. С помощью обширного клинического материала доказано, что величины концентрации белка α -klotho и FGF23 в сыворотке крови являются ранними диагностическими маркерами, опережающими повышение сывороточной концентрации фосфора и интактного паратиреоидного гормона, это важно для прогнозирования осложнений ХБП и своевременной их терапии [5, 6].

За рубежом проведены экспериментальные работы на мышах с введением рекомбинантного растворимого α -klotho, которое способствовало уменьшению почечного фиброза [39].

Klotho и сердечно-сосудистая система. Ускоренное поражение сосудов при сниженных концентрациях α -klotho в крови является наиболее частым осложнением таких распространенных заболеваний, как сахарный диабет и ХБП. Это повлекло за собой развитие в XX веке глобальной эпидемии неинфекционного характера – выраженному и прогрессирующему росту заболеваний сердечно-сосудистой системы. Растворимый klotho оказывает системное действие на сосудистую систему, проявляет противовоспалительные эффекты и вызванное оксидом азота (NO) расширение сосудов. Опубликовано значительное количество работ, свидетельствующих о том, что дефицит α -klotho ведет к атеросклеротическому поражению сосудов, развитию ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда) и гипертрофии левого желудочка. Следовательно, участие α -klotho в сигнальных путях и регуляции нормального клеточного метаболизма может быть решающим фактором в защите сердечно-сосудистой системы [13, 29, 32, 37, 40].

Кальцификация сосудов может происходить в зоне как интимы, так и меди. В первом случае она становится составляющей ускоренного течения атеросклеротического процесса, приводящего к стенокардии и инфаркту миокарда, а также к нарушениям мозгового кровообращения. Во втором случае кальцификация вызывает ригидность стенок артерий, увеличение скорости пульсовой волны и пульсового давления, что в итоге приводит к гипертрофии левого желудочка и сердечной недостаточности. На большом клиническом материале диссертационного исследования при хронической почечной недостаточности выявлена корреляционная связь между степенью артериальной гипертензии, выраженностью ремоделирования левого желудочка, частотой кальциноза сердца и магистральных артерий с концентрацией α -klotho и FGF23 [6]. Концентрация α -klotho в сыворотке крови менее 387 пг/мл свидетельствует о повышении риска кальцификации миокарда и ассоциируется с риском летального исхода [2, 6, 9].

Большое проспективное исследование, проводившееся в течение 6 лет, включало в себя изучение α -klotho у мужчин и женщин в возрасте 65 лет и старше. За указанный период умерли 24,1 % пациентов, причем самый низкий показатель смертности отмечен у больных с высокой концентрацией α -klotho (> 763 пг/мл), а самый высокий – с низкой концентрацией α -klotho (< 575 пг/мл). У последней группы выявлена ассоциация с несколькими фенотипическими признаками старения: более низкое содержание кальция в костях, более низкая концентрация липопротеидов высокой плотности, более высокое содержание триглицеридов в крови, выраженные когнитивные нарушения [1]. Однако доказанные факты влияния растворимого α -klotho не определяют точных механизмов этого воздействия, что дает основание для проведения дальнейших исследований [39].

Установлено также, что активация белка β -klotho (белок FGF21) оказывает защитное действие на мышечные клетки сердца. При ожирении характерна устойчивость к FGF21, которая вызвана ингибированием β -klotho сигнальным белком воспалительных клеток – фактором некроза опухоли- α [37].

Klotho и СД2. Эндокринная система играет решающую роль в патофизиологии старения и связанных с ним заболеваний, включая СД2, рак, атеросклероз и ХБП. Каждый пятый человек в возрасте 65 лет страдает СД2, поэтому терапевтическое влияние на FGF-klotho может иметь эффект в различных системах [28]. В эксперименте на животных и человеке обнаружено воздействие α -klotho на показатели, увеличивающие продолжительность жизни и улучшающие когнитивные способности. Проанализированы функции белков семейства klotho в качестве облигатных рецепторов для эндокринных FGF. М. Куро-о представил обсуждение их потенциальной связи с возраст-зависимыми заболеваниями [26].

Хронические заболевания, в том числе и СД2, сопровождаются системным воспалением, что значительно сокращает продолжительность жизни и приводит к фенотипическому старению. Гены семейства белка klotho (α -klotho и β -klotho) функционируют при помощи регулирования тканеспецифичной активности факторов роста фибробластов, тем самым воздействуя на энергетический метаболизм. Таким образом, данный белок можно рассматривать как потенциальную мишень для лекарственного воздействия в терапии СД2. Для метаболических нарушений при СД2 характерна гипергликемия, преимущественно связанная со снижением чувствительности клеточных рецепторов к инсулину [16].

На лабораторных мышах с СД2 выявлено патогенетическое влияние экспрессии белка α -klotho в β -клетках поджелудочной железы: снижается уровень гликемии, повышается толерантность к глюкозе. Выявленная обратная корреляция между уровнями гликемии и экспрессией генов белка α -klotho в тканях организма позволяет полагать, что данный белок вовлечен в патогенез развития СД и его осложнений [8, 46]. Управление экспрессией белка α -klotho в организме человека является перспективным способом обратить вспять патогенетические механизмы СД2. Патологические процессы, в которые вовлечен белок α -klotho, могут быть связаны с ролью белка в регулировании эффектов инсулина через соматомедин Си в синтезе NO. Белок способен ингибировать фосфорилирование тирозина инсулиновых рецепторов, влияющих на уровень инсулина и внутриклеточную передачу сигналов ИФР-1, что в конечном итоге приводит к инсулинорезистентности.

Концентрации α -klotho и β -klotho определены на большом клиническом материале у пациентов с СД2, осложненным диабетической нефропатией, невропатией и «диабетической стопой» при наличии не менее двух осложнений по сравнению с большой группой здоровых людей. Самая низкая концентрация klotho выявлена у больных с диабетической нефропатией [44]. FGF23 выполняет несколько эндокринных функций – регуляцию гомеостаза фосфатов, кальция и витамина D. Нарушение оси FGF23-klotho связано не только с ХБП, но и с сосудистыми и скелетными поражениями, которые в основном вызваны измененным обменом фосфатов.

Исследования последних лет выявили тесную взаимосвязь между экспрессией белка α -klotho и СД2, нарушенным липидным обменом, поражением почек и кардиоваскулярными заболеваниями [8, 13]. Пациенты с СД2 в силу полиорганности заболевания имеют универсальное поражение сосудов (микро- и макроангиопатии), а также ввиду возраста подвержены различным осложнениям, что, в свою очередь, значительно ухудшает качество жизни и увеличивает уровень риска летального исхода. В специальной литературе описаны патогенетические особенности васкулярной кальцификации слоев сосудистой стенки на молекулярном уровне (дисфункция микроорганелл, гиперфрагментация митохондрий) при нарушении метаболизма кальция и фосфора [31].

Влияние лекарственных средств на белок klotho. Осуществляя практическую деятельность, важно понимать, какие лекарственные средства и каким образом влияют на состояние пациентов с ХБП, нарушениями сердечно-сосудистой системы и СД2, учитывая мониторинг концентрации α -klotho в крови. При названных заболеваниях ген подавления старения α -klotho выполняет потенциально защитную функцию. Опубликованы исследования по положительному влиянию *сартанов* при заболевании СД2 (повышение концентрации белка α -klotho в сыворотке крови) [22, 46]. При сравнительном изучении влияния сартанов на артериальную гипертензию доказано преимущество телмисартана перед валсартаном [45]. В ретроспективном рандомизированном перекрестном исследовании у пациентов с СД2 сравнивали лечебный эффект от применения лозартана и квинаприла. Установлено, что только лозартан увеличивал на 23 % (с 542 до 668 пк/мл) уровень концентрации α -klotho в плазме крови [34].

Изучено влияние применения *пентоксифиллина* больными СД2 с ХБП 3–4 стадий, получены положительные результаты. Оценивали TNF- α и α -klotho до и после 1 года приема пентоксифиллина. Влияние на экспрессию α -klotho было изучено на культивируемых клетках почечных канальцев. Пентоксифиллин повышал уровень α -klotho в крови и предотвращал снижение экспрессии α -klotho *in vitro* (в культуре культивируемых клеток почечных канальцев). Применение пентоксифиллина привело к снижению уровня TNF- α в сыворотке крови и повышению α -klotho в сыворотке крови и в моче. В клетках почечных канальцев пентоксифиллин предотвращал снижение экспрессии α -klotho, вызванное воспалительными цитокинами или альбумином.

Выявлено положительное влияние *метформина*, который снижает проявления окислительного стресса, активирует ферменты антиоксидантной защиты и обладает ангиопротекторным действием, независимым от гипогликемического действия препарата [7, 35].

Противоатеросклеротические средства – *статины*, применяемые в комбинированной терапии кардиоваскулярной патологии, также увеличивают содержание белка α -klotho [46].

Лучшим в настоящее время *фосфатсвязывающим препаратом* является *севеламера* (*карбонат* или *гидрохлорид*). Его преимущества заключаются в отсутствии содержания кальция, снижении уровня холестерина липопротеидов низкой плотности. Установлено также, что препарат не вызывает развитие ацидоза. Недостатками препарата являются высокая стоимость, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, необходимость приема большого количества таблеток. Использование севеламеры достоверно уменьшает риск развития смерти от сердечно-сосудистых причин и увеличивает продолжительность жизни [4].

Заключение. Прошло более 20 лет с момента эпохального открытия японским ученым М. Куго-о гена долголетия klotho, свойства которого неоспоримо доказаны экспериментальными исследованиями и подтверждены клинической практикой. Открытие гена klotho является стимулом для дальнейших научных исследований, предпринимаемых для осуществления мечты человечества о продлении жизни.

Укорочение продолжительности жизни связано со многими причинами, в том числе с развитием неинфекционной пандемии XXI столетия за счет роста сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и сахарного диабета 2 типа. Достигнуты успехи в изучении роли белка α -klotho и фактора FGF23 при прогрессировании хронической болезни почек с разработкой методов лабораторной диагностики, доступных для практического здравоохранения. Определены возможности klotho в метаболизме фосфата, кальция и витамина D. Выяснена роль белка α -klotho при успешном влиянии лекарственной терапии на звено фосфорно-кальциевого обмена. Доказано, что снижение уровня белка α -klotho, ассоциированное с потерей массы нефронов при хронической болезни почек, способствует развитию кальцификации артерий, клапанов сердца, миокарда с возникновением соответствующей клинической картины и большого вклада в смертность. Определен повышенный риск развития сосудистой и внесосудистой кальцификации – снижение показателей α -klotho в сыворотке

крови менее 387 пг/мл. Доказано патогенетическое значение белка α -klotho как в развитии сахарного диабета 2 типа и его осложнений, так и в его компенсации. Приведена доказательная база по ряду лекарственных препаратов, повышающих уровень изучаемого белка при хронической болезни почек, сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваниях. Обнадеживают приведенные результаты экспериментальных работ на мышах по введению растворимого α -klotho. К настоящему времени лекарственных форм α -klotho для клинической практики не зарегистрировано.

Список литературы

1. Веремеенко, Д. Е. α -Klotho – маркер риска фиброза и кальцификации, когнитивных нарушений и смертности, регулируемый аэробными тренировками. Справочный портал nestarenie RU / Д. Е. Веремеенко. – Режим доступа: <https://nestarenie.ru/klotho.html>, дата обращения: 20.04.2021.
2. Волгина, Г. В. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек (Российское диализное общество) / Г. В. Волгина, В. А. Добронравов, Л. Я. Рожинская, А. В. Смирнов, Н. А. Томилина, Г. Д. Шостка, В. А. Анашкин, А. М. Андрусев, Р. П. Герасимчук, А. Ю. Земченков, Г. А. Дюбанова, А. Г. Строков, В. Ю. Шило // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 33–51.
3. Волков, М. Биохимические показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 1–5 стадий / М. Волков // Нефрология. – 2009. – Т. 13, № 3. – С. 49–51.
4. Колбин, А. С. Анализ медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии при хронической болезни почек / А. С. Колбин, А. А. Курьлев, О. Н. Котенко, Г. В. Волгина // Качественная клиническая практика. – 2013. – № 3. – С. 2–12.
5. Милованова, Л. Ю. Значение морфогенетических белков FGF-23 и Klotho как предикторов прогноза хронической болезни почек / Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л. В. Козловская, Н. А. Мухин / Терапевтический архив. – 2014. – № 4. – С. 36–44.
6. Плотникова, А. А. Клиническое значение определения сывороточной концентрации морфогенетических белков FGF-23 и Klotho у больных хронической почечной недостаточностью : дис. ... канд. мед. наук / А. А. Плотникова. – Челябинск, 2018. – 128 с.
7. Сорокина, Ю. А. Влияние лекарственных средств на уровень белка Клото / Ю. А. Сорокина, А. А. Мосина, А. Д. Постникова, Л. В. Ловцова, Е. В. Макарова, О. В. Занозина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2020. – № 12–2 (102). – С. 142–145. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.
8. Ark, J. Circulating alpha – klotho levels are not disturbed in patients with type 2 diabetes with and without macrovascular disease in the absence of nephropathy / J. Ark, H. P. Hammes, M. Dijk, C. Lexis, I. Horst, C. Zeebregts, M. Vervloet, B. Wolffenbuttel, H. Goor, J. Hillebrands // Cardiovasc Diabetol. – 2013. – № 12. – P. 116. doi: 10.1186/1475-2840-12-116.
9. Brandenburg, V. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients : a cross-sectional study / V. M. Brandenburg, R. Kramann, R. Koos, T. Krüger, L. Schurgers, G. Mühlenbruch, S. Hübner, U. Gladziwa, C. Drechsler, M. Ketteler // BMC Nephrol. – 2013. – № 14. – Article number: 219. doi: 10.1186/1471-2369-14-219.
10. Buchanan, S. Klotho, Aging, and the Failing Kidney / S. Buchanan, E. Combet, P. Stenvinkel, P. G. Shiels // Front Endocrinol (Lausanne). – 2020. – Vol. 11. – 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560.
11. Chacar, F. C. Vitamin D Metabolism and Its Role in Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease in Humans, Dogs and Cats / F. C. Chacar, M. M. Kogika, R. V. A. Zafalon, M. A. Brunetto // Metabolites. – 2020. – Vol. 10, № 12. – 499. doi: 10.3390/metabo10120499.
12. Cheikhi, A. Klotho : An Elephant in Aging Research / A. Cheikhi, A. Barchowsky, A. Sahu, S. N. Shinde, A. Pius, Z. J. Clemens, H. Li, C. A. Kennedy, J. D. Hoeck, M. Franti, F. Ambrosio // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2019. – Vol. 74, № 7. – P. 1031–1042. doi: 10.1093/gerona / glz061.
13. Chung, C. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells / C. P. Chung, Y. C. Chang, Y. Ding, K. Lim, Q. Liu, L. Zhu, W. Zhang, T. S. Lu, G. Molostvov, D. Zehnder, L. L. Hsiao // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, № 5. – e0176817. doi:10.1371 / journal.pone.0176817.
14. Couser, W. G. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W. G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // Kidney Int. – 2011. – № 12. – P. 1258–1270. doi: 10.1038 / ki.2011.368.
15. Cozzolino, M. Vascular calcification and uremia : what do we know? / M. Cozzolino, S. Mazzaferro, F. Pugliese, D. Brancaccio // Am. J. Nephrol. – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 339–346.
16. Dongming, F. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus / F. Dongming, W. Hongfei, D. Xianggui, Y. Yang, X. Pang, Y. Xu // J. Diabetes Complications. – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 594–598.
17. Forster, R. E. Vitamin D receptor controls expression of the anti – aging klotho gene in mouse and human renal cells / R. E. Forster, P. W. Jurutka, J. C. Hsieh // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2011. – Vol. 414, № 3. – P. 557–562. doi: 10.1016 / j.bbrc.2011.09.117.

18. Höck, A. D. A Review on the Potential Role of Vitamin D and Mineral Metabolism on Chronic Fatigue Illnesses / A. D. Höck // *J. Clin. Nephrol. Ren. Care.* – 2016. – Vol. 2. – P. 8–13.
19. Hu, M. C. Klotho : a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule / M. C. Hu, M. Shi, J. Zhang, J. Pastor, T. Nakatani, B. Lanske, M. S. Razzaque, K. P. Rosenblatt, M. G. Baum, M. Kuro-o, O. W. Moe // *FASEB J.* – 2010. – Vol. 24, № 9. – P. 3438–3450. doi: 10.1096/fj.10-154765.
20. Hu, M. C. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease / M. C. Hu, M. Shi, J. Zhang, H. Quiñones, C. Griffith, M. Kuro-o, O. W. Moe // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 22, № 1. – P. 124–136.
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th Edition.* Brussels, Belgium : 2019. – Режим доступа: <https://diabetesatlas.org/data/en/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 20.04.2021.
22. Karalliedde, J. Effect of rennin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria / J. Karalliedde, G. Maltese, B. Hill, G. Viberti, L. Gnudi // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. 1899–1905. doi: 10.2215/CJN.02700313.
23. Koh, N. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney / N. Koh, T. Fujimori, S. Nishiguchi, A. Tamori, S. Shiomi, T. Nakatani // *Biochemical and biophysical research communications.* – 2001. – Vol. 280, № 4. – P. 2538–2550.
24. Kuro-o, M. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing / M. Kuro-o, Y. Matsumura, H. Aizawa, H. Kawaguchi, T. Suga, T. Utsugi, Y. Ohshima, M. Kurabayashi // *Nature.* – 1997. – Vol. 390, № 6655. – P. 45–51. doi: 10.1038/36285.
25. Kuro-o, M. Klotho in chronic kidney disease – What’s new? / M. Kuro-o // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24, № 6. – P. 1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
26. Kuro-o, M. Klotho and β Klotho / M. Kuro-o // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – Vol. 728. – P. 25–40. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_2.
27. Kuro-o, M. FGF23 – α Klotho as a paradigm for a kidney-bone network / M. Kuro-o, O. W. Moe // *Bone.* – 2017. – Vol. 100. – P. 4–18. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.013.
28. Kuro-o, M. The Klotho proteins in health and disease / M. Kuro-o // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, № 1. – P. 27–44. doi: 10.1038/s41581-018-0078-3.
29. Lacroix, J. S. Potential application of fibroblast growth factor 23 – klotho axis in chronic kidney disease / J. S. Lacroix, P. Urena-Torres // *Nephrol. Ther.* – 2020. – Vol. 16, № 2. – P. 83–92. doi: 10.1016/j.nephro.2019.05.003.
30. Lanske, B. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation / B. Lanske, M. S. Razzaque // *Kidney Int.* – 2014. – Vol. 86, № 6. – P. 1072–1074. doi: 10.1038/ki.2014.316.
31. Lee, S. Vascular Calcification – New Insights Into Its Mechanism / S. Lee, I. Lee, J. Jeon // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21, № 8. – P. 2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
32. Levey, A. S. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes / A. S. Levey, R. Atkins, J. Coresh // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 72. – P. 247–259. doi: 10.1038/sj.ki.5002343.
33. Li, S. A. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice / S. A. Li, M. Watanabe, H. Yamada, A. Nagai, M. Kinuta, K. Takei // *Cell structure and function.* – 2004. – Vol. 29, № 4. – P. 91–99. doi: 10.1247/csf.29.91.
34. Lim, S. C. Elevated circulating alpha-klotho by angiotensin II receptor blocker losartan is associated with reduction of albuminuria in type 2 diabetic patients / S. C. Lim // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2014. – Vol. 15, № 4. – P. 487–490. doi: 10.1177/1470320313475905.
35. Liu, Z. Metformin inhibits 17β – estradiol – induced epithelial – to – mesenchymal transition via β Klotho – related ERK 1/2 signaling and AMPK α signaling in endometrial adenocarcinoma cells // Z. Liu, S. Qi, X. Zhao, M. Li, S. Ding, J. Lu, H. Zhang // *Oncotarget.* – 2016. – Vol. 7, № 16. – P. 21315–21331. doi: org/10.18632/oncotarget.7040.
36. Martin, A. Regulation and function of the FGF23 Klotho endocrine pathways / A. Martin, V. David // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92, № 1. – P. 131–155.
37. Olejnik, A. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases / A. Olejnik, A. Franczak, A. Krzywonos-Zawadzka, M. Kałużna-Oleksy, I. Bil-Lula // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 5171945. doi: 10.1155/2018/5171945.
38. Ramon, I. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis / I. Ramon, P. Kleynen, J. J. Body, R. Karmali // *Eur. J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 162, № 1. – P. 1–10.
39. Saar-Kovrov, V. Shedding of Klotho : Functional Implications in Chronic Kidney Disease and Associated Vascular Disease / V. Saar-Kovrov, M. M. P. C. Donners, E. P. C. van der Vorst // *Front. Cardiovasc. Med.* – 2021. – P. 617842. doi: 10.3389/fcvm.2020.617842.
40. Shao, J. S. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals / J. S. Shao, S. L. Cheng, J. M. Pingsterhaus, N. Charlton-Kachigian, A. P. Loewy, D. A. Towler // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, № 5. – P. 1210–1220.

41. Shimamura, Y. Serum levels of soluble secreted α Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis/ Y. Shimamura, K. Hamada, K. Inoue // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2012. – Vol. 16, №5. – P. 722–729. doi: 10.1007/s10157–012–0621–7.
42. Wolf, M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease / M. Wolf // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, № 7. – P. 737–747. doi: 10.1038/ki.2012.176.
43. Yoshikawa, R. The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp 27 b1 and Cyp 24 a1 gene expression is associated with renal α -Klotho gene expression in mice / R. Yoshikawa, H. Yamamoto, O. Nakahashi, T. Kagawa, M. Tajiri, M. Nakao, S. Fukuda, H. Arai, M. Masuda, M. Iwano, E. Takeda, Y. Taketani // *J. Clin. Biochem. Nutr.* – 2018. – Vol. 62, № 1. – P. 68–74. doi: 10.3164/jcfn.17-20.
44. Zhang, L. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications / L. Zhang, T. Liu // *J. Diabetes Complications.* – 2018. – Vol. 32, № 10. – P. 922–930. doi: 10.1016 / j.jdiacomp.2018.06.002.
45. Zheng, Z. A systematic review and meta-analysis of telmisartan versus valsartan in the management of essential hypertension / Z. Zheng, S. Lin, H. Shi // *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* – 2010. – Vol. 12, № 6. – P. 414–421. doi: 10.1111 / j.1751-7176.2010.00287.x.
46. Zou, D. The role of klotho in chronic kidney disease / D. Zou, W. Wu, Y. He, S. Ma, J. Gao // *BMC Nephrol.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – Article number: 285. doi: 10.1186/s12882-018-1094-z.

References

1. Veremeyenko, D. E. α -Klotho – marker riska fibroza i kaltsifikatsii, kognitivnykh narusheniy i smertnosti, reguliruyemyy aerobnymi trenirovkami. Spravochnyy portal nestarenie RU [α -Klotho as a risk marker for fibrosis and calcification, cognitive impairment and mortality, regulated by aerobic training. Reference portal nestarenie RU]. Available at : <https://nestarenie.ru/klotho.html> (accessed 20 April 2021).
2. Volgina G. V., Dobronravov V. A., Rozhinskaya L. Y., Smirnov A. V., Tomilina N. A., Shostka G. D., Anashkin V. A., Andrusev A. M., Gerasimchuk R. P., Zemchenkov A. U., Dyubanova G. A., Stokov A. G., Shilo V. U. Natsionalnyye rekomendatsii po mineralnym i kostnym narusheniyam pri khronicheskoy bolezni pochek (Rossiyskoye dializnoye obshchestvo) [National guidelines on mineral and bone disorders in chronic kidney disease (Russian Dialysis Society)]. *Nefrologiya i dializ. [Nephrology and dialysis]*, 2011, vol. 13, no. 1, pp. 33–51.
3. Volkov M. Biokhimicheskiye pokazateli fosforno-kal'tsiyevogo obmena u patsiyentov s khronicheskoy boleznyu pochek 1-5 stadiy [Biochemical markers of phosphorus-calcium metabolism in patients with chronic kidney disease stages 1-5]. *Nefrologiya [Nephrology]*, 2009, vol. 13, no. 3, pp. 49–51.
4. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Kotenko O. N., Volgina G. V. Analiz meditsinskoj tekhnologii korrektsii giperfosfatemii pri khronicheskoy bolezni pochek [Analysis of medical technology for the management of hyperphosphatemia in chronic kidney disease]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Qualitative research into clinical practice]*, 2013, no. 3, pp. 2–12.
5. Milovanova L. U., Milovanov U. S., Kozlovskaya L. V., Mukhin N. A. Znachenie morfogeneticheskikh belkov FGF-23 i Klotho kak prediktorov prognoza khronicheskoy bolezni pochek [The significance of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho as markers of the chronic kidney disease]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]*, 2014, no. 4, pp. 36–44.
6. Plotnikova A. A. Klinicheskoye znachenie opredeleniya syvorotochnoy kontsentratsii morfogeneticheskikh belkov FGF-23 i Klotho u bol'nykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical significance of determination of serum concentration of morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho in patients with the chronic kidney disease. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 2018, 128 p.
7. Sorokina U. A., Mosina A. A., Postnikova A. D., Lovtsova L. V., Makarova E. V., Zanozina O. V. Vliyaniye lekarstvennykh sredstv na uroven' belka Kloto [The influence of drugs on the Klotho protein levels]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal [International Scientific Research Journal]*, 2020, no. 12-2 (102), pp. 142–145. doi: 10.23670/IRJ.2020.102.12.061.
8. Ark J., Hammes H. P., Dijk M., Lexis C., Horst I., Zeebregts C., Vervloet M., Wolffenbuttel B., Goor H., Hillebrands J. Circulating alpha-klotho levels are not disturbed in patients with type 2 diabetes with and without macrovascular disease in the absence of nephropathy. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2013, no. 12, pp. 116. doi: 10.1186/1475-2840-12-116
9. Brandenburg V. M., Kramann R, Koos R., Krüger T., Schurgers L., Mühlenbruch G., Hübner S., Gladziwa U., Drechsler C., Ketteler M. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.*, 2013, no. 14, Article number: 219. doi: 10.1186/1471-2369-14-219.
10. Buchanan S., Combet E., Stenvinkel P., Shiels P. G., Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, vol. 11, 560. doi: 10.3389/fendo.2020.00560.
11. Chacar F. C., Kogika M. M., Zafalon R. V. A., Brunetto M. A. Vitamin D Metabolism and Its Role in Mineral and Bone Disorders in Chronic Kidney Disease in Humans, Dogs and Cats. *Metabolites*, 2020, vol. 10, no. 12, 499, doi: 10.3390/metabo10120499.

12. Cheikhi A., Barchowsky A., Sahu A., Shinde S. N., Pius A., Clemens Z. J., Li H., Kennedy C. A., Hoeck J. D., Franti M., Ambrosio F. Klotho: An Elephant in Aging Research. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2019, vol. 74, no. 7, pp. 1031–1042. doi: 10.1093/gerona/glz061.
13. Chung C. P., Chang Y. C., Ding Y., Lim K., Liu Q., Zhu L., Zhang W., Lu T. S., Molostvov G., Zehnder D., Hsiao L. L. α -Klotho expression determines nitric oxide synthesis in response to FGF-23 in human aortic endothelial cells. *PLoS One*, 2017, vol. 12, no. 5, e0176817. doi:10.1371 / journal.pone.0176817.
14. Couser W. G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.*, 2011, no. 12, pp. 1258–1270. doi: 10.1038/ki.2011.368.
15. Cozzolino M., Mazzaferro S., Pugliese F., Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am. J. Nephrol.*, 2008, vol. 28, no. 2, pp. 339–346.
16. Dongming F., Hongfei W., Xianggui D., Yang Y., Pang X., Xu Y. Serum Klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*, 2017, vol. 1, no. 3, pp. 594–598.
17. Forster R. E., Jurutka P. W., Hsieh J. C. Vitamin D receptor controls expression of the anti-aging klotho gene in mouse and human renal cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011, vol. 414, no. 3, pp. 557–562. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.09.117.
18. Höck A. D. A Review on the Potential Role of Vitamin D and Mineral Metabolism on Chronic Fatigue Illnesses. *J. Clin. Nephrol. Ren. Care*, 2016, vol. 2, pp. 8–13.
19. Hu M. C., Shi M., Zhang J., Pastor J., Nakatani T., Lanske B., Razzaque M. S., Rosenblatt K. P., Baum M. G., Kuro-o M., Moe O. W. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule, *FASEB J.*, 2010, vol. 24, no. 9, pp. 3438–3450. doi: 10.1096 / fj.10- 154765.
20. Hu M. C., Shi M., Zhang J., Quiñones H., Griffith C., Kuro-o M., Moe O. W. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2011, vol. 22, no. 1, pp. 124–136.
21. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 9th Edition*. Brussels, Belgium: 2019. Available at: <https://diabetesatlas.org/data/en/> (accessed 20 April 2021).
22. Karalliedde J., Maltese G., Hill B., Viberti G., Gnudi L. Effect of renin-angiotensin system blockade on soluble Klotho in patients with type 2 diabetes, systolic hypertension, and albuminuria. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. 1899–1905. doi: 10.2215/CJN.02700313.
23. Koh N., Fujimori T., Nishiguchi S., Tamori A., Shiomi S., Nakatani T. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochemical and biophysical research communications*, 2001, vol. 280, no. 4, pp. 2538–2550.
24. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 1997, vol. 390, no. 6655, pp. 45–51. doi: 10.1038/36285.
25. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – What’s new? *Nephrol Dial Transplant.*, 2009, vol. 24, no. 6, pp. 1705–1708. doi: 10.1093/ndt/gfp069.
26. Kuro-o M. Klotho and β Klotho. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2012, vol. 728, pp. 25–40, doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_2.
27. Kuro-o M., Moe O. W. FGF23 – α Klotho as a paradigm for a kidney-bone network. *Bone*, 2017, vol. 100, pp. 4–18. doi: 10.1016 / j.bone.2016.11.013.
28. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2019, vol. 15, no. 1, pp. 27–44. doi: 10.1038 / s41581-018-0078-3.
29. Lacroix J. S., Urena-Torres P. Potential application of fibroblast growth factor 23-klotho axis in chronic kidney disease. *Nephrol. Ther.*, 2020, vol. 16, no. 2, pp. 83–92. doi: 10.1016/j.nephro.2019.05.003.
30. Lanske B., Razzaque M. S. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation, *Kidney. Int.*, 2014, vol. 86, no. 6, pp. 1072–1074. doi: 10.1038/ki.2014.316.
31. Lee S., Lee I., Jeon J. Vascular Calcification – New Insights Into Its Mechanism, *Int. J. Mol. Sci.*, 2020, vol. 21, no. 8, pp. 2685. doi: 10.3390/ijms21082685.
32. Levey A. S., Atkins R., Coresh J. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.*, 2007, vol. 72, pp. 247–259. doi: 10.1038/ sj.ki.5002343.
33. Li S. A., Watanabe M., Yamada H., Nagai A., Kinuta M., Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell structure and function*, 2004, vol. 29, no. 4, pp. 91–99. doi: 10.1247/csf.29.91.
34. Lim S. C. Elevated circulating alpha-klotho by angiotensin II receptor blocker losartan is associated with reduction of albuminuria in type 2 diabetic patients. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.*, 2014, vol. 15, no. 4, pp. 487–490. doi: 10.1177/1470320313475905.
35. Liu Z., Qi S., Zhao X., Li M., Ding S., Lu J., Zhang H. Metformin inhibits 17 β -estradiol-induced epithelial-to-mesenchymal transition via β Klotho-related ERK1 / 2 signaling and AMPK α signaling in endometrial adenocarcinoma cells, *Oncotarget*, 2016, vol. 7, no. 16, pp. 21315–21331. doi: org/10.18632/oncotarget.7040.

36. Martin A., David V. Regulation and function of the FGF23 Klotho endocrine pathways. *Physiol. Rev.*, 2012, vol. 92, no. 1, pp. 131–155.
37. Olejnik A., Franczak A., Krzywonos-Zawadzka A., Kałużna-Oleksy M., Bil-Lula I. The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2018, vol. 2018, 5171945. doi: 10.1155/2018/5171945.
38. Ramon I., Kleynen P., Body J. J., Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, vol. 162, no. 1, pp. 1–10.
39. Saar-Kovrov V., Donners M. M. P. C., van der Vorst E. P. C. Shedding of Klotho: Functional Implications in Chronic Kidney Disease and Associated Vascular Disease. *Front. Cardiovasc. Med.*, 2021, 617842. doi: 10.3389/fcvm.2020.617842.
40. Shao J. S., Cheng S. L., Pingsterhaus J. M., Charlton-Kachigian N., Loewy A. P., Towler D. A. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J. Clin. Invest.*, 2005, vol. 115, no. 5, pp. 1210–1220.
41. Shimamura Y., Hamada K., Inoue K. Serum levels of soluble secreted альфа-Klotho are decreased in the early stages of chronic kidney disease, making it a probable novel biomarker for early diagnosis. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2012, vol. 16, no. 5, pp. 722–729. doi: 10.1007/s10157-012-0621-7.
42. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int.*, 2012, vol. 82, no. 7, pp. 737–747. doi: 10.1038/ki.2012.176.
43. Yoshikawa R., Yamamoto H., Nakahashi O., Kagawa T., Tajiri M., Nakao M., Fukuda S., Arai H., Masuda M., Iwano M., Takeda E., Taketani Y. The age-related changes of dietary phosphate responsiveness in plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels and renal Cyp27b1 and Cyp24a1 gene expression is associated with renal α-Klotho gene expression in mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 2018, vol. 62, no. 1, pp. 68–74. doi: 10.3164/jcbn.17-20.
44. Zhang L., Liu T. Clinical implication of alterations in serum Klotho levels in patients with type 2 diabetes mellitus and its associated complications. *J. Diabetes Complications*, 2018, vol. 32, no. 10, pp. 922–930. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.06.002.
45. Zheng Z., Lin S., Shi H. A systematic review and meta-analysis of telmisartan versus valsartan in the management of essential hypertension. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, 2010, vol. 12, no 6, pp. 414–421. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00287.x.
46. Zou D., Wu W., He Y., Ma S., Gao J. The role of klotho in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*, 2018, vol. 19, no. 1, Article number: 285. doi: 10.1186/s12882-018-1094-z.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 612.313.1:577.3.582.929

DOI 10.17021/2021.16.2.37.44

© И.А. Базиков, Е.И. Дискаева, Н.И. Хералова,
В.А. Зеленский, М.В. Рубайло, Ф.И. Базиков, 2021

АНТИМИКРОБНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НИСОМАЛЬНЫХ ФОРМ ДЕФЕНЗИНОВ ПРИ ТЕПЛОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Базиков Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7-918-866-40-27, e-mail: bazikov@list.ru.

Дискаева Елена Игоревна, кандидат физико-математических наук, доцент, заведующая кафедрой физики и математики, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7-962-450-25-10, e-mail: e_diskaeva@mail.ru.

Хералова Наталья Ивановна, врач-офтальмолог, ГБУЗ СК «Ставропольская краевая клиническая больница» Минздрава России, Россия, 355030, г. Ставрополь, ул. Семашко, д. 1, тел.: +7-962-444-47-99, e-mail: kalinkina.opthalm@mail.ru.

Зеленский Владимир Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики и детской стоматологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7 962-446-07-93, e-mail: moon175@yandex.ru.

Рубайло Марина Витальевна, аспирант кафедры микробиологии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, тел.: +7-918-865-47-17, e-mail: marina.rubailo@yandex.ru.

Базиков Филипп Игоревич, студент магистратуры, факультета науки и технологий, Миланский государственный университет, Италия, г. Милан, ул. FestadelPerdono, 7 - 20122, тел.: +39-346-358-99-30, e-mail: philippbazikov@gmail.com.

Эндогенные дефензины являются перспективной альтернативой при лечении инфекционных процессов, обусловленных антибиотико-резистентной микрофлорой. Рассмотрено влияние тепловой обработки на дисперсный состав нановезикул при получении ниосомальных форм дефензинов. При анализе данных электронной и атомно-силовой микроскопии, а также построенных интегральных и дифференциальных кривых распределения ниосом по размерам, подтверждено влияние температурного воздействия на величину их эквивалентного диаметра. Сравнение различных температурных режимов воздействия на ниосомы кремнийорганической природы показало, что при их нагревании происходит гомогенизация размера везикул. При повышении температуры количество ниосом диаметром менее 100 нм в геле увеличивалось от 48,8 % при 25° С до 89,4 % при 40° С. Снижение размеров ниосом при температурных воздействиях в процессе их приготовления увеличивает их эффективность в отношении устойчивых к воздействию антибиотиков микроорганизмов. Диско-диффузионный метод продемонстрировал корреляцию размеров зоны задержки роста антибиотико-резистентных микроорганизмов вокруг дисков с ниосомальными дефензинами при воздействии на них различных температур (25° С, 30° С, 35° С, 40° С). Статистический анализ подтвердил возможность управления размером ниосом с помощью теплового воздействия для повышения их антимикробной эффективности.

Ключевые слова: ниосомы, дефензины, антибиотико-устойчивые микроорганизмы, тепловое воздействие, антимикробная эффективность, атомно-силовая и электронная микроскопия.

ANTIMICROBIAL EFFICIENCY OF NIOSOMAL FORMS OF DEFENSINS UNDER THERMAL EXPOSURE

Bazikov Igor' A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7-918-866-40-27, e-mail: bazikov@list.ru.

Diskaeva Elena I., Cand. Sci. (Phys., Math.), Associate Professor, Head of the Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7 -962-450-25-10, e-mail: e_diskaeva@mail.ru;

Kheralova Natal'ya I., ophthalmologist, Stavropol Regional Clinical Hospital, 1 Semashko St., Stavropol, 355030, Russia, tel.: +7-962-444-47-99, e-mail: kalinkina.ophtalm@mail.ru.

Zelenskiy Vladimir A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7-962-446-07-93, e-mail: moon175@yandex.ru.

Rubaylo Marina V., post-graduate student, Stavropol State Medical University, 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia, tel.: +7-918-865-47-17, e-mail: marina.rubailo@yandex.ru.

Bazikov Filipp I., Master's student, Faculty of Science and Technology, Milan State University, Via Festa del Perdono 7 – 20122, Milan, Italy, tel.: +39-346-358-99-30, e-mail: philippbazikov@gmail.com.

Endogenous defensins are a promising alternative in the treatment of infectious processes caused by antibiotic-resistant microflora. The effect of heat treatment on the dispersed composition of nanovesicles during the preparation of niosomal forms of defensins was considered. When analyzing the data of electron and atomic force microscopy, as well as the constructed integral and differential curves of the distribution of niosomes by size, the influence of the temperature effect on the value of their equivalent diameter was confirmed. Comparison of different temperature regimes of exposure to organosilicon niosomes showed that when they are heated, homogenization of the size of the vesicles occurs. With an increase in temperature, the number of niosomes less than 100 nm in diameter in the gel increased: from 48,8% at 25° C to 89,4% at 40° C. A decrease in the size of niosomes under temperature influences during their preparation increases their effectiveness against microorganisms resistant to antibiotics. The disk diffusion method has demonstrated the correlation of the size of the growth inhibition zone of antibiotic-resistant microorganisms around the discs with niosomal defensins when exposed to different temperatures: 25° C, 30° C, 35° C, 40° C. Statistical analysis has confirmed the ability to control the size of niosomes by heat to increase their antimicrobial efficacy.

Key words: niosomes, defensins, antibiotic-resistant microorganisms, heat exposure, antimicrobial efficacy, atomic force and electron microscopy.

Введение. Технологии адресной доставки лекарственных молекул к поврежденным тканям актуальны в связи с пролонгацией действия и снижением побочных эффектов [19, 20]. Для контролируемого высвобождения лекарства их помещают в наноконтейнеры. Разработаны различные лекарственные формы на основе кремнийорганических ниосом, доказана эффективность их использования по сравнению с неинкапсулированными лекарственными веществами [3, 7, 15, 16, 17]. В настоящее время методы приготовления ниосом позволяют модифицировать состав поверхности, размер и физико-химические свойства [18, 19, 21]. Поставлена задача изучить антимикробную эффективность полученных ранее ниосомальных форм эндогенных дефензинов [1, 4, 5, 9, 12] при изменении размеров с помощью температурного фактора.

Цель: модифицировать размеры ниосом с эндогенными дефензинами с помощью теплового воздействия для повышения их антимикробной эффективности в составе геля.

Материалы и методы исследования. Везикулы кремнийорганической природы были получены по оригинальной технологии с применением физико-химических методов синтеза молекул и ультразвуковой генерации [2]. Для создания стенок ниосом использован силикон-гликолевый сополимер (INCI: DC 5329) ПЭГ-12 Диметикон («Dow Corning», США). Для фиксации размера везикул применен многофункциональный растровый электронный микроскоп «Quanta 3D FEG» («FEI Company», США) и многофункциональный спектрометр динамического и статического рассеяния света «PHOTOCOR COMPLEX» (лазер He-Ne, 633 нм) (ООО «Фотокор», Россия). Осуществлена оценка корреляции величины ниосом, коэффициента диффузии и вязкости жидкости с применением программного обеспечения «FAST Version 2.8.3.» (Alango Technologies, Ltd, Израиль) по формуле Энштейна-Стокса. Для изучения стабильности ниосом исследован дзета-потенциал ниосом. Электростатическую устойчивость определяли с помощью анализатора наночастиц «Malvern Zetasizer Nano ZS» («Malvern instruments Ltd.», Великобритания).

Воздействием ультразвука инкапсулировали дефензины в кремний органические наноконтейнеры в течение 10 мин при частоте 20 кГц, мощности – 200 Вт. При этом образовывались монослойные ниосомы размером менее 100 нм с включением в них дефензинов в концентрации 10 % [5, 6, 7, 12].

Изучено влияние температуры на размеры нановезикул при изготовлении ниосомальных гелей с дефензинами. При определении размеров ниосомальных везикул использован микроскопический

метод. Проведен анализ интегральных и дифференциальных данных распределения наносом по их размерам. Показано влияние температуры на величину их диаметра. На основании проведенного статистического анализа подтверждена возможность получения наносом с определенными размерами.

Исследование противомикробной активности опытного образца наносомального геля проводили диско-диффузионным методом.

Для статистического анализа полученных данных использован пакет программы «SPSS 11.5» («IBM», США). Количественные различия оценивали, определяя среднее арифметическое значение, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Статистическая значимость различий качественных признаков в группах сравнения установлена с помощью показателя p . Достоверность различия считали при $p < 0,01-0,001$.

Результаты исследования и их обсуждение. На начальном этапе работы были получены наносомы с инкапсулированными в них дефензинами диаметром от 60 до 200 нм. Внутренний резервуар для дефензинов составлял 10–20 нм (рис. 1).

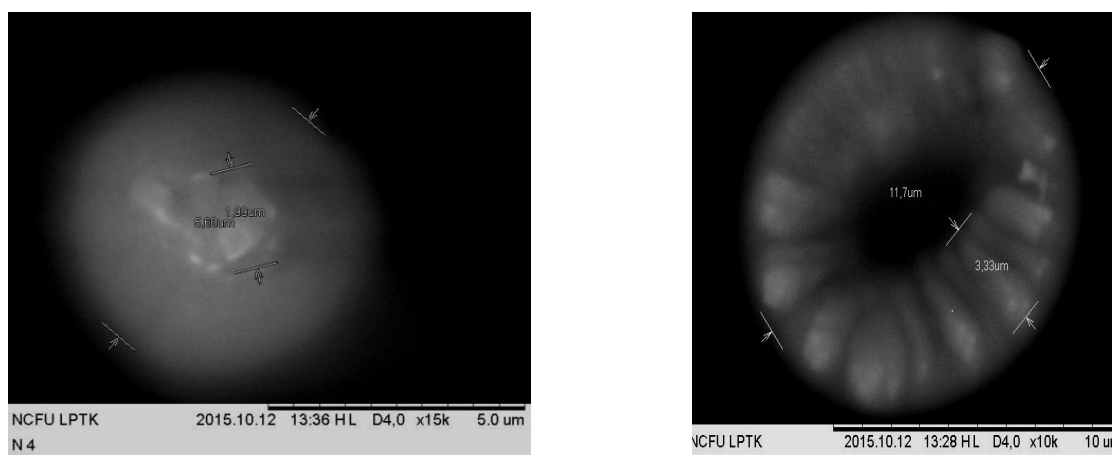


Рис. 1. Электронные микрофотографии наносомы с эндогенными дефензинами (увеличение $\times 300\ 000$)

Результат был зафиксирован при атомно-силовой микроскопии поверхности слюдяных пластинок, на которых путем осаждения были установлены опытные образцы наносом с инкапсулированными в них эндогенными дефензинами.

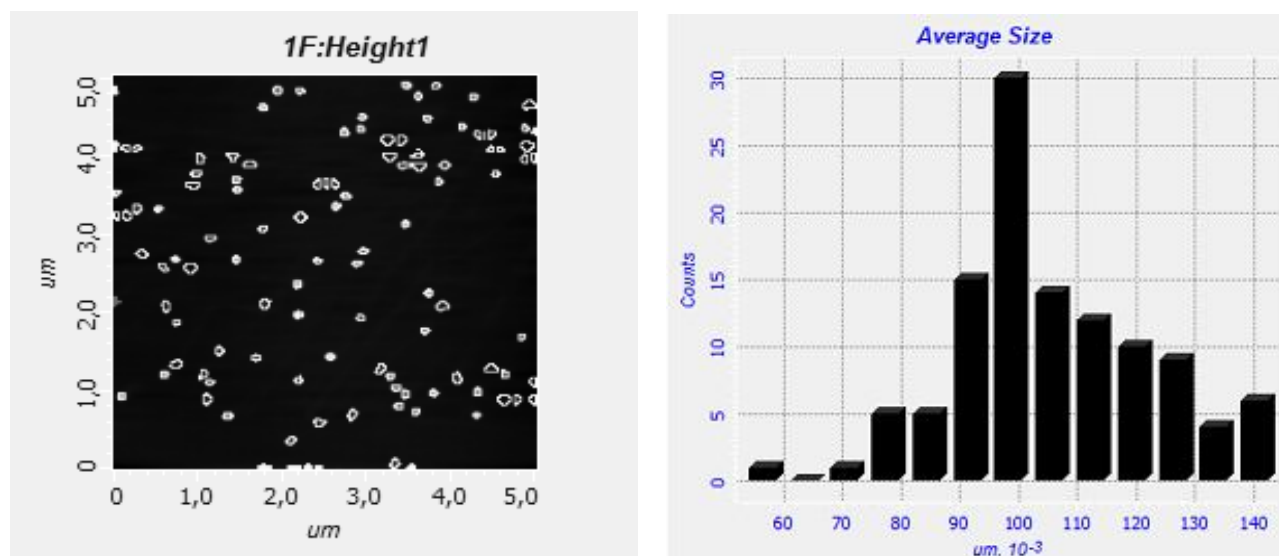


Рис. 2. Атомно-силовая микроскопия наносом и гистограмма зависимости среднего размера частиц к их количеству в объеме 10 мкм

Атомно-силовая микроскопия и гистограмма продемонстрировали выраженное преобладание ниосом с размерами около 100 нм. Согласно литературным данным, размер ниосом для проникновения через клеточные мембраны должен составлять 10–300 нм [6]. К примеру, ниосомы размером 50–200 нм обладают тканеспецифичностью к опухоли [8]. К тому же скорость выделения действующего вещества из наноконтейнеров также зависит от их размеров и заряда [10, 11, 13, 14].

Исследовано влияние температуры на процесс инкапсулирования эндогенных дефензинов в кремнийорганические ниосомы. Проведен анализ гистограмм при сканирующей электронной микроскопии «Tescan Mira 3 Im» («TESCAN, a.s.», Чехия).

Водная дисперсия ниосомального геля состояла из везикул различного диаметра. В этой связи для корректной оценки размеров ниосом использована интегральная функция $D(\delta)$ распределения их числа по размерам. Функция $D(\delta)$ была равна выраженному в процентах отношению всех везикул, диаметр которых не превышает значение δ к общему числу везикул.

Размеры везикул с дефензинами в гелях, полученных при различных температурах, отображены на рисунке 3.

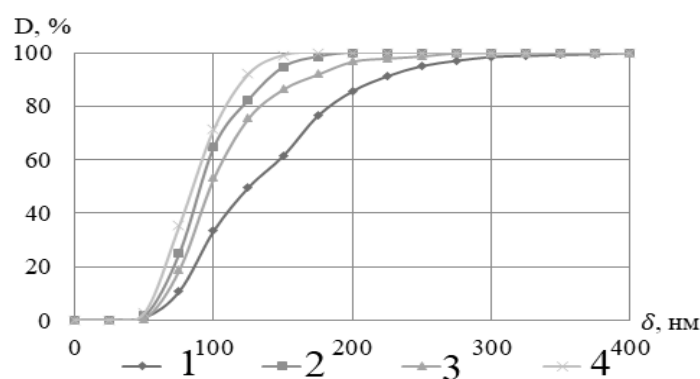


Рис. 3. Интегральные кривые нановезикул по их размерам в ниосомальных гелях, полученных при различных температурах 25°C – (1), 30°C – (2), 35°C – (3) и 40°C – (4) (по оси абсцисс размеры ниосом в нм; по оси ординат % содержание ниосом определенного размера)

Для более детального анализа изучена плотность распределения, определяемая по формуле:

$$f(\delta) = \frac{dD(\delta)}{d\delta} \text{ с равенством: } \int_{\delta_{min}}^{\delta_{max}} f(\delta)d\delta = D(\delta_{max}) - D(\delta_{min})$$

Дисперсный состав ниосомального геля с дефензинами исследовали при построении графиков функции $f(\delta)$. На рисунке 4 приведены микрофотографии ниосом, находящихся под воздействием различных температур.

Изучение дисперсного состава ниосом завершалось математической аппроксимацией. Математическая аппроксимация соответствовала равенству:

$$\sum_{i=1}^k f_i \Delta \delta_i = \int_0^{\infty} f(\delta) d\delta = 1$$

Дифференциальные кривые распределения частиц по размерам в ниосомальных гелях с дефензинами, свидетельствовали о том, что при повышении температуры от 20 до 40° С средние размеры ниосом уменьшались (рис. 5).

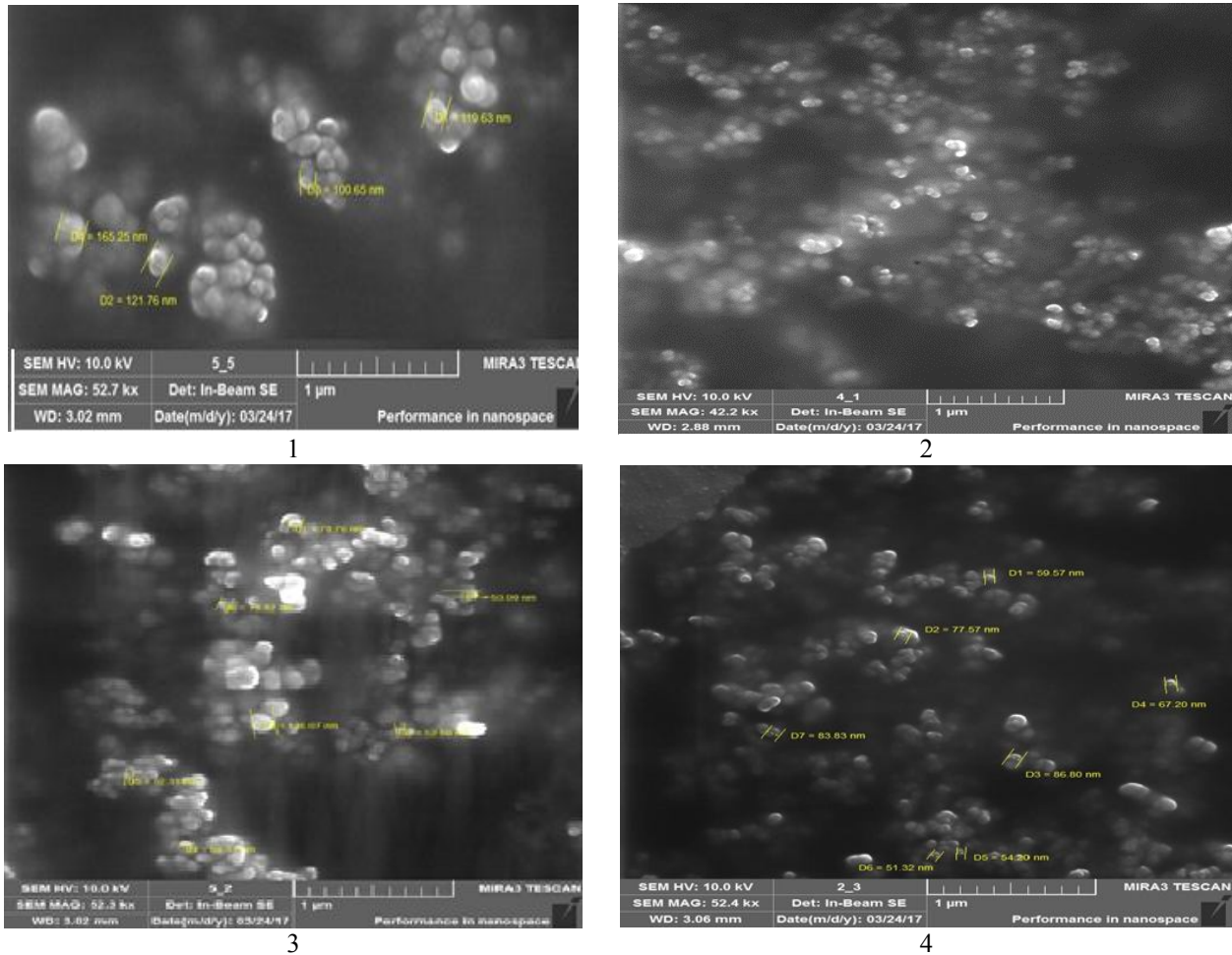


Рис. 4. Микрофотографии ниосом при температуре 25° С – (1), 30° С – (2), 35° С – (3) и 40° С – (4) (увеличение × 30 000)

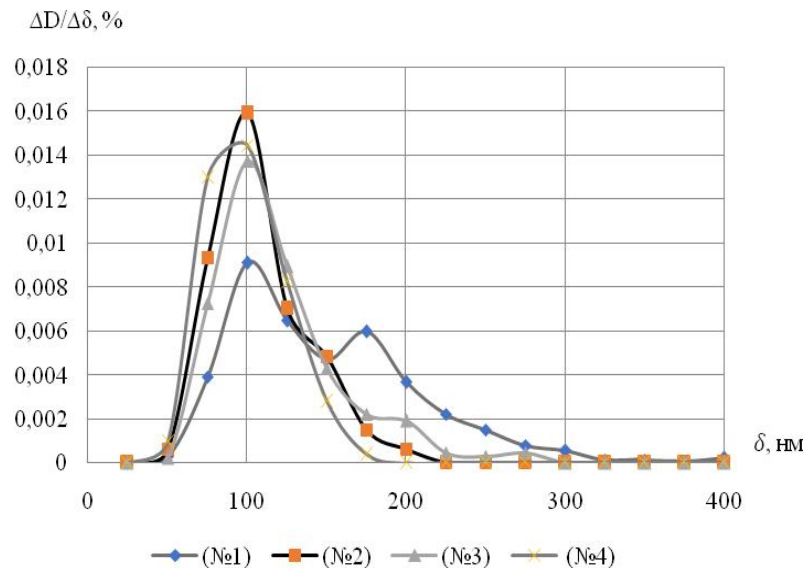


Рис. 5. Дифференциальные кривые распределения везикул по размерам в ниосомальных гелях с дефензинами при температурах 25° С – (1), 30° С – (2), 35° С – (3) и 40° С – (4) (по оси абсцисс размеры ниосом в нм; по оси ординат % содержание ниосом определенного размера)

С помощью дифференциальных статистических кривых распределения с одним или несколькими максимумами определяли величину эквивалентного диаметра, соответствующую максимальному числу везикул ниосом. Он соответствовал вероятному размеру везикул в данной дисперсии. При сравнении этих величин для различных температурных режимов был сделан вывод о том, что нагрев ниосомальной дисперсии приводил к гомогенизации размеров везикул.

При повышении температуры доля везикул с диаметром менее 100 нм значительно возрастает: от 48,8 % при 25° С до 89,4 % при 40° С. Эндотермические фазовые преобразования и процесс разрушения конгломератов и временных ассоциатов ниосом проходят при расходе тепловой энергии.

Исследования влияния размеров везикул в ниосомальных гелях показало корреляцию между антимикробной активностью к антибиотико-резистентным микроорганизмам и размером везикул. Снижение размеров ниосомальных везикул в гелях при температурных воздействиях увеличивало их эффективность по отношению к устойчивым к воздействию антибиотиков микроорганизмам.

Заключение. В результате исследования было установлено, что нагревание ниосом вело к уменьшению размера частиц. В свою очередь, уменьшение размеров нановезикул в ниосомальных гелях с дефензинами при их нагревании увеличивало антимикробную эффективность. Полученные данные при применении диско-диффузионного метода свидетельствовали о том, что инкапсулирование эндогенных дефензинов в кремнийорганические ниосомы повышает антимикробную эффективность в отношении антибиотико-устойчивых микроорганизмов.

Список литературы

1. Базиков, И. А. Выделение эндогенных антимикробных пептидов и инкапсулирование их в кремнийорганические ниосомы / И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, О. И. Седых, В. А. Батурин, А. Д. Болатчиев, А. А. Ефременко // *Бактериология*. – 2019. – Т. 4, № 3. – С. 14–17.
2. Базиков, И. А. Патент 2539396 Рос. Федерация, МПК А61К 8/04 Способ трансдермального переноса активных субстанций с использованием ниосом на основе ПЭГ-12 диметикона / И. А. Базиков; заявитель и патентообладатель Базиков Игорь Александрович. – № 2012136960/15; заявл. 29.08.2012, опубл. 20.01.2015. Бюл. 2.
3. Базиков, И. А. Патент 2625722 Рос. Федерация, МПК А61К 31/00 Кремнийорганические ниосомы с бактерицидными и парамагнитными свойствами / И. А. Базиков, А. Н. Мальцев; заявитель и патентообладатель ООО НПО «Клеточные технологии». – № 2016101621; заявл. 19.01.2016, опубл. 18.07.2017. Бюл. 20.
4. Базиков, И. А. Патент 2729016 Рос. Федерация, МПК С07К 1/12 Способ выделения природных антимикробных пептидов из лейкоцитарно-эритроцитарно-тромбоцитарной массы крови / И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, В. А. Батурин, Рамеш К. Гоял, А. Наджирул Амин, А. А. Ефременко; заявитель и патентообладатель Базиков Игорь Александрович, ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. – №2019134760; заявл. 29.10.2019, опубл. 04.08.2020. Бюл. 22.
5. Болатчиев, А. Д. Разработка ниосомального лекарственного геля с альфа-дефензином HNP-1 / А. Д. Болатчиев, И. А. Базиков, А. Н. Мальцев, О. И. Седых // *Биотехнология: взгляд в будущее: мат-лы IV международной научно-практической конференции (Ставрополь, 26–27 апреля 2018)*. – Ставрополь : Ставропольский государственный медицинский университет, 2018. – С. 17–18.
6. Дискаева, Е. И. Оценка применимости фотометрического метода для определения размера везикул ниосомальной дисперсии / Е. И. Дискаева, И. А. Базиков, О. В. Вечер, В. П. Тимченко, М. А. Селимов // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2018. – Т. 14, № 1. – С. 108–110.
7. Ashtikar, M. Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? / M. Ashtikar, M. G. Wacker // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2018. – Vol. 129. – P. 194–218. doi: 10.1016/j.addr.2018.03.005.
8. Bolatchiev, A. D. Effect of niosomal antimicrobial peptide hbd-1 on the healing rate of infected wounds in rats / A. D. Bolatchiev, V. A. Baturin, I. A. Bazikov, A. N. Maltsev // *Medical News of the North Caucasus*. – 2018. – Vol. 13, № 3. – P. 515–517.
9. Bolatchiev, A. D. Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on *Staphylococcus aureus* strains in vitro and in vivo / A. D. Bolatchiev, V. A. Baturin, I. A. Bazikov, A. N. Maltsev, E. Kunitsina // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. – 2019. – Vol. 34, № 1. – P. 101–108. doi:10.1111/fcp.12499.
10. Diskaeva, E. I. Dispersion analysis of niosomes different composition / E. I. Diskaeva, O. V. Vecher, I. A. Bazikov, A. N. Maltsev // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2019. – Vol. 21, № 1. – P. 2049–2051.
11. Diskaeva, E. I. Investigation ultrasound influence on the size of niosomes vesicles on the based of Peg-12 dimethicone / E. I. Diskaeva, I. A. Bazikov, O. V. Vecher, K. S. Elbekyan // *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. – 2018. – Vol. 9, № 6. – P. 1016–1021.
12. Diskaeva, E. I. Particle size analysis of niosomes as a function of temperature / E. I. Diskaeva, O. V. Vecher, I. A. Bazikov, D. S. Vakalov // *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*. – 2018. – Т. 9, № 2. – P. 290–294.

13. Diskaeva, E. I. Review of methods for size and morphology determination of vesicles in niosome dispersion / E. I. Diskaeva, O. V. Vecher, E. N. Diskaeva, I. A. Bazikov, K. S. Elbekyan // *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 377–381.
14. Dumville, J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes / J. Dumville, B. Lipsky, C. Hoey, M. Cruciani, M. Fison, J. Xia // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 6, № 6. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
15. Dutta, R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress / R. C. Dutta // *Current Pharmaceutical Design*. – 2007. – Vol. 13, № 7. – P. 761–769.
16. Ebbesen, M. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications / M. Ebbesen, T. G. Jensen // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2006. – Vol. 2006, № 5. – P. 515–516. doi: 10.1155/JBB/2006/51516.
17. Euliss, L. E. Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine / L. E. Euliss, J. A. DuPont, S. Gratton, J. DeSimone // *Chemical Society reviews*. – 2006, – Vol. 35, № 11. – P. 1095–1104.
18. Kazakov, S. Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications/ S. Kazakov, K. Levon // *Current Pharmaceutical Design*. – 2006. – Vol. 12, № 36. – P. 4713–4728.
19. Sankhyan, A. Recent Trends in Niosome as Vesicular Drug Delivery System / A. Sankhyan, P. Pawar // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. – 2012. – Vol. 02, № 06. – P. 20–32.
20. Shahverdi, A. R. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus aureus and Escherichia coli / A. R. Shahverdi, A. Fakhimi, H. R. Shahverdi, S. Minaian // *Nanomedicine: Nanotechnology biology and medicine*. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 168–171.
21. Vecher, O. V. Study of some rheological properties of niosomal dispersions of various concentrations based on PEG-12 dimethicone / O. V. Vecher, E. I. Diskaeva, I. A. Bazikov, K. S. Elbekyan, E. N. Diskaeva // *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*. – 2020. – Vol. 11, № 4. – P. 045007.

References

1. Bazikov I. A., Mal'tsev A. N., Sedykh O. I., Baturin V. A., Bolatchiev A. D., Efremenko A. A. Vydelenie endogennykh antimikrobnnykh peptidov i inkapsulirovanie ikh v kremniyorganicheskie niosomy [Isolation of endogenous antimicrobial peptides and encapsulation into organosiliconniosomes]. *Bakteriologiya [Bacteriology]*, 2019, vol. 4, no. 3, pp. 14–17.
2. Bazikov I. A. Sposob transdermal'nogo perenosa aktivnykh substantsiy s ispol'zovaniem niosom na osnove PEG-12 dimetikona [Method of transdermal transfer of active substances using niosomes based on PEG-12 dimethicone]. Patent RF, no. 2539396, 2014.
3. Bazikov I. A., Mal'tsev A. N. Kremniyorganicheskie niosomy s bakteritsidnymi i paramagnitnymi svoystvami [Organosiliconniosomes with bactericidal and paramagnetic properties]. Patent RF, no. 2625722, 2017.
4. Bazikov I. A., Mal'tsev A. N., Baturin V. A., Ramesh K. Goyal, Efremenko A. A. Sposob vydeleniya prirodnykh antimikrobnnykh peptidov iz leykotsitarno-eritrotsitarno-trombotsitarnoy massy krovi [Method for isolation of natural antimicrobial peptides from leukocyte-erythrocyte-platelet mass of blood]. Patent RF, no. 2729016, 2020.
5. Bolatchiev A. D., Bazikov I. A., Mal'tsev A. N., Sedykh O. I. Razrabotka niosomal'nogo lekarstvennogo gelya s al'fa-defenzinom HNP-1 [Development of niosomal drug gel with alpha-defensin hnp-1]. *Materialy IV mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Biotekhnologiya: vzglyad v budushchee"* [Materials of IV International Scientific and Practical Conference "Biotechnology: a look into the future". April 26–27, 2018]. Stavropol', Stavropol State Medical University, 2018, pp. 17–18.
6. Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Vecher O. V., Timchenko V. P., Selimov M. A. Otsenka primenimosti fotometricheskogo metoda dlya opredeleniya razmera vezikul niosomal'noy dispersii [Evaluation of the applicability of the photometric method to determine the size of vesicles of the niosomal dispersion]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical News of the North Caucasus]*, 2018, vol. 14, no. 1, pp. 108–110.
7. Ashtikar M., Wacker M. G. Nanopharmaceuticals for wound healing – Lost in translation? *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2018, vol. 129, pp. 194–218. doi: 10.1016/j.addr.2018.03.005.
8. Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Bazikov I. A., Maltsev A. N. Effect of niosomal antimicrobial peptide hbd-1 on the healing rate of infected wounds in rats. *Medical News of the North Caucasus*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. 515–517.
9. Bolatchiev A. D., Baturin V. A., Bazikov I. A., Maltsev A. N., Kunitsina E. Effect of antimicrobial peptides HNP-1 and hBD-1 on Staphylococcus aureus strains in vitro and in vivo. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2019, vol. 34, no. 1, pp. 101–108. doi:10.1111/fcp.12499.
10. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Bazikov I. A., Maltsev A. N. Dispersion analysis of niosomes different composition. *Journal of Nanoparticle Research*, 2019, vol. 21, no. 1, pp. 2049–2051.
11. Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Vecher O. V., Elbekyan K. S. Investigation ultrasound influence on the size of niosomes vesicles on the based of Peg-12 dimethicone. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2018, vol. 9, no. 6, pp. 1016–1021.
12. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Bazikov I. A., Vakalov D. S. Particle size analysis of niosomes as a function of temperature. *Nanosystems: Physics, Chemistry, Mathematics*, 2018, vol. 9, no. 2, pp. 290–294.

13. Diskaeva E. I., Vecher O. V., Diskaeva E. N., Bazikov I. A., Elbekyan K. S. Review of methods for size and morphology determination of vesicles in niosome dispersion. *Scientific and Technical Journal of Information Technologies, Mechanics and Optics*, 2020, vol. 20, no. 3, pp. 377–381.
14. Dumville J., Lipsky B., Hoey C., Cruciani M., Fisco M., Xia J. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, vol. 6, no. 6. doi: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
15. Dutta R. C. Drug carriers in pharmaceutical design: promises and progress. *Current Pharmaceutical Design*, 2007, vol. 13, no. 7, pp. 761–769.
16. Ebbesen M., Jensen T. G. Nanomedicine: techniques, potentials, and ethical implications. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2006, vol. 2006, no. 5, 51516. doi: 10.1155/JBB/2006/51516.
17. Euliss L. E., DuPont J. A., Gratton S., DeSimone J. Imparting size, shape, and composition control of materials for nanomedicine. *Chemical Society reviews*, 2006, vol. 35, no. 11, pp. 1095–1104.
18. Kazakov S., Levon K. Liposome-nanogel structures for future pharmaceutical applications. *Current Pharmaceutical Design*, 2006, vol. 12, no. 36, pp. 4713–4728.
19. Sankhyan, A., Pawar P. Recent Trends in Niosome as Vesicular Drug Delivery System. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012, vol. 02, no. 06, pp. 20–32.
20. Shahverdi A. R., Fakhimi A., Shahverdi H. R., Minaian S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against staphylococcus aureus and Escherichia coli. *Nanomedicine: Nanotechnology biology and medicine*, 2007, vol. 3, no. 2, pp. 168–171.
21. Vecher O. V., Diskaeva E. I., Bazikov I. A., Elbekyan K. S., Diskaeva E. N. Study of some rheological properties of niosomal dispersions of various concentrations based on PEG-12 dimethicone. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2020, vol. 11, no. 4, p. 045007.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615:547.856.1:616.381

DOI 10.17021/2021.16.2.44.52

© А.В. Борисов, А.С. Тарасов, А.А. Озеров, М.А. Самокруева, 2021

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИН-4(3H)-ОНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

Борисов Александр Владимирович, научный сотрудник лаборатории фармакологии сердечно-сосудистых средств научного центра инновационных лекарственных средств с опытным производством, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, тел.: 8-969-286-63-44, e-mail: borissow1978@rambler.ru.

Тарасов Александр Сергеевич, младший научный сотрудник лаборатории нейропсихотропных средств научного центра инновационных лекарственных средств с опытным производством, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Новороссийская, д. 39, тел.: 8-988-967-33-63, e-mail: tarasov.pharm@ya.ru.

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, учебная база, ул. Ким, д. 20, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com.

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

Изучено влияние производных хиназолин-4(3H)-она с гуанидиновым заместителем: N-[Хиназолин-3(4H)-ил]ацетилгуанидин (лабораторный шифр VMA-13-10), N-[2-[4-оксо-3(4H)-хиназолинил]пропионил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-15), N-[2-[2-метил-4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-16) и N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4H)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-17) на морфофункциональные характеристики перитонеальных макрофагов белых беспородных мышей в условиях

in vitro. Исследование проведено на первичной культуре макрофагов, выделенных из перитонеальной полости экспериментальных животных. В ходе 2-часовой экспозиции с исследуемыми субстанциями было изучено их влияние на адгезивные и пластические свойства макрофагов, лизосомальную и фагоцитарную активность. В результате установлено, что наиболее выраженные изменения морфофункциональных свойств перитонеальных макрофагов экспериментальных животных наблюдались при воздействии соединений под лабораторными шифрами VMA-13-15 и VMA-13-17, что проявилось в повышении лизосомальной и фагоцитарной активности, без существенного влияния на их адгезивные и пластические свойства. Изложенное говорит о том, что эти соединения перспективны для дальнейшего углубленного изучения их иммуотропных свойств.

Ключевые слова: перитонеальные макрофаги, производные хиназолин-4(3H)-она, адгезивные свойства, пластичность, лизосомальная активность, фагоцитарная активность.

EFFECT OF QUINAZOLIN-4(3H)-ONE DERIVATIVE ON MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES OF PERITONEAL MACROPHAGES

Borisov Aleksandr V., Researcher, Laboratory of Pharmacology of Cardiovascular Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, 39 Novorossiyskaya St., Volgograd, 400050, Russia, tel.: 8-969-286-63-44, e-mail: borissow1978@rambler.ru.

Tarasov Aleksandr S., Junior Researcher, Laboratory of Neuropsychotropic Drugs, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, 39 Novorossiyskaya St., Volgograd, 400050, Russia, tel.: 8-988-967-33-63, e-mail: tarasov.pharm@ya.ru.

Ozerov Aleksandr A., Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of the Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozerov@yahoo.com.

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

The effect of quinazolin-4 (3H)-one derivatives with a guanidine substituent was studied: N- [Quinazolin-3 (4H)-yl] acetylguanidine (laboratory code VMA-13-10), N- [2- [4- oxo-3 (4H) -quinazolinyl] propionyl] guanidine (laboratory code VMA-13-15), N- [2- [2-methyl-4-oxo-3 (4H) -quinazolinyl] acetyl] guanidine (laboratory code VMA - 13-16) and N- [2- [6-bromo-4-oxo-3 (4H) -quinazolinyl] acetyl] guanidine (laboratory code VMA-13-17) on the morphofunctional characteristics of peritoneal macrophages of white outbred mice under in vitro. The study is carried out on a primary culture of macrophages isolated from the peritoneal cavity of experimental animals. During a 2-hour exposure to the substances under study, their effect on the following indicators was studied: adhesive and plastic properties of macrophages, lysosomal and phagocytic activity. As a result of the studies, it was found that the most pronounced changes in the morphofunctional properties of peritoneal macrophages in experimental animals were observed when exposed to compounds under laboratory codes VMA-13-15 and VMA-13-17, manifested in an increase in lysosomal and phagocytic activity, without a significant effect on their adhesive and plastic properties, which makes these compounds promising for further in-depth study of their immunotropic properties.

Key words: peritoneal macrophages, quinazolin-4 (3H)-one derivatives, adhesive properties, plasticity, lysosomal activity, phagocytic activity.

Введение. Проблема нарушений работы иммунной системы сегодня занимает одно из ведущих мест в патогенезе многих заболеваний [13]. Патология иммунной системы является ключевым этиопатогенетическим звеном в развитии инфекционных, аутоиммунных, аллергических, нейродегенеративных, онкологических и ряда соматических заболеваний [4], в связи с чем поиск новых эффективных иммунокорректирующих средств остается актуальной проблемой [11].

Нарушения иммунологической реактивности организма различного генеза, отягощенные инфекционной патологией и длительной фармакотерапией антибактериальными и химиотерапевтическими средствами, обуславливают необходимость проведения фармакологической коррекции возникших иммунологических нарушений, что и определяет практическую значимость создания новых безопасных и эффективных иммуотропных лекарственных средств [6, 7, 12]. Одним из перспективных направлений в разработке инновационных иммуопрепаратов является поиск и создание лекарственных средств, сочетающих в себе антимикробные и иммуностимулирующие свойства. Удачным примером являются некоторые антибиотики группы макролидов, обладающие в дополнение к антибактериальным свойствам иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [18].

В настоящее время внимание исследователей привлекают пиримидины – природные нуклеотиды, оказывающие полифункциональное влияние на процессы секреции иммуномедиаторов, пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза и регенерации [14, 24, 31]. Среди пиримидиновых соединений перспективными в плане разработки новых высокоэффективных, селективных и безопасных лекарственных препаратов, влияющих на иммунную систему, являются производные хиназолин-4(3*H*)-она, структурно близкие к эндогенным пиримидиновым основаниям и их производным. Они обладают доказанным широким спектром фармакологических свойств: антибактериальных [9, 28], противопротозойных [30], противоопухолевых [17, 27], ноотропных [15], иммуноотропных [8, 10, 16] и других видов активности [20]. Все это свидетельствует об их перспективности в поиске новых препаратов, позволяющих решать многие проблемы медицины. Одной из них является поиск веществ, обладающих иммуноотропными свойствами и влияющими на неспецифическую резистентность организма. Макрофаги млекопитающих представляют собой разнородную группу клеток иммунной системы, обеспечивающих неспецифическую резистентность организма и выполняющих множество биологических функций, которые включают в себя защиту организма от патогенных агентов и участие в процессах регенерации [19, 22]. Кроме того, сюда относят и регуляторные функции, направленные на поддержание гомеостаза организма при различных воздействиях факторов внешней и внутренней среды [25, 26], выполняющие важную роль в патогенезе заболеваний различной этиологии [23, 29, 32]. Таким образом, возможность влияния на макрофаги млекопитающих представляет большой практический интерес.

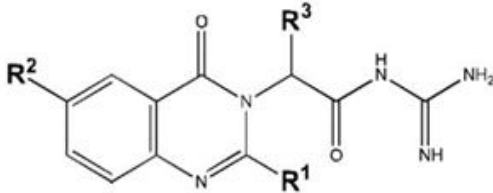
В связи со сказанным **целью** работы стало изучение влияния четырех производных хиназолин-4(3*H*)-она с гуанидиновым заместителем: N-[Хиназолин-3(4*H*)-ил]ацетилгуанидин (лабораторный шифр VMA-13-10), N-[2-[4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]пропионил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-15), N-[2-[2-метил-4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-16) и N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4*H*)-хиназолинил]ацетил]гуанидин (лабораторный шифр VMA-13-17) на морфофункциональные свойства перитонеальных макрофагов как возможного этапа в процессе разработки инновационного иммуноотропного средства на основе новых производных хиназолина.

Материалы и методы исследования. Источником для получения макрофагов служили самцы белых беспородных мышей, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» (г. Санкт-Петербург). Порядок содержания и обращения с лабораторными животными соответствовал требованиям надлежащей лабораторной практики (ГОСТ 33215-2014 и 33216-2014), Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики», принципам, изложенным в Директиве 2010/63/EU [5], и были одобрены Региональным исследовательским этическим комитетом Волгоградской области (протокол № 2086-2016 от 09.12.2016 г.).

В работе использовали по 5 мышей в двух независимых экспериментах для создания пула клеток, включающего в себя максимальное фенотипическое многообразие иммунокомпетентных клеток, присущих данному биологическому виду. Исследование активности соединений под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16, VMA-13-17 проводили на перитонеальных макрофагах интактных животных. Ниже приведена химическая структура изучаемых соединений, являющихся гуанидиновыми производными хиназолин-4(3*H*)-она (табл. 1).

Таблица 1

Структура изучаемых гуанидиновых производных хиназолин-4(3*H*)-она

			
Шифр соединения	R ¹	R ²	R ³
VMA-13-10	H	H	H
VMA-13-15	H	H	CH ₃
VMA-13-16	CH ₃	H	H
VMA-13-17	H	Br	H

Перитонеальные макрофаги получали по стандартной методике [33] в модификации лаборатории: через 3 суток после интраперитонеального введения 3 % раствора пептона животных забивали методом цервикальной дислокации, затем асептически вскрывали брюшину и промывали брюшную полость 5–6 мл охлажденного раствора Хенкса (без ионов Ca^{2+} и Mg^{2+}), используя серологическую пипетку. Полученную суспензию клеток центрифугировали при 250 g в течение 10 мин, затем убирали супернатант, клеточный осадок ресуспендировали в полной питательной среде на основе среды DMEM (Dulbecco's modified Eagles medium), содержащей 10 % эмбриональной телячьей сыворотки, 100 ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

Непосредственно перед экспериментами проводили оценку жизнеспособности клеток с использованием 0,4 % раствора трипанового синего и их стандартизацию по концентрации с помощью подсчета в камере Горяева, основываясь на морфологических критериях. Жизнеспособность клеток во всех экспериментах составляла более 95 %. Концентрацию макрофагов в клеточной суспензии довели полной питательной средой до 2×10^6 клеток / мл.

Для оценки морфологических показателей (адгезия и распластанность) был использован метод, в основе которого лежит способность клеток прикрепляться к стеклянной или пластиковой поверхности [1]. В ходе работы 200 мкл клеточной суспензии наносили на покровные стекла (круглой формы, диаметром 14 мм), предварительно помещенные в лунки 24-луночного планшета, инкубировали в культуральной среде в присутствии или отсутствии тестируемых соединений под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16, VMA-13-17 в конечной концентрации 10^{-6} для каждого вещества, в стандартных условиях CO_2 -инкубатора (при 37°C , 5 % CO_2 и 95 % влажности) в течение 2 ч. По истечении времени инкубации, после удаления неприкрепившихся клеток препараты, фиксированные по Май-Грюнвальду, окрашивали азур II - эозином (в модификации Романовского-Гимзе) и микроскопировали (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$) в 10 полях зрения. Адгезивные свойства макрофагов оценивали путем суммарного подсчета клеток, прикрепившихся к стеклянной поверхности. Полученные значения выражали в процентном соотношении от общего числа всех клеток суспензии, помещенных на покровные стекла.

Показатели распластывания оценивали методом световой микроскопии в 10 полях зрения (объектив $\times 100$, окуляр $\times 10$). Подсчитывали число распластных и нераспластных макрофагов, адгезировавшихся на покровных стеклах.

По степени распластности клетки подразделялись на 3 группы: слабо распластные – компактные клетки округлой формы без псевдоподий, сильно распластные – крупные клетки неправильной формы с различным количеством псевдоподий и средне распластные – клетки, занимающие промежуточное положение. Результаты теста выражали суммарно, в процентном соотношении распластных форм макрофагов, с разной степенью распластности, к общему количеству адгезировавшихся клеток.

Изучение лизосомальной активности перитонеальных макрофагов выполняли следующим образом: адгезировавшиеся на покровные стекла клетки прижизненно окрашивали флуорохромным красителем акридиновым оранжевым в концентрации 2 мкг/мл (100 мкл на 1 образец) [1], затем после 10-минутной инкубации в защищенном от света месте, при комнатной температуре окрашенные клетки промывали раствором Хенкса и готовили препараты для микроскопии типа «раздавленная капля». Приготовленные препараты изучали методом люминесцентной микроскопии (люминесцентный блок светофильтров «В» DM505, объектив $\times 100$, окуляр $\times 10$). Результаты данного теста учитывали исходя из процентного содержания клеток с разной лизосомальной активностью. Оценку проводили визуальным полуколичественным люминесцентным методом с вычислением среднего цитохимического коэффициента (СЦК) [21] по формуле:

$$\text{СЦК} = \frac{(0 \times A + 1 \times B + 2 \times C + 3 \times D)}{N}, \text{ где}$$

- 0, 1, 2, 3 – коэффициент интенсивности люминесценции;
- A – количество клеток с отсутствием люминесценции;
- B – количество клеток со слабой люминесценцией;
- C – количество клеток с умеренной люминесценцией;
- D – количество клеток с резко выраженной люминесценцией;
- N – общее число подсчитанных клеток.

Влияние изучаемых веществ на показатели фагоцитоза перитонеальных макрофагов оценивали по их способности захватывать живые пекарские дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, при совместном инкубировании в течение 60 мин при 37° С [2] в условиях CO₂-инкубатора. По завершении времени инкубации покровные стекла с адгезированными макрофагами двукратно промывали раствором Хенкса, затем наносили на поверхность стекол 50 мкл раствора акридинового оранжевого в разведении 1:30000 (на физиологическом растворе с рН 7,2–7,4). Готовили препарат «раздавленная капля», излишек жидкости удаляли фильтровальной бумагой до плотного прилегания покровного стекла к предметному. Оценку фагоцитарной активности макрофагов проводили визуальным способом под люминесцентным микроскопом (люминесцентный блок светофильтров «В» DM505, объектив × 100, окуляр × 10). Подсчитывали в 100 макрофагах количество поглощенных дрожжей с оранжево-красной люминесценцией относительно таких же с зеленой люминесценцией. Красная люминесценция характерна для активно перевариваемых дрожжей. Учитывали процент клеток, поглотивших дрожжи, количество поглощенных дрожжей и процент убитых микроорганизмов. При этом живые микроорганизмы имели зеленое свечение, а мертвые – красное. Для оценки фагоцитарной и бактерицидной способности подсчитывали фагоцитарный показатель, фагоцитарный индекс и «киллинг» микроорганизмов.

При проведении статистической обработки результатов исследования определяли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m), результаты представляли в виде M ± m. Оценку достоверности различий между средними значениями в контрольных и опытных группах проводили методом однофакторного дисперсионного анализа; попарное сравнение средних арифметических проводили с использованием t-критерия Стьюдента при помощи пакетов программ Microsoft Office Excel 2010 («Microsoft», США) и Statistica 12.5 («StatSoft», Россия). Полученные величины считали статистически значимыми при p < 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Способность перитонеальных макрофагов к адгезии является важным свойством для полноценной реализации ими своих функций. Клеточная адгезия и распластывание являются важнейшими характеристиками, обуславливающими активацию и фагоцитарную активность макрофагов. После 2-часовой адгезии клеток макрофаги из суспензионного состояния переходят к адгезированному с разной степенью распластности.

В ходе исследования установлено, что количество прикрепившихся клеток после воздействия исследуемых субстанций не приводило к статистически значимым изменениям адгезивной способности макрофагов по сравнению с клетками контрольной группы. Доля адгезировавшихся клеток (% (M ± m) в присутствии тестируемых соединений) составила: в среде культивирования (контроль) 69,5 ± 3,7, в VMA-13-10 – 71,1 ± 3,5, в VMA-13-15 – 72,0 ± 3,7, в VMA-13-16 – 70,62 ± 4,1, в VMA-13-17 – 71,4 ± 2,4.

Аналогичные результаты были получены при оценке пластических свойств макрофагов после воздействия изучаемых субстанций VMA-13-15, VMA-13-17, VMA-13-10 и VMA-13-16. Было определено отсутствие статистически значимых изменений по сравнению с клетками контрольной группы (табл. 2).

Таблица 2

Пластические свойства перитонеальных макрофагов под воздействием изучаемых субстанций (M ± m)

Лабораторный шифр изучаемой субстанции	Количество распластанных макрофагов, %
Среда культивирования (контроль)	71,7 ± 1,21
VMA-13-10	70,3 ± 1,23
VMA-13-15	72,3 ± 1,61
VMA-13-16	71,4 ± 1,74
VMA-13-17	72,1 ± 1,27

Состояние лизосомального аппарата макрофагов во многом обуславливает их функциональную активность [3]. Добавление в среду культивирования макрофагов субстанций VMA-13-15 и VMA-13-17 приводило к усилению интенсивности люминесценции лизосом, что свидетельствует о повышении лизосомальной активности под воздействием изучаемых веществ. Соединения VMA-13-10 и VMA-13-16 при добавлении в среду культивирования статистически значимо не влияли на лизосомальную активность макрофагов. Представленные результаты подтверждаются показателями СЦК (табл. 3).

Результаты изучения лизосомальной активности макрофагов коррелируют с данными по изучению степени распластывания макрофагов под воздействием изучаемых субстанций. Так клетки,

проявляющие высокую лизосомальную активность (под воздействием VMA-13-15 и VMA-13-17), демонстрируют среднюю или сильную степень распластывания, более выраженную, чем у макрофагов контрольной группы. Такая тенденция сохраняется при добавлении в среду культивирования субстанций VMA-13-10 и VMA-13-16, но результаты достоверно не отличаются от контроля (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика лизосомальной активности перитонеальных макрофагов под воздействием изучаемых субстанций (M ± m)

Лабораторный шифр изучаемой субстанции	Содержание клеток с различной люминесцентной активностью, %				СЦК [#]
	A – нет	B – слабая	C – средняя	D – сильная	
Контроль	4,4 ± 1,7	17,4 ± 1,5	31,2 ± 2,3	47,0 ± 2,1	2,20 ± 0,11
VMA 13-10	4,2 ± 1,2	16,6 ± 1,8	35,2 ± 3,3	44,0 ± 3,2	2,19 ± 0,17
VMA 13-15	1,1 ± 1,3*	1,4 ± 1,6*	41,4 ± 1,9*	56,1 ± 2,2*	2,53 ± 0,12*
VMA 13-16	3,9 ± 1,2	15,1 ± 1,7	34,7 ± 3,3	46,3 ± 3,2	2,23 ± 0,21
VMA 13-17	1,6 ± 1,2*	3,2 ± 1,7*	40,2 ± 2,1*	55,0 ± 3,2*	2,49 ± 0,11*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); # СЦК – средний цитохимический коэффициент

В ходе исследования фагоцитарной активности была установлено статистически значимое повышение функциональной активности и бактерицидных свойств перитонеальных макрофагов под воздействием субстанций VMA-13-15 и VMA-13-17 по сравнению с клетками контрольной группы.

Люминесцентная микроскопия фагоцитирующих макрофагов позволила установить повышение показателей фагоцитарной активности (повышение фагоцитарного показателя и киллинговой активности) под влиянием соединений VMA-13-15 и VMA-13-17. Соединения VMA-13-10 и VMA-13-16 на эти показатели практически не влияли (табл. 4).

Таблица 4

Фагоцитарная активность перитонеальных макрофагов в отношении *Saccharomyces cerevisiae* под воздействием изучаемых субстанций (M ± m)

Лабораторный шифр изучаемой субстанции	Фагоцитарный показатель, %	Фагоцитарный индекс	Киллинговая активность, %
Контроль	81,4 ± 1,24	7,21 ± 1,16	79,1 ± 1,61
VMA-13-10	79,1 ± 2,19	6,82 ± 1,43	77,0 ± 2,11
VMA-13-15	90,1 ± 1,33*	8,72 ± 1,11	89,2 ± 1,30*
VMA-13-16	82,1 ± 2,44	7,11 ± 1,53	78,2 ± 3,31
VMA-13-17	89,7 ± 1,14*	8,42 ± 1,22	85,4 ± 1,21*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

Заключение. При изучении влияния новых производных хинололин-4(3H)-она под лабораторными шифрами VMA-13-10, VMA-13-15, VMA-13-16, VMA-13-17 на морфофункциональные свойства перитонеальных макрофагов были выявлены перспективные субстанции: VMA-13-15 (N-[2-[4-оксо-3(4H)-хинозолинил]пропионил]гуанидин) и VMA-13-17 (N-[2-[6-бром-4-оксо-3(4H)-хинозолинил]ацетил]гуанидин), которые достоверно повышали лизосомальную и фагоцитарную активность макрофагов, что позволяет рассматривать эти вещества как перспективные для дальнейшего изучения их иммунотропных свойств.

Список литературы

1. Барышева, С. В. Морфофункциональные особенности перитонеальных макрофагов у животных с экспериментальным гепатитом / С. В. Барышева, Г. В. Брюхин // Вестник Челябинского государственного университета. – 2008. – № 4 (105). – С. 60–64.
2. Горчаков, А. М. Метод комплексной оценки фагоцитарной активности нейтрофилов крови / А. М. Горчаков Н. Г. Кручинский, Ф. Т. Горчакова, И. Н. Коростелева. – Минск: НИИ экологической и профессиональной патологии, 2003. – 15 с.
3. Ефремов, А. В. Роль лизосомальных ферментов в генезе ведущих клинико-патологических синдромов: факты и гипотезы / А. В. Ефремов, Л. А. Руяткина, О. В. Цыганкова, З. Г. Бондарева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – № 1. – С. 18–21.
4. Земсков, А. М. Типовые иммунные расстройства при различных заболеваниях / А. М. Земсков, В. М. Земсков, И. И. Журихина, Е. В. Ильина, А. В. Карякин, В. А. Земскова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 3. – С. 82–85.

5. Красильщикова, М. С. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях (перевод) / М. С. Красильщикова, И. В. Белозерцева. – СПб., 2012. – 48 с.
6. Манько, В. М. Иммунологическая недостаточность и ее влияние на опухолевый рост / В. М. Манько // Физиология и патология иммунной системы. – 2016. – Т. 20, № 12. – С. 25–34.
7. Петров, Р. В. Физиология иммунной системы: клеточные и молекулярно-биологические механизмы / Р. В. Петров, Р. М. Хайтов, В. А. Черешнев // Вестник Российского фонда фундаментальных исследований. – 2017. – № 5. – С. 96–119.
8. Петрова, И. В. Влияние производных пиримидина на фагоцитарную активность крови при физических нагрузках / И. В. Петрова, В. А. Катаев, С. А. Мещерякова, Р. Р. Фархутдинов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9, № 6. – С. 67–69.
9. Самотруева, М. А. Противомикробная активность нового производного хиназолина VMA-13-03 / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, Н. М. Габитова, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2020. – Т. 83, № 8. – С. 24–28.
10. Самотруева, М. А. Синтез и иммуотропная активность карбонильных производных хиназолин-4(3H)-она / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. А. Озеров, С. А. Лужнова, Е. Г. Глухова, И. Н. Тюренков // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 6. – С. 12–14.
11. Самотруева, М. А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 12–29.
12. Сепиашвили, Р. И. Иммунореабилитология: истоки, будни и перспективы. От иммунотерапии к персонализированной таргетной иммунореабилитации / Р. И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 165–175.
13. Сепиашвили, Р. И. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) / Р. И. Сепиашвили, Н. М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 127–137.
14. Серебряная, Н. Б. Нуклеотиды как регуляторы иммунного ответа / Н. Б. Серебряная // Иммунология. – 2010. – Т. 31, № 5. – С. 273–280.
15. Тюренков, И. Н. Ноотропная активность амидов хиназолинового ряда / И. Н. Тюренков, А. А. Озеров, Е. Н. Шматова, Ю. В. Арчакова // Химико-фармацевтический журнал. – 2015. – Т. 49, № 2. – С. 18–20.
16. Цибизова, А. А. Синтез и иммуотропная активность новых производных хиназолина у мышей / А. А. Цибизова, А. А. Озеров, М. С. Новиков, М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, И. Н. Тюренков // Химико-фармацевтический журнал. – 2020. – Т. 54, № 10. – С. 26–29.
17. Abuelizz, H. A. Synthesis and anticancer activity of new quinazoline derivatives / H. A. Abuelizz, M. Marzouk, H. Ghabbour, R. Al-Salahi // Saudi Pharmaceutical Journal. – 2017. – Vol. 25, № 7. – P. 1047–1054. doi: 10.1016/j.jsps.2017.04.022.
18. Altenburg, J. Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics – Part 1: Biological Mechanisms / J. Altenburg, C. S. de Graaff, T. S. van der Werf, W. G. Boersma // Respiration. – 2011. – Vol. 81, № 1. – P. 67–74. doi:10.1159/000320319.
19. Arutyunyan, I. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration / I. Arutyunyan, A. Elchaninov, T. Fatkhudinov, A. Makarov, E. Kananykhina, N. Usman, G. Bolshakova, V. Glinkina, D. Goldshtein, G. Sukhikh // International journal of clinical and experimental pathology. – 2015. – Vol. 8, № 5. – P. 4469–4480.
20. Asif, M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives / M. Asif // International Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 2014. – P. 395637. doi:10.1155/2014/395637.
21. Astaldi, G. The Glycogen Content of the Cells of Lymphatic Leukaemia / G. Astaldi, L. Verga // Acta Haematologica. – 1957. – Vol. 17, № 3. – P. 129–135. doi:10.1159/000205237.
22. Chazaud, B. Macrophages: Supportive cells for tissue repair and regeneration / B. Chazaud // Immunobiology. – 2014. – Vol. 219, № 3. – P. 172–178. doi: 10.1016/j.imbio.2013.09.001.
23. Franken, L. Macrophages: sentinels and regulators of the immune system / L. Franken, M. Schiwon, C. Kurts // Cellular Microbiology. – 2016. – Vol. 18, № 4. – P. 475–487. doi:10.1111/cmi.12580.
24. Giuliani, A. L. Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules / A. L. Giuliani, A. C. Sarti, F. Di. Virgilio // Immunology Letters. – 2019. – Vol. 205. – P. 16–24. doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.006.
25. Gordon, S. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions / S. Gordon, A. Plüddemann, F. Martinez Estrada // Immunological Reviews. – 2014. – Vol. 262, № 1. – P. 36–55. doi: 10.1111/imr.12223.
26. Gosselin, D. Environment Drives Selection and Function of Enhancers Controlling Tissue-Specific Macrophage Identities / D. Gosselin, V. M. Link, C. E. Romanoski, G. J. Fonseca, D. Z. Eichenfield, N. J. Spann, J. D. Stender, H. B. Chun, H. Garner, F. Geissmann, C. K. Glass // Cell. – 2014. – Vol. 159, № 6. – P. 1327–1340. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.023.

27. Gouhar, R. S. Synthesis and Reactions of Some New Quinazoline Derivatives for In Vitro Evaluation as Anticancer and Antimicrobial Agents / R. S. Gouhar, M. M. Kamel // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2018. – Vol. 55, № 9. – P. 2082–2089. doi: 10.1002/jhet.3248.
28. Komarova (Andreyanova), E. S. 2-Guanidino-quinazolines as a novel class of translation inhibitors / E. S. Komarova (Andreyanova), I. A. Osterman, P. I. Pletnev, Y. A. Ivanenkov, A. G. Majouga, A. A. Bogdanov, P. V. Sergiev // *Biochimie*. – 2017. – Vol. 133. – P. 45–55. doi: 10.1016/j.biochi.2016.11.008.
29. Liddiard, K. Macrophage heterogeneity and acute inflammation / K. Liddiard, M. Rosas, L. C. Davies, S. A. Jones, P. R. Taylor // *European Journal of Immunology*. – 2011. – Vol. 41, № 9. – P. 2503–2508. doi:10.1002/eji.201141743.
30. Mendoza-Martínez, C. Design, synthesis and biological evaluation of quinazoline derivatives as anti-trypanosomatid and anti-plasmodial agents / C. Mendoza-Martínez, J. Correa-Basurto, R. Nieto-Meneses, A. Márquez-Navarro, R. Aguilar-Suárez, M. D. Montero-Cortes, B. Noguera-Torres, E. Suarez-Contreras, N. Galindo-Sevilla, A. Rojas-Rojas, A. Rodriguez-Lezama, F. Hernández-Luis // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2015. – Vol. 96. – P. 296–307. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.028.
31. Morandi, F. The Role of Extracellular Adenosine Generation in the Development of Autoimmune Diseases / F. Morandi, A. L. Horenstein, R. Rizzo, F. Malavasi // *Mediators of Inflammation*. – Vol. 2018. – P. 1–10. doi: 10.1155/2018/7019398.
32. Olefsky, J. M. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance / J. M. Olefsky, C. K. Glass // *Annual Review of Physiology*. – 2010. – Vol. 72, № 1. – P. 219–246. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846 219-246.
33. Paulnock, D. M. *Macrophages: A Practical Approach (Practical Approach Series, 239)* / D. M. Paulnock. – New York: Oxford University Press, 2000. – 211 p.

References

1. Barysheva S. V., Bryukhin G. V. Morfofunktsional'nye osobennosti peritoneal'nykh makrofagov u zhyvotnykh s eksperimental'nym gepatitom [Morphofunctional features of peritoneal macrophages in animals with experimental hepatitis]. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo universiteta [Chelyabinsk State University Bulletin]*, 2008, no. 4 (105), pp. 60–64
2. Gorchakov A. M., Kruchinskij N. G., Gorchakova F. T., Korosteleva I. N. Metod kompleksnoy otsenki fagotsitarnoy aktivnosti neytrofilov krovi [The method of complex evaluation of phagocytic activity of blood neutrophils]. Minsk, Research Institute of Environmental and Occupational Pathology, 2003, 15 p.
3. Efremov A. V., Ruyatkina L. A., Tsygankova O. V., Bondareva Z. G. Rol' lizosomal'nykh fermentov v geneze vedushchikh kliniko-patofiziologicheskikh sindromov: fakty i gipotezy [The role of lysosomal enzymes in the genesis of the leading clinical and pathophysiological syndromes: facts and hypotheses]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya [Pathological physiology and experimental therapy]*, 2007, no. 1, pp. 18–21.
4. Zemskov A. M., Zemskov, V. M., Zhurikhina, I. I., Il'ina, E. V., Karyakin, A. V., Zemskova, V. A. Tipovye immunnye rasstroystva pri razlichnykh zabolevaniyakh [Typical immune disorders in various diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian medical journal]*, 2012, vol. 20, no. 3, pp. 82–85.
5. Krasil'shchikova M. S., Belozertseva I. V. Direktiva 2010/63/EU Evropeyskogo parlamenta i Soveta Evropeyskogo Soyuzha ot 22 sentyabrya 2010 goda po okhrane zhyvotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh tselyakh (perevod) [Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (translation)] Sankt-Peterburg, 2012. 48 p.
6. Man'ko V. M. Immunologicheskaya nedostatochnost' i ee vliyanie na opukholevyy rost [Immunological deficiency and its effect on tumor growth]. *Fiziologiya i patologiya immunnoy sistemy [Physiology and pathology of the immune system]*, 2016, vol. 20, no. 12, pp. 25–34.
7. Petrov R. V., Khaitov, R. M., Chereshnev, V. A. Fiziologiya immunnoy sistemy: kletochnye i molekulyarno-biologicheskie mekhanizmy [Physiology of the immune system: cellular and molecular biological mechanisms]. *Vestnik Rossiyskogo fonda fundamental'nykh issledovaniy [Bulletin of the Russian Foundation for Basic Research]*, 2017, no. 5, pp. 96–119.
8. Petrova I. V., Kataev, V. A., Meshcheryakova, S. A., Farkhutdinov, R. R. Vliyanie proizvodnykh pirimidina na fagotsitarnuyu aktivnost' krovi pri fizicheskikh nagruzkakh [Influence of pyrimidine derivatives on phagocytic blood activity during physical exertion]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical Bulletin of Bashkortostan]*, 2014, vol. 9, no. 6, pp. 67–69.
9. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Gabitova N. M., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Protivomikrobnaya aktivnost' novogo proizvodnogo khinazolina VMA-13-03 [Antimicrobial Activity of New Quinazoline Derivative VMA-13-03]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*, 2020, vol. 83, no. 8, pp. 24–28.
10. Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Luzhnova S. A., Glukhova E. G., Tyurenkov I. N., Tsibizova A. A. Sintez i immunotropnaya aktivnost' karbonil'nykh proizvodnykh khinazolin-4(3h)-ona [Synthesis and immunotropic activity of carbonyl derivatives of quinazoline-4(3h)-Oh]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Chemical and Pharmaceutical Journal]*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. 12–14.

11. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 12–29.
12. Sepiashvili R. I. Immunoreabilitologiya: istoki, budni i perspektivy. Ot immunoterapii k personalizirovannoy targetnoy immunoreabilitatsii [Immunorehabilitation: origins, everyday life and prospects. From immunotherapy to personalized targeted immunorehabilitation]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2016, vol. 17, no. 3, pp. 165–175.
13. Sepiashvili R. I., Berezhnaya, N. M. Sistema immuniteta kak regulyator tkanevogo gomeostaza (regeneratsiya, reparatsiya, remodelirovanie) [The immune system as a regulator of tissue homeostasis (regeneration, repair, remodeling)]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2015, vol. 16, no. 1, pp. 127–137.
14. Serebryanaya N. B. Nukleotidy kak regulyatory immunnogo otveta [Nucleotides as regulators of the immune response]. *Immunologiya* [Immunology], 2010, vol. 31, no. 5, pp. 273–280.
15. Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Shmatova E. N., Archakova Yu. V. Nootropnaya aktivnost' amidov khinazolinovogo ryada [Nootropic activity of quinazoline series amides]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 2015, vol. 49, no. 2, pp. 18–20.
16. Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Novikov M. S., Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Tyurenkov I. N. Sintez i immunotropnaya aktivnost' novykh proizvodnykh khinazolina u myshey [Synthesis and immunotropic activity of novel quinazoline derivatives in mice]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Chemical and Pharmaceutical Journal], 2020, vol. 54, no. 10, pp. 26–29.
17. Abuelizz H. A., Marzouk, M., Ghabbour, H., Al-Salahi, R. Synthesis and anticancer activity of new quinazoline derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2017, vol. 25, no. 7, pp. 1047–1054. doi: 10.1016/j.jsps.2017.04.022.
18. Altenburg J., de Graaff, C. S., van der Werf, T. S., Boersma, W. G. Immunomodulatory Effects of Macrolide Antibiotics – Part 1: Biological Mechanisms. *Respiration*, 2011, vol. 81, no. 1, pp. 67–74. doi:10.1159/000320319.
19. Arutyunyan I., Elchaninov A., Fatkhudinov T., Makarov A., Kananykhina E., Usman N., Bolshakova G., Glinkina V., Goldshtein D., Sukhikh G. Elimination of allogeneic multipotent stromal cells by host macrophages in different models of regeneration. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015, vol. 8, no. 5, pp. 4469–4480.
20. Asif M. Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *International Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 2014, pp. 395637. doi: 10.1155/2014/395637
21. Astaldi G., Verga, L. The Glycogen Content of the Cells of Lymphatic Leukaemia. *Acta Haematologica*, 1957, vol. 17, no. 3, pp. 129–135. doi:10.1159/000205237.
22. Chazaud B. Macrophages: Supportive cells for tissue repair and regeneration. *Immunobiology*, 2014, vol. 219, no. 3, pp. 172–178. doi: 10.1016/j.imbio.2013.09.001.
23. Franken L., Schiwon, M., Kurts, C. Macrophages: sentinels and regulators of the immune system. *Cellular Microbiology*, 2016, vol. 18, no.4, pp. 475–487. doi:10.1111/cmi.12580.
24. Giuliani A. L., Sarti, A. C., Di Virgilio, F. Extracellular nucleotides and nucleosides as signalling molecules. *Immunology Letters*, 2019, vol. 205, pp. 16–24. doi: 10.1016/j.imlet.2018.11.006.
25. Gordon S., Plüddemann, A., Martinez Estrada, F. Macrophage heterogeneity in tissues: phenotypic diversity and functions. *Immunological Reviews*, 2014, vol. 262, no. 1, pp. 36–55. doi:10.1111/imr.12223
26. Gosselin D., Link V. M., Romanoski C. E., Fonseca G. J., Eichenfield D. Z., Spann N. J., Stender J. D., Chun H. B., Garner H., Geissmann F., Glass C. K. Environment Drives Selection and Function of Enhancers Controlling Tissue-Specific Macrophage Identities. *Cell*, 2014, vol. 159, no. 6, pp. 1327–1340. doi: 10.1016/j.cell.2014.11.023.
27. Gouhar R. S., Kamel, M. M. Synthesis and Reactions of Some New Quinazoline Derivatives for In Vitro Evaluation as Anticancer and Antimicrobial Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2018, vol. 55, no. 9, pp. 2082–2089. doi: 10.1002/jhet.3248. 20.
28. Komarova Andreyanova E. S., Osterman I. A., Pletnev P. I., Ivanenkov Y. A., Majouga A. G., Bogdanov A. A., Sergiev P. V. 2-Guanidino-quinazolines as a novel class of translation inhibitors. *Biochimie*, 2017, vol. 133, pp. 45–55. doi: 10.1016/j.biochi.2016.11.008.
29. Liddiard K., Rosas, M., Davies, L. C., Jones, S. A., Taylor, P. R. Macrophage heterogeneity and acute inflammation. *European Journal of Immunology*, 2011, vol. 41, no. 9, pp. 2503–2508. doi:10.1002/eji.201141743.
30. Mendoza-Martínez C., Correa-Basurto J., Nieto-Meneses R., Márquez-Navarro A., Aguilar-Suárez R., Montero-Cortés M. D., Noguera-Torres B., Suarez-Contreras E., Galindo-Sevilla N., Rojas-Rojas A., Rodríguez-Lezama A., Hernández-Luis F. Design, synthesis and biological evaluation of quinazoline derivatives as anti-trypanosomatid and anti-plasmodial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 96, pp. 296–307. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.028.
31. Morandi, F., Horenstein, A. L., Rizzo, R., Malavasi, F. The Role of Extracellular Adenosine Generation in the Development of Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018, vol. 2018, pp. 1–10. doi: 10.1155/2018/7019398.
32. Olefsky J. M., Glass C. K. Macrophages, Inflammation, and Insulin Resistance. *Annual Review of Physiology*, 2010, vol. 72, no. 1, pp. 219–246. doi:10.1146/annurev-physiol-021909-135846.
33. Paulnock, D. M., *Macrophages, a practical approach*, Oxford University Press, 2000, 211 p.

УДК 547.853.3:615.015

DOI 10.17021/2021.16.2.53.61

© М.У. Сергалиева, А.А. Цибизова, Э.И. Абдулкадырова,
Л.А. Андреева, О.А. Башкина, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, 2021

ВЛИЯНИЕ СЕЛАНКА И PRO-GLY-PRO НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ БЕЛЫХ КРЫС В ТЕСТЕ «ПОРСОЛТ» В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГИПЕРТИРЕОЗА

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

Цибизова Александра Александровна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

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

Андреева Людмила Александровна, руководитель сектора, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

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

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

Мясоедов Николай Федорович, доктор химических наук, профессор, академик РАН, руководитель отдела, ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Целью исследования стало изучение влияния гептапептида Селанка (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и его аналога (Pro-Gly-Pro) на поведение белых крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза. **Материалы и методы.** Исследования проведены на белых нелинейных крысах-самцах 6–8-месячного возраста в соответствии с существующими международными требованиями и нормами гуманного отношения к животным. Животные были разделены на 4 группы (n = 10): 1 группа – контрольные особи; 2 группа – животные с моделью гипертиреоза; 3 и 4 группы – особи с моделью гипертиреоза, получавшие в течение 21 дня внутривентриально Селанк (200 мкг/кг/сут) и трипептид Pro-Gly-Pro (200 мкг/кг/сут), соответственно. Экспериментальный гипертиреоз формировали путем введения L-тироксина (150 мкг/кг/сутки) внутрижелудочно в течение 21 дня. Двигательную активность и выраженность депрессивного состояния белых крыс-самцов оценивали на основе изучения поведения животных в тесте «Порсолт». **Результаты.** Результаты исследования поведения лабораторных животных в тесте «Порсолт» показали, что при применении Селанка и трипептида Pro-Gly-Pro в дозе 200 мкг/кг/сут в условиях экспериментального гипертиреоза у крыс-самцов наблюдается повышение времени латентного периода до первого движения и времени пассивного плавания, а также снижение иммобильности и времени активного плавания. **Заключение.** При изучении влияния препарата Селанк и его структурного аналога Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции лабораторных животных в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза было доказано, что данные глипролиновые нейропептиды оказывают антидепрессивное и психомодулирующее действие.

Ключевые слова: нейропептиды, Селанк, гипертиреоз, тест «Порсолт», поведенческие реакции, психомодулятор.

THE EFFECT OF SELANK AND PRO-GLY-PROON BEHAVIORAL RESPONSES WHITE RATS IN THE PORSOLT TEST IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

Sergaliev Mariyam U., Cand. Sci. (Biol.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_ast@mail.ru.

Tsibizova Aleksandra A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

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

Andreeva Lyudmila A., Sector Leader, Institute of Molecular Genetics of National Research Centre «Kurchatov Institute», Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

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

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

Myasoedov Nikolay F., Dr. Sci. (Chem), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department, Institute of Molecular Genetics of National Research Centre «Kurchatov Institute», Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

The present study **aimed** to examine the effect of Selankheptapeptide (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) and its counterpart (Pro-Gly-Pro) on the behaviour of white male rats under experimental hyperthyroidism. **Materials and methods.** The studies conducted on white non-linear male rats of 6-8 months of age following the existing international requirements and norms of humane treatment of animals. The animals were divided into 4 groups ($n = 10$): 1-control individuals; 2-animals with a model of hyperthyroidism; 3 and 4-individuals with a model of hyperthyroidism and received intraperitoneal Selank (200 mcg/kg/day) and tripeptide Pro-Gly-Pro (200 mcg/kg/day) for 21 days accordingly. Experimental hyperthyroidism was formed by administration of L-thyroxine (150 mcg/kg/day) intragastrically, for 21 days. Motor activity and the severity of depressive state of white male rats were evaluated based on the study of animal behaviour in the "Porsolt" test. **Results.** The results of the study of the behaviour of laboratory animals in the "Porsolt" test showed that with the use of Selanca and tripeptide Pro-Gly-Pro at a dose of 200 $\mu\text{g/kg/day}$ under experimental hyperthyroidism in male rats, an increase in the latent period to the first movement and passive swimming time, as well as a decrease in immobility and active swimming time. **Conclusion.** When studying the effect of Selank and its structural analog Pro-Gly-Pro on the behavioural responses of laboratory animals in the "Porsolt" test under experimental hyperthyroidism, it was proved that these glyproline neuropeptides have an antidepressant and psychomodulatory effect.

Key words: *neuropeptides, Selank, hyperthyroidism, test Porsolt, behavioral reactions, psychomodulator.*

Введение. В настоящее время эндокринные заболевания представляют собой одну из самых главных медико-социальных проблем и устойчиво занимают лидирующую позицию среди непосредственных причин инвалидизации и преждевременной смерти, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям. Основаниями развития ограничения жизнедеятельности пациентов с заболеваниями эндокринной системы являются такие особенности, как системность поражений, характеризующихся прогрессирующим течением, и раннее развитие сосудистых и неврологических осложнений [15, 31]. На сегодняшний день главная этиологическая роль в развитии эндокринопатий отводится нарушениям динамического гомеостаза, обусловленных дисрегуляцией процессов взаимодействия таких интегрирующих систем, как нервная, иммунная и эндокринная [2, 11]. К настоящему времени в научной литературе накоплено достаточно данных, которые показывают тесную двустороннюю взаимосвязь между психическим состоянием и функцией эндокринной системы [4]. Установлено, что гормональный дисбаланс способствует развитию изменений психической деятельности, а длительное стрессогенное воздействие различных факторов неизбежно приводит к патологическим изменениям эндокринной системы, что наиболее выражено при патологии щитовидной железы [7, 24, 25, 29].

Доказано, что тиреоидные гормоны опосредуют нейрофизиологические эффекты и рецепторные механизмы взаимодействия структур головного мозга; оказывают влияние на процессы деления и дифференцировки нейронов. Установлено, что тироксин регулирует нейромедиаторную передачу и активность ферментов дыхательной цепи в клетках головного мозга [12, 18, 20, 27]. В научных источниках приведены сведения, характеризующие патологические изменения регуляторных механизмов в нейронах, связанных с изменением уровня тиреоидных гормонов, а также показана их роль в патогенезе нейрорегуляторных расстройств и депрессивных состояний [5, 6, 17, 28].

Принимая во внимание все вышеизложенное, актуальным представляется проведение исследований, направленных на поиск и изучение средств коррекции нейроэндокринных нарушений [9, 13, 18, 20, 24]. Для коррекции функционального статуса интегративного блока нервной и эндокринной систем перспективными могут быть препараты системной регуляции, в частности, регуляторные пептиды глипролинового ряда, представляющие собой короткие пептиды, которые состоят из аминокислотных остатков глицина и пролина. Глипролиновые нейрохимические молекулы и их синтетические аналоги отличаются высокой стабильностью и эффективностью, регулирующим влиянием на иммунную, нервную, свертывающую и другие системы [1, 8, 10, 14, 19, 26].

В настоящее время активно изучаются фармакологические эффекты нейропептидов глипролинового ряда, таких как Селанк и его синтетические аналоги. Селанк, имеющий структуру гептапептидной молекулы с аминокислотной последовательностью Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro, является синтетическим функциональным аналогом эндогенного пептида тафтцина [3, 8, 21, 23]. Экспериментально доказано, что данный нейропептид обладает адаптогенным действием, формирующимся после первого введения, а курсовое применение в еще большей степени усиливает его [3]. Установлено, что Селанк и его синтетические аналоги Pro-Gly-Pro и Pro-Gly-Pro-Leu на фоне «социального» стресса ингибируют свободнорадикальные процессы в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга [16, 22, 23]. Исследованиями доказано, что Селанк, обладая нейроспецифической активностью, способен оказывать антидепрессивное, анксиолитическое, антиастеническое действие, а также улучшать когнитивные функции [9, 10, 14].

Несмотря на то, что в научной литературе имеется достаточное количество исследований о фармакологической активности регуляторных пептидов глипролинового ряда, данных об их влиянии на психоэмоциональное состояние при нарушениях эндокринного генеза недостаточно.

Цель: изучить влияние гептапептида Селанка (Thr-Lys-Pro-Arg-Pro-Gly-Pro) и его аналога (Pro-Gly-Pro) на поведение белых крыс-самцов в условиях экспериментального гипертиреоза.

Материалы и методы исследования. Исследования были проведены на белых нелинейных крысах-самцах 6–8-месячного возраста в соответствии с международными требованиями и нормами гуманного отношения к животным (Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях), а также правилами лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации (ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Приказ Минздрава России от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики»).

Животные были разделены на 4 группы по 10 в каждой: 1 группу составили контрольные особи; 2 группу – животные с моделью гипертиреоза; 3 и 4 группы – особи с моделью гипертиреоза и получавшие в течение 21 дня внутрибрюшинно Селанк (200 мкг/кг/сут) и трипептид Pro-Gly-Pro (200 мкг/кг/сут), соответственно. Экспериментальный гипертиреоз формировали путем введения L-тироксина (150 мкг/кг/сутки) внутривентрикулярно в течение 21 дня. Синтетический пептидный препарат Селанк и его аналог Pro-Gly-Pro разработаны в Институте молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

Двигательную активность и выраженность депрессивного состояния белых крыс-самцов оценивали на основе изучения поведения животных в тесте «Порсолт», используя установку, представляющую собой стеклянный сосуд цилиндрической формы диаметром 20 см и высотой 40 см, наполненный на 2/3 водой ($t = 25^{\circ} \text{C}$). Животных помещали в воду и в течение 5 мин регистрировали следующие параметры поведения: время активного и пассивного плавания; латентный период до первого движения; латентное время до проявления первой иммобилизации; время иммобилизации [30].

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи пакета программ: Microsoft Office Excel 2007, BIostat 2008 Professional 5.8.4.3. с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Изменения показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты, полученные у животных с экспериментальным гипертиреозом в тесте «Порсолт», свидетельствуют о повышении уровня показателей тревожно-депрессивного характера: сокращение времени латентного периода до первого движения на 62 % ($p < 0,01$); увеличение латентного периода до первой иммобильности на 55 % ($p < 0,05$); повышение общего времени иммобилизации на 24 % по сравнению с контрольной группой животных ($p > 0,05$) (рис. 1). Кроме того, отмечалось увеличение времени активного плавания и уменьшение время пассивного плавания относительно интактных особей, однако данные изменения не были статистически значимыми (рис. 2).

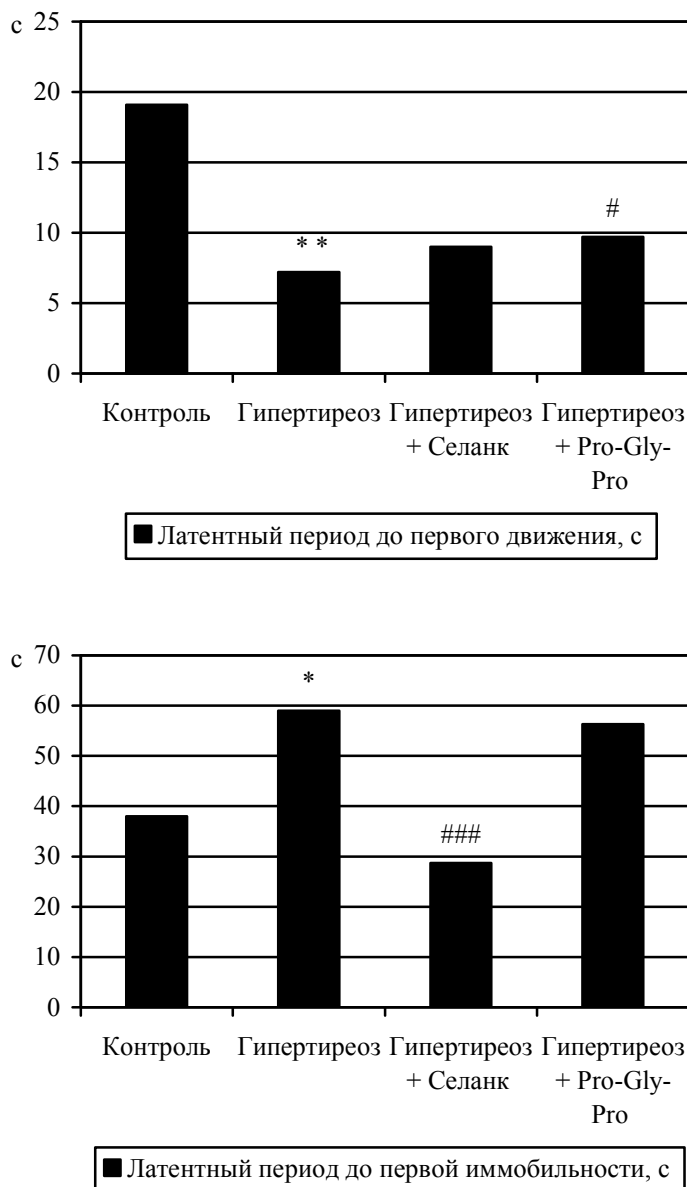
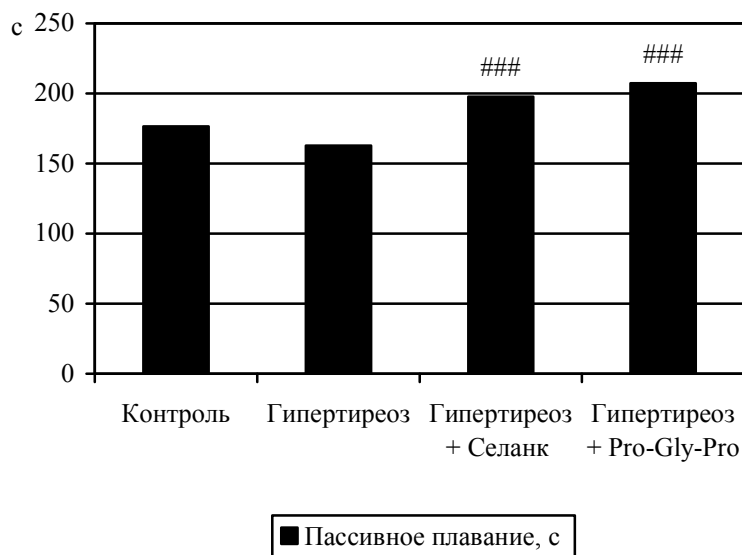
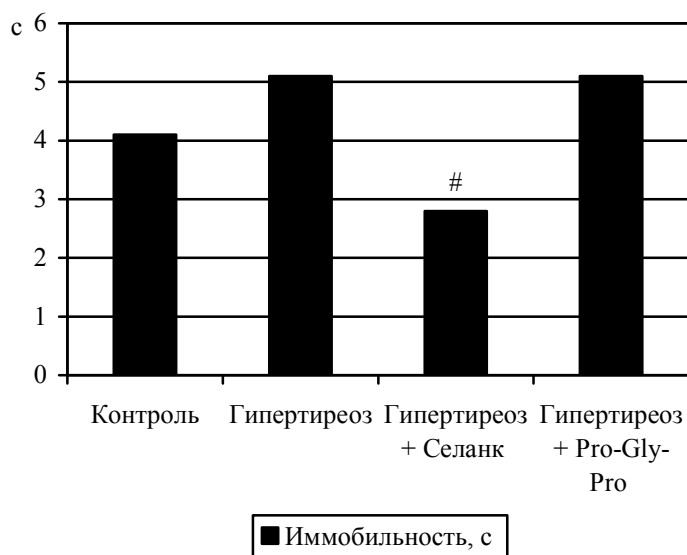


Рис. 1. Влияние Селанка и Pro-Gly-Pro на поведенческие показатели (латентный период до первого движения и латентный период до первой иммобильности) крыс-самцов в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза

*Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно контроля; # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ относительно гипертиреоидных животных (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)*

Результаты исследования поведения лабораторных животных в тесте «Порсолт» показали, что при введении Селанка в дозе 200 мкг/кг/сут в условиях экспериментального гипертиреоза у крыс-самцов наблюдается повышение времени латентного периода до первого движения на 25 % ($p > 0,05$) и времени пассивного плавания – на 22 % ($p < 0,001$), а также снижение латентного периода до первой иммобильности на 52 % ($p < 0,001$), иммобильности – на 45 % ($p < 0,05$) и времени активного плавания – на 25 % ($p < 0,001$) относительно животных с экспериментальным гипертиреозом (рис. 1, 2).



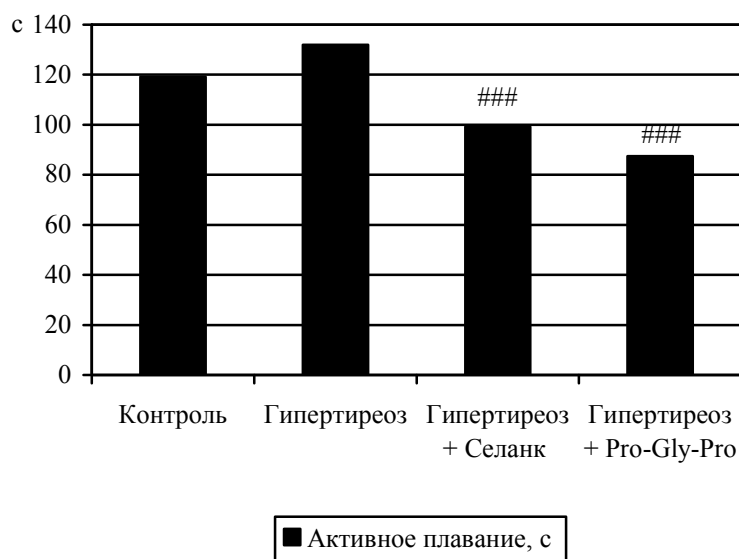


Рис. 2. Влияние Селанка и Pro-Gly-Pro на поведенческие показатели (иммобильность, активное и пассивное плавание)

крыс-самцов в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза

Примечание: # – $p < 0,05$; ### – $p < 0,001$ относительно гипертиреоидных животных (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

При изучении влияния трипептида Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс с экспериментальным гипертиреозом в тесте «Порсолт» были зарегистрированы статистически значимые изменения исследуемых показателей. Отмечено увеличение латентного периода до первой иммобилизации на 35 % ($p < 0,05$), времени пассивного плавания – на 27 % ($p < 0,001$) и уменьшение времени активного плавания на 34 % ($p < 0,001$) по сравнению с животными с экспериментальным гипертиреозом (рис. 1, 2).

Заключение. При изучении влияния препарата Селанк и его структурного аналога Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции лабораторных животных в тесте «Порсолт» в условиях экспериментального гипертиреоза было доказано, что данные глипролиновые нейропептиды оказывают антидепрессивное и психомодулирующее действие.

Список литературы

1. Ашмарин, И. П. Глипролины в составе регуляторных трипептидов / И. П. Ашмарин // Нейрохимия. – 2007. – Т. 24, № 1. – С. 5–7.
2. Беккер, Р. А. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями) / Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // Consiliummedicum. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 57–61.
3. Васильева, Е. В. Фармакологические эффекты пептида Селанк при различных путях его введения / Е. В. Васильева, Е. А. Кондрахин, Р. М. Салимов, Ю. А. Золотарев, Г. И. Ковалев // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 5. – С. 14 (2).
4. Горобец, Л. Н. Психические расстройства при эндокринных заболеваниях / Л. Н. Горобец, Г. П. Иванова, А. В. Литвинов, В. С. Буланов // Психические расстройства в общей медицине. – 2018. – № 1. – С. 31–36.
5. Григорьева, Е. А. Депрессия и тиреотоксикоз / Е. А. Григорьева, Е. А. Павлова // Социальная и клиническая психиатрия. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 100–107.
6. Демин, Д. Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) / Д. Б. Демин // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 115–127.
7. Жернакова, Н. В. Гипертиреоз как осложнение диффузно-токсического зоба / Н. В. Жернакова, И. И. Гомыдова, С. Н. Стяжкина // Форум молодых ученых. – 2019. – № 3 (31). – С. 369–372.
8. Канунникова, Н. П. Нейропротекторные свойства нейропептидов / Н. П. Канунникова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 492–498.
9. Ключников, С. А. Нейродегенеративные заболевания и регуляторные пептиды / С. А. Ключников, И. А. Верейкина, С. Н. Иллариошкин // Клинический опыт. – 2017. – № 1. – С. 41–46.

10. Королева, С. В. Физиологические эффекты Селанка и его фрагментов / С. В. Королева, Н. Ф. Мясо-едов // Известия РАН. Серия биологическая. – 2019. – № 4. – С. 429–438.
11. Кузнецов, Е. В. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е. В. Кузнецов, Л. А. Жукова, Е. А. Пахомова, А. А. Гуламов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – С. 62.
12. Лычкова, А. Э. Нервная регуляция функции щитовидной железы / А. Э. Лычкова // Вестник российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 68, № 6. – С. 49–55.
13. Медведев, В. Э. Оптимизация терапии тревожных расстройств пептидным препаратом Селанк / В. Э. Медведев, О. Н. Терещенко, Н. В. Кост, А. Ю. Терисраелян, Е. В. Гушанская, И. К. Чобану, О. Ю. Соколов, Н. Ф. Мясоедов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 6. – С. 33–40.
14. Миронова, Е. С. Нейропротекторные эффекты пептидов / Е. С. Миронова, Н. С. Линькова, И. Г. Попович, Л. С. Козина, В. Х. Хавинсон // Успехи геронтологии. – 2020. – Т. 33, № 2. – С. 299–306.
15. Младенцев, П. И. Синдром множественных эндокринных нарушений и его значимость в современной эндокринологии / П. И. Младенцев, О. И. Хабарова // Вестник Хакасского государственного университета им. Н. Ф. Катанова. – 2016. – № 18. – С. 125–129.
16. Петровский, А. К. Адаптогенная активность Семакса и Селанка: экспериментальное исследование / А. К. Петровский, А. Ю. Петровская, М. В. Косенко, Л. А. Андреева, Н. А. Смирнов, В. Н. Федоров // Медицинский альманах. – 2017. – № 1 (46). – С. 114–118.
17. Петунина, Н. А. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения / Н. А. Петунина, Н. С. Мартиросян, Л. В. Трухина // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2011. – Т. 7, № 4. – С. 27–31.
18. Прилучный, С. В. Влияние РГПУ-147 на поведение животных в условиях экспериментального гипертиреоза / С. В. Прилучный, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Л. Н. Моисеенкова, М. М. Магомедов, Н. Г. Игейсинов // Успехи современного естествознания. – 2010. – № 12. – С. 67–68.
19. Самотруева, М. А. Глипролины как модуляторы иммунореактивности в условиях «социального» стресса / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, О. А. Башкина, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // Фармация и фармакология. – 2019. – № 7 (4). – С. 224–230.
20. Самотруева, М. А. Психоиммунотулирующая активность фенибута при экспериментальном гипертиреозе / М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, С. В. Прилучный, М. М. Магомедов, Е. Б. Хлебцова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 51–56.
21. Северьянова, Л. А. Нейропептиды: влияние на регуляторные системы организма / Л. А. Северьянова, И. И. Бобынцев, Д. В. Плотников, А. А. Крюков, Н. А. Кирьянова // Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье. – 2003. – № 1. – С. 71–78.
22. Скребицкий, В. Г. Нейропептидный препарат Селанк: биологическая активность и фундаментальные механизмы действия / В. Г. Скребицкий, А. П. Касян, И. С. Поваров, Р. В. Кондратенко, П. А. Сломинский // Экспериментальная неврология. – 2016. – № 4. – С. 52–56.
23. Сломинский, П. А. Пептиды семакс и селанк влияют на поведение крыс в условиях экспериментальной модели болезни Паркинсона / П. А. Сломинский, М. И. Шадрина, Т. А. Коломин, А. В. Ставровская, Е. В. Филатова, Л. А. Андреева, С. Н. Иллариошкин, Н. Ф. Мясоедов // Доклады Академии наук. – 2017. – Т. 474, № 2. – С. 264–267.
24. Тюренков, И. Н. Изучение психоиммунокорректирующей активности фенотропила при экспериментальном тиреотоксикозе / И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, С. В. Прилучный // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т. 76, № 4. – С. 18–21.
25. Хайитбаева, К. Х. Гипертиреоз (обзор литературы) / К. Х. Хайитбаева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 6. – С. 56–59.
26. Ясенявская, А. Л. Влияние глипролинов на перекисное окисление липидов в гипоталамической и префронтальной областях головного мозга в условиях «социального» стресса / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // Астраханский медицинский журнал. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 79–85.
27. Bernal, J. Thyroid hormone transport in developing brain / J. Bernal // Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 295–299. doi: 10.1097/MED.0b013e32834a78b3.
28. Hernandez, A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? / A. Hernandez // Journal of Clinical Investigation. – 2019. – Vol. 129, № 1. – P. 55–57. doi: 10.1172/JCI125203.
29. Hung, P. L. Thyroxin Protects White Matter from Hypoxic-Ischemic Insult in the Immature Sprague-Dawley Rat Brain by Regulating Periventricular White Matter and Cortex BDNF and CREB Pathways / P. L. Hung, M. H. Hsu, H. R. Yu, K. L. H. Wu, F. S. Wang // International Journal of Molecular Sciences. – 2018. – Vol. 19, № 9. – 2573. doi: 10.3390/ijms19092573.
30. Porsolt, R. D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre // Eur. J. Pharmacol. – 1978. – Vol. 47, № 4. – P. 379–391.

31. Wirth, E. K. Neuronal effects of thyroid hormone metabolites / E. K. Wirth, F. Meyer // *Molecular and Cellular Endocrinology*. – 2017. – № 458. – P. 136–142. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.007.

References

1. Ashmarin I. P. Gliroliny v sostave regulyatornykh tripeptidov [Glyprolines as part of regulatory tripeptides] *Neyrokhimiya* [Neurochemistry], 2007, vol. 24, no. 1, pp. 5–7.
2. Bekker R. A., Bykov Yu. V. O roli neyroendokrinykh narusheniy v patogeneze kognitivnoy disfunktsii pri depressivnykh sostoyaniyakh (obzor literatury s kommentariyami) [On the role of neuroendocrine disorders in the pathogenesis of cognitive dysfunction in depressive states (literature review with comments)] *Consilium medicum* [Design doctor], 2016, vol. 18, no. 4, pp. 57–61.
3. Vasil'eva E. V., Kondrakhin E. A., Salimov R. M., Zolotarev Yu. A., Kovalev G. I. Farmakologicheskie efekty peptida Selank pri razlichnykh putyakh ego vvedeniya [Pharmacological effects of Selank peptide in various ways of its administration] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and clinical pharmacology], 2015, vol. 78, no. S, pp. 14 (2).
4. Gorobets L. N., Ivanova G. P., Litvinov A. V., Bulanov V. S. Psikhicheskie rasstroystva pri endokrinykh zabolevaniyakh [Mental disorders in endocrine diseases]. *Psikhicheskie rasstroystva v obshchey meditsine* [Mental disorders in general medicine], 2018, no. 1, pp. 31–36.
5. Grigor'eva E. A., Pavlova E. A. Depressiya i tireotoksikoz [Depression and thyrotoxicosis] *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya* [Social and clinical psychiatry], 2010, vol. 20, no. 2, pp. 100–107.
6. Demin D. B. Efekty tireoidnykh gormonov v razvitiy nervnoy sistemy (obzor) [Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of Biomedical Research], 2018, vol. 6, no. 2, pp. 115–127.
7. Zhernakova N. V., Gomydova I. I., Styazhkina S. N. Gipertireoz kak oslozhenie diffuzno-toksicheskogo zoba [Hyperthyroidism as a complication of diffuse toxic goiter]. *Forum molodykh uchenykh* [Forum of Young Scientists], 2019, no. 3 (31), pp. 369–372.
8. Kanunnikova N. P. Neyroprotektornye svoystva neyropeptidov [Neuroprotective properties of neuropeptides] *Zhurnal grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University], 2017, vol. 15, no. 5, pp. 492–498.
9. Klyushnikov S. A., Vereyutina I. A., Illarioshkin S. N. Neyrodegenerativnye zabolevaniya i regulyatornye peptidy [Neurodegenerative diseases and regulatory peptides]. *Klinicheskiy opyt* [Clinical experience], 2017, no. 1, pp. 41–46.
10. Koroleva S. V., Myasoedov N. F. Fiziologicheskie efekty Selanka i ego fragmentov [Physiological effects of Selank and its fragments]. *Izvestiya RAN. Seriya biologicheskaya* [Izvestiya RAS. Biological series], 2019, no. 4, pp. 429–438.
11. Kuznetsov E. V., Zhukova L. A., Pakhomova E. A., Gulamov A. A. Endokrinnye zabolevaniya kak mediko-sotsial'naya problema sovremennosti [Endocrine diseases as a medical and social problem of our time]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 4, pp. 62.
12. Lychkova A. E. Nervnaya regulyatsiya funktsii shchitovidnoy zhelezy [Nervous regulation of thyroid function] *Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences], 2013, vol. 68, no. 6, pp. 49–55.
13. Medvedev V. E., Tereshchenko O. N., Kost N. V., Terisraelyan A. Yu., Gushanskaya E. V., Chobanu I. K., Sokolov O. Yu., Myasoedov N. F. Optimizatsiya terapii trevozhnykh rasstroystv peptidnym preparatom Selank [Optimization of treatment of anxiety disorders with Selank peptide drug]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C.C. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry named after C. C. Korsakov.], 2015, vol. 115, no. 6, pp. 33–40.
14. Mironova E. S., Lin'kova N. S., Popovich I. G., Kozina L. S., Khavinson V. Kh. Neyroprotektornye efekty peptidov [Neuroprotective effects of peptides] *Uspekhi gerontologii* [Achievements of gerontology], 2020, vol. 33, no. 2, pp. 299–306.
15. Mladentsev P. I., Khabarova O. I. Sindrom mnozhestvennykh endokrinykh narusheniy i ego znachimost' v sovremennoy endokrinologii [Multiple endocrine disorders syndrome and its significance in modern endocrinology]. *Vestnik Khakasskogo gosudarstvennogo universiteta im. N. F. Katanova* [Bulletin of the Khakass State University named after N. F. Katanov], 2016, vol. 18, pp. 125–129.
16. Petrovskiy A. K., Petrovskaya A. Yu., Kosenko M. V., Andreeva L. A., Smirnov N. A., Fedorov V. N. Adaptogennaya aktivnost' Semaksa i Selanka: eksperimental'noe issledovanie [Adaptogenic activity of Semax and Selank: an experimental study]. *Meditsinskiy al'manakh* [Medical Almanac], 2017, no. 1 (46), pp. 114–118.
17. Petunina N. A., Martirosyan N. S., Trukhina L. V. Disfunktsiya shchitovidnoy zhelezy i sistema krovetvoreniya [Thyroid dysfunction and the hematopoietic system] *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya* [Clinical and experimental thyroidology], 2011, vol. 7, no. 4, pp. 27–31.

18. Priluchnyy S. V., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Moiseenkova L. N., Magomedov M. M., Igeysinov N. G. Vliyanie RGPU-147 na povedenie zhyvotnykh v usloviyakh eksperimental'nogo gipertireoza [Influence of RGPU-147 on animal behavior in experimental hyperthyroidism]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Achievements of modern natural science]*, 2010, no. 12, pp. 67–68.
19. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Bashkina O. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Gliproliny kak modulyatory immunoreaktivnosti v usloviyakh «sotsial'nogo» stressa [Glyprolines as modulators of immunoreactivity in conditions of “social” stress]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]*, 2019, no. 7 (4), pp. 224–230.
20. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Priluchnyy S. V., Magomedov M. M., Khlebtsova E. B. Psikhonimomoduliruyushchaya aktivnost' fenibuta pri eksperimental'nom gipertireoze [Psychoimmunomodulatory activity of phenibut in experimental hyperthyroidism]. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya [Clinical and experimental thyroidology]*, 2012, vol. 8, no. 1, pp. 51–56.
21. Sever'yanova L. A., Bobyntsev I. I., Plotnikov D. V., Kryukov A. A., Kir'yanova N. A. Neyropeptidy: vliyanie na regulyatornye sistemy organizma [Neuropeptides: effects on the body's regulatory systems]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik Chelovek i ego zdorov'e [Kursk Scientific and practical bulletin Man and his Health]*, 2003, no. 1, pp. 71–78.
22. Skrebitskiy V. G., Kasyan A. P., Povarov I. S., Kondratenko R. V., Slominskiy P. A. Neyropeptidnyy preparat Selank: biologicheskaya aktivnost' i fundamental'nye mekhanizmy deystviya [Neuropeptide drug Selank: biological activity and fundamental mechanisms of action]. *Eksperimental'naya nevrologiya [Experimental neurology]*, 2016, no. 4, pp. 52–56.
23. Slominskiy P. A., Shadrina M. I., Kolomin T. A., Stavrovskaya A. V., Filatova E. V., Andreeva L. A., Illarioshin S. N., Myasoedov N. F. Peptidy semaks i selank vliyayut na povedenie krysa v usloviyakh eksperimental'noy modeli bolezni Parkinsona [Semax and selank peptides influence the behavior of rats in an experimental model of Parkinson's disease]. *Doklady akademii nauk [Reports of the Academy of Sciences]*, 2017, vol. 474, no. 2, pp. 264–267.
24. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Priluchnyy S. V. Izuchenie psikhonimokorrigiruyushchey aktivnosti fenotropila pri eksperimental'nom tireotoksikoze [Study of the psychoimmunocorrective activity of phenotropil in experimental thyrotoxicosis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and clinical pharmacology]*, 2013, vol. 76, no. 4, pp. 18–21.
25. Khayitbaeva K. Kh. Gipertireoz (obzor literatury) [Hyperthyroidism (literature review)]. *Zhurnal teoreticheskoy i klinicheskoy meditsiny [Journal of Theoretical and Clinical Medicine]*, 2016, no. 6, pp. 56–59.
26. Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Vliyanie gliprolinov na perekisnoe okislenie lipidov v gipotalamicheskoy i prefrontal'noy oblasti golovnoy mozga v usloviyakh “sotsial'nogo” stressa [The influence of glyprolines on lipid peroxidation in the hypothalamic and prefrontal areas of the brain under conditions of “social” stress]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2020, vol. 15, no. 3, pp. 79–85.
27. Bernal J. Thyroid hormone transport in developing brain. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 2011, vol. 18, no. 5, pp. 295–299. doi: 10.1097/MED.0b013e32834a78b3.
28. Hernandez A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? *Journal of Clinical Investigation*, 2019, vol. 129, no. 1, pp. 55–57. doi: 10.1172/JCI125203
29. Hung P. L., Hsu M. H., Yu H. R., Wu K. L. H., Wang F. S. Thyroxin Protects White Matter from Hypoxic-Ischemic Insult in the Immature Sprague-Dawley Rat Brain by Regulating Periventricular White Matter and Cortex BDNF and CREB Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 9, pp. 2573. doi: 10.3390/ijms19092573.
30. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.*, 1978, vol. 47, no. 4, pp. 379–391.
31. Wirth E. K., Meyer F. Neuronal effects of thyroid hormone metabolites. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2017, no. 458, pp. 136–142. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.007.

УДК 579.843.1:57.083.13:579.61

DOI 10.17021/2021.16.2.62.70

© О.С. Чемисова, А.Б. Мазрухо, Г.Д. Харабаджахан, И.К. Савельева,
Е.М. Санамянц, М.М. Сагакянц, Д.И. Каминский, Е.П. Ульрих, 2021

ОЦЕНКА ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВОЙ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ВЫДЕЛЕНИЯ И ПЕРВИЧНОЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАРАГЕМОЛИТИЧЕСКИХ ВИБРИОНОВ

Чемисова Ольга Сергеевна, кандидат биологических наук, и. о. заведующего Музеем живых культур с центром патогенных для человека вибрионов, ведущий научный сотрудник, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: chemisova@inbox.ru.

Мазрухо Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, и. о. заведующего лаборатории питательных сред, ведущий научный сотрудник, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: alexey-mazrukho@rambler.ru.

Харабаджахан Георгий Давидович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: harabad_gd@antiplague.ru.

Савельева Ирина Константиновна, научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: plague@aanet.ru.

Санамянц Елена Михайловна, научный сотрудник Музея живых культур с центром патогенных для человека вибрионов, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: plague@aanet.ru.

Сагакянц Маргарита Мардиросовна, научный сотрудник Музея живых культур с центром патогенных для человека вибрионов, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: margasagak@rambler.ru.

Каминский Денис Игоревич, научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: kaminsky_di@antiplague.ru.

Ульрих Елена Павловна, младший научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-35-94, e-mail: Lenchik_rnd_3000@mail.ru.

Цель исследования – изучение основных биологических свойств разработанной питательной среды («Набор ПГСВ») для выделения и первичной идентификации *V. Parahaemolyticus* и селективного тиосульфат-цитратного агара с сахарозой и желчью. **Материалы и методы.** В исследованиях использованы 25 штаммов представителей рода *Vibrio* и 5 тест-штаммов – представителей семейства *Enterobacteriaceae*. **Результаты и их обсуждение.** Установлено, что по чувствительности, показателю прорастания и морфологическим признакам на тест-штаммах, среда для выделения и первичной идентификации *V. parahaemolyticus* не уступает отечественным и зарубежным селективным тиосульфат-цитратным агарам с сахарозой и желчью. Ряд парагемолитических штаммов лучше росли на питательной среде для выделения и первичной идентификации *V. parahaemolyticus*. По селективным свойствам в отношении *E. coli* 18 и *P. vulgaris* HX 19 N 222 новая среда превосходила отечественный селективный тиосульфат-цитратный агар с сахарозой и желчью. В лабораторных испытаниях на модельных смесях показатели селективности всех испытанных сред были схожи, однако возможность идентификации выделенных культур по признаку галофильности с использованием питательной среды для выделения и первичной идентификации *V. parahaemolyticus* указывала на значительные преимущества новой среды. **Заключение.** Изученная среда для выделения и первичной идентификации *V. parahaemolyticus* не уступает промышленным средам аналогичного назначения, обладает необходимыми ростовыми, ингибирующими и дифференцирующими свойствами для выделения парагемолитических вибрионов из объектов окружающей среды и клинического

материала и таким образом обеспечивает свое назначение. Среда зарегистрирована в установленном порядке как изделие медицинского назначения 10.06.2019 г. (№ РЗН 2019/8472). Впервые отечественная бактериология получила возможность обследования людей с помощью специализированной питательной среды, позволяющей значительно повысить диагностическую эффективность и способствовать получению объективных результатов лабораторного контроля.

Ключевые слова: питательные среды, TCBS-агар, *V. parahaemolyticus*, тест-штаммы, модельные смеси, диагностическая эффективность.

ESTIMATION OF DIAGNOSTIC EFFICIENCY OF A NEW NUTRIENT ENVIRONMENT FOR ISOLATION AND PRIMARY IDENTIFICATION OF PARAHEMOLYTIC VIBRIONS

Chemisova Olga S., Cand. Sci. (Biol.), Acting Head of the Museum of Living Cultures with the Center for Vibrio pathogens for humans, Leading Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: chemisova@inbox.ru.

Mazrukho Aleksey B., Cand. Sci. (Med.), Acting Head of the Laboratory of Nutrient Solutions, Leading Researcher, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: alexey-mazrukho@rambler.ru.

Kharabadzhakhyan Georgiy D., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Nutrient Solutions, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: harabad_gd@antiplague.ru.

Savelieva Irina K., Researcher of the Laboratory of Nutrient Solutions, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: plague@aaanet.ru.

Sanamyants Elena M., Researcher of the Museum of Living Cultures with the Center for Vibrio pathogens for humans, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: plague@aaanet.ru.

Sagakyants Margarita M., Researcher of the Museum of Living Cultures with the Center for Vibrio pathogens for humans, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: margagak@rambler.ru.

Kaminskiy Denis I., Researcher of the Laboratory of Nutrient Solutions, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: kaminsky_di@antiplague.ru.

Ul'rikh Elena P., Junior Researcher of the Laboratory of Nutrient Solutions, Rostov-on-Don Plague Control Research Institute, 117/40 Maksima Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-35-94, e-mail: Lenchik_rnd_3000@mail.ru.

The research **aims** to study the main biological properties of the developed nutrient medium for the isolation and primary identification of *V. Parahaemolyticus* and selective thiosulfate citratnogoagar with sucrose and bile. **Materials and methods.** The studies used 25 strains of representatives of the genus *Vibrio* and 5 test strains - representatives of the Enterobacteriaceae family. **Results and discussion.** It was found that by sensitivity, germination index and morphological features on test strains, the medium for isolation and primary identification of *V. parahaemolyticus* is not inferior to domestic and foreign selective thiosulfate-citrate agars with sucrose and bile. Several paragemolytic strains grew better on the nutrient medium for isolation and primary identification of *V. parahaemolyticus*. In terms of selective properties for *E. coli* 18 and *P. vulgaris* HX 19 N 222, the new medium was superior to domestic selective thiosulfate citrate agar with sucrose and bile. In laboratory tests on model mixtures, the selectivity of all tested media was similar, but the possibility of identifying isolated cultures by halophilicity using a nutrient medium for isolation and primary identification of *V. parahaemolyticus* indicated significant advantages of the new medium. **Conclusion.** The studied environment for the isolation and primary identification of *V. parahaemolyticus* is not inferior to industrial media of the same purpose, has the necessary growth, inhibitory and differentiating properties for the isolation of paragemolytic vibrios from objects of the environment and clinical material, and thus provides its purpose. The medium is registered following the established procedure as a medical product of 10.06.2019 (No. RZN 2019/8472). For the first time, domestic bacteriology got the opportunity to examine people with the help of a specialized nutrient medium, which allows to significantly increase diagnostic efficiency and contribute to obtaining objective laboratory control results.

Key words: nutrient medium, TCBS-агар, *V. parahaemolyticus*, test strains, model mixtures, diagnostic efficiency.

Введение. Эпидемиологическая ситуация с пищевыми токсикоинфекциями (ПТИ) в последние годы по-прежнему вызывает оправданные опасения, о чем свидетельствуют ежегодные обращения Роспотребнадзора [9]. Немаловажную роль в поддержании уровня заболеваемости ПТИ играет повышение употребления населением России морепродуктов, в том числе – без термической обработки. Ряд отечественных исследователей констатирует значительное распространение галофильных вибрионов в морских промысловых объектах Дальневосточного региона и пищевых продуктах, производимых из них [2, 4, 8, 10, 14].

Одним из возбудителей, вызывающих острые кишечные заболевания по типу ПТИ и протекающих в виде спорадических случаев и эпидемических вспышек, является *Vibrio parahaemolyticus*. Вызываемые данным патогеном заболевания протекают по типу ПТИ и не передаются непосредственно от человека к человеку, однако в связи с глобальным характером вспышек и их внушительными масштабами в зарубежной литературе принято говорить о «пандемических» штаммах [17, 18]. Патогенность *V. parahaemolyticus* связывают главным образом с продукцией прямого термостабильного (TDH – thermostable direct hemolysin) и родственного ему (TRH – TDH-related hemolysin) гемолизина и уреазы [16, 17, 19, 20, 21].

При эпидемиологическом исследовании случаев ПТИ, связанных с импортными морепродуктами, особое значение приобретает использование унифицированных диагностических методов и применение препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения [3]. В настоящее время отсутствуют зарегистрированные специальные отечественные питательные среды, предназначенные для выделения и идентификации парагемолитических вибрионов. Основной питательной средой, рекомендованной за рубежом для выделения и культивирования патогенных для человека вибрионов (в том числе и холерных), является селективный тиосульфат-цитратный агар с сахарозой и желчью (TCBS – Thiosulfate-Citrate-Bile-Sucrose Agar) [1, 6, 8, 11, 12, 15]. Отечественный TCBS-агар производства ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» (ФБУН ГНЦ ПМБ, г. Оболенск) позиционирован как среда для выделения и культивирования возбудителя холеры и других энтеропатогенных вибрионов [5, 13].

Одним из решений поставленной проблемы является разработка комплексной питательной среды для выделения и первичной идентификации парагемолитических вибрионов. Принцип действия питательной среды «Набора для приготовления питательной среды для выделения и первичной идентификации парагемолитических вибрионов» (питательная среда «Набор ПГСВ») основан на селекции микроорганизмов с целью их выделения и последующей первичной идентификации парагемолитических вибрионов по признаку галофильности.

Цель: оценить диагностическую эффективность новой питательной среды для выделения и первичной идентификации парагемолитических вибрионов (питательная среда «Набор ПГСВ») и TCBS-агара российского и зарубежного производства.

Материалы и методы исследования. Использовано 30 штаммов микроорганизмов, из них 10 тест-штаммов вибрионов (*V. parahaemolyticus* ATCC17802, *V. cholerae* O1 P-1 (145), *V. cholerae* O1EIToRМ-878, *V. cholerae* O139 MO-45, *V. cholerae* non O1/ non O139P-9741, *V. alginolyticus* ATCC 17749, *V. mimicus* ATCC 33653, *V. furnissii* ATCC35016, *V. vulnificus* ATCC27562, *V. damsela* ATCC33539), 5 тест-штаммов представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* 18, *Proteus vulgaris* HX 19 N222, *Salmonella typhi* H 901, *Shigella sonnei* “Sform”, *Sh. Flexneri* 1a 8516) и 15 штаммов *V. parahaemolyticus*, выделенных из объектов внешней среды и от больных людей (из коллекции ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора». Установочные серии питательной среды «Набор ПГСВ» (серия 1, серия 2, годен до 05.2019 г.), полученные в лаборатории питательных сред ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», сравнивали с TCBS-агаром ФБУН ГНЦ ПМБ (серия 15, годен до 06. 2019 г.) и TCBS-Agar Selective HiMedia (lot 0000344200, годен до 01. 2023 г.).

В качестве контрольной среды был использован мясо-пептонный агар с 3 % натрия хлорида (МПА + 3 % NaCl) (серия 27, годен до 05.2019 г.), приготовленный по прописи МУК 4.2.2046-06 [7].

Среды характеризовали по биологическим показателям, регламентированным действующими нормативными документами: чувствительность среды, скорость роста тест-штаммов микроорганизмов, показатель стабильности основных биологических свойств тест-штаммов микроорганизмов, показатель прорастания тест-штаммов микроорганизмов (в % к контрольной среде), ингибирующие

свойства в отношении тест-штаммов микробов-ассоциантов (*E. coli* 18, *P. vulgaris* НХ 19 N 222, *S. typhi* Н 901, *Sh. sonnei* “Sform”, *Sh. flexneri* 1a 8516), дифференцирующие свойства по морфологии и окраске колоний, идентифицирующие свойства между вибрионами на основании теста на галофильность. Подготовку культур тест-штаммов производили в соответствии с принятыми методиками [7]. Дополнительно испытываемые среды были использованы для выделения парагемолитических вибрионов из модельных смесей, искусственно контаминированных тест-штаммом *V. parahaemolyticus* АТСС 17802. Модельные смеси формировали из штаммов *V. parahaemolyticus* с водой открытых водоемов, рыбой свежей, рыбой замороженной и замороженными мидиями; в качестве материала от людей – штаммы *V. parahaemolyticus* и faeces здорового человека. Тест-штамм *V. parahaemolyticus* вносили в материал в трех концентрациях – 10^4 , 10^3 и 10^2 КОЕ/мл.

На первом этапе определяли чувствительность, скорость роста и стабильность основных биологических свойств, тест-штаммов вибрионов, их дифференцирующие свойства и возможность идентификации в тесте на галофильность, в том числе на широком наборе штаммов *V. parahaemolyticus*. На втором этапе устанавливали показатель ингибиции в отношении кишечной палочки, протей, шигелл и сальмонелл, а также возможность выделения возбудителя из модельных смесей. Результаты исследования на первом и втором этапах сравнивали с показателями, указанными в технических условиях (ТУ) на среду «Набор ПГСВ». В заключение среды испытывали на возможность обеспечения роста различных патогенных вибрионов.

Статистическую обработку проводили с использованием программ «Microsoft Excel 2013» («Microsoft», США) и «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Критической величиной уровня значимости считали 0,005.

Результаты исследования и их обсуждение. Принцип действия среды «Набор ПГСВ» основан на использовании двух этапов: селекции микроорганизмов с целью выделения, дифференциации и первичной идентификации парагемолитических вибрионов. На первом этапе используется вариант среды «Набор ПГСВ», включающий в себя основу, селективную (алкилсульфаты натрия) и идентифицирующую (натрия хлорид) добавки. С помощью данного варианта питательной среды «Набор ПГСВ» в пробе клинического материала или объекта окружающей среды выявляют наличие *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. cholerae non O1/non O139* по характерным морфологическим признакам выросших колоний: желтых, плоско-выпуклых полупрозрачных – у *V. alginolyticus*, *V. cholerae non O1/non O139*; бесцветных или голубоватых плоско-выпуклых – у *V. parahaemolyticus*. На втором этапе выросшие колонии указанных микроорганизмов высевают на вариант среды «Набор ПГСВ», включающий в себя основу и селективную добавку (без идентифицирующей добавки – натрия хлорида) с целью идентификации указанных микроорганизмов по признаку галофильности. На варианте среды «Набор ПГСВ» без идентифицирующей добавки (натрия хлорида) вырастают только негалофильные вибрионы (в частности, *V. cholerae non O1/non O139*).

Установлено, что по основным биологическим показателям среда «Набор ПГСВ» не отличалась от среды TCBS отечественного и зарубежного производства: чувствительность составляла 10^{-7} , показатель прорастания – от 65 до 114 % в зависимости от тест-штамма (табл. 1). Среднее время образования колоний на всех средах составляло 18–20 ч. Колонии по диаметру, цвету и морфологии соответствовали нормативам.

Таблица 1

Биологические показатели среды «Набор ПГСВ» и сред сравнения для тест-штаммов вибрионов

Штаммы	Показатели	Значение по ТУ	Среды			
			«Набор ПГСВ»	TCBS HiMedia	TCBS (Оболенск)	Контроль МПА+3 % NaCl
<i>V. cholerae non O1/non O139</i> -9741	Чувствительность	10^{-7}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-7}	10^{-7}
	Показатель прорастания, %	$\geq 30\%^1$	75,0	111,8	109,2	100,0
	Дифференцирующие свойства	+	+	+	+	–
	Идентифицирующие свойства	+	+	–	–	–

Продолжение таблицы 1

<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802	Чувствительность	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷
	Показатель прорастания, %	≥ 30% ¹	79,2	80,0	65,3	100,0
	Дифференцирующие свойства	+	+	+	+	-
	Идентифицирующие свойства	+	+	-	-	-
<i>V. alginolyticus</i> ATCC 17749	Чувствительность	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷	10 ⁻⁷
	Показатель прорастания, %	≥ 30 % ¹	111,9	110,4	114,3	100,0
	Дифференцирующие свойства	+	+	+	+	-
	Идентифицирующие свойства	+	+	-	-	-

Примечание: ¹ – ≥ 30 % от засеянной дозы; «-» – отсутствие возможности обеспечивать проявление данных свойств, «+» – обеспечивает проявление данных свойств

Сравнительные испытания среды «Набор ПГСВ» и сред TCBS на тест-штаммах представителей основных видов патогенных вибрионов дают основания констатировать, что разработанная новая среда не уступает по ростовым свойствам препаратам промышленного производства как по количеству выросших колоний при посеве 100 микробных клеток (м.к.) на агаровую пластинку в чашке Петри, так и по чувствительности при посеве 10 м.к. (табл. 2). Морфология и диаметр выросших колоний были типичными для роста на селективных средах: сахарозопозитивные вибрионы образовывали колонии желтого цвета, сахарозонегативные были голубовато-зеленоватыми. *V. damsela*, в отличие от других представителей рода *Vibrio*, является медленно растущим микроорганизмом, в связи с чем и было получено наименьшее количество колоний.

Таблица 2

Ростовые свойства среды «Набор ПГСВ» и сред сравнения для штаммов патогенных вибрионов

Штаммы холерных вибрионов	Дозы посева (м.к.)	Количество выросших колоний вибрионов на средах			
		«Набор ПГСВ»	TCBS HiMedia	TCBS (Оболенск)	Контроль МПА+3% NaCl
<i>V. cholerae</i> O1 classical P-1 (145)*	100	93,48 ± 4,12	99,53 ± 6,19	101,51 ± 7,94	88,70 ± 04,81
	10	9,52 ± 0,37	5,47 ± 0,23	13,90 ± 0,68	9,76 ± 0,48
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor M-878*	100	47,87 ± 2,13	46,22 ± 2,17	53,66 ± 3,84	49,18 ± 1,85
	10	5,46 ± 0,39	5,81 ± 0,19	7,93 ± 0,22	5,68 ± 0,26
<i>V. cholerae</i> O139 MO-45*	100	42,36 ± 2,04	40,16 ± 1,83	47,64 ± 1,98	53,08 ± 2,30
	10	3,18 ± 0,12	3,27 ± 0,11	2,43 ± 0,11	4,13 ± 0,23
<i>V. cholerae</i> non O1/non O139 P-9741*	100	38,57 ± 2,88	42,54 ± 1,19	41,46 ± 1,11	37,91 ± 1,55
	10	5,48 ± 0,22	4,53 ± 0,20	6,49 ± 0,27	4,86 ± 0,19
<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802**	100	56,66 ± 3,14	61,08 ± 1,89	46,73 ± 2,65	72,06 ± 2,08
	10	1,03 ± 0,07	2,01 ± 0,13	1,04 ± 0,06	0,93 ± 0,04
<i>V. alginolyticus</i> ATCC 17749**	100	23,47 ± 1,07	25,84 ± 1,13	24,25 ± 1,73	20,71 ± 0,83
	10	3,89 ± 0,20	4,83 ± 0,19	3,08 ± 0,10	4,65 ± 0,27
<i>V. mimicus</i> ATCC 33653**	100	72,03 ± 3,60	38,51 ± 1,13	61,47 ± 2,89	77,9 ± 4,02
	10	1,34 ± 0,07	1,66 ± 0,08	1,24 ± 0,06	2,18 ± 0,08
<i>V. furnissii</i> ATCC 35016**	100	111,6 ± 3,87	98,36 ± 5,02	90,68 ± 4,13	146,21 ± 8,17
	10	2,07 ± 0,04	2,32 ± 0,11	1,37 ± 0,06	3,09 ± 0,15
<i>V. vulnificus</i> ATCC 27562**	100	40,47 ± 2,13	46,34 ± 2,19	25,51 ± 1,19	41,04 ± 1,77
	10	1,08 ± 0,06	1,14 ± 0,05	1,03 ± 0,04	2,33 ± 0,10
<i>V. damsela</i> ATCC 33539***	100	20,20 ± 1,09	23,74 ± 0,98	24,51 ± 1,10	18,89 ± 1,03
	10	1,03 ± 0,05	1,11 ± 0,05	1,04 ± 0,06	2,16 ± 0,09

Примечание: * – минимально допустимое значение показателя количества выросших колоний из посевной дозы 100 м.к. для вида *V. cholerae* – 30,0 [8]; ** – минимально допустимое значение показателя количества выросших колоний из посевной дозы 100 м.к. для видов вибрионов *V. parahaemolyticus*, *V. alginolyticus*, *V. mimicus*, *V. furnissii*, *V. vulnificus* – 20,0; *** – минимально допустимое значение показателя количества выросших колоний из посевной дозы 100 м.к. для вида *V. damsela* – 15,0

Селективные свойства испытываемых сред обеспечивали полное подавление роста *E. coli* 18,

Sh. Sonnei "Sform", *Sh. Flexneri* 1a 8516, *S. typhi* H 901. Роение *P. vulgaris* HX 19 N 222 также угнеталось на всех средах, однако на среде TCBS-агар формировались колонии протей диаметром 0,2–0,7 мм, что вызывало затруднение при выделении *V. parahaemolyticus* (табл. 3). На отдельных чашках с «Набором ПГСВ» и TCBS-агаром наблюдался пылевидный рост протей, не влияющий на выделение вибрионов. Количественно на чашках всех испытуемых сред при параллельном посеве тест-штаммов *V. cholerae* non O1/non O139 P-9741 и *V. parahaemolyticus* ATCC 17802 из разведения 10^{-6} фиксировалось формирование от 25 до 32 колоний типичной морфологии. Высокая эффективность среды «Набор ПГСВ» была продемонстрирована при посевах модельных смесей из штамма *V. parahaemolyticus* ATCC 17802 с водой открытых водоемов, рыбой свежей, рыбой замороженной, замороженными мидиями и faeces здорового человека. Контрольная среда (МПА + 3 % NaCl) селективными свойствами не обладала.

Результаты испытаний среды «Набор ПГСВ» на наборе штаммов *V. parahaemolyticus* (15 штаммов) из коллекции патогенных вибрионов ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора», выделенных из объектов внешней среды и материалов от людей, показали, что все испытанные штаммы обеспечивают прорастание на среде «Набор ПГСВ» при высеве из разведения 10^{-7} степени (м.к.). Практически все вибрионы формировали через 18–20 ч культивирования типичные голубоватые колонии диаметром 1,2–2,8 мм. Различий между штаммами, выделенными из объектов внешней среды и от больных людей, не наблюдалось.

Таблица 3

Ингибирующее действие среды «Набор ПГСВ», среды сравнения на микробы-ассоцианты и модельные смеси

Виды микроорганизмов		Значение по ТУ	Рост микроорганизмов-ассоциантов на средах (высев по 0,1 мл из разведений 10^7 м.к./мл)			
			«Набор ПГСВ»	TCBS HiMedia	TCBS (Оболенск)	Контроль МПА+3% NaCl
<i>E. coli</i> 18		«-»	-	-	-	++++
<i>P. vulgaris</i> HX 19 N 222		«±»	±	±	+	++++
<i>Sh. Sonnei</i> "S form"		нет	-	-	-	++++
<i>Sh. Flexneri</i> 1a 8516		нет	-	-	-	++++
<i>S. typhi</i> H 901		нет	-	-	-	++++
Модельные смеси	<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802+вода открытых водоемов	нет	-	-	±	++++
	<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802 + рыба свежая	нет	-	-	±	+
	<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802+рыба замороженная	нет	-	±	+	++++
	<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802+замороженные мидии	нет	-	±	+	++++
	<i>V. parahaemolyticus</i> ATCC 17802+faeces здорового человека	нет	±	±	+	++++

Примечание: «-» – отсутствие роста контаминантов; «±» – наличие единичных колоний контаминантов, не мешающих выделению; «+» – значительный рост контаминантов, создающий сложности при выделении вибрионов; «++++» – сливной рост на поверхности агаровой пластинки

Новый препарат продемонстрировал возможность проведения идентификации галофильных вибрионов от негалофильного тест-штамма *V. cholerae* non O1/non O139 P-9741. Среда TCBS обладали схожими ростовыми и ингибирующими способностями в отношении тест-штаммов микробов-контаминантов и в модельных смесях, но не идентифицировали тест-штаммы в тесте на галофильность.

Таким образом, доказано полное соответствие параметров разработанной и исследованной среды показателям, указанным в ТУ. ТУ на препарат № 20.59.52-001-01898316-2018 и Инструкция по применению препарата утверждены Ученым советом и директором ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора» (протокол № 3 от 5.06.18).

По результатам технических испытаний, проведенных на базе испытательной лаборатории медицинских изделий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального Медико-биологического Агентства» России и клинических испытаний в ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» получены положительные решения. Среда «Набор ПГСВ» зарегистрирована в установленном порядке

как изделие медицинского назначения 10.06.2019 г., № РЗН 2019/8472.

Заключение. В результате проведенных испытаний получено Регистрационное удостоверение и установлено, что испытываемая питательная среда для выделения парагемолитических вибрионов и их первичной идентификации «Набор ПГСВ» по своим физико-химическим и биологическим показателям соответствует Техническим условиям на препарат и инструктивным требованиям. Она не уступает промышленным средам аналогичного назначения – TCBS и обладает необходимыми ростовыми, ингибирующими и дифференцирующими свойствами для выделения парагемолитических вибрионов из объектов окружающей среды и клинического материала и таким образом обеспечивает свое назначение. Учитывая способность среды «Набор ПГСВ» идентифицировать выделенные с ее помощью парагемолитические вибрионы в тесте на галофильность, можно констатировать значительные ее преимущества перед используемыми в практике аналогами при мониторинге объектов окружающей среды и исследовании клинического материала на наличие *V. parahaemolyticus*. Впервые отечественная бактериология получила возможность обследования людей с помощью специализированной питательной среды, позволяющей значительно повысить диагностическую эффективность и способствовать получению объективных результатов лабораторного контроля.

Список литературы

1. Агар ТЦЖС (TCBS) щелочной (селективный). Режим доступа: <https://art-medika.com/catalog/mikrobiologia/nutrient/product-215.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 21.02.2020.
2. Алленов, А. В. Микробиологическая и эколого-эпидемиологическая характеристика вибринозов в Приморском крае : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Алленов. – Владивосток, 2000. – 27 с.
3. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Федеральная службы по надзору в сфере здравоохранения. – Режим доступа : <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 21.02.2020.
4. Куликовский, А. В. Эмерджентные пищевые зоонозы / А. В. Куликовский. – М. : Крафт+, 2004. – 174 с.
5. Морозова, М. А. Экологические особенности формирования микробиоценоза рыб Таганрогского залива Азовского моря : автореф. дис. ... канд. биол. наук / М. А. Морозова. – Ростов-н/Д., 2017. – 24 с.
6. МУК 4.2.1793-03. Лабораторная диагностика заболеваний, вызываемых парагемолитическими и другими патогенными для человека вибрионами: методические указания.– М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 26 с.
7. МУК 4.2.2046-06. Методы выявления и определения парагемолитических вибрионов в рыбе, нерыбных объектах промысла, продуктах, вырабатываемых из них, воде поверхностных водоемов и других объектах : методические указания. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2006. – 26 с.
8. МУК 4.2.2316-08. Методы контроля бактериологических питательных сред : методические указания. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. – 67 с.
9. О профилактике пищевых отравлений и инфекционных болезней, передающихся с пищей. Роспотребнадзор. 24.06.2021. – Режим доступа : https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/page1.php?ELEMENT_ID=18030, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 24.06.2021.
10. Рыковская, О. А. Разработка комплексного метода оценки вирулентности парагемолитических вибрионов / О. А. Рыковская, О. А. Шалу, Е. В. Монахова, Л. М. Смоликова, О. С. Чемисова, Е. Н. Голенищева, Е. М. Санамянц, Г. В. Гальцева, А. В. Алленов, Г. П. Мурначев, Т. В. Хоменко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 38–41.
11. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. Сан ПиН 2.3.2.1078–01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. – М.: Минздрав России, 2001. – 23 с.
12. Скитович, Г. С. *Vibrio parahaemolyticus*: распространение, выявление и методы идентификации / Г. С. Скитович, Н. Б. Шадрова, О. В. Прунтова // Ветеринария сегодня. – 2015. – № 3 (14). – С. 66–70.
13. Среда типа TCBS (для выделения возбудителя холеры). Режим доступа: <https://art-medika.com/catalog/mikrobiologia/medium/product-7010.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 12.03.2020.
14. Хунхеева, Ж. Ю. Роль галофильных вибрионов в структуре острых кишечных инфекций на территории Приморского края / Ж. Ю. Хунхеева, Л. В. Миронова, В. М. Воронок, Т. Т. Тарасенко, Е. В. Косенок, А. В. Алленов, Т. В. Хоменко, Н. С. Солодкая, С. В. Балахонов // Холера и патогенные для человека вибрионы: сборник статей проблемной комиссии (48.04). – Ростов-н/Д., 2017. – Вып. 30. – С. 95–98.
15. Kobayahi, T. A new selektive medium pathogenic vibrios, TCBS (modified Nakanishi's agar) / T. Kobayahi, S. Enomoto, R. Sakazaki, S. Kuwahara // Japanese J. Bakteriол. – 1963. – Vol. 18. – P. 387–392.

16. Makino, K. Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: a pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae* / K. Makino, K. Oshima, K. Kurokawa, K. Yokoyama, T. Uda, K. Tagomori, Y. Iijima, M. Najima, A. Yamashita, Y. Kubota, S. Kimura, T. Yasunaga, T. Honda, H. Shinagawa, M. Hattori, T. Iida // *Lancet*. – 2003. – Vol. 361, № 9359. – P. 743–749.
17. Meador, C. E. Virulence gene- and pandemic group-specific marker profiling of clinical *Vibrio parahaemolyticus* isolates / C. E. Meador, M. M. Parsons, C. A. Bopp, P. Gerner-Smidt, J. A. Painter, G. J. Vora // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 1133–1139.
18. Nair, G. B. Global dissemination of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3:K6 and its serovariants / G. B. Nair, T. Ramamurthy, S. K. Bhattacharya, B. Dutta, Y. Takeda, D. A. Sack // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 39–48.
19. Okada, N. Identification and characterization of a novel type III secretion system in trh-positive *Vibrio parahaemolyticus* strain TH3996 reveal genetic lineage and diversity of pathogenic machinery beyond the species level / N. Okada, J. Iida, K. S. Park, N. Goto, T. Yasunaga, H. Hioshi, S. Matsuda, T. Kodama, T. Honda // *Infect. Immun.* – 2009. – Vol. 77, № 2. – P. 904–913.
20. Ottaviani, D. Nontoxicogenic *Vibrio parahaemolyticus* strains causing acute gastroenteritis / D. Ottaviani, F. Leoni, R. Serra, L. Serracca, L. Decastelli, E. Rocchegiani, L. Masini, C. Canonico, G. Talevi, A. Carraturo // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 12. – P. 4141–4143.
21. Park, K. S. Cytotoxicity and enterotoxicity of the thermostable direct hemolysin-deletion mutants of *Vibrio parahaemolyticus* / K. S. Park, T. Ono, M. Rokuda, M. H. Jang, T. Iida, T. Honda // *Microbiol. Immunol.* – 2004. – Vol. 48, № 4. – P. 313–319.

References

1. Agar TTsZhS (TCBS) shchelochnoy (selektivnyy) [Agar TCBS alkaline (selective)]. Available at: <https://art-medika.com/catalog/mikrobiologia/nutrient/product-215.html> (accessed 21 February 2020).
2. Allenov A. V. Mikrobiologicheskaya i ekologo-epidemiologicheskaya kharakteristika vibrionozov v Primorskom krae. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Microbiological and epidemiological characteristics of *Vibrio* in the Primorsky territory. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Vladivostok, 2000, 27 p.
3. Gosudarstvennyy reestr meditsinskikh izdeliy i organizatsiy (individual'nykh predprinimateley), osushchestvlyayushchikh proizvodstvo i izgotovlenie meditsinskikh izdeliy. Federal'naya sluzhby po nadzoru v sfere zdorovookhraneniya [State register of medical devices and organizations (individual entrepreneurs) engaged in the production and manufacture of medical devices. Federal Service for Surveillance in Healthcare]. Available at : <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch> (accessed 21 February 2020).
4. Kulikovskiy A. V. Emerzhentnye pishchevye zoonozy [Emergent food zoonoses]. Moscow, Kraft+, 2004, 174 p.
5. Morozova M. A. Ekologicheskies osobennosti formirovaniya mikrobiotsenoza ryb Taganrogskogo zaliva Azovskogo morya. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Rostov-on-Don, 2017, 24 p.
6. MUK 4.2.1793-03. Laboratornaya diagnostika zabolevaniy, vyzyvaemykh paragemoliticheskimi i dru-gimi patogennymi dlya cheloveka vibrionami: Metodicheskie ukazaniya [Laboratory diagnostics of diseases caused by *V. parahaemolyticus* and other human pathogenic vibrios: Guidelines]. Moscow, Federal center of Gossanepidnadzor of the Ministry of health of Russia, 2004, 26 p.
7. MUK 4.2.2046-06. Metody vyyavleniya i opredeleniya paragemoliticheskikh vibrionov v rybe, neryb-nykh ob"ektakh promysla, produktakh, vyrabatyvaemykh iz nikh, vode poverkhnostnykh vodoemov i drugikh ob"ektakh: Metodicheskie ukazaniya [Methods for detecting and determining *V. parahaemolyticus* in fish, non-fish fishery objects, products produced from them, water of surface reservoirs and other objects: Guidelines]. Moscow, Federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2006, 26 p.
8. MUK 4.2.2316-08. Metody kontrolya bakteriologicheskikh pitatel'nykh sred. Metodicheskie ukazaniya [Methods of control of bacteriological nutrient media: Guidelines.]. Moscow, Federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2008, 67 p.
9. O profilaktike pishchevykh otravleniy i infektsionnykh bolezney, peredayushchikh-sya s pishchey. Rospotrebnadzor [On the prevention of food poisoning and infectious diseases transmitted with food. Rospotrebnadzor]. 24.06.2021. Available at : https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/page1.php?ELEMENT_ID=18030 (accessed 24 June 2021).
10. Rykovskaya O. A., Shalu O. A., Monakhova E. V., Smlikova L. M., Chemisova O. S., Golenishcheva E. N., Sanamyants E. M., Gal'tseva G. V., Allenov A. V., Murnachev G. P., Khomenko T. V. Razrabotka kompleksnogo metoda otsenki virulentnosti paragemoliticheskikh vibrionov [The development of complex technique of evaluation of virulence of parahemolytic vibrio]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2013, no. 2, pp. 38–41.
11. Sanitarno-epidemiologicheskies pravila i normativy. San PiN 2.3.2.1078–01. Gigienicheskie tre-bovaniya bezopasnosti i pishchevoy tsennosti pishchevykh produktov [Hygienic requirements for the safety and nutritional value of food products]. Moscow, Ministry of Health of Russia, 2001, 23 p.

12. Skitovich G. S., Shadrova N. B., Pruntova O. V. *Vibrio parahaemolyticus*: rasprostranenie, vyyavlenie i metody identifikatsii [Vibrio parahaemolyticus: spread, detection and identification techniques]. Veterinariya segodnya [Veterinary science today], 2015, no. 3 (14), pp. 66–70.
13. Sreda tipa TCBS (dlya vydeleniya vozbuditelya kholery) [A medium of the type TCBS (for isolation of the pathogen cholera). Available at: <https://art-medika.com/catalog/mikrobiologia/medium/product-7010.html> (accessed 12 March 2020).
14. Khunkheeva Zh. Yu., Mironova L. V., Voronok V. M., Tarasenko T. T., Kosenok E. V., Allenov A. V., Khomenko T. V., Solodkaya N. S., Balakhonov S. V. Rol' galofil'nykh vibriionov v strukture ostrykh kishechnykh infektsiy na territo-rii Primorskogo kraya [The role of halophilic vibriions in the structure of acute intestinal infections in the Primorsky territory]. Kholera i patogennye dlya cheloveka vibriony: Sbornik statey problemnoy komissii (48.04) [Cholera and human pathogenic vibriions: Collection of articles of the problem Commission (48.04)], Rostov-on-Don, 2017, issue 30, pp. 95–98.
15. Kobayahi T., Enomoto S., Sakazaki R., Kuwahara S. A new selektive medium pathogenic vibrios, TCBS (modified Nakanishi's agar). Japanese J. Bacteriol., 1963, vol. 18, pp. 387–392.
16. Makino K., Oshima K., Kurokawa K., Yokoyama K., Uda T., Tagomori K., Iijima Y., Najima M., Yamashita A., Kubota Y., Kimura S., Yasunaga T., Honda T., Shinagawa H., Hattori M., Iida T. Genome sequence of *Vibrio parahaemolyticus*: a pathogenic mechanism distinct from that of *V. cholerae*. Lancet., 2003, vol. 361, no. 9359, pp. 743–749. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12659-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12659-1).
17. Meador C. E., Parsons M. M., Bopp C. A., Gerner-Smidt P., Painter J. A., Vora G. J. Virulence gene- and pandemic group-specific marker profiling of clinical *Vibrio parahaemolyticus* isolates. J. Clin. Microbiol., 2007, vol. 45, no. 4, pp. 1133–1139. doi: 10.1128/JCM.00042-07.
18. Nair G. B., Ramamurthy T., Bhattacharya S. K., Dutta B., Takeda Y., Sack D. A. Global dissemination of *Vibrio parahaemolyticus* serotype O3:K6 and its serovariants. Clinical Microbiology Reviews, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 39–48. doi: 10.1128/CMR.00025-06.
19. Okada N., Iida J., Park K.S., Goto N., Yasunaga T., Hioishi H., Matsuda S., Kodama T., Honda T. Identification and characterization of a novel type III secretion system in trh-positive *Vibrio parahaemolyticus* strain TH3996 reveal genetic lineage and diversity of pathogenic machinery beyond the species level. Infect. Immun., 2009, vol. 77, no. 2, pp. 904–913. doi: 10.1128/IAI.01184-08.
20. Ottaviani D., Leoni F., Serra R., Serracca L., Decastelli L., Rocchegiani E., Masini L., Canonico C., Talevi G., Carraturo A. Nontoxicogenic *Vibrio parahaemolyticus* strains causing acute gastroenteritis. J. Clin. Microbiol., 2012, vol. 50, no. 12, pp. 4141–4143. doi: 10.1128/JCM.01993-12.
21. Park K. S., Ono T., Rokuda M., Jang M. H., Iida T., Honda T. Cytotoxicity and enterotoxicity of the thermostable direct hemolysin-deletion mutants of *Vibrio parahaemolyticus*. Microbiol. Immunol., 2004, vol. 48, no. 4, pp. 313–319. doi: 10.1111/j.1348-0421.2004.tb03512.x.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.441-008.64-053.1:612.433.441

DOI 10.17021/2021.16.2.71.75

© Н.Р. Пименова, Е.И. Каширская, 2021

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА ВРОЖДЕННОГО ГИПОТИРЕОЗА

Пименова Наиля Рафаильевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-851-67-22, e-mail: pimenova.nellya@yandex.ru.

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-564-99-73, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза является эффективным методом ранней диагностики заболевания. Представленное описание клинических случаев наглядно демонстрирует его важность для ранней постановки диагноза, что позволяет своевременно начать лечение и предотвратить инвалидизацию. Рассмотрены 4 клинических случая врожденного гипотиреоза, который был диагностирован на основании результатов неонатального скрининга. Описаны особенности клиники гипотиреоза у детей первого месяца жизни. Продемонстрированы данные лабораторных и инструментальных методов исследования, а также показатели уровня тиреоидных гормонов до и после заместительной терапии. Приведены результаты диспансерного наблюдения за детьми с врожденным гипотиреозом на первом году жизни.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, врожденный гипотиреоз, тироксин, тиреотропный гормон, левотироксин.

PRACTICAL SIGNIFICANCE OF NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL HYPOTHYROIDISM

Pimenova Nailya R., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-851-67-22, e-mail: pimenova.nellya@yandex.ru.

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-564-99-73, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Neonatal screening for congenital hypothyroidism is an effective method of early diagnosis. The presented observation demonstrates the importance of screening for early diagnosis, which allows to start treatment on time and prevent disability. The article considers 4 clinical cases of congenital hypothyroidism diagnosed by the results of neonatal screening. The features of the clinic of hypothyroidism in children aged one month are described. The data of laboratory and instrumental methods of research, indicators of the level of thyroid hormones before and after replacement therapy are demonstrated. The results of dispensary observation of children with congenital hypothyroidism in the first year of life are presented.

Key words: neonatal screening, congenital hypothyroidism, thyroxine, thyroid-stimulating hormone, levothyroxine.

Введение. Врожденный гипотиреоз – наиболее частая эндокринная генетическая патология с распространенностью 1 случай на 4 000 новорожденных. Это заболевание является ведущей причиной умственной отсталости и инвалидизации детей раннего возраста [3, 6, 11, 14]. Дефицит тиреоидных гормонов замедляет процесс развития и дифференцировки структур головного мозга, что сказывается на интеллектуальном и моторном развитии ребенка [2, 3, 4, 6, 10, 15, 19]. Наиболее частой причиной врожденного гипотиреоза становится нарушение эмбриогенеза щитовидной железы плода под влиянием различных тератогенных факторов, среди которых можно выделить ионизирующую радиацию, тиреотоксические препараты, внутриутробные инфекции, анти тиреоидные антитела при наличии у матери аутоиммунного тиреоидита [4, 6].

Симптомы гипотиреоза у новорожденных и детей первых месяцев жизни не выражены или могут отсутствовать в связи с трансплацентарным переносом тироксина матери, а также поступлением гормонов щитовидной железы из грудного молока [5, 6, 13]. Как правило, специфические клинические признаки дефицита тиреоидных гормонов начинают появляться у ребенка во втором полугодии жизни: задержка роста и речевого развития, хондродиспластические изменения скелета, дистрофические изменения кожи и ее придатков, позднее прорезывание зубов и закрытие родничков. Появляются характерные внешние признаки – узкие глазные щели, плоская широкая переносица, короткая шея, отечный язык [1, 6, 8, 9, 20]. В результате нарушения всех видов обмена веществ возникают такие признаки, как склонность к гипотермии, брадикардия, приглушение сердечных тонов, артериальная гипотензия, снижение перистальтики кишечника и запоры. По мере прогрессирования заболевания при отсутствии терапии происходят необратимые нарушения интеллекта, задержка формирования вторичных половых признаков и развитие кретинизма [1, 6, 8, 9, 20].

Основным методом лечения врожденного гипотиреоза является назначение заместительной терапии левотироксином, которая должна быть начата своевременно, сразу после постановки диагноза. Отсутствие лечения заболевания в течение первого месяца жизни приводит к риску развития тяжелых нарушений интеллекта ребенка [6, 7, 12, 17, 18].

В связи с отсутствием характерной клинической картины гипотиреоза при рождении для его диагностики был разработан скрининг всех новорожденных в родильном доме. Неонатальный скрининг позволяет своевременно диагностировать заболевание и за счет раннего начала заместительной терапии снизить риск развития интеллектуальных нарушений, что уменьшает затраты на реабилитацию больных [3, 5, 6, 16].

Цель: на примере клинических случаев продемонстрировать эффективность неонатального скрининга, направленного на выявление врожденного гипотиреоза.

Материалы и методы исследования. Проведено клиничко-лабораторное обследование 4 детей с врожденным гипотиреозом. Представлены анамнестические данные пациентов, результаты общеклинических, биохимических и инструментальных методов обследования. Продемонстрированы показатели уровня тиреоидных гормонов до и после заместительной терапии. Показаны результаты наблюдения за динамикой физического и нервно-психического развития детей на первом году жизни. Диагноз «Врожденный гипотиреоз» был выставлен на основании результатов неонатального скрининга, который заключался в исследовании уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови наблюдаемых пациентов на 4–5 сутки жизни.

Результаты исследования и их обсуждение. Все дети родились доношенными от матерей с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом (угроза прерывания, анемия, гестоз, хроническая фетоплацентарная недостаточность, эпизоды острых инфекционных болезней и обострение хронических воспалительных заболеваний).

Средняя оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни составляла 7,75 баллов, на 5 минуте – 8,5 баллов.

В родильном доме у всех новорожденных на 4 сутки жизни была взята кровь на неонатальный скрининг. Состояние наблюдаемых детей при рождении расценивалось как среднетяжелое.

У 1 пациента с первых суток жизни отмечали клинические признаки гипотиреоза: желтуху с высокими показателями непрямого билирубина, брадикардию, вздутие живота, запоры, церебральную депрессию. При обследовании в анализе крови пациента отмечалось повышение уровня ТТГ до 290 мЕ/л, в динамике с нарастанием до 470 мЕ/л, снижение уровня тироксина до 5,64 нмоль/л. На 6 сутки жизни для дальнейшего лечения ребенок был переведен в областную детскую клиническую больницу с диагнозом «Врожденный гипотиреоз».

Состояние ребенка при поступлении средней тяжести. Клинически отмечалась симптоматика угнетения центральной нервной системы (ЦНС) в виде снижения спонтанной двигательной активности, гипорефлексии, мышечной гипотонии, иктеричность кожных покровов III степени по шкале Крамера, аускультативно в сердце – склонность к брадикардии.

При обследовании в гемограмме выявлены признаки анемии легкой степени тяжести, в биохимическом анализе крови – непрямая гипербилирубинемия, при гормональном исследовании отмечалось повышение уровня ТТГ до 345,4 мЕ/л, снижение свободного тироксина – до 20,18 нмоль/л. При проведении инструментальных методов обследования на нейросонограмме обнаружены признаки внутрижелудочкового кровоизлияния I степени, легкая перивентрикулярная ишемия, при ультразвуковом исследовании выявлены признаки гипоплазии щитовидной железы.

Консультирован генетиком. Диагноз: «Врожденный гипотиреоз». Рекомендовано: левотироксин по 50 мкг в сутки, через 1 месяц – кровь на ТТГ, контроль у генетика 1 раз в месяц.

Консультирован эндокринологом. Заключение: врожденный гипотиреоз. Рекомендовано: левотироксин 50 мкг в сутки – утром натощак за 30 мин до кормления постоянно, контроль ТТГ и свободного тироксина через 1,5 месяца с последующей консультацией у эндокринолога, диспансерный учет и наблюдение эндокринолога по месту жительства.

В стационаре ребенок получал лечение: левотироксин 50 мкг в сутки, мальтофер, фототерапия.

За время пребывания ребенка в отделении отмечалось состояние с положительной динамикой. Симптоматика угнетения ЦНС купирована, желтуха разрешилась, показатели частоты сердечных сокращений нормализовались. На 22 день пребывания в стационаре ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра и эндокринолога с рекомендациями.

У трех новорожденных период ранней адаптации протекал без особенностей, на 5–6 сутки жизни дети были выписаны из родильного дома под наблюдение участкового педиатра. Дети поступили в областную клиническую больницу в возрасте от 22 до 29 дней жизни по направлению участкового педиатра с жалобами на желтушность кожных покровов. Состояние детей при поступлении расценивалось как среднетяжелое. У всех пациентов отмечалась умеренно выраженная симптоматика угнетения ЦНС, мышечная гипотония, иктеричность кожных покровов II–III степени по шкале Крамера, склонность к брадикардии, периодически возникающие эпизоды задержки стула. У одного ребенка наблюдался грубый голос при плаче.

По результатам неонатального скрининга у всех больных зафиксировано выраженное увеличение уровня ТТГ, средний показатель которого составил 185,3 мЕ/л. Результаты ре-теста подтвердили диагноз «Врожденный гипотиреоз», продемонстрировав нарастание уровня ТТГ в среднем до 265,2 мЕ/л.

При обследовании в стационаре у всех детей отмечалось повышение уровня непрямого билирубина в биохимическом анализе крови, что потребовало назначения фототерапии. При гормональном исследовании было выявлено повышение уровня ТТГ, снижение свободного тироксина. При ультразвуковом исследовании у всех детей выявлены признаки гипоплазии щитовидной железы. Патологических изменений со стороны других органов и систем не обнаружено.

Всем пациентам была назначена заместительная терапия левотироксином в дозировке 50 мкг в сутки.

На фоне проводимой терапии в состоянии детей наблюдалась положительная динамика в виде снижения интенсивности желтухи, купирования мышечной гипотонии, нормализации сердечного ритма, исчезновения запоров. Длительность пребывания пациентов в стационаре составила в среднем 19 дней.

По результатам амбулаторного обследования уровень свободного тироксина у всех детей нормализовался в течение 3 недель после начала лечения, а уровень ТТГ – через 4–6 недель после начала заместительной терапии.

При динамическом наблюдении пациентов в течение первого года жизни уровень тиреоидных гормонов находился в пределах нормы. Физическое и нервно-психическое развитие детей соответствует возрасту, что свидетельствует об эффективности своевременно назначенной терапии.

Заключение. Описанные клинические случаи демонстрируют эффективность программы неонатального скрининга на врожденный гипотиреоз. Подобный скрининг позволяет поставить верный диагноз и начать своевременную заместительную терапию в первый месяц жизни ребенка, до появления развернутой клинической картины и, таким образом, избежать тяжелых последствий заболевания, таких как прогрессирующая задержка умственного и физического развития.

Из представленных случаев видно, что на первом месяце жизни клиническая картина врожденного гипотиреоза не имеет специфических черт, а наиболее частыми проявлениями заболевания в неонатальный период являются затянувшаяся желтуха, мышечная гипотония, запоры, склонность к брадикардии.

Несмотря на эффективность неонатального скрининга, для специалистов в области педиатрии и детской эндокринологии остается важным знание особенностей клинической картины врожденного гипотиреоза у детей первых недель жизни, что необходимо для своевременной диагностики, раннего начала лечения этого заболевания и динамического клинико-лабораторного наблюдения пациентов.

Список литературы

1. Безлер, Ж. А. Врожденный и транзиторный гипотиреоз : учеб.-метод. пособие / Ж. А. Безлер, И. А. Логинова. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2011. – 28 с.
2. Вадина, Т. А. Врожденный гипотиреоз : эпидемиология, структура и социальная адаптация : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. А. Вадина. – М., 2011. – 26 с.
3. Дедов, И. И. Скрининг на врожденный гипотиреоз в Российской Федерации / И. И. Дедов, О. Б. Безлепкина, Т. А. Вадина, Е. Н. Байбарина, О. В. Чумакова, Л. В. Каравасева, А. С. Безлепкин, В. А. Петеркова // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 14–20.
4. Дедов, И. И. Справочник детского эндокринолога / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. – М. : Литтера, 2014. – 528 с.
5. Дедов, И. И. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. – М. : Практика, 2014. – 442 с.
6. Николаенко, Н. В. Врожденный гипотиреоз / Н. В. Николаенко // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 3 (49). – С. 95–98.
7. Пальчик, А. Б. Эволюционная неврология / А. Б. Пальчик. – СПб. : Питер, 2002. – 384 с.
8. Третьяк, С. И. Современные методы лечения гипотиреоза : монография / С. И. Третьяк, В. Я. Хрыщанович. – Минск : Белорусский государственный медицинский университет, 2011. – 150 с.
9. Beaufrere, V. Iodine nutrition in the infant. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics / V. Beaufrere, J. L. Bresson, A. Briend, J. Ghisolfi, O. Goulet, J. Navarro, G. Putet, C. Ricour, D. Rieu, D. Turck, M. Vidailhet // Arch. Pediatr. – 2000. – Vol. 7, № 1. – P. 66–74.
10. Hepworth, S. L. Word and face recognition in children with congenital hypothyroidism : an event-related potential study / S. L. Hepworth, E. W. Pang, J. F. Rovet // J. Clin. Exp. Neuropsychol. – 2006. – Vol. 28, № 4. – P. 509–527.
11. Kuehnen, P. Two puzzling cases of thyroid dysgenesis / P. Kuehnen, A. Grueters, H. Krude // Horm. Res. Paediatr. – 2009. – Vol. 71, № 1. – P. 93–97.
12. Kumar, J. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in; children with, congenital hypothyroidism / J. Kumar, R. Gordillo, F. J. Kaskel, C. M. Druschel, R. P. Woroniecki // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 154, № 2. – P. 263–266.
13. Pop, V. J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development : a 3-year follow-up study / V. J. Pop, E. P. Brouwers, H. L. Vader, T. Vulsma, A. L. van Baar, J. J. de Vijlder // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 2003. – Vol. 59, № 3. – P. 282–288.
14. Rastogi, M. V. Congenital hypothyroidism / M. V. Rastogi, S. H. LaFranchi // Orphanet J. Rare Dis. – 2010. – Vol. 5, № 17. – P. 1–22.
15. Rovet, J. F. Children with Congenital Hypothyroidism and their siblings : do they really differ? / J. F. Rovet // Pediatr. – 2005. – Vol. 115, № 1. – P. 52–57.
16. Rovet, J. F. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism / J. F. Rovet, R. Ehrlich // Pediatr. – 2000. – Vol. 105, № 3. – P. 515–522.
17. Schoen, E. J. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide in defining and managing congenital hypothyroidism / E. J. Schoen, W. Clapp, T. T. To, B. H. Fireman // Pediatr. – 2004. – Vol. 114, № 6. – P. 683–688.
18. Siragusa, V. Brain magnetic resonance imaging in congenital hypothyroid infants at diagnosis / V. Siragusa, S. Boffelli, G. Weber, F. Triulzi, S. Orezzi, G. Scotti, G. Chiumello // Thyroid. – 1997. – Vol. 7, № 5. – P. 761–764.
19. Skordi, N. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population : results of the neonatal screening program 1990–2000 / N. Skordi, M. Toumba, S. C. Savva, E. Erakleous, M. Topouzi, M. Vogazianos, A. Argyriou // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 18, № 5. – P. 453–461.
20. Takashima, S. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound / S. Takashima, N. Nomura, H. Tanaka, Y. Itoh, K. Miki, T. Harada // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 1117–1123.

References

1. Bezler G. A., Loginova I. A. Vrogdenny i tranzitorny hypotireoz [Congenital and transistor hypothyroidism]. Minsk, Belarusian State Medical University, 2011, 28 p.
2. Vadina T. A. Vrogdenny hypotireoz: epidemiologia, structura i social'naya adaptatsiya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Congenital hypothyroidism: epidemiology, structure and social adaptation. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 26 p.
3. Dedov I. I., Bezlepkin O. B., Vadina T. A., Baybarina E. N., Chumakova O. V., Karavaeva L. V., Bezlepkin A. S., Peterkova V. A. Skrinig na vrozhdennyy gipotireoz v Rossiyskoy Federatsii [Screening for congenital hypothyroidism in the Russian Federation]. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology], 2018, vol. 64, no. 1, pp. 14–20.
4. Dedov I. I., Peterkova V. A. Spravochnik detskogo endokrinologa [Children's endocrinologist's guide]. Moscow, Littera, 2014, 528 p.

5. Dedov I. I., Peterkova V. A. Federal'nie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detey s endokrinimi zabolvaniyami [Federal clinical guidelines for the management of children with endocrine diseases]. Moscow, Practice, 2014, 442 p.
6. Nikolaenko N. V. Vrogdenny hypotireoz [Congenital hypothyroidism]. Problemy zdorov'a i ekologii [Health and environmental issues], 2016, no. 3 (49), pp. 95–98.
7. Pal'chik A. B. Evolucionnaya neurologiya [Evoitionary neurology]. Saint Petersburg, Piter, 2002, 384 p.
8. Tret'ak S. I., Hryshanovich V. Y. Sovremennye metody lecheniya hypotireoza [Modern treatment methods of hypothyroidism]. Minsk, Belarusian State Medical University, 2003, 150 p.
9. Beaufreere B., Bresson J. L., Briend A., Ghisolfi J., Goulet O., Navarro J., Putet G., Ricour C., Rieu D., Turck D., Vidailhet M. Iodine nutrition in the infant. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. Arch. Pediatr, 2000, vol. 7, no. 1, pp. 66–74.
10. Hepworth S. L., Pang E. W., Rovet J. F. Word and face recognition in children with congenital hypothyroidism: an event-related potential study. J. Clin. Exp. Neuropsychol., 2006, vol. 28, no. 4, pp. 509–527.
11. Kuehnen P., Grueters A., Krude H. Two puzzling cases of thyroid dysgenesis. Horm. Res. Paediatr., 2009, vol. 71, no. 1, pp. 93–97.
12. Kumar J., Gordillo R., Kaskel F. J., Druschel C. M., Woroniecki R. P. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. J. Pediatr., 2009, vol. 154, no. 2, pp. 263–266.
13. Pop V. J., Brouwers E. P., Vader H. L., Vulsma T., van Baar A. L., de Vijlder J. J. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2003, vol. 59, no. 3, pp. 282–288.
14. Rastogi M. V., LaFranchi, S. H. Congenital hypothyroidism. Orphanet J. Rare Dis, 2010, vol. 5, no. 17, pp. 1–22.
15. Rovet J. F. Children with Congenital Hypothyroidism and their siblings: do they really differ? Pediatr, 2005, vol. 115, no. 1, pp. 52–57.
16. Rovet J. F., Ehrlich R. Psychoeducational outcome in children with early-treated congenital hypothyroidism. Pediatr, 2000, vol. 105, no. 3, pp. 515–522.
17. Schoen E. J., Clapp W., To T. T., Fireman B. H. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatr, 2004, vol. 114, no. 6, pp. 683–688.
18. Siragusa V., Boffelli S., Weber G., Triulzi F., Orezzi S., Scotti G., Chiumello G. Brain magnetic resonance imaging in congenital hypothyroid infants at diagnosis. Thyroid., 1997, vol. 7, no. 5, pp. 761–764.
19. Skordis N., Toumba M., Savva S. C., Erakleous E., Topouzi M., Vogazianos M., Argyriou A. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990–2000. J. Pediatr. Endocrinol. Metab, 2005, vol. 18, no. 5, pp. 453–461.
20. Takashima S., Nomura N., Tanaka H., Itoh Y, Miki K, Harada T. Congenital hypothyroidism: assessment with ultrasound. AJNR, Am. J. Neuroradiol, 1995, vol. 16, no. 5, pp. 1117–1123.

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 1 экземпляре, 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 11pt; 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, структурированным (для оригинальных статей) 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 обязательно), 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 (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – 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 разделения 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 Р 7.0.100-2018. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

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

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.
2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.
3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.
4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГБОУ ДПО ВУНМИЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

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

- все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),
- перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках,
- наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках,
- выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. Sovremennyye 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 V. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. Issledovanie detoksitsiryushchey 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 Astrakhanskoй 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 с согласием 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 day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information:**

- 1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);
- 2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);
- 3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):

03.02.03 - **Microbiology** (medical sciences),
14.01.01 - **Obstetrics and gynecology** (medical sciences),
14.01.04 - **Internal diseases** (medical sciences),
14.01.05 - **Cardiology** (medical sciences),
14.01.08 - **Pediatrics** (medical sciences),
14.01.09 - **Infectious diseases** (medical sciences),
14.01.16 - **Phthisiology** (medical sciences),
14.01.17 - **Surgery** (medical science),
14.01.21 - **Hematology and blood transfusion** (medical sciences),
14.01.25 - **Pulmonology** (medical sciences),
14.01.28 - **Gastroenterology** (medical sciences),
14.03.01 - **Human anatomy** (medical sciences),
14.03.06 - **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),
14.03.09 - **Clinical immunology, allergology** (medical sciences),
14.03.10 - **Clinical laboratory diagnostics** (medical sciences),
14.03.11 - **Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy** (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) 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 (10-15 sources - for original articles and 20-30 - for reviews).

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

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

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

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;

- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);
- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

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

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

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

29. A single illustration should not be numbered.

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

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

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

Use the following style and punctuation for references.

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

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

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

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

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

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

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

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

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

Example:

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

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

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.

Conferences and Meetings:

if the source is in the Cyrillic characters

Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

if the source is in the Latin characters

Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28–Aug 2 2002, Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany), Peter Lang, 2004, 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo, 2005, 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

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

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc., 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa “In print”, the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2021

ТОМ 16

№ 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 – 22.07.2021

Уч. печ. л. – 10,3

Заказ № 5048

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