

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2018 Том 22 № 1

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик АН Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухаматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.

E-mail: svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, Директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

ЗАГОРОДНИЙ Николай Васильевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии РУДН, Москва;

ИВАНОВ Сергей Юрьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН, Москва;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАПРИН Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН, Москва;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КОЗЛОВ Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека РУДН, Москва;

КОНОВАЛОВ Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, кафедра общественного здоровья, здравоохранения и гигиены, РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

ОГУРЦОВ Павел Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики, директор Центра изучения печени РУДН, Москва;

РАДЗИНСКИЙ Виктор Евсеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии РУДН, Москва;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, академик РАН, д.м.н., профессор, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, кафедра иммунологии и аллергологии РУДН, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат Нобелевской премии, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2018 VOLUME 22 NUMBER 1
DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1
<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail:* canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland

ANISIMOV Vladimir, Corresponding Member of RAS, MD, Professor, Head of Department Carcinogenesis and Oncogerontology, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov Institute of Oncology, St. Petersburg;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail, MD, Professor, Head of the Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, Nobel Prize Winner, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

ZAGORODNY Nikolai, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

IVANOV Sergey, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KAPRIN Andrei, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KOZLOV Valentin, MD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KONOVALOV Oleg, MD, Professor, Department of Public Health, Health and Hygiene, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERCALLI Bela, MD, Professor, Director of the Cardiology Center of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

OGURTSOV Pavel, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Laboratory Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

RADZINSKY Victor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

ROSHCHEVSKY Mikhail, Academician Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeni, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana, MD, Professor, Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

VESELKIN Nikolai, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; St. Petersburg

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka.

Цель и тематика

Журнал *«Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина»* — периодическое международное рецензируемое научное издание.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области медицинских и биологических наук в международное научное пространство, быть открытой площадкой для дискуссии и обмена опытом.

Редакционная коллегия представлена авторитетными отечественными и зарубежными учеными из Австралии, Австрии, Великобритании, Венгрии, Израиля, Италии, США, Швейцарии с индексом Хирша по Scopus от 50 до 85. В ее состав входят 5 академиков РАН, 9 член-корреспондентов РАН и лауреат Нобелевской премии.

Журнал публикует научные обзоры, оригинальные статьи и результаты клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работ, описания клинических случаев, а также другие материалы по актуальным вопросам медико-биологических проблем.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Основные рубрики журнала: биология, физиология, клинические дисциплины, медико-профилактические дисциплины.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Правила оформления статей, архив и дополнительная информация размещены на сайте: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
Электронный адрес: rudnjournal.medicine@wipocis.org.

Редактор: К.В. Зенкин

Компьютерная верстка: Е.П. Довголевская

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: ipk@rudn.university

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37

e-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org

Подписано в печать 30.03.2018. Выход в свет 06.04.2018. Формат 60×90/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times New Roman».

Усл. печ. л. 16,50. Тираж 500 экз. Заказ № 13. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; ipk@rudn.university

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka.

Aim and Scope

RUDN Journal of Medicine — the periodic international peer-reviewed scientific publication.

The goal of the magazine is to integrate the results of scientific research and the experience of Russian and foreign specialists in the field of medical and biological sciences into the international scientific space, to be an open platform for discussion and exchange of experience.

The Editorial Board is represented by authoritative domestic and foreign scientists from Australia, Austria, Great Britain, Hungary, Israel, Italy, Switzerland and USA with Hirsch's Scopus index from 50 to 85. It includes 5 academicians of RAS, 9 Corresponding Members of RAS and Nobel laureate.

The journal publishes scientific reviews, original articles and the results of clinical, experimental and fundamental scientific works, descriptions of clinical cases, and other materials on topical issues of biomedical problems.

The journal is aimed at scientists and teachers of medical universities, post-graduate students and young scientists, practical doctors, leading research works on the development of new ones and on the improvement of existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The main headings of the journal are: biology, physiology, clinical disciplines, medico-prophylactic disciplines.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the journal is included in the "List of periodic scientific and technical publications issued in Russia, in which the publication of the main results of theses for the degree of Doctor of Science".

The editorial board of the journal invites scientists and research teams to develop special thematic issues of the journal.

Submission guidelines, archive, and further information is available on the website: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
E-mail address: rudnjournal.medicine@wipocis.org.

Editor K.V. Zenkin

Computer design E.P. Dovgolevskaya

Address of the Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

Mail Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. + 7 (910) 465-15-37;
e-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org

Printing run 500 copies. Open price.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "RUDN University"
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

СОДЕРЖАНИЕ

ОНКОЛОГИЯ

- Сальникова С.В., Славянская Т.А., Сепиашвили Р.И.** Современные подходы к диагностике и прогнозированию течения уротелиального рака 9
- Аванесов А.М., Гвоздиков Е.Н.** Прогностические факторы, определяющие клиническое течение орального мукозита у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области 22

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

- Балмасова И.П., Малова Е.С., Сепиашвили Р.И.** Вирусно-бактериальные коинфекции как глобальная проблема современной медицины 29
- Климов Е.А., Соболев В.В., Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М.** Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции 43
- Азовцева О.В., Белоус М.К.** Причины развития липодистрофии у ВИЧ/СПИД больных 50
- Митропанова М.Н.** Позитивные эффекты иммуномодулирующей терапии в реабилитации детей с врожденными расщелинами губы и нёба на этапах хирургического лечения 57
- Масляков В.В., Барсуков В.Г., Куркин К.Г., Усков А.В.** Изменения микрофлоры при огнестрельных ранениях в ближайшем послеоперационном периоде 67

АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

- Гурьянова С.В.** Интегрированные подходы в диагностике и терапии аллергических заболеваний 75
- Бен М.М., Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А.** Фракталкин как маркер активности течения атопического дерматита у детей 86
- Баткаева Н.В., Баткаев Э.А., Гитинова М.М., Маляренко Е.Н., Головинов А.И.** Особенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных тяжелыми и средне-тяжелыми формами псориаза 92
- Сергиенко Д.Ф., Аверина И.А., Красовский С.А., Афанасьева М.В.** Клинический случай успешного разрешения двухсторонней пневмонии, вызванной *Burkholderia cepacia complex* у больной муковисцидозом 102

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

- Раджабканиев Р.М., Евстратова В.С., Солнцева Т.Н., Самойлов А.С., Дил Ф., Ханферьян Р.А.** Оценка химического состава и энергетической ценности рационов питания высококвалифицированных спортсменов 106

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

- Быков М.И., Чихладзе М., Щава В.В., Елкина А.А., Лапина Н.В., Быков И.М., Басов А.А., Моисеев А.В., Барышев М.Г.** Изменение морфологических показателей печени у кроликов при моделировании гипоксии, корригируемой потреблением питьевого рациона с модифицированным изотопным D/H составом 120

CONTENTS

ONCOLOGY

- Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I.** Modern approaches to diagnosis and prediction of course of urothelial cancer 9
- Avanesov A.M., Gvozdikova E.N.** New predictive factors determining the clinical flow of oral mucositis in patients with plane-cellar cancer of oropharyngeal region 22

IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

- Balmasova I.P., Malova E.S., Sepiashvili R.I.** Viral and bacterial coinfection as a global problem of modern medicine 29
- Klimov E.A., Sobolev V.V., Solov'ev A.M., Perlamutrov Yu.N., Korsunskaya I.M.** Proteins and microRNAs involved in papillomavirus infection 43
- Azovtseva O.V., Belous M.K.** Causes for the development of lipodystrophy among HIV and AIDS patients 50
- Mitropanova M.N.** Positive effects of the immunomodulatory therapy in rehabilitation of children with congenital cleft lip and cleft palate on stages of the surgical treatment 57
- Masljakov V.V., Barsukov V.G., Kurkin K.G., Uskov A.V.** Mikroflora's changes at gunshot wounds in the nearest postoperative period 67

ALLERGOLOGY. DERMATOLOGY. PULMONOLOGY

- Guryanova S.V.** Integrated approaches in diagnostics and therapy of allergic diseases 75
- Ben M.M., Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A.** Clinical and diagnostic value of the determination of fractalkine in atopic dermatitis in children 86
- Batkaeva N.V., Batkaev E.A., Gitinova M.M., Malyarenko E.N., Golovinov A.I.** Especially diseases of the cardiovascular system in patients with severe and medium-severe plaque psoriasis 92
- Sergienko D.F., Averina I.A., Krasovskii S.A., Afanasyeva M.V.** Clinical case of successful resolution of bilateral pneumonia caused by *Burkholderia cepacia complex* in a patient with cystic fibrosis 102

SPORTS MEDICINE

- Radzhabadiev R.M., Evstratova V.S., Solntseva T.N., Samoilov A.S., Diel F., Khanferyan R.A.** Evaluation of chemical composition and energy value of the diets of highly skilled athletes 106

EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

- Bykov M.I., Chikhladze M., Shchava V.V., Elkina A.A., Lapina N.V., Bykov I.M., Basov A.A., Moiseev A.V., Baryshev M.G.** Changes in rabbits' liver morphological parameters in simulation of hypoxia corrected by the use of the modified isotopic D/H composition in the water 120

ОНКОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-9-21

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ТЕЧЕНИЯ УРОТЕЛИАЛЬНОГО РАКА

С.В. Сальникова^{1,2}, Т.А. Славянская¹, Р.И. Сепиашвили¹¹Институт иммунофизиологии, Москва, Россия;²ФГБУ Клиническая больница № 1 УДП РФ, Москва, Россия

Уротелиальный рак (УР) занимает одно из ведущих мест среди онкоурологических заболеваний. Во всем мире отмечается ежегодный рост этого заболевания, а его темпы расцениваются специалистами как «тревожные». Крайне скудные клинические проявления ранних стадий заболевания приводят к позднему его выявлению. Понимание механизмов развития опухоли создало предпосылки для разработки новых подходов к диагностике злокачественных новообразований, использования инновационных методов и технологий. Современная диагностика УР включает целый спектр лабораторных и инструментальных (инвазивных и неинвазивных) методов исследования. Учитывая недостаточную информативность и ограниченные возможности этих диагностических методов, в настоящее время проводятся исследования по совершенствованию уже используемых методов и разработке новых методов ранней диагностики и прогнозирования заболевания. Выявление маркеров или их комбинаций при УР, обладающих максимальной специфичностью, чувствительностью и информативностью, является актуальной проблемой. В статье всесторонне рассматриваются вопросы, связанные с особенностями структуры и локализации УР; приведены направления по изучению фенотипа УР и результаты молекулярного пан-ракового анализа; представлены новые тенденции в классификации УР, основанные на изучении генетического профиля различных форм УР; сделан краткий обзор исследуемых молекулярно-генетических маркеров раннего выявления и прогнозирования течения УР; показано прогностическое значение соматических мутаций при УР; дана оценка связи между экспрессией генов, степенью инвазии, распространенности опухоли и выживаемостью больных УР; приведены некоторые данные собственных исследований по совершенствованию диагностики УР, изучению экспрессии раковотестикулярных антигенов и обнаружению нарушений в генетическом коде при УР.

Ключевые слова: уротелиальный рак, диагностика, молекулярно-генетические и биологические маркеры, раковотестикулярные антигены, прогноз, выживаемость

Ответственный за переписку:

С.В. Сальникова — к.м.н., Институт иммунофизиологии, 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д. 4. E-mail: drsalnikova@mail.ru; tslavyanskaya@gmail.com

Сальникова С.В. SPIN 1721-9099, ORCID 0000-0001-9847-6338

Славянская Т.А. SPIN 1494-9801, ORCID 0000-0002-5550-7664

Сепиашвили Р.И. SPIN 6921-7356, ORCID 0000-0001-6091-1381

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время во всем мире отмечают ежегодное увеличение заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. В 2016 г. в Российской Федерации (РФ) впервые выявлено 599 348 случаев злокачественных опухолей

(273 585 у мужчин и 325 763 у женщин). Прирост данного показателя по сравнению с 2015 г. составил 1,7% [1].

По данным ВОЗ уротелиальный рак/рак мочевого пузыря (УР) составляет 3% от всех злокачественных новообразований. Однако, несмотря

на это, УР является одной из ведущих патологий среди онкоурологических заболеваний и занимает 13% в структуре общей смертности. В РФ

численность больных УР с 2006 по 2016 г. увеличилась в 1,44 раза, или почти на 22 человека из расчета на 100 000 населения (рис. 1).

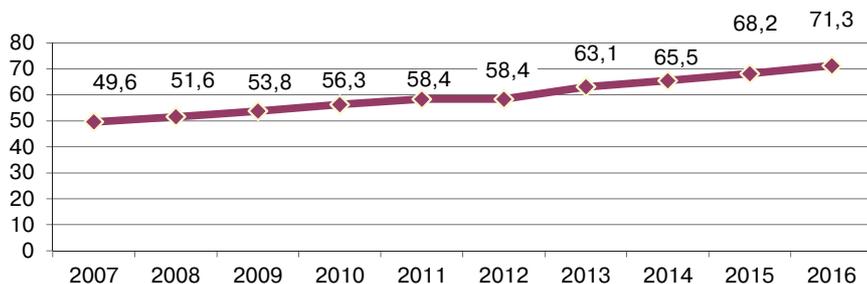


Рис. 1. Распространенность УР в России в 2006—2016 годы (численность больных на 100 000 населения)

Fig. 1. Urothelial cancer morbidity in Russia in 2006—2016 (number of patients per 100 000 population)

Согласно прогнозу специалистов темпы роста заболеваемости УР расцениваются как «тревожные», поскольку около 7,6 миллиона человек ежегодно умирает от этого заболевания.

НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В КЛАССИФИКАЦИИ УР

В настоящее время в клинической практике продолжают использовать две основные классификации УР, учитывающие степень дифференцировки (ВОЗ, 1974) и гистологические особенности опухоли (ВОЗ, 2004) [2].

Однако классификация 2004 года по-прежнему остается предметом дискуссии и критики [3], особенно в отношении поверхностной карциномы. Неопределенность критериев диагностики относительно дифференцировки опухолей, разделенных на 3 степени, вызывает вопросы у специалистов. В частности, наибольшую трудность представляет отличие II степени от I в одном конце спектра и II степени от III — в другом конце спектра [4].

Фундаментальные исследования, проводимые в течение последнего десятилетия, были направлены на оптимизацию гистологических и генетических критериев УР. Так, выявлены,

по меньшей мере, две отдельные сети геномных изменений, связанные с молекулярным разнообразием УР, которые могут отражать различные пути развития опухоли: поверхностная (мышечно-неинвазивная) и мышечно-инвазивная [5, 6]. Чрезвычайно гетерогенный генетический профиль является характерной особенностью и одной из основных проблем УР. Основываясь на данных иммуногистохимии (ИГХ) и молекулярно-генетической характеристики 20 генов, были описаны различные подтипы УР. Выбранные гены включали основные биологические признаки, характерные для УР, — активность клеточного цикла, клеточная архитектура, межклеточные взаимодействия и ключевые рецепторы тирозинкиназы [7]. Проведенные исследования позволили выделить 5 молекулярных подтипов УР:

— Urobasal A (UroA) в подавляющем числе случаев представлен мышечно-неинвазивной карциномой, для которой характерно нормальное содержание цитокератина 5 (KRT5) и Р-кадгерина (P-Cad); экспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). Как правило, этот тип ограничен базальными клетками, активностью клеточного цикла (CCNB1), интерфейсом опухолевой стромы;

— Urobasal B (UroB) примерно в половине случаев является инвазивным раком, «прогрессирующим фенотипом», с повышенной активностью клеточного цикла и экспрессией KRT5+, P-Cad+, TP63+ переходными клетками, связанными с базальными клетками в слизистом и подслизистом слоях. Уровень экспрессии опухоли FGFR3 и CCNB1 составляет 80—90%, что значительно превышает таковой при UroA. Данный подтип характеризуется высокой степенью пролиферации, который разделяет признаки Uro A и подобного плоскоклеточной карциноме (SCCL) подтипов;

— GU (геномно-неустойчивый) — обычно низкодифференцированный и мышечно-инвазивный УР, для которого характерны признаки железистой дифференцировки. Данный подтип отличается пролиферацией по всей паренхиме опухоли и высокой экспрессией CCNE, ERBB2 и E-Cad, но при этом отсутствует экспрессия KRT5, P-Cad и EGFR. Кроме того, подтип GU характеризуется частыми мутациями TP53 и низкой экспрессией PTEN. Было обнаружено, что при данном подтипе опухоли были активны несколько генов, ранее ассоциированных с ее прогрессированием, рецидивом или положительной цитологией (KPNA2, HMOX1, CTSL1 и CTSL2);

— инфильтрированный подтип характеризуется преобладанием экспрессии не опухолевых воспалительных транскриптов;

— при подобном плоскоклеточной карциноме (SCCL) подтипе в большинстве случаев наблюдаются признаки плоскоклеточной дифференцировки, что ассоциируется с плохим прогнозом заболевания. Этот подтип характерен для низкодифференцированных инвазивных опухолей с экспрессией генов KRT4, KRT5, P-Cad, EGFR, KRT14 по всей паренхиме опухоли. Кроме того, в этом подтипе соотношение заболевших мужчин/женщин составляет 1:1, что указывает на то, что у женщин чаще развиваются УР с кератинизированным/плоскоклеточным фенотипом [8].

Ряд исследователей оценивали группу «инфильтрированных» иммунными клетками опухолей, относящихся к типам GU или SCCL с помощью ИГХ методов. Было показано, что для молекулярных подтипов Uro, GU и SCCL характерен высокий риск прогрессирования [6, 7].

При изучении данных аберраций УР было выделено три подгруппы, сходные с молекулярными подтипами рака молочной железы (РМЖ):

а) *базальный подтип* инвазивного УР, который является агрессивным, но чувствительным к химиотерапии;

б) *люминальный подтип*, подобный p53, который обладает высокой устойчивостью к химиотерапии;

в) *высокодифференцированный внутрипросветный подтип* УР (аналогично раковым опухолям молочной железы), который может быть чувствителен для таргетной терапии, используемой при этих подтипах РМЖ, включая блокаторы рецепторов эстрогенов [9, 10]. Предполагают, что анализ метилирования ДНК до лечения может помочь в определении вида и объема химиотерапии.

Оценка **роли РНК** при УР позволила идентифицировать несколько кластеров опухоли:

а) кластер I — «папиллярно-подобный» — включает опухоли с папиллярной морфологией, мутациями, повышенным уровнем и увеличением количества копий FGFR3. Они характеризуются более низкой экспрессией микроРНК (мРНК);

б) кластеры I и II экспрессируют высокие уровни HER2 (ERBB2) и эстрогенный рецепторный белок (ESR1), что может служить потенциальными мишенями для гормональной терапии;

в) кластер III — «базальный/плоскоклеточный» УР — генетически похож на базальноподобный УР, а также на плоскоклеточный рак головы, шеи и легких.

Все кластеры УР экспрессируют гены, характерные для эпителиальных клеток, включая KRT14, KRT5, KRT6 и EGFR [11].

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ УР

Инвазивные и неинвазивные методы диагностики

Понимание механизмов развития опухоли создало предпосылки для разработки новых подходов к диагностике больных злокачественными новообразованиями, использования инновационных методов и технологий. Внедрение инновационных биотехнологий ставит новые вопросы, решение которых представляется стратегически важным в развитии фундаментальных и клинических аспектов современной онкологии.

Современная диагностика УР включает целый спектр лабораторных и инструментальных (инвазивных и неинвазивных) методов исследования.

К инвазивным методам относят цистоскопию и фотодинамическую диагностику (ФДД), основанную на свечении злокачественных новообразований в синем свете в результате возникновения ряда фотохимических реакций при взаимодействии различных видов светового излучения определенных длин волн и фотосенсибилизатора, предварительно введенного в организм и избирательно накопившегося в опухолевой ткани. ФДД позволяет выявить опухоль мочевого пузыря, невидимую при стандартной цистоскопии, а также позволяет улучшить диагностику мелких папиллярных образований и карциномы *in situ*, повышая чувствительность метода с 72,7 до 98,7% со специфичностью, близкой к 100% [12].

Нами впервые был предложен принципиально новый подход к диагностике УР [13], значительно расширяющий возможности фотодинамики, при котором за один сеанс на одном препарате можно выполнить первичную и контрольную диагностику после трансуретральной резекции мочевого пузыря с целью оценки радикальности удаления и отсутствия остаточной опухоли в ее основании.

Неинвазивным методом с высокой специфичностью является цитологическое исследова-

ние осадка мочи. В качестве вспомогательных методов диагностики опухоли применяют МРТ и КТ малого таза с контрастированием, современные методики трансабдоминальной и трансректальной ультрасонографии, исследование физиологических жидкостей пациента для обнаружения молекулярных маркеров УР.

Молекулярно-генетические исследования

В настоящее время значительную роль в развитии онкологических заболеваний играют молекулярно-генетические нарушения, исследование которых позволяют обозначить новые направления диагностики и лечения.

С целью определения фенотипа УР исследователи активно изучают:

- аномалии метилирования ДНК;
- анализ генетических сетей регуляции липидного метаболизма;
- анализ роли РНК;
- уровни экспрессии белков FOXM1 и PLK1, FOXM1, PPARG, RXRA, FOXA1 и GATA3 [11];
- экспрессия базальных кератинов.

Полученные данные позволили провести молекулярный пан-раковый анализ, на основании которого:

- ◆ SCCL был объединен в группу вместе с плоскими опухолями легких, головы и шеи [4, 14];
- ◆ идентифицированы четыре кластера опухоли (кластеры I—IV);
- ◆ выявлены три основные пути, которые чаще всего нарушаются при УР [11]:
 - регулирование клеточного цикла (93%), киназы и PI3K (72%);
 - ремоделирование хроматина, включая мутации в генах (89%);
 - нарушения компонентов комплекса ремоделирования нуклеосом SWI/SNF (64%).

Было показано, что для мышечно-неинвазивных опухолей ключевую роль играют мутации FGFR3 и PIK3CA (катетическая субъединица PI3-киназы α). Эта форма карциномы харак-

теризуется незначительно выраженными хромосомными изменениями и низкой митотической активностью, что взаимосвязано с низкой степенью распространения и высокой степенью дифференцировки. Кроме того, отмечено, что примерно в 20% наблюдается активация генов семейства RAS (HRAS1, KRAS и NRAS) и происходит это в результате точковых мутаций в 12, 13 и 61 кодонах данных генов [15].

В отличие от поверхностных или неинвазивных карцином, для карцином *in situ* характерны мутации генов-супрессоров опухолевого роста — TP53, RB и PTEN.

Исследование антионкогена p53 при УР [16] показало наличие мутаций, высокую пролиферативную активность и геномную нестабильность, что при повреждении структуры ДНК способствует снижению митотической активности клетки и активизирует механизм апоптоза. Инактивация же апоптоза является прогностически неблагоприятным фактором, связанным с высоким риском опухолевой прогрессии, наличием регионарных и/или отдаленных метастазов, более высокой степенью распространения, низкой дифференцировкой (G3) и низкой выживаемостью пациентов.

При мышечно-инвазивном УР отмечены повреждения как генов-супрессоров опухолевого роста p53 (TP53), RB1 и PTEN, так и их инактивация или делеция посредством аномального метилирования промоторных областей [16, 17].

Анализ геномных изменений, характерных для УР, и их связи с молекулярными подтипами показал, что для подтипов Urobasal A и B характерна потеря хромосомы 9 с коэффициентом усиления 1q. Для подтипов GU и SCCL — сложные нарушения с частыми фокальными геномными изменениями 6p22 (E2F3/SOX4). Определены также две основные геномные схемы УР: FGFR3/CCND1 цепь, работающая в опухолях Urobasal, и цепь E2F3/RB1 в опухолях GU. Для подтипа SCCL цепь не установлена.

Инвазия и степень злокачественности опухоли определены генетическими изменениями. Минимальные проявления определяются при мышечно-неинвазивных опухолях. Наиболее распространенными вариантами являются моносомия по 9-й хромосоме и делеции 9p и 9q наряду с делециями 17p, 13q, 11p и 14q (30—60%) [8, 16].

При поверхностных формах УР ранние изменения включают: делецию 11p и 8p, амплификацию 8q и 1q. При неинвазивных папиллярных опухолях, а иногда и при плоских карциномах единственными выявленными изменениями может быть только делеция 9-й хромосомы, что наблюдается как при высокодифференцированных, так и при низкодифференцированных опухолях.

Для мышечно-инвазивных карцином характерны мутации p53 и потеря гетерозиготности локусов 17p, 3p, 13q, 18q или 10q, что чаще выявляется в низкодифференцированных опухолях и на более поздних стадиях [20]. Потеря гетерозиготности 17p (локус гена p53) обнаруживается в 60% карцином с инвазией в мышечный слой и, таким образом, может являться маркером прогрессии.

На основе генетических данных для мочевого пузыря ряд авторов выдвинули гипотезу о наличии двух путей онкогенеза [11, 16, 18]:

- ◆ запускается при наличии делеций 9p и 9q, что приводит к развитию поверхностных папиллярных опухолей, некоторые из которых при наличии мутации гена p53 могут перейти в стадию инвазии;

- ◆ инициируется мутациями гена p53, что способствует формированию карциномы *in situ*. При утрате 9-й хромосомы карцинома становится инвазивной.

Прогностическое значение соматических мутаций при УР было продемонстрировано в докладе Д.С. Михайленко на Ежегодный конгрессе ассоциации онкопатологов, Москва, 2016 (табл. 1).

Таблица 1

Прогностическое значение соматических мутаций при уротелиальной карциноме

ГЕН	ИЗМЕНЕНИЯ	КОММЕНТАРИИ
TP53 (tumor protein) RB1 (retinoblastoma)	Инактивирующие мутации; протяженные делеции, в том числе биаллельные	Неблагоприятный прогноз, высокий риск метастазирования
ERBBB2 (HER-2/Neu)	Амплификация и гиперэкспрессия гена (или активирующие миссенс-мутации в киназном домене при микропапиллярном уротелиальном раке)	Применение таргетных препаратов, направлен- ных против HER-2 (ТРАСТУЗУМАБ, ПЕРТУЗУМАБ, ЛАПАТИНИБ)
PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)	Активирующие миссенс-мутации E542K и E545K	Возможность использования ингибиторов PiK (МК-2206)
FGFR3 (рецептор фактора роста фибробластов)	Активирующие миссенс-мутации в 7 и 10 экзонах (выявляются в 50%); ассоциированы с высокодифференцированными опухольями УР и ранними стадиями заболевания	Применение ингибиторов рецепторов FGFR (ПАЗОПАНИБ, ПАТОПАНИБ); антител к нормаль- ному и мутантному рецептору PRO-001, R3Mab, малых синтетических ингибиторов RKI258 (или ДОВИТИНИБ, «Новартис»), AZD4547 («Астра- Зенека»), PD1730774 («Пфайзер»), BMC-582664 (или БРИВАТИНИБ, «Бристоль Майерс») и др.
	Вторичная миссенс-мутация V555M	Резистентность к AZ12908010 и, возможно, к другим малым синтетическим ингибиторам

Table 1

Prognostic value of somatic mutation in urothelial carcinoma

GENE	CHANGES	COMMENTS
TP53 (tumor protein) RB1 (retinoblastoma)	Inactivate mutations; extended deletions, incl. biallelic	Poor prognosis; high risk of cancer spread
ERBBB2 (HER-2/Neu)	Amplification and hyperexpression of gene (or activating missense mutations in kinase domain at micro papillary urothelial cancer)	Use of target drug against HER-2 (TRASTUZUMAB, PERTUZUMAB, LAPATINIB)
PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha)	Activating missense mutations E542K and E545K	Possibility of PiK inhibitors use (MK-2206)
FGFR3 (fibroblast growth factor receptor)	Missense mutation in exons 7 and 10 (found in 50%). Associated with high-differentiated UC tumor and early stages of disease	Use of FGFR receptors inhibitors (PAZOPANIB, PATOPANIB); antibodies to a normal mutant recep- tor PRO-001, R3Mab, small synthetically inhibitors RKI258 (or DOVITINIB, «Novartis»), AZD4547 («As- tra-Zeneca»), PD1730774 («Pfizer»), BMC-582664 (or BRIVATINIB, «Bristol-Myers») etc.
	Secondary missense mutation V555M	Resistance against AZ12908010 and, probably, other small synthetically inhibitors

Генетические исследования, проводимые в последнее время в России и за рубежом, показали ключевую роль мРНК в процессах метаболизма, пролиферации, дифференцировки, старе-

ния, а также при различных патологиях, включая рак. Дифференцированное изменение экспрессии мРНК отличает нормальную ткань от опухолевой, инвазивный УР от его поверхностной формы.

Проведенные исследования показали, что мРНК-141 и мРНК-205 были сопряжены с общей выживаемостью [19].

Достигнуты определенные успехи в области изучения роли длинных не кодируемых РНК (днРНК) и MALAT1. Показана связь MALAT1 с развитием метастазов опухоли. Кроме того, продемонстрирована роль aberrантной экспрессии MALAT1 при УР. Блокада MALAT1 в опухоли может быть эффективной для предотвращения развития метастазов опухоли [20].

Сравнительный анализ уровня экспрессии генов и белков опухолевых и нормальных клеток с выживаемостью пациентов показал, что для раковых клеток характерна более высокая экспрессия генов, участвующих в репликации ДНК, делении клеток и запрограммированной клеточной гибели. Для УР был определен ген BLCAP (HGNC Symbol), кодирующий белок, уменьшающий рост клеток и стимулирующий апоптоз. В Cancer Genoma Atlas описан ген FOXA1 mRNA и белок, которые экспрессируются на опухолевых клетках УР [3].

Генетические изменения, характерные для разных стадий УР и возможность их применения в качестве дополнительных факторов для определения прогноза клинического течения и метастазирования УР была также изучена и российскими учеными [13, 19]. Так, нами было показано [13, 16, 19], что все опухолевые культуры имели характерные для УР молекулярно-генетические изменения кариотипа клеток: делецию 9 хромосомы (66,7%), отсутствие Y-хромосомы (50%) и моносомию 13 и 17 хромосом (33,3%). В единичных случаях регистрировали изменения в хромосомах 1, 3, 7 и трисомию 7 хромосомы. Было отмечено нарастание изменений с увеличением стадии заболевания, распространенности и степенью злокачественности. Кроме того, было проведено сравнение выявленных генетических изменений с экспрессией раково-тестикулярных антигенов (РТА) — GAGE, BAGE, MAGE и NY-ESO-1. Исследования показали достоверную корреляцию снижения уровня экспрессии РТА с нарастанием генетических изменений на разных пассажах культур клеток ($p < 0,05$).

Маркеры ранней диагностики и прогнозирования

Важным разделом диагностики является умение своевременно прогнозировать появление различных заболеваний, в том числе и онкологических, а значит, и наличие в руках врача инструментов (методов и маркеров) для ранней их диагностики. В связи с этим многие исследователи продолжают изучать возможность применения на практике молекулярно-генетических и молекулярно-цитогенетических маркеров. В частности, при УР исследуют перспективу их применения в качестве дополнительных факторов для определения прогноза клинического течения и раннего определения процесса метастазирования [13, 19].

Для ранней диагностики УР могут стать перспективными исследования по изучению сывороточных и мочевых онкомаркеров. Современная классификация маркеров УР выделяет: диагностические, маркеры рецидива, маркеры опухолевой прогрессии и маркеры метастазирования, по биологическому материалу: мочевые, сывороточные и тканевые.

Среди диагностических маркеров, предложенных в настоящее время, только шесть из них одобрены и используют в Европе и Америке для раннего выявления УР: BTAStat, BTA TRACK, NMP-22, BladderChek, ImmunoCyt и UroVision. В России для рутинной диагностики маркеры практически не используют. Значительное количество маркеров находится на стадии разработки и изучения. К ним относятся: определение уровней цитокератинов 8, 18 (UBC), 19 (CYFRA21.1), 20 (СК20); гиалуроновой кислоты и гиалуронидазы; фибронектина; DD23; антиапоптотических молекул (BCLA-4, Survivin); активности теломеразы (TRAP, hTert, hTR); гиперметилирования промоторных регионов генов RASSF1, RARB, p16, p14, CDH1 и микросателлитный анализ как метод выявления аллельного дисбаланса. На рис. 2 представлена диаграмма информативности некоторых маркеров УР.

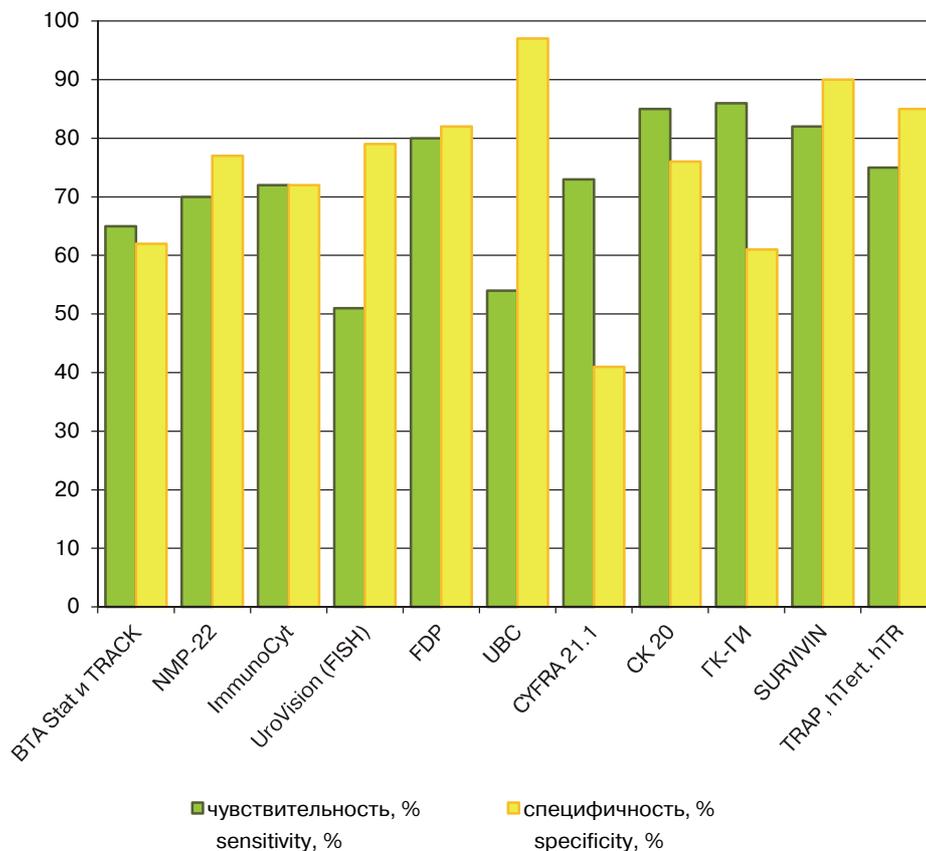


Рис. 2. Информативность маркеров уротелиальной карциномы по их чувствительности и специфичности (в %)

Fig. 2. Informative value of urothelial carcinoma markers in accordance with its sensitivity and specificity (in %)

К сожалению, ни один из вышеописанных диагностических молекулярных маркеров изолировано не обладает полной информативностью из-за своей недостаточной чувствительности или специфичности. Именно это не позволяет в настоящее время полностью отказаться от цитологического исследования [13].

Особенно важным представляется выявление маркеров, которые можно было бы рекомендовать для широкого использования в клинике для прогнозирования исхода заболевания, его прогрессирования и метастазирования, а также маркеров, позволяющих предсказать агрессивный потенциал неинвазивных опухолей. Некоторыми исследователями показано [4, 20], что для УР характерна экспрессия СК7, СК20, СК5/6, СК14,

СК17. Более 90% УР позитивен по реакции с СК7, ко-экспрессия СК20 отмечена, по данным разных авторов, в 30—90% случаев [5, 12].

Наиболее изученной группой маркеров УР являются белки-регуляторы клеточного цикла (p53, Ki-67, pRb, mdm2). P53 (регулятор опухолевой супрессии) изучают в качестве независимого предиктора опухолевой прогрессии и рецидива; Ki-67 рассматривают как показатель пролиферативной активности. Однако его прогностическая ценность не нашла всестороннего подтверждения.

В последнее время в качестве нового маркера УР исследуют кальций-активированные регуляторы хлоридного канала (CLCA), которые участвуют в клеточной дифференцировке, адге-

зии, апоптозе и развитии воспалительных процессов. Авторы показали влияние CLCA1, CLCA2 и CLCA4 на прогрессию опухоли. Другие исследователи [21] показали решающую роль CLCA4 в опухолегенезе и прогрессировании УР. При этом установлено, что CLCA4:

— может ингибировать пролиферацию клеток УР;

— инактивируют сигнальный путь PI3K/AKT в клетках УР, что может быть основным механизмом подавления развития опухоли;

— сверхэкспрессия CLCA4 повышает туморогенность раковых клеток;

— снижение активности CLCA4 коррелирует с плохим прогнозом заболевания;

— низкая экспрессия этого маркера ослабляет инвазию и миграцию клеток УР;

— депрессия экспрессии CLCA4 способствует опухолегенности.

В иных исследованиях [13] показана возможность использования ростовых факторов и их рецепторов в качестве прогностических маркеров.

Так, например, опухоль-ассоциированные макрофаги (TAMs) играют ключевую роль в пролиферации, инвазии и метастазировании опухоли. Их действие осуществляется с помощью экспрессии растворимых белков и цитокинов, таких как ИЛ-10, матричных металлопротеиназ (ММП), урокиназы типа активатора плазминогена (uPA), основного фактора роста фибробластов (BFGF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и стимулирующего фактора миграции (MSF) [22]. Рецепторы семейства тирозинкиназы, в том числе рецепторы эпидермального фактора роста (EGFR), VEGF и Her2/Neu, избыточно экспрессируются при УР, а уровень их экспрессии достоверно коррелирует с прогрессированием и метастазированием.

В иммуногенезе солидных опухолей важную роль отводят ангиогенезу, в котором ключевую роль играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Высокий уровень экспрессии VEGF об-

наружен практически во всех известных опухолях, включая УР. Очевидно, экспрессия VEGF и HER2/neu могут быть прогностическими маркерами УР.

Было также показано, что снижение экспрессии опухолью молекул клеточной адгезии: E-кадгерина, бета-катенина, ICAM-1, VCAM-1, селектинов, интегринов, десмосом, способствует инвазии и метастазированию опухоли. Более высокая секреция ИЛ-6, ИЛ-8 и матриксовой ММП-9 в моче коррелирует со стадией УР и его неблагоприятным прогнозом. Оценка хемокинового рецептора CXCR7 в процессах метастазирования и прогрессирования УР выявила его влияние на процессы апоптоза, миграции, инвазии опухолевых клеток и ангиогенеза. При этом он способствует появлению в опухоли проангиогенных факторов ИЛ-8 и VEGF [17].

Возможность использования в качестве прогностических маркеров молекул клеточной адгезии, цитокинов, хемокиновых рецепторов, трансмембранного гликопротеина 1 типа — тромбомобулина, являющегося одним из эндогенных антиметастатических факторов, была подтверждена и в других работах [22].

Изучение роли онкофетальных протеинов IMP3, глипикана-3 и TPBG выявило достоверную взаимосвязь между уровнем экспрессии IMP3 с рецидивированием и смертностью [10].

Перспективными являются исследования по изучению комплекса раково-тестикулярных антигенов (РТА): NY-ESO-1, MAGE-A3, LAGE-1 и PRAME для определения их прогностической значимости [13, 19, 23]. Было показано, что экспрессия РТА достоверно связана как со стадией заболевания, так и степенью проникновения опухоли. Экспрессия гена LAGE-1 характерна для мышечно-неинвазивного УР с тенденцией к опухолевой прогрессии. На плохой ответ на химиотерапию указывала экспрессия гена PRAME. MAGE-A3 и LAGE-1 были ассоциированы с коротким безрецидивным периодом.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию контрольных иммунных

точек, так называемых «чек-поинтов». CTLA4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген 4) был первым таргетом, блокада которого привела к повышению противоопухолевого иммунитета [21]. Другим таргетом является рецептор В7-Н3 (CD276) — член семейства рецепторов В7, который экспрессируют активированные дендритные клетки (DC), макрофаги, Т-клетки, В-клетки и естественные киллеры (NK-клетки). Проведенные исследования показали [24], что до 70% опухолей экспрессируют рецептор В7-Н3. В настоящее время проходит I фазу клинических испытаний антитело IgG1 против В7-Н3 (MGA271, MacroGenics, Inc.), в котором участвуют и пациенты с УР (NCT01391143).

В качестве целевых маркеров при УР изучают и рецептор PD-1 (программируемая смерть 1), а также его лиганд PD-L1. Опухоли, экспрессирующие PD-L1, через взаимодействие ингибирующего рецептора PD-1 могут превращать цитотоксические лимфоциты в инактивированные [18]. Кроме того, экспрессия опухоли PD-L1 может позволить провести отбор пациентов для проведения своевременного лечения [24]. Результаты клинических испытаний уже продемонстрировали стойкий клинический эффект у пациентов с раком легких и злокачественной опухолью толстой кишки. Изучение экспрессии PD-1 и PD-L1 при УР также привлекло внимание исследователей.

Имеются единичные работы по изучению роли ганглиозида GD2 при УР. Был показан высокий уровень экспрессии GD2 при мышечно-инвазивном УР. Отмечено, что клетки GD2+ способствуют более быстрому росту УР, обладают свойствами стволовых клеток и влияют на липидный обмен [25].

В наших экспериментальных исследованиях [12, 13, 16, 19] было выявлено, что в культуры клеток УР на ранних пассажах с высокой частотой обнаруживали экспрессию РТА. В частности, MAGE — 70%; BAGE — 30%; GAGE — 40%; NY-ESO-1 — 50%. В процессе культивирования было отмечено снижение количества РТА, экс-

прессуемых клеточными линиями. Экспрессия РТА в образцах была неоднородной. При длительном культивировании клеток УР (более 30-ти пассажей) отмечали достоверное снижение процентного содержания клеток, экспрессирующих РТА — $28,2 \pm 4,6\%$, вплоть до полного исчезновения ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре данные позволили показать многообразие и разноплановость научных поисков, проводимых различными исследовательскими группами в рамках поиска перспективных ранних прогностических маркеров опухоли. Таким образом, наступает новая эра современной медицины, которая благодаря достижениям фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, генетики, междисциплинарному подходу позволит в ближайшем будущем сделать значительный прорыв в области диагностики онкологических заболеваний. И, несомненно, использование в повседневной практике новых ранних перспективных диагностических методов избавят человечество от страха перед онкологией, а выявление новых диагностических и прогностических маркеров позволит не только своевременно прогнозировать само заболевание, но и определить его течение и исход.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. Москва. 2017. 236 с.
2. *Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К.* TNM: классификация злокачественных опухолей. Пер. с англ. под ред. Н.Н. Блинова. СПб. Эскулап. 6-е издание. 2003. 244 с.
3. The Cancer Genome Atlas Research network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma // *Nature* 2014; 507(7492):315—22.
4. *Eriksson P., Aine M., Veerla V., Liedberg F., Sjö Dahl G, Höglund M.* Molecular subtypes of urothelial carcinoma

- are defined by specific gene regulatory systems // *BMC Med Genomics* 2015;8:25. doi: 10.1186/s12920-015-0101-5.
5. J. Ryan Mark, Jean Hoffman-Censite and Leonard G. Gomella Basic concepts in immunotherapy for bladder cancer // *AJHO*. 2017; 13(9):12—17.
 6. Nitu Kumari, Uma S. Dubey, Usha Agrawal. Evolution of Classification Of Bladder (Urothelial) Cancer // *Bladder Cancer Classification*. NJIRM 2015; Vol. 6(6) Nov — Dec. P. 89—94.
 7. Sjö Dahl G., Lövgren K., Lauss M., Patschan O., Gudjonsson S., Chebil G., Aine M., Eriksson P., M°ansson W., Lindgren D., Fernö M., Liedberg F., Höglund M. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma // *Am. J. Pathol* 2013; 183(3):681—91.
 8. Choi W., Porten S., Kim S., Willis D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J., Roth B., Cheng T., Tran M., Lee I.L., Melquist J., Bondaruk J., Majewski T., Zhang S., Pretzsch S., Baggerly K., Siefker-Radtke A., Czerniak B., Dinney C.P., McConkey D.J. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy // *Cancer Cell*. 2014; 25(2):152—65.
 9. Скрябин Н.А., Кашеварава А.А., Денисов Е.В., Лебедев И.Н. Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологии // *Сибирский онкологический журнал*. 2003. № 6. С. 65—69.
 10. Xylinas E., Cha E., Khani F., Kluth L., Rieken M., Volkmer B., Hautmann R., Küfer R., Chen Y., Zerbib M., Rubin M., Scherr D., Shariat S., Robinson B. Association of oncofetal protein expression with clinical outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder // *J. Urol*. 2014 Mar; 191 (3): 830—41.
 11. Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M., Cherniack A.D., Tamborero D., Ng S., Leiserson M.D., Niu B., McLellan M.D., Uzunangelov V., Zhang J., Kandoth C., Akbani R., Shen H., Omberg L., Chu A., Margolin A.A., Van't Veer L.J., Lopez-Bigas N., Laird P.W., Raphael B.J., Ding L., Robertson A.G., Byers L.A., Mills G.B., Weinstein J.N., Van Waes C., Chen Z., Collisson E.A. Cancer Genome Atlas Research Network, Benz C.C., Perou C.M., Stuart J.M. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin // *Cell*. 2014. Aug 14; 158(4):929—44.
 12. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. Comparative characteristics of the level of expression of tumor-associated antigens in various forms of invasion of bladder cancer // *Int. J. Immunoreh.* 2016. Vol. 18. № 2. P. 129.
 13. Славянская Т.А., Сальникова С.В. Иммунологические критерии и маркеры для диагностики и прогноза рака мочевого пузыря // *International Journal on Immunorehabilitation*. 2009. Том 11. № 1. С. 24.
 14. Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics: Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells* // Wiley-Blackwell. 2015. 632 p.
 15. Uhlen M., Zhang C., Lee S., Sjöstedt E., Fagerberg L., Bidkhorji G., Benfeitas R., Arif M., Liu Z., Edfors F., Sanli K., von Feilitzen K., Oksvold P., Lundberg E., Hober S., Nilsson P., Mattsson J., Schwenk J.M., Brunnström H., Glimelius B., Sjöblom T., Edqvist P.H., Djureinovic D., Micke P., Lindskog C., Mardinoglu A., Ponten F. A pathology atlas of the human cancer transcriptome // *Science*: 2017 Aug 18; 357(6352).
 16. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., Sepiashvili R.I. Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation // *Int. J. Immunoreh.* 2016. Vol. 18. № 2. P. 128—129.
 17. Owen T.M. Chan, Hideki Furuya, Ian Pagano, Yoshiko Shimizu, Kanani Hokutan, Lars Dyrskjøt, Jørgen Bjerggaard Jensen, Per-Uno Malmstrom, Ulrika Segersten, Filip Janku, Charles J. Rosser. Association MMP-2, RB and PAI-1 with reduced survival without relapse and overall survival in patients with bladder cancer // *Oncotarget*. 2017. Nov. 21; 8 (59): 99707—21.
 18. Daniel S. Chen, Bryan A. Irving and F. Stephen Hodi. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy-Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1 // *Clin. Cancer Res.* Dec. 15, 2012. Vol. 18. N. 24. P. 6580—88.
 19. Сальникова С.В., Славянская Т.А. Сравнительная характеристика уровня экспрессии опухолеассоциированных антигенов при различных формах инвазии рака мочевого пузыря // *Аллергология и иммунология*. 2016. Том 17. № 4. С. 258.
 20. Yoshimoto R., Mayeda A., Yoshida M., Nakagawa S. MALAT1 long non-coding RNA in cancer // *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jan; 1859 (1): 192—9.
 21. Deng Hou, Lijia Zhou, Longwang Wang, Gallina Kazobinka, Xiaoping Zhang, Zhaohui Chen. CLCA4 inhibits proliferation, migration, and invasion of bladder cancer cells by inhibiting the PI3K / AKT pathway // *Oncotarget* . 2017. Nov.3; 8 (54): 93001—93013.
 22. Zhang E., Gu J., Xu H. Prospects for chimeric antigen receptor modified T cell therapy for solid tumors // *Molecular Cancer* (2018) 17:7 DOI 10.1186/s12943-018-0759-3.
 23. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. *ISCN: an international system for human cytogenomic nomenclature*. Basel, New York: Karger. 2016. 140 p.
 24. Ali Ghasemzadeh, Trinity J. Bivalacqua, Noah M. Hahn, Charles G. Drake *New Strategies in Bladder Cancer: A Second Coming for Immunotherapy* // *Clin. Cancer Res.* 2016 Feb. 15; 22 (4): 793—801.

25. Venkatrao Vantaku, Sri Ramya Donepudi, Chandrashekar R. Ambati, Feng Jin, Vasanta Putluri, Khoa Nguyen, Kimal Rajapakshe, Cristian Coarfa, Venkata Lokesh Battula, Yair Lotan, Nagireddy Putluri. *Expres-*

sion of ganglioside GD2, reprogram the lipid metabolism and EMT phenotype in bladder cancer // *Oncotarget*. 2017 Nov 10; 8 (56): 95620—31.

Поступила 14.01.2018
Принята 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-9-21

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND PREDICTION OF COURSE OF UROTHELIAL CANCER

S.V. Salnikova^{1,2}, T.A. Slavyanskaya¹, R.I. Sepiashvili¹

¹Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia;

²Federal State Budgetary Institution Clinical hospital № 1
under Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Urothelial cancer (UC) holds one of the leading positions amongst oncological diseases. Rate of cancer is growing all around the world and according to experts the growth rate of cancer is estimated as alarming. Clinical implications of the early disease are so poor that they result in late detection of the disease. Understanding of tumor's pathogenesis opened the door for development of new approaches for diagnosis of cancer, use of innovative methods and technologies. The modern UC diagnostics includes a variety of lab tests and special exams (invasive method and noninvasive methods). Considering low informative value and limited prospects of these methods, today there are researches in improvement of methods which are already being used and development of new methods for early diagnosis and forecasting of the disease being done. Detecting the most specific, vulnerable and informative markers or its combination of the UC is a pressing topic. In this article we consider questions of peculiarities of structure and site of the UC from all angles; we show directions of the UC phenotype research and results of molecular pan-cancer analysis; new tendencies in the UC classification based on study of genetic profile of the UC's different forms; a short review of the researched molecular genetic markers of early detection of the UC and prognosticating its progression; prognostic value of somatic mutation in the UC; we evaluate the connection between gene expression, invasion, tumor's prevalence and survivability in the UC patients; we give some data on our own researches in the UC diagnostics improvement, study of expression of cancer/testis antigen and detection of abnormalities in genetic code in the UC.

Keywords: urothelial cancer, diagnosis, molecular-genetic markers and biomarkers, cancer-testis antigens, prognosis, survival

Correspondence Author:

S.V. Salnikova PhD, MD, Institute of Immunophysiology, 117513 Moscow, Russia. E-mail: drsalnikova@mail.ru; tslavyanskaya@gmail.com

REFERENCES

1. *Condition of cancer care for Russian population in 2016*. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova, P.A. Herzen. Moscow Scientific and Research Oncological Institute — branch of Federal State Budgetary Institution «National Medical Radiological Research Center» under Russian Ministry of Healthcare. Moscow. 2017. P. 236. (in Russian).
2. Sobin L.Kh., Gospodarovich M.K., Vittekind K. *TNM: Classification of malignant tumors. Translated from English*. Edited by N.N. Blinova. St. Petersburg. Aesculapian. 6th Edition. 2003. 244 p. (in Russian)
3. The Cancer Genome Atlas Research network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature* 2014; 507(7492):315—22.
4. Eriksson P., Aine M., VeerlaV., Liedberg F., Sjö Dahl G, Höglund M. Molecular subtypes of urothelial carcinoma are defined by specific gene regulatory systems. *BMC Med Genomics* 2015;8:25. doi: 10.1186/s12920-015-0101-5.
5. J. Ryan Mark, Jean Hoffman-Censite and Leonard G. Gommella Basic concepts in immunotherapy for bladder cancer. *AJHO*. 2017; 13(9):12—17.
6. Nitu Kumari, Uma S. Dubey, Usha Agrawal. Evolution of Classification Of Bladder (Urothelial) Cancer. *Bladder*

- Cancer Classification. NJIRM* 2015; Vol. 6(6) Nov — Dec. PP 89—94.
7. Sjö Dahl G., Lövgren K., Lauss M., Patschan O., Gudjonsson S., Chebil G., Aine M., Eriksson P., M°ansson W., Lindgren D., Fernö M., Liedberg F., Höglund M. Toward a molecular pathologic classification of urothelial carcinoma. *Am. J. Pathol* 2013;183(3):681—91.
 8. Choi W., Porten S., Kim S., Willis D., Plimack E.R., Hoffman-Censits J., Roth B., Cheng T., Tran M., Lee I.L., Melquist J., Bondaruk J., Majewski T., Zhang S., Pretzsch S., Baggerly K., Siefker-Radtke A., Czerniak B., Dinney C.P., McConkey D.J. Identification of distinct basal and luminal subtypes of muscle-invasive bladder cancer with different sensitivities to frontline chemotherapy. *Cancer Cell*. 2014; 25(2):152—65.
 9. Skryabin N.A., Kasevarova A.A., Denisov E.V., Lebedev I.N. Methods of DNA methylation research: possibilities and prospects of use in oncology. *Siberian oncological magazine*. 2003. № 6. p. 65—69. (in Russian)
 10. Xylinas E., Cha E., Khani F., Kluth L., Rieken M., Volkmer B., Hautmann R., Küfer R., Chen Y., Zerbib M., Rubin M., Scherr D., Shariat S., Robinson B. Association of oncofetal protein expression with clinical outcomes in patients with urothelial carcinoma of the bladder. *J. Urol*. 2014 Mar; 191 (3): 830—41.
 11. Hoadley K.A., Yau C., Wolf D.M., Cherniack A.D., Tamborero D., Ng S., Leiserson M.D., Niu B., McLellan M.D., Uzunangelov V., Zhang J., Kandoth C., Akbani R., Shen H., Omberg L., Chu A., Margolin A.A., Van't Veer L.J., Lopez-Bigas N., Laird P.W., Raphael B.J., Ding L., Robertson A.G., Byers L.A., Mills G.B., Weinstein J.N., Van Waes C., Chen Z., Collisson E.A. Cancer Genome Atlas Research Network, Benz C.C., Perou C.M., Stuart J.M. Multiplatform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues of origin. *Cell*. 2014. Aug 14; 158(4):929—44.
 12. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. Comparative characteristics of the level of expression of tumor-associated antigens in various forms of invasion of bladder cancer. *Int. J. Immunoreh*. 2016. Vol. 18. № 2. P. 129.
 13. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V. Immunological criteria and markers to diagnose and predict bladder cancer. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2009. Vol. 11. № 1. P. 24. (in Russian)
 14. Heim S., Mitelman F. *Cancer Cytogenetics: Chromosomal and Molecular Genetic Aberrations of Tumor Cells*. Wiley-Blackwell. 2015. 632 p.
 15. Uhlen M., Zhang C., Lee S., Sjöstedt E., Fagerberg L., Bidkhorji G., Benfeitas R., Arif M., Liu Z., Edfors F., Sanli K., von Feilitzen K., Oksvold P., Lundberg E., Hober S., Nilsson P., Mattsson J., Schwenk J.M., Brunnström H., Glimelius B., Sjöblom T., Edqvist P.H., Djureinovic D., Micke P., Lindskog C., Mardinoglu A., Ponten F. A pathology atlas of the human cancer transcriptome. *Science*: 2017 Aug 18; 357(6352).
 16. Slavyanskaya T.A., Salnikova S.V., Sepiashvili R.I. Chromosome aberrations and the expression of tumor-associated antigens by tumor cultures of bladder cancer with long-term cultivation. *Int. J. Immunoreh*. 2016. Vol. 18. № 2. P. 128—129.
 17. Owen T.M. Chan, Hideki Furuya, Ian Pagano, Yoshiko Shimizu, Kanani Hokutan, Lars Dyrskjøt, Jørgen Bjerggaard Jensen, Per-Uno Malmstrom, Ulrika Segersten, Filip Janku, Charles J. Rosser. Association MMP-2, RB and PAI-1 with reduced survival without relapse and overall survival in patients with bladder cancer. *Oncotarget*. 2017. Nov. 21; 8 (59): 99707—21.
 18. Daniel S. Chen, Bryan A. Irving and F. Stephen Hodi. Molecular Pathways: Next-Generation Immunotherapy-Inhibiting Programmed Death-Ligand 1 and Programmed Death-1. *Clin. Cancer Res*. Dec. 15, 2012. Vol. 18. N. 24. P. 6580—88.
 19. Salnikova S.V., Slavyanskaya T.A. Comparative analysis of tumor-associated antigen's expression level at different invasion types of bladder cancer. *Allergology and Immunology*. 2016. Vol. 17. № 4. P. 258. (in Russian)
 20. Yoshimoto R., Mayeda A., Yoshida M., Nakagawa S. MALAT1 long non-coding RNA in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Jan; 1859 (1): 192—9.
 21. Deng Hou, Lijia Zhou, Longwang Wang, Gallina Kazobinka, Xiaoping Zhang, and Zhaohui Chen. CLCA4 inhibits proliferation, migration, and invasion of bladder cancer cells by inhibiting the PI3K/AKT pathway. *Oncotarget*. 2017. Nov.3; 8 (54): 93001—93013.
 22. Zhang E., Gu J., Xu H. Prospects for chimeric antigen receptor modified T cell therapy for solid tumors. *Molecular Cancer* (2018) 17:7. DOI 10.1186/s12943-018-0759-3.
 23. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. *ISCN: an international system for human cytogenomic nomenclature*. Basel, New York: Karger. 2016. 140 p.
 24. Ali Ghasemzadeh, Trinity J. Bivalacqua, Noah M. Hahn, and Charles G. Drake New Strategies in Bladder Cancer: A Second Coming for Immunotherapy. *Clin. Cancer Res*. 2016. Feb. 15; 22 (4): 793—801.
 25. Venkatrao Vantaku, Sri Ramya Donepudi, Chandrashekar R. Ambati, Feng Jin, Vasanta Putluri, Khoa Nguyen, Kimal Rajapakshe, Cristian Coarfa, Venkata Lokesh Battula, Yair Lotan, Nagireddy Putluri. Expression of ganglioside GD2, reprogram the lipid metabolism and EMT phenotype in bladder cancer. *Oncotarget*. 2017 Nov 10; 8 (56): 95620—31.

Received 14.01.2018

Accepted 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-22-28

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ОРАЛЬНОГО МУКОЗИТА У ПАЦИЕНТОВ С ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ОРОФАРИНГЕАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ

А.М. Аванесов¹, Е.Н. Гвоздикова²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, Россия

Мукозиты — одно из самых распространенных и тяжелых осложнений проводимого противоопухолевого лечения. Применение препаратов на растительной основе у больных с злокачественными новообразованиями слизистой оболочки рта и челюстно-лицевой области, в соответствии с определенной группой стоматологического риска, показывает хорошие результаты и может рассматриваться как один из перспективных методов профилактики и лечения мукозитов. Одним из методов, подтверждающих эффективность проводимого местного лечения, может служить определение гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки ротовой полости рта.

С 2016 по 2017 год на базе Российского научного центра рентгенорадиологии нами проведено определение параметра ПМ микроциркуляции слизистой оболочки рта в четырех произвольно выбранных точках у 23 пациентов с плоскоклеточным раком орорфарингеальной области до лучевой терапии, на различных ее этапах и после лучевой терапии на фоне местного лечения мукозитов с применением препаратов пролонгированного действия на растительной основе. Получены результаты, подтверждающие эффективность использования данных препаратов для профилактики и лечения оральных мукозитов по сравнению с распространенными орошениями ротовой полости отваром ромашки и олеотерапией. Также выявлена зависимость показателей гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки рта у пациентов с плоскоклеточным раком орорфарингеальной области от выраженности клинических проявлений мукозита.

Ключевые слова: мукозит, гемомикроциркуляция, растительные препараты пролонгированного действия

Ответственный за переписку:

Аванесов Анатолий Михайлович — д.м.н., профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов, 117198, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: avanesov_am@rudn.university.ru.

Аванесов А.М. SPIN 4260-07762, ORCID 0000-0003-4068-7698

Гвоздикова Е.Н. SPIN 4260-07174, ORCID 0000-0002-8037-594X

Онкологическая заболеваемость продолжает неуклонно возрастать согласно как российским статистическим данным, так и мировым показателям. Прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями орорфарингеальной области в России за последние 10 лет составил более 30% [1].

Оптимизация схем химиотерапии и применение конформной лучевой терапии при лечении плоскоклеточного рака орорфарингеальной области привело к снижению частоты рецидивов данного заболевания и увеличению средней продолжительности жизни онкологических больных. Однако частота возникновения сопутствующих

осложнений, таких как инфекционные, геморагические, деструктивные, эрозивно-язвенные и некротические изменения слизистых оболочек (мукозитов), в том числе и в полости рта, остается на достаточно высоком уровне, по данным разных авторов, достигающих 100% случаев.

Оральный мукозит — одно из самых распространенных и тяжелых осложнений проводимого противоопухолевого лечения. Мукозит различной степени тяжести существенно повышает расходы на лечение, увеличивая продолжительность госпитализации и потребность в нутритивной поддержке и медикаментах, может привести к летальному исходу [2—5].

К факторам риска раннего возникновения и развития тяжелых побочных эффектов можно отнести истощение и тяжелое психологическое состояние больного, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, травмы слизистых полости рта и глотки, наличие кариозных зубов, курение и прием алкоголя, наличие во рту зубных протезов, изготовленных по устаревшим технологиям [6—9]. Другую группу факторов высокого риска возникновения побочных эффектов формируют характеристики опухолевого процесса (локализация, распространение и т.д.) [10, 11]. По данным различных авторов, важнейшими факторами развития осложнений в полости рта является зависимость их от разовых, суммарных доз ионизирующего излучения и противоопухолевых препаратов, путей и режимов их введения [12—17, 2, 18].

В настоящее время определены основные механизмы патогенеза развития мукозитов. Основной патогенетической теорией развития оральных мукозитов является концепция S. Sompis, в которой выделяется 5 фаз развития мукозита: инициирование, первичное повреждение; выработка и передача сигналов, изъязвление, заживление.

Но среди существующих теорий развития ни одна в полной мере не определяет тяжесть клинических проявлений орального мукозита. Т.е. поиск новых факторов и теорий, определяющих развитие орального мукозита, является

актуальной исследовательской проблемой. Одним из таких факторов, на наш взгляд, могут выступать особенности гемомикроциркуляции слизистой оболочки рта.

Целью исследования являлось определение состояния гемомикроциркуляции тканей слизистой оболочки рта у пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области на разных этапах противоопухолевого лечения, а также на фоне применения различных методов местного лечения оральных мукозитов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С января 2016 по май 2017 года проводилось определение параметра ПМ-гемомикроциркуляции у 23 пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак орофарингеальной области» отделения лучевой терапии Российского научного центра рентгенорадиологии.

Все пациенты дали информированное согласие на обработку персональных данных.

Основанием для включения пациентов в данное исследование являлось наличие у них морфологически подтвержденного диагноза «плоскоклеточный рак орофарингеальной области» и планирование для их лечения лучевого лечения и/или химиотерапии.

Средний возраст больных составил 54 года. Распределение мужчин и женщин: мужчин 62% (14 пациентов) и женщин 38% (9 пациентов).

По локализации преобладали поражения языка (32%), дна полости рта (20%) и ротоглотки (24%). Среди других локализаций поражения губы, щеки и альвеолярный отросток нижней челюсти.

У большинства больных была установлена стадия заболевания T2N0M0 (39%), T3N0M0 (16%) либо T3N1M0 (20%).

Отягощенный соматический анамнез наблюдался почти у всех пациентов старше 50 лет. У 32 пациентов (64,0%) отмечали сопутствующие хронические заболевания. Большинство (78%) больных имели не одну патологию. Чаще встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические неспецифические заболева-

ния легких, патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет.

Противоопухолевое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта осуществляли согласно стандартам лечения злокачественных новообразований. Применялись дистанционная лучевая терапия в самостоятельном варианте. Проводилась лучевая терапия на линейных ускорителях Clinac C2100 (Varian) в режиме тормозного излучения с энергией фотонов 6 MV.

Больные были разделены на 2 группы. Основанием для распределения в группы являлось добровольное согласие пациентов выполнять рекомендации врача-стоматолога и использовать для профилактики и лечения оральных мукозитов назначенные схемы терапии.

I группа: 14 пациентов на фоне противоопухолевого лечения для профилактики и лечения орального мукозита применяли назначенные стоматологом препараты пролонгированного действия на растительной основе «Тонзинал» и пластины «ЦМ-1». Данные препараты являются растительными препаратами российского производства. Методика лечения включала использование препаратов не только самостоятельно по назначению и рекомендациям, но и ежедневный уход полости рта в условиях стоматологического кабинета: орошение полости рта раствором Тонзинал (1 порошок на 300 мл воды) с добавлением 1 чайной ложки оливкового масла 4—6 раз в день и аппликации пластин ЦМ-1 на слизистую оболочку щек с правой и с левой стороны — 2 раза в день на 3—4 часа — в итоге суммарное количество часов непосредственного воздействия на слизистую оболочку рта составляло 7—8 часов.

II группа: 9 пациентов на фоне противоопухолевого лечения для профилактики и лечения орального мукозита использовали орошения ротовой полости отваром цветков ромашки и аппликации растительных масел.

Определение параметра гемомикроциркуляции ПМ проводилось до лучевой терапии, а также на ее этапах при суммарной очаговой дозе 8—18 Гр, 20—28 Гр, 30—38 Гр, 40 и более Гр в четырех произвольно выбранных точках: А —

слизистая оболочка альвеолярной десны в области 31 и 41 зубов; Б — слизистая оболочка нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки; В — слизистая оболочка щеки в проекции зубов 16, 17; Г — слизистая оболочка дна полости рта в проекции участка прикрепления уздечки языка, — с помощью аппарата ЛАКК М (2-е исполнение) на базе ФГБУ РНЦРР методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Параметр ПМ определяет динамическую характеристику микроциркуляции крови — изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу времени в исследуемом объеме ткани около 1 мм³ в относительных перфузионных единицах «пф». ЛДФ-сигнал имеет постоянную и переменную от времени составляющие, связанные с тонусом микрососудов. Стационарный компонент тонуса обусловлен постоянной составляющей ПМ, переменный компонент — активными факторами контроля: эндотелиальный, нейрогенный и миогенный механизмы регуляции просвета сосудов.

Учитывая небольшое количество наблюдений, статистическая обработка проводилась с помощью метода непараметрических критериев знаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения параметра ПМ гемомикроциркуляции представлены в таблице 1 и на рис. 1.

Как видно из таблицы 1, показатель микроциркуляции ПМ у пациентов I и II групп до проведения лучевой терапии выше, чем после проведения лучевой терапии во всех точках измерений, что объясняется влиянием лучевой терапии на сосудистые механизмы и атрофию клеток эндотелия сосудов под действием лучевого лечения, подтвержденную литературными источниками. При этом в группе I в точке А происходит снижение показателя гемомикроциркуляции на 49,6% по сравнению с исходными показателями, в отличие от группы II, где происходит снижение показателей в точке А на 57,0%, $p < 0,05$. В точках Б, В и Г в I группе происходит

Результаты измерения параметра микроциркуляции ПМ у пациентов плоскоклеточным раком на фоне лучевого и/или химиотерапевтического лечения
(M — среднее значение ПМ в группе, δ — стандартное отклонение) /

Results of measurement of the microcirculation parameter of the PM in patients with squamous cell carcinoma on the background of radiation and / or chemotherapeutic treatment
(M — average PM in the group, δ — standard deviation)

ПМ / PM	Локализация измерений / Localization of measurements			
	СО альвеолярной десны в области 31 и 41 зубов (точка А) M, δ / Alveolar gums in the area of 31 and 41 teeth (point A) M, δ	СО нижней губы в проекции участка прикрепления уздечки (Точка Б) M, δ / Lower lip in the projection of the attachment site of the bridle (Point B) M, δ	СО щеки в проекции зубов 16,17 (Точка В) M, δ / From the cheek in the projection of the teeth 16,17 (Point B) M, δ	СО дна рта в проекции участка прикрепления уздечки языка (Точка Г) M, δ / From the bottom of the mouth in the projection of the attachment site of the tongue frenulum (Point Г) M, δ
I группа / I group				
До лучевой терапии / Before radiation therapie	38,8 ± 3,68	15,4 ± 3,3	34 ± 1,9	37,5 ± 5,6
8—18 Гр (Gr)	38 ± 1,9	28,3 ± 1,1	37,5 ± 5,65	35,6 ± 1,1
20—28 Гр (Gr)	40,25 ± 5,15	41,4 ± 13,4	36,15 ± 4,65	48,2 ± 8,7
30—38 Гр (Gr)	39,3 ± 1,1	45,4 ± 1,1	45,4 ± 1,1	48,7 ± 1,1
40 и более / 40 and more	19,6 ± 0,01	5,4 ± 1,1	32 ± 0,01	22,3 ± 0,01
II группа / II group				
До лучевой терапии / Before radiation therapie	35,8 ± 0,01	24,5 ± 7	34 ± 1,9	33,6 ± 0,01
8—18 Гр (Gr)	43,6 ± 9,3	42,8 ± 13,66	45,4 ± 1,1	69,4 ± 26,7
20—28 Гр (Gr)	32,7 ± 0,01	36,8 ± 1,2	32 ± 0,01	47,85 ± 15,06
30—38 Гр (Gr)	28,8 ± 3,68	18,3 ± 0,01	32 ± 0,01	47,85 ± 15,06
40 и более / 40 and more	15,4 ± 3,3	2,4 ± 1,1	22,3 ± 0,01	15,4 ± 3,3

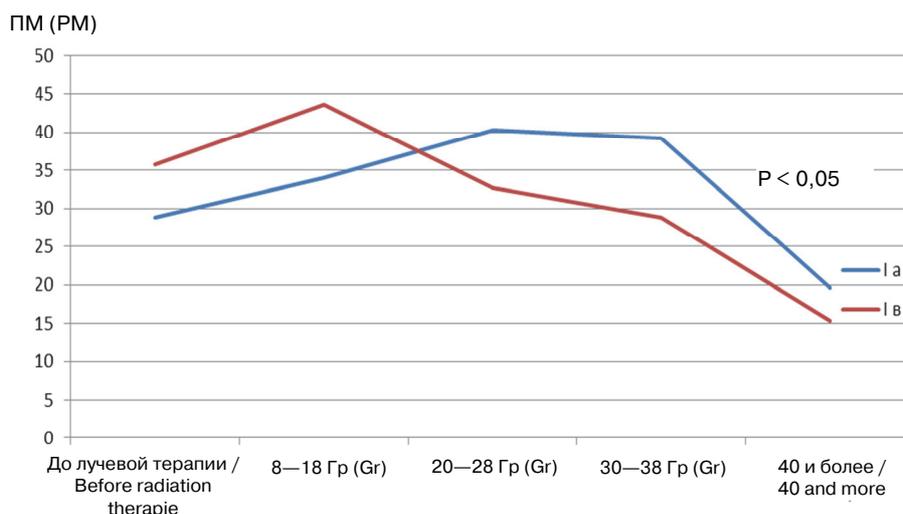


Рис. 1. Динамическое изменение параметра микроциркуляции ПМ в точке А (область пародонта в проекции зубов 31, 41), у пациентов плоскоклеточным раком ротофарингеальной области, использующих для профилактики и лечения оральных мукозитов препараты пролонгированного действия (I группа), и пациентов, использующих орошения ротовой полости ромашкой и олеотерапию (II группа) /

Fig. 1. Dynamic change in the microcirculation parameter of the PM at the point A (periodontal region in the projection of the teeth 31,41), in patients with squamous cell cancer of the oropharyngeal region, using prophylaxis drugs for the prevention and treatment of oral mucositis (group I) and patients using oral irrigation with chamomile and oleotherapy II group)

снижение показателей на 64,9%, 5,8% и 44,05% соответственно, в отличие от группы II, где в точках Б, В и Г происходит снижение показателей микроциркуляции на 90,2%, 34,4% и 54,1% соответственно. В каждой точке измерений разница составляет от 10 до 30%. Данные показатели подтверждают эффективность проводимого местного лечения с использованием препаратов пролонгированного действия в I группе.

Как видно из рисунка 1, показатель микроциркуляции ПМ у пациентов I и II групп неодинаково изменяется на протяжении всего этапа лучевой терапии. В I группе происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 20—28 Гр, в среднем соответствующей первым клиническим проявлениям орального мукозита у пациентов данной подгруппы (гиперемия, отечность СО), с последующим снижением показателя до значений на 49,6% меньше первоначальных. В подгруппе I в происходит увеличение показателей микроциркуляции до максимальной точки, достигаемой на дозе 8—18 Гр, в среднем соответствующей первым клиническим проявлениям орального мукозита у пациентов данной подгруппы, с последующим снижением показателя до значений, на 57% меньше первоначальных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что применение препаратов пролонгированного действия на растительной основе более эффективно по сравнению с традиционными орошением ротовой полости отваром ромашки и олеотерапией для профилактики и лечения оральных мукозитов: у пациентов подгруппы Ia (применяющие данные препараты) снижение показателей микроциркуляции на 7,4% меньше, чем в подгруппе Ib (данные препараты не использующей), $p < 0,05$.

Зависимость начала клинических проявлений мукозита от показателя максимального значения параметра ПМ гемомикроциркуляции свидетельствует о возможности рассмотрения гемомикроциркуляции как фактора прогноза развития мукозита.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 236 с.
2. *Нуриева Н.С.* Особенности протезирования после хирургического лечения злокачественных опухолей орорфарингеальной зоны // Уральский медицинский журнал. 2010. № 12. С. 105—108.
3. *Чиссов В.И., Давыдов М.И.* Онкология. Национальное руководство. Москва: Гэотар-Медиа, 2017. 576 с.
4. *Patrick J., Stiff M.D.* The Challenges of Oral Mucositis and Its Therapy // *The J Support Oncol*. 2004. N 2. P. 70—72.
5. *Nebert D.W., Wikvall K., Miller W.L.* Human cytochromes P450 in health and disease // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2013. V. 368. N 1. P. 2012—2431.
6. *Rosenthal D.I., Trotti A.* Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer // *Senin Radiat Oncol*. 2009. N 19. P. 29—34.
7. *Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J.* Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment // *Mol Clin Oncol*. 2014. N 2. P. 337—340.
8. *Zhu G. et al.* Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma // *BMC Cancer*. 2016. N 16. P. 24.
9. *Гвоздиков Е.Н., Аванесов А.М., Мануйлов Б.М.* Особенности тактики лечения оральных мукозитов у онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение по поводу плоскоклеточного рака орорфарингеальной области // Новое в стоматологии. 2017. № 5. С. 40—42.
10. *Mortensen H.R. et al.* Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer // *Acta Oncol*. 2013. N 52. P. 1535—1542.
11. *Vera Llonch M. et al.* Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma // *Cancer*. 2006. V. 106. P. 329—336.
12. *Геворков А.Р.* Основные принципы ведения больных с мукозитом и дерматитом при лучевом лечении с лекарственной модификацией больных плоскоклеточным раком орорфарингеальной области // Опухоли головы и шеи. 2016. N 3. С. 9—16.
13. *Гилева М.А., Гвоздева Л.М.* Методы лечения химиотерапевтических поражений слизистой полости рта у детей с острыми лейкозами // Российский стоматологический журнал. 2003. N 1. С. 30—33.
14. *Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Клясова Г.А., Паровичникова Е.Н.* Опыт применения фосфата кальция

- у больных после высокодозной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2012. N 3. С. 11—13.
15. *Wohlschlaeger A.* Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses // *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2004. V. 21. N 5. P. 281—287.
16. *Zlotow J.M., Berger A.M., Portenay R.K., Weissman D.E.* Oral manifestations and complications of cancer therapy Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology // Philadelphia: Lippencoft Williams and Wilkins. 2002. P. 182—298.
17. *Budach V.* Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent // *Cancer.* 2005. V. 103. N 6. P. 1165—1171.
18. *Bromek E., Wojcikowski J., Daniel W.A.* Involvement of the paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei of the hypothalamus in the central noradrenergic regulation of liver cytochrome P450 // *Biochem. Pharmacol.* 2013. N 86. P. 1614—1620.

Поступила 10.01.2018
Принята 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-22-28

NEW PREDICTIVE FACTORS DETERMINING THE CLINICAL FLOW OF ORAL MUCOSITIS IN PATIENTS WITH PLANE-CELLAR CANCER OF OROPHARYNGEAL REGION

A.M. Avanesov¹, E.N. Gvozdikova²

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Mucositis is a common and severe complication of cancer treatment. The use of herbal medicinal products in patients with malignant tumors of the oral mucosa and maxillofacial region can be considered as one of the promising methods for the prevention and treatment of mucositis. The effectiveness of local treatment of mucositis may be identified through evaluation of hemomicrocirculation in the mucous membrane of the oral cavity.

In 2016—2017 years, we evaluated microcirculation parameter (MP) of the oral mucosa in four randomly selected points from 23 patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region subjected to radiation therapy in combination with the use of long-acting plant-based medications. The study was performed in the “Russian Scientific Center of Roentgenology and Radiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. The results confirm the efficiency of these drugs for the prevention and treatment of oral mucositis compared with the common methods of mouth irrigations with a decoction of chamomile and oleotherapy. Indicators of hemomicrocirculation in oral mucosa in patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region appeared to depend on the severity of the clinical manifestation of mucositis.

Key words: mucositis, hemocirculation, plant products with prolonged action

Correspondence Author:

Avanesov A.M. — PhD, D.M., Professor Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 6. E-mail: avanesov_am@rudn.university.ru

Avanesov A.M. ORCID ID 0000-0003-4068-7698

Gvozdikova E. N. ORCID ID 0000-0002-8037-594X

REFERENCES

1. Status of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. 236 p.
2. Nuriyeva N.S. Peculiarities of prosthetics after surgical treatment of malignant tumors of the oropharyngeal zone. *Ural Medical Journal.* 2010. N 12. P. 105—108.
3. Chissov V.I., Davydov M.I. *Oncology. National leadership.* Moscow: Geotar-Media. 2017. 576 p.
4. Patrick J., Stiff M.D. The Challenges of Oral Mucositis and Its Therapy. *J Support Oncol.* 2004. N 2. P. 70—72.
5. Nebert D.W., Wikvall, K., Miller W.L. Human cytochromes P450 in health and disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 2013. V. 368. N 1. P. 2012—2431.

6. Rosenthal D.I., Trotti A. Strategies for managing radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Senin Radiat Oncol*. 2009. N 19. P. 29—34.
7. Campos M.I., Campos C.N., Aarestrup F.M., Aarestrup B.J. Oral mucositis in cancer treatment: natural history, prevention and treatment. *Mol Clin Oncol*. 2014. N 2. P. 337—340.
8. Zhu G. et al. Asian expert recommendation on management of skin and mucosal effects of radiation, with or without the addition of cetuximab or chemotherapy, in treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2016. N 16. P. 24.
9. Gvozdikova E.N., Avanesov A.M., Manuylov B.M. Features of the tactics of treatment of oral mucositis in cancer patients receiving combined treatment for squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *New in Dentistry*. 2017. No. 5. P. 40—42.
10. Mortensen H.R. et al. Factors associated with acute and late dysphagia in the DAHANCA 6&7 randomized trial with accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Acta Oncol*. 2013. N 52. P. 1535—1542.
11. Vera Llonch M. et al. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006. V. 106. P. 329—336.
12. Gevorkov A.R. Basic principles of managing patients with mucositis and dermatitis in radiation treatment with drug modification of patients with squamous cell carcinoma of the oropharyngeal region. *Tumors of the head and neck*. 2016. N 3. C. 9—16.
13. Gileva M.A., Gvozdeva L.M. Methods of treatment of chemotherapeutic lesions of the oral mucosa in children with acute leukemia. *Russian Dental Journal*. 2003. N 1. P. 30—33.
14. Vasilyeva V.A., Kuzmina L.A., Klyasova G.A., Parovnikikova Ye.N. Experience of using calcium phosphate in patients after high-dose polychemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology and Transfusiology*. 2012. N 3. P. 11—13.
15. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. *J. Pediatr. Oncol. Nurs*. 2004. V. 21. N 5. P. 281—287.
16. Zlotow J.M., Berger A.M., Portenay R.K., Weissman D.E. *Oral manifestations and complications of cancer therapy Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology*. Philadelphia: Lippencoft Williams and Wilkins. 2002. P. 182—298.
17. Budach V. Hyperfractionated accelerated chemoradiation with concurrent. *Cancer*. 2005. V. 103. N 6. P. 1165—1171.
18. Bromek E., Wojcikowski J., Daniel W.A. Involvement of the paraventricular (PVN) and arcuate (ARC) nuclei of the hypothalamus in the central noradrenergic regulation of liver cytochrome P450. *Biochem. Pharmacol*. 2013. N 86. P. 1614—1620.

Received 10.01.2018

Accepted 15.02.2018



ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42

ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫЕ КОИНФЕКЦИИ КАК ГЛОБАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

И.П. Балмасова^{1,2}, Е.С. Малова², Р.И. Сепиашвили²

¹Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И.Евдокимова, Москва, Россия;

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Коинфекции в современном мире приобретают все большее медико-социальное значение не только в связи с их широкой распространенностью, но и потому, что до настоящего времени не сформировано надежного методологического подхода ни к их клинической оценке, ни к лечению и профилактике. В основе такого методологического подхода должно лежать знание о механизмах взаимодействия патогенных микроорганизмов друг с другом — прямых и/или опосредованных иммунной системой. Наиболее частыми патогенами при коинфицировании служат бактерии и вирусы, ассоциация которых не только способствует более тяжелому течению инфекционного процесса, но и значительно повышает частоту его осложнений и летальных исходов. В данном обзоре на примере респираторных инфекций, опухолевых процессов, ассоциантов вируса иммунодефицита человека рассматриваются формы взаимодействия патогенов при бактериально-вирусных коинфекциях, показывающие их высокое разнообразие. В числе механизмов взаимодействия коинфицирующих агентов особое внимание уделяется влиянию вирусов на токсинообразование бактерий, а бактерий — на инфекционность вирусов. Коинфицирующие микроорганизмы способствуют сочетанному преодолению ими эпителиального барьера, могут взаимовыгодно модифицировать функции клеток иммунной системы и способствовать ускользанию этих патогенов от иммунного ответа. Установлено, что экспрессия генов целого ряда онкогенных вирусов и ВИЧ регулируется эпигеномными изменениями, вызванными бактериями, что приводит к канцерогенному эффекту. Показано, что разнообразие бактериально-вирусных взаимодействий при коинфицировании не только вызывает необходимость новых подходов к их своевременному распознаванию и контролю, но и порождает новые биотехнологии и стратегии борьбы с коинфицированием, развитию которых во всем мире уделяется огромное внимание.

Ключевые слова: коинфекция, вирусно-бактериальные взаимодействия, респираторные инфекции, канцерогенез, ВИЧ-ассоциированные бактерии, лечение и профилактика коинфекций

Ответственный за переписку:

Балмасова Ирина Петровна, доктор медицинских наук, профессор. Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. E-mail: iri.balm@mail.ru

Балмасова И.П. SPIN 8025-8611, ORCID 0000-0001-8194-2419

Малова Е.С. SPIN 8207-7835, ORCID 0000-0001-5710-3076

Сепиашвили Р.И. SPIN ORCID 0000-0001-6091-1381

1. ПРОБЛЕМА КОИНФИЦИРОВАНИЯ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Проблема коинфицирования в современном мире признается одной из наиболее актуальных, поскольку к настоящему времени этой сочетанной патологией поражена шестая часть населения планеты [1].

Среди коинфицирующих микроорганизмов и паразитов представлены все таксономические группы — вирусы, бактерии, простейшие, грибы, гельминты. Однако более чем в половине случаев коинфицирующим агентом служат бактерии (53,4%), а около трети коинфекций (34,7%) связаны с вирусами [1]. Отсюда особое клиническое

значение бактериально-вирусных ассоциаций, при этом очень важным аспектом проблемы являются формы взаимодействия коинфицирующих агентов между собой и с организмом человека.

Чаще всего коинфекции проявляются в форме суперинфекции, то есть инфекционного процесса, когда на фоне существующего заболевания, вызванного одним микроорганизмом, происходит заражение микроорганизмом другого вида или штамма [2].

К настоящему времени известно, что коинфицирующие патогены могут прямо взаимодействовать друг с другом, а могут и посредством иммунной системы организма-хозяина. По сравнению с моноинфекцией эти взаимодействия существенно сказываются на течении инфекционного процесса, степени его прогрессирования, возможности контролировать его развитие [3]. Поскольку процесс коинфицирования может влиять как на свойства патогенов, так и на состояние макроорганизма [1], требуются особые условия мониторинга в сочетании с дифференцированным подходом к таким инфекционным заболеваниям, но эта сторона вопроса изучена пока недостаточно [4, 5], а существующее состояние проблемы требует глубокого анализа.

2. РЕСПИРАТОРНЫЕ КОИНФЕКЦИИ С ПОЗИЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Взаимодействие вирусов и бактерий в коинфицированном организме наиболее наглядно можно продемонстрировать на примере респираторных возбудителей, колонизирующих респираторный тракт.

Коинфекция вирусом гриппа и *S. aureus* является одной из основных причин тяжелой гриппозной пневмонии, высоких показателей летальности. Это — широко известная модель бактериально-вирусной коинфекции [6].

Вирус гриппа усиливает колонизацию носоглотки *S. aureus*. С другой стороны, *S. aureus* способствует проявлению инфекционности и распространению вируса гриппа за пределы входных ворот. Дело в том, что в мембраноподобном конверте вируса гриппа в виде нескольких копий

присутствует тримерный гликопротеин — гемагглютинин, который отвечает за присоединение частиц вируса к сиаловой кислоте, содержащейся в рецепторах мерцательного столбчатого эпителия организма-хозяина. Как было установлено еще в 80-е годы прошедшего столетия, протеолитическое расщепление гемагглютинина является важной предпосылкой для проявления инфекционности вируса гриппа, распространения вируса по организму и связанной с этим его патогенностью, в то же время протеолитическое расщепление гемагглютинина требует серинпротеаз, которые как раз и продуцирует большинство штаммов *S. aureus* [7].

Коинфекция *S. aureus* и вируса гриппа может привести к тяжелым исходам болезни еще и по той причине, что вирус гриппа усиливает пагубные последствия стафилококковых энтеротоксинов В и токсина-1 токсического шока. Эти экзотоксины служат суперантигенами, которые неконтролируемым образом активируют Т-клетки и вызывают массовое системное высвобождение цитокинов. Одновременное нахождение в организме *S. aureus* и вируса гриппа вызывает токсинопосредованное освобождение фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) и гамма-интерферона (ИФН γ). Это приводит к лихорадке, сыпи, гипотонии, повреждению тканей и шоку. В патогенезе гриппозно-стафилококковой пневмонии имеет также значение продукция *S. aureus* токсина лейкоцидина, особенно в тех случаях, когда стафилококковая инфекция предшествует гриппу. В этой ситуации пневмония принимает некротизирующий характер, сопровождается внезапным началом, быстрым ухудшением симптомов, лейкопенией, кровоизлияниями, тяжелой дыхательной недостаточностью и высокой смертностью [8]. Установлено также, что грипп H1N1 при наличии бактериальной суперинфекции, вызванной *S. aureus*, сопровождается диссеминированной коагулопатией, приводящей к летальному исходу [9, 10].

Рост тяжести течения инфекционного процесса подтвержден для коинфицирования при гриппе и такими бактериями, как *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* [11, 12].

Рассматривая причины данного явления, целесообразно привести следующие сведения. Еще в пандемию гриппа А 1918 года при анализе биологического материала, полученного при биопсиях и некропсиях, более чем в 90% случаях удавалось подтвердить развитие бактериальной суперинфекции [13]. Позднее были получены доказательства того, что высокие уровни ИФН I типа, сопутствующие вирусной инфекции, могут ухудшать антибактериальный иммунный ответ [14]. В этих исследованиях эффекты ИФН I типа включали подавление Т-хелперов-17 (Th17), регулирующих воспалительный ответ и нейтрофильные реакции, подавление хемоаттрактантов нейтрофилов, сокращение продукции ИЛ-17 Т-клетками [15—17]. Последний эффект интерферона считают ИЛ-27-опосредованным [18]. В дополнение к блокаде Th17-ответа нарушается вовлечение в иммунный ответ моноцитов [19]. Показано также, что интерфероны I типа способствуют утрате контроля над микобактериями и развитию гриппозно-микобактериальной коинфекции [20], что может быть обусловлено в том числе нарастанием продукции ИЛ-27 и других

цитокинов мононуклеарными лейкоцитами с характерным для них подавлением иммунного ответа [21].

Многие из отмеченных закономерностей распространяются и на бактериально-вирусные коинфекции, вызванные не только вирусами гриппа, но и респираторными вирусами в целом. Эта проблема изучается многими исследователями, особенно у детей [22, 23]. При этом подчеркивается, что вирусные инфекции дыхательных инфекций встречаются очень часто, а их проявления варьируют от простой простуды до угрожающих жизни инфекционных заболеваний [24—26]. Человеческий организм, благодаря хорошо выраженным барьерным функциям слизистых оболочек дыхательных путей и иммунореактивности, обычно способен устранить респираторную вирусную инфекцию без осложнений. Однако в некоторых случаях вирусы ускользают от иммунных реакций, вызывая в ассоциации с бактериями тяжелое поражение дыхательной системы, чему в немалой степени способствует наличие у человека иммунопатологических состояний [27].

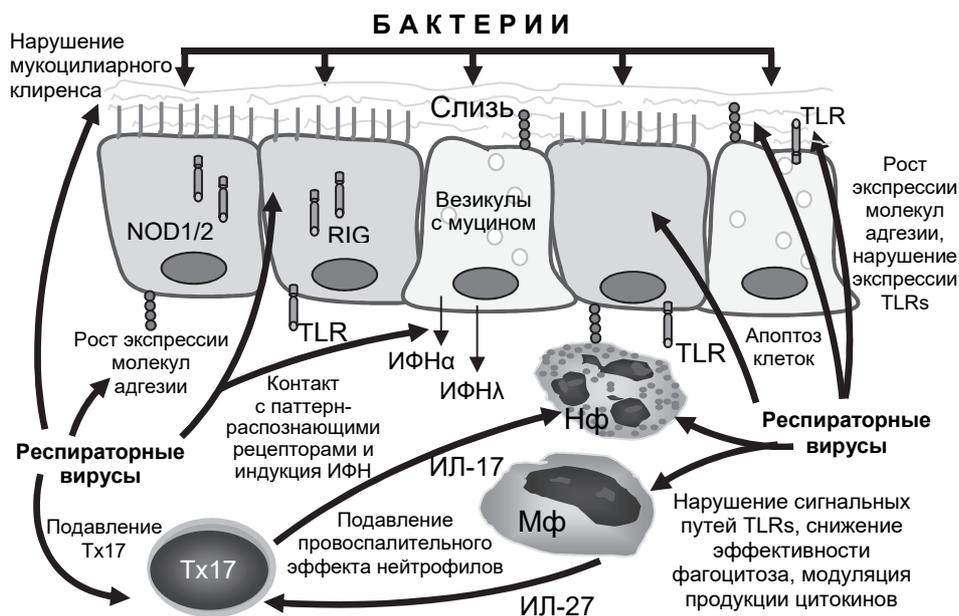


Рис. 1. Механизмы воздействия вирусов на барьерные ткани и иммунную систему дыхательных путей, способствующие колонизации бактерий /

Fig. 1. Mechanisms of viral action to barrier tissue and respiratory immune system to facilitate bacteria colonization

Что касается механизмов бактериально-вирусных взаимодействий в респираторном тракте, то они, прежде всего, включают преодоление патогенами эпителиального барьера (рис. 1).

Бокаловидные клетки эпителия дыхательных путей продуцируют слизь, которая покрывает его толстым слоем, функционирующим как барьер на пути микроорганизмов, а реснички мерцательного эпителия, совершая движение, способствуют движению слизи и удалению микроорганизмов с поверхности слизистых оболочек [28]. Основным компонентом слизи является муцин, состоящий из гликопротеинов, обладающих противовоспалительными и антивирусными свойствами [29]. В состав слизи дыхательных путей входят иммуноглобулины (А, М, G, Е), ферменты (лизоцим, лактоферрин), что обеспечивает бактерицидный эффект [30].

Многие респираторные вирусы могут нарушать эти функции. Так, респираторно-синцитиальный вирус может повреждать мерцательные клетки, что приводит к цилиостазу и ухудшению мукоцилиарного клиренса. То же относится к заражению вирусом гриппа, ведущему к снижению скорости мукоцилиарного клиренса трахеи и распространению *S. pneumoniae* [31]. Имеет место нарушение синтеза лейкоцитами антимикробных пептидов (элафина и др.) путем негативного влияния на этот процесс, например, риновирусов, что также создает дополнительные условия для внедрения бактерий [32, 33].

Эпителий дыхательных путей не только функционирует как барьер, но также распознает микроорганизмы через, например, Toll-подобные рецепторы, NOD-подобные рецепторы и RIG-подобные рецепторы — геликазы [34]. Toll-подобные рецепторы являются некаталитическими мембран-ассоциированными рецепторами, распознающими паттерны практически всех микроорганизмов, внутриклеточные NOD1 и NOD2 отвечают на бактериальный пептидогликан, RIG-геликазы активируют врожденные иммунные ре-

акции через цитозольное зондирование вирусных и бактериальных компонентов [35, 36]. Наконец, эпителий дыхательных путей экспрессирует молекулы межклеточных взаимодействий — ICAM-1, раково-эмбриональный антиген клеточной адгезии (CEACAM-1), рецепторы к фактору активации тромбоцитов (PAF-r) [37]. Вирусы, поражающие эпителиальные клетки, усиливают экспрессию рецепторов адгезии, увеличивая риск присоединения бактерий [38].

Особенно значительно участие вирусов в адгезии бактерий к эпителиальным клеткам, что создает условия для колонизации последними слизистых оболочек. Исследования показали, что респираторно-синцитиальный вирус индуцирует присоединение пневмококка, синегнойной палочки и гемофильной палочки к клеткам эпителия дыхательных путей [39—41], а аденовирусы и риновирусы играют ту же роль в присоединении *S. pneumoniae* к эпителию респираторного тракта [27, 42]. В частности, риновирус делает это через позитивную регуляцию экспрессии рецептора к фактору, активирующему тромбоциты, что и приводит к адгезии *S. pneumoniae* [38].

Респираторно-синцитиальный вирус отличается от вируса гриппа тем, что вызывает более широкую позитивную регуляцию клеточных рецепторов адгезии, включая CEACAM-1 и ICAM-1, в конечном итоге приводящую к бактериальной суперинфекции [43]. В то же время вирус кори снижает риск присоединения стрептококковых бактерий, что лишний раз доказывает наличие у каждого вируса свойственного только ему механизма изменения клеточных мембран пораженных клеток [42], а также предпочтительного ассоцианта среди бактерий.

Помимо взаимодействий с эпителиальными клетками возбудители респираторной вирусно-бактериальной инфекции оказывают влияние и на клетки иммунной системы. К примеру, заражение вирусом гриппа приводит к такому изменению сигнальных путей TLR4 и TLR5, кото-

рое нарушает аттракцию нейтрофилов, создавая условия для внедрения в эпителий *S. pneumonia* и *P. aeruginosa* [35]. Взаимодействие между интерферонами I типа и наличие NOD1/NOD2 сигналов приводит к распознаванию бактерий, но далеко не всегда оказывает благоприятное воздействие на вирусинфицированный организм [44].

Следует также уделить внимание взаимодействию вирусов и *Moraxella catarrhalis*. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в тех случаях, когда в ее этиологии ведущая роль принадлежит *Moraxella catarrhalis*, принимает более тяжелое течение и осложняется большей выраженностью симптомов дыхательной недостаточности, если происходит коинфицирование вирусами. Условия для такого коинфицирования создаются самой *M. catarrhalis*, которая обладает способностью ингибировать экспрессию транскрипционного фактора p53, что, в свою очередь, приводит к подавлению в эпителиальных клетках бронхов экспрессии гена TLR3 — Toll-подобного эндосомального рецептора, воспринимающего внутриклеточные сигналы от вирусных нуклеиновых кислот с последующей стимуляцией клеточной секреции ИФН β и ИФН λ , а также хемокинов. На примере риновируса типа 1A было показано, что это приводит к резкому уменьшению защиты эпителиальных клеток бронхов против вирусных атак и значительно повышает их восприимчивость к коинфицированию [45].

3. КАНЦЕРОГЕННЫЙ ЭФФЕКТ ВИРУСНО-БАКТЕРИАЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЙ

Канцерогенный эффект вирусно-бактериальных коинфекций вызывает особенно большую обеспокоенность. Дело в том, что экспрессия генов целого ряда вирусов, включая возбудителей саркомы Капоши (герпесвирус KSHV), вирус Эпштейна-Барр (EBV) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), как известно, регулируется эпи-

геномными изменениями, вызванными бактериями. Названные вирусы вызывают латентную инфекцию при внедрении в клетки хозяина, а встроенный в геном клетки провирус может быть активирован бактериальными продуктами. В результате бактериально-вирусные взаимодействия могут играть роль в индукции саркомы Капоши, рака желудка, рака головы и шеи. В связи с этим важно учитывать эффекты коинфицирующих бактериальных возбудителей при изучении вирусных заболеваний в естественных условиях [46].

Так, саркома Капоши вызывается вирусом герпеса 8-го типа (ВГЧ-8), а провирус ВГЧ-8, находящийся в составе генома эндотелиальных клеток, экспрессируется в случае эпигеномного перепрограммирования вследствие гиперметилирования промоторов этого провируса [47], при этом само эпигеномное перепрограммирование индуцируется бактериями ротовой полости. Одна из таких бактерий — *Porphyromonas gingivalis* — пародонтопатогенный микроорганизм класса *Bacteroidetes*, к патогенетическим факторам которого относятся липополисахариды, гингипаины, короткоцепочечные жирные кислоты. Последние как раз и служат теми продуктами *P. gingivalis*, которые приводят к ацетилированию гистонов, активации промотора гена ВГЧ-8 и запуску онкогенеза [48, 49]. Этому процессу могут содействовать и другие бактерии ротовой полости, в частности *Fusobacterium nucleatum* [46].

Интересно, что *P. gingivalis* может быть причастен к метилированию еще одного гена, отвечающего за синтез белка ZEBRA (BamHI-Z), который контролирует реактивацию латентного вируса Эпштейна-Барр (ЭБВ) [50, 51]. При дефиците этого белка активируется провирус ЭБВ, а последствия этого процесса заключаются в подавлении репликации вирионов на фоне высокой активности провируса, что приводит к индукции опухоли — раку желудка (рис. 2).

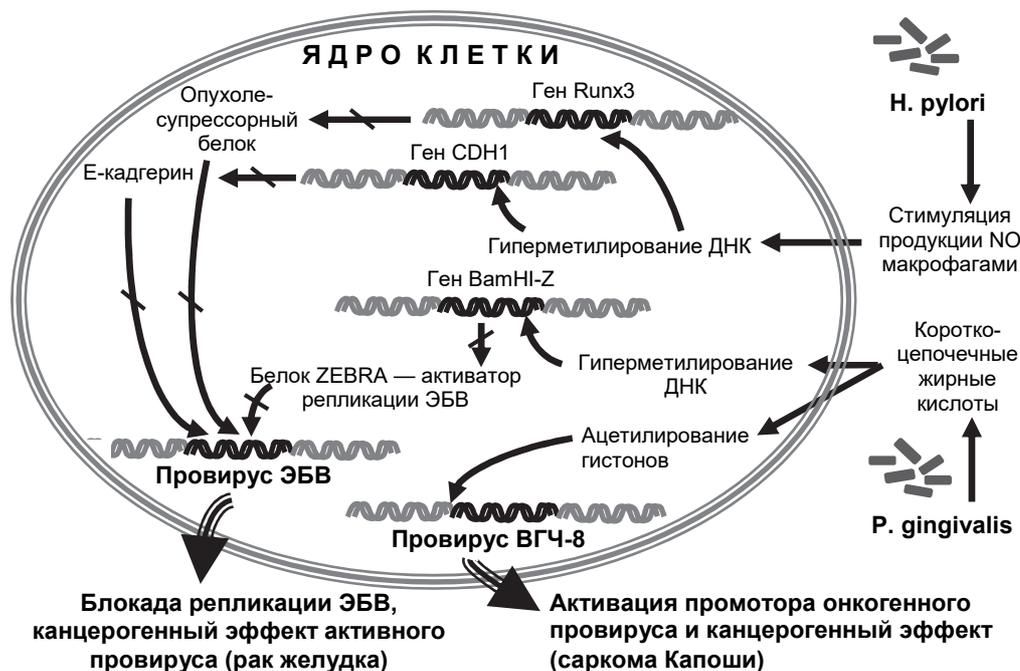


Рис. 2. Канцерогенный эффект бактериально-вирусной ассоциации /
 Fig. 2. Carcinogenic effect of bacterial-viral association

До недавнего времени считалось, что к основным механизмам, связанным с развитием рака желудка, причастны два возбудителя — *Helicobacter pylori* и вирус Эпштейна-Барр [52]. При этом рак желудка может быть индуцирован каждым из этих патогенов по отдельности, но в присутствии обоих агентов риск малигнизации возрастает [53].

В основе опухолевой трансформации, индуцированной воздействием *Helicobacter pylori*, лежит способность этих бактерий через стимуляцию продукции оксида азота макрофагами вызывать гиперметилирование одного из опухолесупрессорных генов (Runx3), которое коррелирует с возрастом и локализацией процесса [54, 55]. Кроме того, с участием *Helicobacter pylori* осуществляется гиперметилирование гена E-кадгерина (CDH1) [56]. Поскольку E-кадгерин является трансмембранной адгезивной молекулой, его утрата придает опухолевым клеткам инвазивность и склонность к метастазированию [57].

ЭБВ-индуцированная опухолевая трансформация тесно связана с латентным течением ин-

фекционного процесса, поскольку латентный ЭБВ высоко метилирован. Активация ЭБВ сопряжена с распространением процесса метилирования на те же гены, что описаны для канцерогенного эффекта *Helicobacter pylori* [58, 59]. В то же время выше было показано, что активация ЭБВ тесно связана с дефицитом белка ZEBRA, обусловленным влиянием *P. gingivalis*. В настоящее время накоплено достаточное число доказательств того, что комбинация всех трех патогенов — *Helicobacter pylori*, *Porphyromonas gingivalis*, вируса Эпштейна-Барр — создает очень высокий риск развития рака желудка [46, 52, 53].

4. БАКТЕРИИ КАК КОИНФИЦИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Наиболее яркие примеры бактериально-вирусных взаимоотношений связаны с ВИЧ-инфекцией. Основной причиной смерти среди людей с ВИЧ-инфекцией во всем мире является туберкулез [60]. Ассоциация ВИЧ с микобактериями туберкулеза сопряжена со значительными системными сдвигами в иммунной системе, вызываемыми обоими микроорганизмами.

Дело в том, что в качестве мишеней ВИЧ и микобактерий туберкулеза человека выступает одна та же клетка — макрофаг. Последний в зависимости от фенотипа — воспалительного или резидентного — может либо индуцировать воспалительные реакции, либо подавлять их, а поскольку в органах обычно преобладают резидентные макрофаги, то регуляция иммунного ответа с их участием в отсутствие других стимулов осуществляется в виде ограничения воспалительных реакций [61]. Внутриклеточное инфицирование *Mycobacterium tuberculosis* вызывает апоптоз макрофагов, а также способствует их повреждению с участием Т-хелперов 1-го типа (CD4+), что ограничивает развитие туберкулезной инфекции. В условиях ВИЧ-инфекции, с одной стороны, нарастающий дефицит CD4+ Т-клеток препятствует элиминации инфицированных макрофагов, а с другой стороны, создает условия для одновременной атаки этих клеток двумя возбудителями — ВИЧ и *Mycobacterium tuberculosis* [62, 63]. ВИЧ не оказывает цитопатического воздействия на макрофаг, но приводит к метаболическим нарушениям, следствием которых является подавление синтеза ИЛ-10 — цитокина, контролирующего развитие воспалительной реакции. На этом фоне наличие в организме еще и *Mycobacterium tuberculosis* как источника стимулирующих сигналов через TLR4 приводит к усилению репликации ВИЧ, способствует нарастанию его изменчивости, а также резкому усилению воспалительного ответа на патогены с переходом в активный туберкулезный процесс [64]. В результате коинфекция обеспечивает взаимные преимущества обоих патогенов, при этом ВИЧ изменяет течение микобактериальной инфекции и существенно увеличивает риск активного туберкулеза, а *Mycobacterium tuberculosis* увеличивает уровень репликации ВИЧ, его распространение и генетическое разнообразие.

Что касается других менее часто встречающихся ВИЧ-бактериальных ассоциаций, то их

причина также кроется в иммуносупрессорных эффектах ВИЧ, особенно когда число CD4+ клеток падает ниже 200/мкл [65—67]. В эру антиретровирусной терапии на смену оппортунистическим инфекциям вирусной, грибковой или протозойной природы, служащих основной причиной летальных исходов, пришли инвазивные бактериальные коинфекции, то есть инфекции, при которых патоген распространяется гематогенным путем [68, 69]. В США, например, в настоящее время от инвазивных бактериальных инфекций погибает около 15% больных ВИЧ-инфекцией [69].

Многие исследователи в качестве фактора риска развития инвазивной бактериальной инфекции считают колонизацию ВИЧ-инфицированных пациентов метициллинрезистентным *Staphylococcus aureus* [70]. Во всяком случае, частота встречаемости метициллинрезистентного стафилококка у ВИЧ-позитивных пациентов в 18 раз выше, чем в общей популяции населения. Факторами риска развития инвазивной бактериальной инфекции, вызванной метициллинрезистентным стафилококком, служат недавний прием β-лактамовых антибиотиков, использование внутривенных наркотиков, поведение высокого сексуального риска, ослабление иммунного статуса, отсутствие триметоприм-сульфаметоксазол профилактики [71].

К бактериальным возбудителям инвазивных бактериальных инфекций, помимо *S. aureus*, относятся *Streptococcus pneumoniae*, нетифоидные штаммы *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* [72], а ВИЧ-инфекция становится основным фактором риска инвазивных бактериальных инфекций с летальным исходом, особенно когда речь идет о таких бактериальных возбудителях, как нетифоидные сальмонеллы или пневмококк [66]. В тропических странах ассоциантами ВИЧ бактериальной природы нередко выступают паразитирующие в макрофагах бруцеллы (*Brucella spp.*) и возбудители мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*) [73].

5. ПЕРСПЕКТИВЫ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНО-ВИРУСНЫМ КОИНФИЦИРОВАНИЕМ

Современные меры борьбы с вирусно-бактериальными коинфекциями и их осложнениями, прежде всего, строятся на проведении вакцинации. Так, специфическая профилактика с использованием гриппозной вакцины на 44% сокращает развитие внебольничных пневмоний. Интересно, что применение ассоциированной гриппозной/пневмококковой вакцины не сокращало частоту развития бактериальной суперинфекции, а использование только пневмококковой вакцины не давало подобного эффекта вообще [74].

В предотвращении бактериальной суперинфекции на фоне ОРВИ определенный успех приносит эффективное лечение вирусной инфекции. При лечении гриппа А и В — это ингибиторы нейраминидазы, например, озелтамивир (тамифлю) примерно на 44% снижает вероятность коинфицирования [75].

Аналогичные результаты были получены при использовании респираторно-синцитиальной вирусной вакцины [76], а также препарата гуманизированных моноклональных антител IgG1K (паливизумаб), ингибирующих и нейтрализующих белки слияния этого вируса подтипов А и В, а также более эффективного препарата подобного действия — мотавизумаба [77].

Однако необходимость введения новых модифицированных терапевтических подходов, учитывающих наличие коинфицирующих агентов, в настоящее время сомнений не вызывает.

По мнению N. Nair et al. [78], для устранения трудностей в лечении полимикробных инфекций с участием бактерий может использоваться ряд стратегий. Можно применять комбинированные вакцины против двух или более коинфицирующих микробов. Следующий подход должен предусматривать разумное использование комбинаций противомикробных препаратов. Третий подход заключается в использовании лактобактерий для профилактики бактериальных коинфекций, поскольку исследования показали,

что регулярное пероральное употребление пробиотиков из лактобактерий может уменьшить колонизацию *S. aureus* даже верхних дыхательных путей.

Главное противоречие таких тактических подходов к лечению заключается в резком увеличении устойчивости к антибиотикам бактериальных изолятов, которое приводит к значительному уменьшению терапевтического арсенала [3]. При этом разработка новых антибиотиков не приводит к улучшению ситуации [79], поскольку врачи сталкиваются с угрозой распространения чрезвычайно устойчивых штаммов [80].

Экспериментальные модели последних лет позволили оценить перспективы новых лекарственных препаратов для борьбы с «суперустойчивостью». При этом грамотрицательные бактерии вызывают особую обеспокоенность, именно на них были протестированы новые терапевтические подходы на модели пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*. В частности, интенсивно изучается возможность использовать ингибирование *P. aeruginosa* через ферментативный гидролиз с участием лактоназ ацилгомосерин-лактонов, причастных к вирулентности и формированию биопленки этими бактериями. Животные модели острой пневмонии показали многообещающие результаты в этой области. Недавно было продемонстрировано сокращение смертности крыс при аэрогенном введении рекомбинантных лактоназ [81], а также при использовании бактериофагов (вирусов бактерий) [12].

Каждая такая разработка сталкивается с огромным числом проблем. Например, обязательным свойством терапевтических фагов должно быть свойство убивать бактерии при неспособности к их лизогенизации (встраиванию в генетический аппарат с передачей бактериям новых нежелательных свойств). В связи с этим получение нереввертирующих вирулентных мутантов умеренных фагов может существенно увеличить число лечебных фагов, что требует постоянного совершенствования и так довольно сложных генетических технологий [82].

В современной бактериологии появляются некоторые направления, которые находятся только на начальном этапе разработки и пока вызывают довольно большие сомнения с позиций применения в медицине. Так, существуют бактерии-хищники, например, вид *Bdellovibrio bacteriovorus* [83]. Эти грамотрицательные микроорганизмы привлекли внимание ученых благодаря способности сдерживать рост бактериальных популяций без использования антибиотиков [84]. *Bdellovibrio bacteriovorus* — рекордсмен по скорости движения среди прокариот. Благодаря быстрому передвижению эта бактерия сталкивается с другими микроорганизмами, пробивает их клеточную стенку и использует АТФ своей жертвы [85]. Хищные бактерии, и *B. bacteriovorus* в их числе, входят в арсенал возможных средств против патогенов, обладающих множественной устойчивостью к антибиотикам. Описаны штаммы этих бактерий (109J, HD100), не являющиеся цитотоксичными, не вызывающие существенного увеличения выработки провоспалительных цитокинов [2] и являющиеся весьма перспективными для изучения с позиций их клинического значения.

В последние годы начала разрабатываться еще одна стратегия. Она касается введения в клиническую практику так называемых иммунобиотиков, которая основана на использовании принципа возможного позитивного эффекта коинфицирования [86].

Эту стратегию стремятся применить для профилактики тяжелого течения вирусной инфекции с помощью бактерий-комменсалов, способных активировать отдельные звенья иммунного ответа, а для демонстрации возможного механизма действия иммунобиотиков примером может служить экспериментальный грипп H1N1. Гриппозная инфекция воспроизводилась в разных лабораториях на мышах линий BALB/c, C57BL/6, а в качестве иммунобиотиков использовались штаммы живых бактерий родов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, входящих в состав нормальной биофлоры слизистых оболочек человека и животных [86, 87].

Иммунобиотики можно применять как с целью профилактики, так и для лечения вирусных инфекций, они препятствуют коинфицированию бактериями (*S. aureus*, *S. pneumoniae*) [88] и вирусами (респираторно-синцитиальным вирусом, ротавирусом) [86], развитию ряда осложнений того же гриппа (например, коагуляционных сдвигов).

Иммунобиотики довольно разнообразны по своим иммунобиологическим эффектам и могут быть индивидуально подобраны для конкретного человека с определенной лечебно-профилактической целью, что позволяет с успехом реализовать с их помощью принципы персонализированной медицины в преодолении возможности коинфицирования.

Несмотря на все существующие направления и перспективы научных разработок, следует все-таки признать, что стратегия борьбы с бактериальными коинфекциями к настоящему времени окончательно не сформирована. На современном этапе она не позволяет решить ряд основных задач: (1) преодолевать распространяющуюся лекарственную устойчивость бактерий, (2) научиться управлять вирулентностью бактерий в условиях коинфицирования, (3) адаптировать вакцинные препараты и другие препараты противомикробного действия под стратегию борьбы с коинфекциями, (4) избирательно получать иммунобиологические эффекты для лечения и профилактики коинфицирования; (5) предупредить канцерогенный эффект вирусно-бактериальных ассоциаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что коинфекции — это не случайное сочетание инфицирующих патогенов, возникающее в макроорганизме. Коинфицирование — это патологический процесс, имеющий особые закономерности развития, вызванные как взаимодействием инфицирующих патогенов между собой, так и их воздействием на барьерные ткани и иммунную систему организма-хозяина.

Бактерии и вирусы — наиболее частые коинфицирующие агенты, а взаимоотношения этих микроорганизмов между собой в условиях коинфицирования сложны и многообразны, они могут носить как симбиотический, так и антагонистический характер.

В условиях полимикробной инфекции бактерии и вирусы дифференцированно модулируют условия колонизации входных ворот и тяжесть заболевания, при этом сами приобретают изменения в свойствах.

Бактериально-вирусные взаимодействия отличаются определенным своеобразием, поскольку среди механизмов, придающих особенность этой категории микробных ассоциаций, преобладают не столько прямые взаимодействия, сколько взаимовыгодное воздействие на защитные функции барьерных тканей и клетки иммунной системы. Что касается прямых вирусно-бактериальных взаимодействий, то здесь на первый план выходит взаимное влияние на патогенетические факторы и инфекционность возбудителей. Наконец, еще одна особенность, установленная относительно недавно: свойство коинфицирующих патогенов бактериальной и вирусной природы способствовать опухолевой трансформации клеток и запуску процессов канцерогенеза.

По этой причине бактериально-вирусные коинфекции всегда чреватны осложнениями, которые могут возникнуть в результате лечения и профилактики заболеваний, ориентированных только на единый микроорганизм. Это приводит к настоящей необходимости разработки новых стратегий борьбы с бактериально-вирусным коинфицированием, в основе которых лежат совершенно новые биотехнологии, развитию которых во всем мире уделяется огромное внимание.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Griffiths E.C., Pedersen A.B., Fenton A., Petchey O.L. The nature and consequences of coinfection in humans // *J Infect*. 2011. V. 63. № 3. P. 200—206.
2. Gupta S., Tang C., Tran M., Kadouri D.E. Effect of predatory bacteria on human cell lines // *PLoS ONE*. 2016. V. 11. № 8. e0161242.
3. Stanton T.B. A call for antibiotic alternatives research // *Trends Microbiol*. 2013. V. 21. № 3. P. 111—113.
4. Pullan R., Brooker S. The health impact of polyparasitism in humans: are we under-estimating the burden of parasitic diseases? // *Parasitology*. 2008. V. 135. № 7. P. 783—794.
5. Steinmann P., Utzinger J., Du Z.W., Zhou X.N. Multiparasitism: a neglected reality on global, regional and local scale // *Adv Parasitol*. 2010. V. 73. P. 21—50.
6. Niemann S., Ehrhardt C., Medina E., Wamking K., Tuscherr L., Heitmann V., Ludwig S., Peters G., Löffler B. Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage // *J Infect Dis*. 2012. V. 206. № 7. P. 1138—1148.
7. Tashiro M., Ciborowski P., Reinacher M., Pulverer G., Klenk H.D., Rott R. Synergistic role of staphylococcal proteases in the induction of influenza virus pathogenicity. *Virology*. 1987. V. 157. № 2. P. 421—430.
8. Löffler B., Niemann S., Ehrhardt C., Horn D., Lanckohr C., Lina G., Ludwig S., Peters G. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2013. V. 11. № 10. P. 1041—1051.
9. Nguyen T., Kyle U.G., Jaimon N., Tchamtschi M.H., Coss-Bu J.A., Lam F., Teruya J., Loftis L. Coinfection with *Staphylococcus aureus* increases risk of severe coagulopathy in critically ill children with influenza A (H1N1) virus infection // *Crit Care Med*. 2012. V. 40. № 12. P. 3246—3250.
10. Walters K.A., D'Agnillo F., Sheng Z.M., Kindrachuk J., Schwartzman L.M., Kuestner R.E., Chertow D.S., Golding B.T., Taubenberger J.K., Kash J.C. 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* co-infection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans // *J Pathol*. 2016. V. 238. № 1. P. 85—97.
11. Damasio G.A., Pereira L.A., Moreira S.D., Duarte dos Santos C.N., Dalla-Costa L.M., Raboni S.M. Does virus-bacteria coinfection increase the clinical severity of acute respiratory infection? // *J Med Virol*. 2015. V. 87. № 9. P. 1456—1461.
12. Hraiech S., Papazian L., Rolain J.-M., Bregeon F. Animal models of polymicrobial pneumonia // *Drug Des Devel Ther*. 2015. V. 9. P. 3279—3292.
13. Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness // *J Infect Dis*. 2008. V. 198. № 7. P. 962—970.
14. Davidson S., Maini M.K., Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial, and coinfections // *J Interferon Cytokine Res*. 2015. V. 35. № 4. P. 252—264.
15. Kudva A., Scheller E.V., Robinson K.M., Crowe C.R., Choi S.M., Slight S.R., Khader S.A., Dubin P.J.,

- Enelow R.I., Kolls J.K., Alcorn J.F. Influenza A inhibits Th17-mediated host defense against bacterial pneumonia in mice // *J Immunol*. 2011. V. 186. № 3. P. 1666—1674.
16. Li W., Moltedo B., Moran T.M. Type I interferon induction during influenza virus infection increases susceptibility to secondary *Streptococcus pneumoniae* infection by negative regulation of gammadelta T cells // *J Virol*. 2012. V. 86. № 22. P. 12304—12312.
 17. Shahangian A., Chow E.K., Tian X., Kang J.R., Ghaffari A., Liu S.Y., Belperio J.A., Cheng G., Deng J.C. Type I IFNs mediate development of postinfluenza bacterial pneumonia in mice // *J Clin Invest*. 2009. V. 119. № 7. P. 1910—1920.
 18. Cao J., Wang D., Xu F., Gong Y., Wang H., Song Z., Li D., Zhang H., Li D., Zhang L., Xia Y., Xu H., Lai X., Lin S., Zhang X., Ren G., Dai Y., Yin Y. Activation of IL-27 signalling promotes development of postinfluenza pneumococcal pneumonia // *EMBO Mol Med*. 2014. V. 6. № 1. P. 120—140.
 19. Nakamura S., Davis K.M., Weiser J.N. Synergistic stimulation of type I interferons during influenza virus coinfection promotes *Streptococcus pneumoniae* colonization in mice // *J Clin Invest*. 2011. V. 121. № 9. P. 3657—3665.
 20. Redford P.S., Mayer-Barber K.D., McNab F.W., Stavropoulos E., Wack A., Sher A., O'Garra A. Influenza A virus impairs control of *Mycobacterium tuberculosis* coinfection through a type I interferon receptor-dependent pathway // *J Infect Dis*. 2014. V. 209. № 2. P. 270—274.
 21. Есимова И.Е., Уразова О.И., Новицкий В.В., Хасанова Р.Р., Филинюк О.В. Секрция интерлейкинов IL-12, IL-27 мононуклеарными лейкоцитами и экспрессия их рецепторов на Т-лимфоцитах в условиях направленной индукции клеток *in vitro* при туберкулезе легких // *Медицинская иммунология*. 2014. Т. 16. № 3. С. 237—246.
 22. Hendaus M.A., Jomha E.A., Alhammadi A.H. Virus-induced secondary bacterial infection: a concise review // *Ther Clin Risk Manag*. 2015. V. 11. P. 1265—1271.
 23. Tief F., Hoppe C., Seeber L., Obermeier P., Chen X., Karsch K., Mühlhans S., Adamou E., Conrad T., Beresniak A., Schweiger B., Adam T., Rath B. An inception cohort study assessing the role of pneumococcal and other bacterial pathogens in children with influenza and ILI and a clinical decision model for stringent antibiotic use // *Antivir Ther*. 2016. V. 21. № 5. P. 413—424.
 24. Sloots T.P., Whiley M., Lambert S.B., Nissen M.D. Emerging respiratory agents: new viruses for old diseases? // *J Clin Virol*. 2008. V. 42. № 3. P. 233—243.
 25. Tregoning J.S., Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // *Clin Microbiol Rev*. 2010. V. 23. № 1. P. 74—98.
 26. Van der Zalm M.M., van Ewijk B.E., Wilbrink B., Uiterwaal C.S., Wolfs T.F., van der Ent C.K. Respiratory pathogens in children with and without respiratory symptoms // *J Pediatr*. 2009. V. 154. № 3. P. 396—400.
 27. Varelle M., Kieninger E., Edwards M.R., Regamey N. The airway epithelium: soldier in the fight against respiratory viruses // *Clin Microbiol Rev*. 2011. V. 24. № 1. P. 210—229.
 28. Voynow J.A., Rubin B.K. Mucins, mucus, and sputum // *Chest*. 2009. V. 135. № 2. P. 505—512.
 29. Thornton D.J., Rousseau K., McGuckin M.A. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol*. 2008. V. 70. P. 459—486.
 30. Соловьева Н.А., Кулакова Г.А., Курмаева Е.А. Мукоактивная терапия при лечении острых респираторных инфекций у детей // *Практическая медицина*. 2013. № 6 (75). С. 191—198.
 31. Pittet L.A., Hall-Stoodley L., Rutkowski M.R., Harsen A.G. Influenza virus infection decrease stracheal mucociliary velocity and clearance of *Streptococcus pneumoniae* // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2010. V. 42. № 4. P. 450—460.
 32. Mallia P., Footitt J., Sotero R., Jepson A., Contoli M., Trujillo-Torralbo M.B., Kebabze T., Aniscenko J., Oleszkiewicz G., Gray K., Message S.D., Ito K., Barnes P.J., Adcock I.M., Papi A., Stanciu L.A., Elkin S.L., Kon O.M., Johnson M., Johnston S.L. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease // *Am J Respir Crit Care Med*. 2012. V. 186. № 11. P. 1117—1124.
 33. Mallia P., Message S.D., Gielen V., Contoli M., Gray K., Kebabze T., Aniscenko J., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Slater L., Papi A., Stanciu L.A., Kon O.M., Johnson M., Johnston S.L. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation // *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. V. 183. № 6. P. 734—742.
 34. Akira S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling // *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2009. V. 85. № 4. P. 143—156.
 35. Didierlaurent A., Goulding J., Patel S., Snelgrove R., Low L., Bebiem M., Lawrence T., van Rijt L.S., Lambrecht B.N., Sirard J.C., Hussell T. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection // *J Exp Med*. 2008. V. 205. № 2. P. 323—329.
 36. Kanneganti T.D., Lamkanfi M., Nunez G. Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease // *Immunity*. 2007. V. 27. P. 549—559.
 37. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background // *J Leukoc Biol*. 2004. V. 75. № 1. P. 5—17.

38. Ishizuka S., Yamaya M., Suzuki T., Takahashi H., Ida S., Sasaki T., Inoue D., Sekizawa K., Nishimura H., Sasaki H. Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells // *J Infect Dis*. 2003. V. 188. № 12. P. 1928—1939.
39. Avadhanula V., Wang Y., Portner A., Adderson E. Non typeable *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* bind respiratory syncytial virus glycoprotein // *J Med Microbiol*. 2007. V. 56. P. 1133—1137.
40. Fukasawa C., Ishiwada N., Ogita J., Hishiki H., Kohno Y. The effects of disodium cromoglycate on enhanced adherence of *Haemophilus influenzae* to A549 cells infected with respiratory syncytial virus // *Pediatr Res*. 2009. V. 66. № 2. P. 168—173.
41. Van Ewijk B.E., Wolfs T.F., Aerts P.C., Van Kessel K.P., Fleer A., Kimpen J.L., Van der Ent C.K. RSV mediates *Pseudomonas aeruginosa* binding to cystic fibrosis and normal epithelial cells // *Pediatr Res*. 2007. V. 61. № 4. P. 398—403.
42. Wang J.H., Kwon H.J., Jang Y.J. Rhinovirus enhances various bacterial adhesions to nasal epithelial cells simultaneously // *Laryngoscope*. 2009. V. 119. № 7. P. 1406—1411.
43. Avadhanula V., Rodriguez C.A., Devincenzo J.P., Wang Y., Webby R.J., Ulett G.C., Adderson E.E. Respiratory viruses augment the adhesion of bacterial pathogens to respiratory epithelium in a viral species- and cell type-dependent manner // *J Virol*. 2006. V. 80. № 4. P. 1629.
44. Kim Y.G., Park J.H., Reimer T., Baker D.P., Kawai T., Kumar H., Akira S., Wobus C., Núñez G. Viral infection augments Nod1/2 signaling to potentiate lethality // *Cell Host Microbe*. 2011. V. 9. № 6. P. 496—507.
45. Heinrich A., Haarmann H., Zahradnik S., Frenzel K., Schreiber F., Klassert T.E., Heyl K.A., Endres A.-S., Schmidtke M., Hofmann J., Slevogt H. *Moraxella catarrhalis* decreases antiviral innate immune responses by down-regulation of TLR3 via inhibition of p53 in human bronchial epithelial cells // *FASEB J*. 2016. V. 30. № 6. P. 2426—2434.
46. Doolittle J.M., Webster-Cyriaque J. Polymicrobial infection and bacterium-mediated epigenetic modification of DNA tumor viruses contribute to pathogenesis // *mBio*. 2014. V. 5. № 3. e01015—14.
47. Bhende P.M., Seaman W.T., Delecluse H.J., Kenney S.C. BZLF1 activation of the methylated form of the BRLF1 immediate-early promoter is regulated by BZLF1 residue 186 // *J Virol*. 2005. V. 79. № 12. P. 7338—7348.
48. Kepler G.M., Nguyen H.K., Webster-Cyriaque J., Banks H.T. A dynamic model for induced reactivation of latent virus // *J Theor Biol*. 2007. V. 244. № 3. P. 451—462.
49. Morris T.L., Arnold R.R., Webster-Cyriaque J. Signaling cascades triggered by bacterial metabolic end products during reactivation of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus // *J Virol*. 2007. V. 81. № 11. P. 6032—6042.
50. Imai K., Inoue H., Tamura M., Cueno M.E., Inoue H., Takeichi O., Kusama K., Saito I., Ochiai K. The periodontal pathogen *Porphyromonas gingivalis* induces the Epstein-Barr virus lytic switch transactivator ZEBRA by histone modification // *Biochimie*. 2012. V. 94. № 3. P. 839—846.
51. Imai K., Ogata Y., Ochiai K. Microbial interaction of periodontopathic bacteria and Epstein-Barr virus and their implication of periodontal diseases // *J Oral Biosci*. 2012. V. 54. № 3. P. 164—168.
52. Fukayama M., Hino R., Uozaki H. Epstein-Barr virus and gastric carcinoma: virus-host interactions leading to carcinoma // *Cancer Sci*. 2008. V. 99. № 9. P. 1726—1733.
53. Oue N., Oshimo Y., Nakayama H., Ito R., Yoshida K., Matsusaki K., Yasui W. DNA methylation of multiple genes in gastric carcinoma: association with histological type and CpG island methylator phenotype // *Cancer Sci*. 2003. V. 94. № 10. P. 901—905.
54. Katayama Y., Takahashi M., Kuwayama H. *Helicobacter pylori* causes runx3 gene methylation and its loss of expression in gastric epithelial cells, which is mediated by nitric oxide produced by macrophages // *Biochem Biophys Res Commun*. 2009. V. 388. № 3. P. 496—500.
55. Kitajima Y., Ohtaka K., Mitsuno M., Tanaka M., Sato S., Nakafusa Y., Miyazaki K. *Helicobacter pylori* infection is an independent risk factor for Runx3 methylation in gastric cancer // *Oncol Rep*. 2008. V. 19. № 1. P. 197—202.
56. Chan A.O., Lam S.K., Wong B.C., Wong W.M., Yuen M.F., Yeung Y.H., Hui W.M., Rashid A., Kwong Y.L. Promoter methylation of E-cadherin gene in gastric mucosa associated with *Helicobacter pylori* infection and in gastric cancer // *Gut*. 2003. V. 52. № 4. P. 502—506.
57. Wijnhoven B.P., Dinjens W.N., Pignatelli M. E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer // *Br J Surg*. 2000. V. 87. № 8. P. 992—1005.
58. Kusano M., Toyota M., Suzuki H., Akino K., Aoki F., Fujita M., Hosokawa M., Shinomura Y., Imai K., Tokino T. Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus // *Cancer*. 2006. V. 106. № 7. P. 1467—1479.
59. Sakuma K., Chong J.M., Sudo M., Ushiku T., Inoue Y., Shibahara J., Uozaki H., Nagai H., Fukayama M. High-density methylation of p14ARF and p16INK4A in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma // *Int J Cancer*. 2004. V. 112. № 2. P. 273—278.

60. Uthman M.M., Uthman O.A., Yahaya I. Interventions for the prevention of mycobacterium avium complex in adults and children with HIV // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. V. 30. № 4. CD007191.
61. Gordon S. The macrophage: past, present and future // *Eur J Immunol*. 2007. V. 37. № 1. P. 9—17.
62. Maddocks S., Scandurra G.M., Nourse C., Bye C., Williams R.B., Slobedman D., Canningham A.L., Britton W.J. Gene expression in HIV-1/Mycobacterium tuberculosis co-infected macrophages is dominated by *M. tuberculosis* // *Tuberculosis: Edinb*. 2009. V. 89. № 4. P. 285—293.
63. Pathak S., Wentzel-Larsen T., Asjo B. Effects of in vitro HIV-1 infection on mycobacterial growth in peripheral blood monocyte-derived macrophages // *Infect Immun*. 2010. V. 78. № 9. P. 4022—4032.
64. Tomlinson G.S., Bell L.C.K., Walker N.F., Tsang J., Brown J.S., Breen R., Lipman M., Katz D.R., Miller R.F., Chain B.M., Eikington P.T., Noursadeghi M. HIV-1 Infection of macrophages dysregulates innate immune responses to Mycobacterium tuberculosis by inhibition of interleukin-10 // *J Infect Dis*. 2014. V. 209. № 7. P. 1055—1065.
65. Meremo A., Mshana S.E., Kidenya B.R., Kabangila R., Peck R., Kataraihya J.B. High prevalence of non-typhoid Salmonella bacteraemia among febrile HIV adult patients admitted at a tertiary hospital, north-western Tanzania // *Int Arch Med*. 2012. V. 5. № 1. P. 28—34.
66. Reddy E.A., Reddy E.A., Shaw A.V., Crump J.A. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Infect Dis*. 2010. V. 10. № 6. P. 417—432.
67. Tabu C., Breiman R.F., Ochieng B., Aura D., Cosmas L., Audi A., Olack D., Bigogo G., Ongus J.R., Fields P., Mintz E., Burton D., Oundo J., Feikin D.R. Differing burden and epidemiology of non-Typhi Salmonella bacteraemia in rural and urban Kenya // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 2. e31237.
68. Japiassu A.M., Amancio R.T., Mesquita E.C., Medeiros D.M., Bernal H.B., Nunes E.P., Luz P.M., Grinsztejn B., Bozza F.A. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients // *Crit Care*. 2010. V. 14. № 4. P. 152.
69. Uhlenkott M.C., Buskin S.E., Kahle E.M., Barash E., Aboulaflia D.M. Causes of death in the era of highly active antiretroviral therapy: a retrospective analysis of a hybrid hematology-oncology and HIV practice and the Seattle/King County adult/ adolescent spectrum of HIV-related diseases project // *Am J Med Sci*. 2008. V. 336. № 3. P. 217—223.
70. Ramsetty S.K., Stuart L.L., Blake R.T., Parsons C.H., Salgado C.D. Risks for methicillin-resistant Staphylococcus aureus colonization or infection among patients with HIV infection // *HIV Med*. 2010. V. 11. № 6. P. 389—394.
71. Crum-Cianflone N.F., Burgi A.A., Hale R.B. Increasing rates of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections among HIV-infected persons // *Int J STD AIDS*. 2007. V. 18. № 8. P. 521—526.
72. Gaskell K.M., Feasey N.A., Heyderman R.S. Management of severe non-TB bacterial infection in HIV-infected adults // *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015. V. 13. № 2. P. 183—195.
73. Karp C.L., Auwaerter P.G. Coinfection with HIV and tropical infectious diseases. II. Helminthic, fungal, bacterial, and viral pathogens // *Clin Infect Dis*. 2007. V. 45. № 9. P. 1214—1220.
74. Fortanier A.C., Venekamp R.P., Boonacker C.W., Hak E., Schilder A.G., Sanders E.A., Damoiseaux R.A. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing otitis media // *Cochrane Database Syst Rev*. 2014. V. 4. CD001480.
75. Nascimento-Carvalho C.M., Ribeiro C.T., Cardoso M.R., Barral A., Araújo-Neto C.A., Oliveira J.R., Sobral L.S., Viriato D., Souza A.L., Saukkoriipi A., Paldanius M., Vainionpää R., Leinonen M., Ruuskanen O. The role of respiratory viral infections among children hospitalized for community-acquired pneumonia in a developing country // *Pediatr Infect Dis J*. 2008. V. 27. № 10. P. 939—941.
76. Peltola V.T., McCullers J.A. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase // *Pediatr Infect Dis J*. 2004. V. 23. Suppl 1. P. 87—97.
77. Carbonell-Estrany X., Simões E.A., Dagan R., Hall C.D., Harris B., Hultquist M., Connor E.M., Losonsky G.A., Motavizumab Study Group. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial // *Pediatrics*. 2010. V. 125. № 1. P. 35—51.
78. Nair N., Biswas R., Götz F., Biswas L. Impact of Staphylococcus aureus on pathogenesis in polymicrobial infections // *Infect Immun*. 2014. V. 82. № 6. P. 2162—2169.
79. Bassetti M., Ginocchio F., Mikulska M. New treatment options against gram-negative organisms // *Crit Care*. 2011. V. 15. № 2. P. 215—223.
80. Ciofi Degli A.M., Bernaschi P., Carletti M., Luzzi I., Garcia-Fernandez A., Beryaina A., Sisyo A., Locatelli F., Raponi M. An outbreak of extremely drug-resistant Pseudomonas aeruginosa in a tertiary care pediatric hospital in Italy // *BMC Infect Dis*. 2014. V. 14. P. 494—501.
81. Hraiech S., Hiblot J., Lafleur J., Lepidi H., Papazian L., Rolain J.M., Raoult D., Elias M., Silby M.W., Bzdrenka J., Bregeon F., Chabriere E. Inhaled lactonase reduces Pseudomonas aeruginosa quorum sensing and mortality in rat pneumonia // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 10. e107125.

82. Крылов С.В., Кропински А.М., Плетенева Е.А., Шабурова О.В., Буркальцева, М.В., Мирошников К.А., Крылов В.Н. Свойства нового D3 подобного бактериофага phiPMG1 *Pseudomonas aeruginosa*: структура генома и перспективы использования фага в фаготерапии // *Генетика*. 2012. Т. 48. № 9. С. 1057—1067.
83. Mukherjee S., Brothers K.M., Shanks R.M., Kadouri D.E. Visualizing *Bdellovibrio bacteriovorus* by using the tdTomato Fluprescent Protein // *Appl Environ Microbiol*. 2015. V. 82. № 6. P. 1653—1661.
84. Spain E.M., Núñez M.E., Kim H.J., Taylor R.J., Thomas N., Wengen M.B., Dalleska N.F., Bromley J.P., Schermerhorn K.H., Ferguson M.A. Idenyification and differential production of ubiquitin-8 in the bacterial predator *Bdellovibrio bacteriovorus* // *Res Microbiol*. 2016. V. 167. № 5. P. 413—423.
85. Скулачев В.П., Богачев А.В., Каспаринский Ф.О. Мембранная биоэнергетика. М.: Издательство Московского университета. 2010. 368 с.
86. Zelaya H., Alvarez S., Kitazawa H., Villena J. Respiratory antiviral immunity and immunobiotics: beneficial effects on inflammation-coagulation interaction during influenza virus infection // *Front Immunol*. 2016. V. 7. P. 633—648.
87. Villena J., Saavedra L., Hebert E.M., Masumizu Y., Sato N., Humayun Kober A.K., Albarracin L., Clua P., Ikeda-Ohtsubo W., Kitazawa H. Draft genome sequence of *Lactobacillus plantarum* MPL16, a wakame-utilizing immunobiotic strain isolated from swine feces // *Genome Announc*. 2017. V. 5. № 10. e00006-17.
88. Rynda-Apple A., Robinson K.M., Alcorn J.F. Influenza and bacterial superinfection: illuminating the immunologic mechanisms of disease // *Infect Immun*. 2015. V. 83. № 10. P. 3764—3770.

Поступила 09.02.2018

Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-29-42

VIRAL AND BACTERIAL COINFECTION AS A GLOBAL PROBLEM OF MODERN MEDICINE

I.P. Balmasova^{1,2}, E.S. Malova², R.I. Sepiashvili²

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named by A.I. Evdokimov, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. Coinfection is becoming increasingly medical-social value in the modern world, not only because of their high incidence, but also because a reliable methodological approach to their clinical evaluation, treatment and prevention is absent. This methodological approach should be based on knowledge of the mechanisms of interaction of pathogenic microorganisms with each other — direct and/or mediated through immune system. The most pathogens in coinfections are bacteria and viruses, their association not only contributes to a severity of infection, but also greatly increases the frequency of its complications and deaths. In this review, based on the example of respiratory coinfections, malignant processes, human immunodeficiency virus associated microorganisms, the interaction of bacterial-viral pathogens examines to show their high diversity. Among the mechanisms of interaction of coinfecting agents, special attention is paid to the impact of viruses on bacterial toxin production, and bacteria on the infectivity of viruses. Coinfecting microorganisms contribute to overcoming epithelial barrier by each other, can mutually beneficial to modify the functions of the cells of the immune system and help to escape from the immune response. It was found that the gene expression of oncogenic viruses and HIV is governed by epigenomic changes caused by the bacteria that leads to carcinogenesis. It was shown that the diversity of bacterial-viral interactions in coinfections not only requires new approaches to their timely identification and control, but also generates new biotechnology and strategies for combating of coinfection development around the world.

Keywords: coinfection, viral-bacterial interaction, respiratory infections, carcinogenesis, HIV-associated bacteria, the treatment and prevention of coinfections

Correspondence Author:

Balmasova Irina P., Doctor of medical sciences, Professor, Moscow State University of Medicine & Dentistry named by A.I. Evdokimov, 20, Delegatskaya str., Moscow, Russia, 127473. E-mail: iri.balm@mail.ru

Balmasova I.P. ORCID 0000-0001-8194-2419

Malova E.S. ORCID 0000-0001-5710-3076

Sepiashvili R.I. ORCID 0000-0001-6091-1381

Received 09.02.2018

Accepted 16.03.2018



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49

БЕЛКИ И микроРНК, УЧАСТВУЮЩИЕ В ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Е.А. Климов^{1,2,3}, В.В. Соболев^{2,4,5}, А.М. Соловьев⁶,
Ю.Н. Перламутров⁶, И.М. Корсунская⁵

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
биологический факультет, Москва, Россия

²ООО Университетская диагностическая лаборатория, Москва, Россия

³ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Москва, Россия

⁴ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАН, Москва, Россия

⁵ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии
Российской академии наук», Москва, Россия

⁶ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова», Москва, Россия

Обзор посвящен анализу белков, белковых комплексов и микроРНК, участвующих в папилломовирусной инфекции. Вирусы папилломы относятся к семейству ДНК-содержащих паповавирусов (Papovaviridae) и инфицируют базальные слои эпителия. Вирусы папилломы человека (ВПЧ) имеют онкогенный потенциал, который существенно варьирует. Кольцевой геном ВПЧ кодирует 6 ранних белков и 2 поздних (белки оболочки), а для собственной репликации использует белки клетки хозяина. Для заражения особо важны белки оболочки, связывающиеся с мембраной клетки хозяина. Учитывая, что в большинстве процессов папилломовирусной инфекции участвуют белки клетки-хозяина, представляется интересным рассмотреть эти белки и их роль в развитии инфекции. В данной работе мы провели анализ массивов литературных данных о белках и микроРНК, участвующих в связывании, интернализации, транспорте вирионов ВПЧ, а также размножении вируса. Анализ литературных данных проведен с использованием программы PathwayStudio9® и реферативной базы данных ResNet13® компании Elsevier (США), а также онлайн сервисов. Всего было выявлено 69 связанных с инфекцией белков и белковых комплексов и 3 микроРНК (всего 72 объекта). В результате последующего детального анализа литературы отобрано 17 белков и микроРНК, участвующих в следующих процессах: проникновение вирусных частиц в клетку (7 белков), транспорт вируса в цитоплазме клетки хозяина (5 белков), перенос ДНК вируса в ядро клетки хозяина (1 белок) и регуляция транскрипции генов ВПЧ (2 белка и 2 микроРНК). Эти белки и микроРНК являются потенциальными мишенями для препаратов, способных предотвращать и подавлять инфекцию ВПЧ.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, ВПЧ, белки, микроРНК

Ответственный за переписку:

Евгений Александрович Климов, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, кафедра генетики биологического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель генерального директора ООО «Университетская диагностическая лаборатория», заместитель директора по науке ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий». E-mail: klimov@mail.bio.msu.ru

Климов Е.А. ORCID: 0000-0003-2674-5783, SPIN-код: 9866-4830

Соболев В.В. ORCID: 0000-0003-4779-156X, SPIN-код: 3035-8570

Перламутров Ю.Н. ORCID: 0000-0002-4837-8489, SPIN-код: 2330-2758

Соловьев А.М. ORCID: 0000-0003-3113-8929, ORCID: 0000-0003-3113-8929

Корсунская И.М. ORCID: 0000-0002-6583-0318, SPIN-код: 3335-2019

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы папилломы относятся к семейству паповавирусов (Papovaviridae) и представляют собой группу вирусов, поражающих крупный рогатый скот, птиц и человека; они способны инфицировать базальные клетки кожи и плоского эпителия. Папилломавирусы — одна из наиболее гетерогенных групп вирусов, критерием дифференцировки которой является степень генетического родства вирусов по данным молекулярной гибридизации: она может колебаться от 10 до 85%. В настоящее время идентифицировано более 100 типов вирусов папилломы человека (ВПЧ).

Вирусы папилломы инфицируют базальные слои эпителия, наиболее «уязвимым» участком является зона перехода многослойного плоского эпителия в цилиндрический эпителий. Онкогенный потенциал папилломавирусов существенно варьирует. По способности инициировать диспластические изменения и рак папилломавирусы условно разделены на группы «высокого» и «низкого» риска возникновения опухолевой трансформации инфицированного эпителия. Типы ВПЧ 6, 11, 42, 43, 44 были классифицированы как типы низкого риска развития рака, типы 16, 18, 31, 33 и 45 и другие — высокого риска. Так, ВПЧ 18 имеет более высокий онкогенный потенциал, с ним связывают быстрый темп опухолевой прогрессии, низкий уровень дифференцировки инфицированного эпителия, неблагоприятный прогноз по сравнению с другими онкогенными типами [1]. Эпидемиология и классификация вирусов папилломы человека подробно рассмотрены в статьях [1, 2].

Известные типы папилломавирусов человека сходны по своей генетической структуре. Генетический материал вируса представлен кольцевой двухцепочечной молекулой ДНК длиной около 7200—8000 пар оснований. Одна нить ДНК содержит 8 открытых рамок считывания, которые кодируют 8 протеинов, и регуляторный участок генома (URR — upstream regulatory region). Другая нить ДНК не кодирующая. Для собственной репликации вирус использует клеточные белки [3].

Открытые рамки считывания генома вируса разделены на ранний (early, E) и поздний (late, L) участки. Транскрипция эписомальной формы ДНК вируса инициируется в URR, продолжается последовательно через гены E6, E7, E1, E2, E4 и E5 (при этом может формироваться несколько сплайсированных вариантов РНК) и terminates в конце всего раннего участка генома в полиА-сайте на конце гена E5. Гены E1 и E2 ответственны за репликацию вируса, участвуют в регуляции транскрипции генов вируса, а также блокируют апоптоз в трансформированных клетках [4]. Продукт гена E1 также отвечает за поддержание персистенции генома вируса в эписомальной форме. Ген E2 кодирует продукты, которые могут как транс-активировать, так и подавлять экспрессию ранних генов вируса [5]. Белок E4 участвует в процессе реорганизации кератина и созревания вирусных частиц [6]. Маленький белок вируса E5 важен на ранних стадиях инфекции [7]. Белки E6 и E7 взаимодействуют с клеточными белками (TP53 и RB1 соответственно), подавляя апоптоз [4,8]. Также они способны подавлять клеточный иммунитет, нарушая TNFR и TLR сигналинг в инфицированной клетке [9]. Поздний фрагмент генома состоит из генов L1 и L2, кодирующих структурные белки вириона, необходимые для проникновения вируса в клетку и его транспорт в ядро [10].

Поскольку в большинстве процессов папилломавирусной инфекции участвуют белки клетки-хозяина, интересно рассмотреть эти белки и их роль в развитии инфекции. Целью данной работы был анализ массивов литературных данных о белках, участвующих в связывании, интернализации, транспорте вирионов ВПЧ, а также размножении вируса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для составления списка белков мы использовали программу PathwayStudio9® и реферативную базу данных ResNet13® компании Elsevier (США). База данных ResNet13 содержит информацию о находящихся в интернет-доступе

источниках на момент 15.01.2017 (данные экстрагированы в процессе обработки 30,2 миллионов полнотекстовых статей и резюме). Были экстрагированы связи от белков, белковых комплексов и микроРНК на папилломавирусную инфекцию (Papillomavirus Infections). Дополнительный поиск был проведен с использованием онлайн-сервисов <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> и <https://demo.elsevtextmining.com/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было выявлено 69 связанных с инфекцией белков и белковых комплексов и 3 микроРНК (всего 72 объекта). Далее все ссылки в связях были проверены по первоисточникам и отображена

информация, непосредственно связанная с их участием в трансформации и развитии инфекции. Критерии включения информации: только экспериментальные статьи, в которых подтверждено участие белка в процессе вирусной инфекции; в работе анализировались ткани/клетки человека. Критерии исключения информации: белок или микроРНК задействованы в онкогенезе, а не в прогрессии вирусной инфекции; также исключена информация о белках иммунитета. Таким образом, было отобрано 17 объектов, информация о которых представлена в табл. 1. Следует отметить, что основные работы датируются 2005—2014 гг.

Таблица 1

Белки и микроРНК, участвующие в папилломавирусной инфекции

Белок или комплекс белков, микроРНК	Полное название	Эффект
ITGA6-ITGB4	альфа6-бета4 интегрин (комплекс)	Комплекс ITGA6-ITGB4 необходим на ранней стадии инфекции для начала эндоцитоза [11]
DEFA1	дефензин, альфа 1	Блокируют выход вируса из эндоцитозных везикул, но не блокируют связывание и интернализацию вирионов [12]
DEFA5	дефензин, альфа 5	
gamma-secretase	комплекс белков (NCSTN, PSEN1, PSEN2, APH1A, APH1B, BACE1)	Расщепляет или белок вируса L2 или клеточный рецептор, с которым он связывается, что способствует доставке ДНК вируса к ядерной мембране [13]
HNRNPAB, HNRNPD	гетерогенные ядерные нуклеопротеины A/B и D	Препятствуют связыванию транскрипционных факторов клетки с промотором поздних генов вируса [14]
LTF	лактоферин	Ингибирует папилломавирусную инфекцию, блокируя связывание вирусных частиц с клеточной мембраной [15, 16]
MIR122	микроРНК 122	Ингибирует вирусную продукцию посредством связывания и разрушения мРНК вирусного гена E6 и стимуляции SOCS1-зависимого IFN сигнального пути [17]
MIR125B1	микроРНК 125b-1	Гомология между белком ВПЧ L2 и microRNA 125b-1, что, вероятно, вызывает ингибирование синтеза белка L2 (нет возможности для сборки вириона) [18]
PML	белок промиелоцитарного лейкоза	Вероятно, участвует в транспорте комплекса L2-ДНК вируса в ядро [19]
S100A10	S100 кальций связывающий белок A10	Связывается с белком ВПЧ L2 и необходим для интернализации вирусных частиц [20].
SDC1, SDC4, GPC1	синдекан-1, синдекан-4, глипикан-1	Гепарансульфат-протеогликаны увеличивают вероятность проникновения вирусных частиц в клетку. Могут являться рецепторами вируса [21]
SNX17	сортирующий нексин 17	Связывается с белком ВПЧ L2 и способствует покиданию комплексом L2-ДНК вируса поздних эндосом/лизосом [22]
TRAPPC8	часть комплекса белка трафика 8	Связывание L2 с TRAPPC8 ингибирует его функции, что приводит к дестабилизации аппарата Гольджи и дает возможность ДНК вируса покинуть его [23]
TSG101	белок опухолевой восприимчивости 101	Взаимодействует с белком ВПЧ L2, необходим для его внутриклеточного транспорта и полиубиквитинизации [24]

Table 1

Proteins and microRNA involved in papillomavirus infection

Protein or a complex of proteins, microRNAs	Full title	Effect
ITGA6-ITGB4	alpha6beta4 integrin (complex)	The ITGA6-ITGB4 complex is essential at the early stage of infection for the initiation of endocytosis [11]
DEFA1	defensin, alpha 1	Block the exit of the virus from endocytotic vesicles, but do not block the binding and internalization of virions [12]
DEFA5	defensin, alpha 5	
gamma-secretase	Complex of proteins (NCSTN, PSEN1, PSEN2, APH1A, APH1B, BACE1)	Breaks down either the viral protein L2 or the corresponding cell receptor, thus promoting delivery of the viral DNA to the cell membrane [13]
HNRNPAB, HNRNPD	heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A/B и D	Prevent the binding of cellular transcriptional factors to the promoter of the late viral genes [14]
LTF	lactotransferrin	Inhibits papillomavirus infection by blocking the binding of viral particles to the cell membrane [15, 16]
MIR122	microRNA 122	Inhibits viral production by binding and destroying the mRNA of the viral gene E6 and stimulating the SOCS1-dependent IFN signaling pathway [17]
MIR125B1	microRNA 125b-1	Homology between the HPV L2 protein and microRNA 125b-1, which probably leads to inhibited synthesis of the L2 protein (the virion cannot be assembled) [18].
PML	promyelocytic leukemia	Probably participates in the transport of the L2-viral DNA complex into the nucleus [19]
S100A10	S100 calcium binding protein A10	Binds to the HPV L2 protein, required for the internalization of viral particles [20]
SDC1, SDC4, GPC1	syndecan-1, syndecan-4, glypican-1	Heparan sulfate proteoglycans increase the probability of viral particles entering the cell. May act as receptors for the virus [21]
SNX17	sorting nexin 17	Binds to the HPV L2 protein and promotes the exit of the L2-DNA viral complex from the late endosomes / lysosomes [22]
TRAPPC8	trafficking protein particle complex 8	Binding between L2 and TRAPPC8 inhibits its functions, thus impairing the stability of the Golgi apparatus and promoting the exit of the viral DNA from the Golgi apparatus [23]
TSG101	tumor susceptibility 101	Interacts with the HPV L2 protein, indispensable for its intracellular transport and polyubiquitination [24]

Таким образом, выделен список белков, участвующих в прогрессии папилломавирусной инфекции. В основном это белки и микроРНК, которые участвуют в процессе проникновения вирусных частиц в клетку (7 белков), транспорта вируса в цитоплазме клетки хозяина (5 белков), переноса ДНК вируса в ядро клетки хозяина (1 белок) и регуляции транскрипции генов ВПЧ (2 белка и 2 микроРНК). Эти белки и микроРНК являются потенциальными мишенями для препаратов, способных предотвращать и подавлять инфекцию ВПЧ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // The New England journal of medicine. Feb 6 2003;348(6):518—527.
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses // Virology. Jun 20 2004;324(1):17—27.
3. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer // Biochemical Society transactions. Dec 2007; 35(Pt 6):1456—1460.
4. Cai Q, Lv L, Shao Q, Li X, Dian A. Human papillomavirus early proteins and apoptosis // Archives of gynecology and obstetrics. Mar 2013;287(3):541—548.
5. Bellanger S, Tan CL, Nei W, He PP, Thierry F. The human papillomavirus type 18 E2 protein is a cell cycle-dependent target of the SCFSkp2 ubiquitin ligase // Journal of virology. Jan 2010;84(1):437—444.
6. Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression // Virology. Oct 2013;445(1—2):80—98.
7. Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions // Molecular cancer. 2011;10:140.
8. Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical im-

- plications // *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Nov 15 2009;15(22):6758—6762.
9. Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Ubiquitination in host immune response to human papillomavirus infection // *Archives of dermatological research*. May 2011;303(4):217—230.
 10. Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, Bogers JP. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview // *Virology journal*. 2010;7:11.
 11. Aksoy P, Abban CY, Kiyashka E, Qiang W, Meneses PI. HPV16 infection of HaCaTs is dependent on beta4 integrin, and alpha6 integrin processing // *Virology*. Jan 20 2014;449:45—52.
 12. Buck CB, Day PM, Thompson CD, et al. Human alpha-defensins block papillomavirus infection // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jan 31 2006;103(5):1516—1521.
 13. Karanam B, Peng S, Li T, Buck C, Day PM, Roden RB. Papillomavirus infection requires gamma secretase // *Journal of virology*. Oct 2010;84(20):10661—10670.
 14. Wang X, Liu H, Ge H, et al. Viral DNA Replication Orientation and hnRNPs Regulate Transcription of the Human Papillomavirus 18 Late Promoter // *mBio*. May 30 2017;8(3).
 15. Mistry N, Drobni P, Naslund J, Sunkari VG, Jenssen H, Evander M. The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin // *Antiviral research*. Sep 2007; 75(3):258—265.
 16. Drobni P, Naslund J, Evander M. Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro // *Antiviral research*. Oct 2004;64(1):63—68.
 17. He J, Ji Y, Li A, et al. MiR-122 directly inhibits human papillomavirus E6 gene and enhances interferon signaling through blocking suppressor of cytokine signaling 1 in SiHa cells // *PloS one*. 2014;9(9):e108410.
 18. Nuovo GJ, Wu X, Volinia S, et al. Strong inverse correlation between microRNA-125b and human papillomavirus DNA in productive infection // *Diagnostic molecular pathology: the American journal of surgical pathology, part B*. Sep 2010;19(3):135—143.
 19. Day PM, Baker CC, Lowy DR, Schiller JT. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Sep 28 2004;101(39):14252—14257.
 20. Woodham AW, Da Silva DM, Skeate JG, et al. The S100A10 subunit of the annexin A2 heterotetramer facilitates L2-mediated human papillomavirus infection // *PloS one*. 2012;7(8):e43519.
 21. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses // *Journal of virology*. Dec 2003;77(24): 13125—13135.
 22. Bergant Marusic M, Ozbun MA, Campos SK, Myers MP, Banks L. Human papillomavirus L2 facilitates viral escape from late endosomes via sorting nexin 17 // *Traffic*. Mar 2012;13(3):455—467.
 23. Ishii Y, Nakahara T, Kataoka M, et al. Identification of TRAPPC8 as a host factor required for human papillomavirus cell entry // *PloS one*. 2013;8(11):e80297.
 24. Broniarczyk J, Bergant M, Gozdzicka-Jozefiak A, Banks L. Human papillomavirus infection requires the TSG101 component of the ESCRT machinery // *Virology*. Jul 2014;460—461:83—90.

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-43-49

PROTEINS AND microRNAs INVOLVED IN PAPILLOMAVIRUS INFECTION

E.A. Klimov^{1,2,3}, V.V. Sobolev^{2,4,5}, A.M. Solov'ev⁶,
Yu.N. Perlamutrov⁶, I.M. Korsunskaya⁵

¹Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia

²University Diagnostic Laboratory, LLC, Moscow, Russia

³Center of Experimental Embryology and Reproductive Biotechnologies, Moscow, Russia

⁴I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russia

⁵Centre of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Moscow, Russia

⁶A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract. The review is devoted to the analysis of proteins, protein complexes and microRNAs involved in papillomavirus infection. The papilloma viruses belong to the family of DNA-containing papovaviruses (Papovaviridae) and infect the basal layers of the epithelium. Human papillomaviruses (HPV) have an oncogenic potential, which varies significantly. The ring genome HPV encodes 6 early proteins and 2 later proteins (envelope proteins), and uses the host cell proteins for its own replication. For infection

the membrane proteins that bind to the host cell membrane are especially important. In this paper we analyzed the arrays of literature data on proteins and microRNAs involved in binding, internalization, transport of HPV virions, and virus multiplication. The analysis of literature data was carried out using the program PathwayStudio9® and the database ResNet13® of Elsevier (USA), as well as online services. Total was revealed 69 infection-related proteins and protein complexes and 3 microRNAs (72 in total). As a result of the subsequent detailed analysis of the literature, 17 proteins and microRNAs involved in the following processes were selected: penetration of virus particles into the cell (7), transport of the virus in the cytoplasm of the host cell (5), transfer of the virus DNA into the core of the host cell (1) and regulation of gene transcription HPV (4). These proteins and microRNAs are potential targets for drugs that can prevent and suppress HPV infection.

Key words: human papillomavirus, HPV, proteins, microRNA

Correspondence Author:

E.A. Klimov, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russia. E-mail: klimov@mail.bio.msu.ru.

Klimov E.A. ORCID: 0000-0003-2674-5783, SPIN: 9866-4830

Sobolev V.V. ORCID: 0000-0003-4779-156X, SPIN-код: 3035-8570

Perlamutrov Yu.N. ORCID: 0000-0002-4837-8489, SPIN-код: 2330-2758

Solov'ev A.M. ORCID: 0000-0003-3113-8929, ORCID: 0000-0003-3113-8929

Korsunskaya I.M. ORCID: 0000-0002-6583-0318, SPIN-код: 3335-2019

REFERENCES

- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *The New England journal of medicine*. Feb 6 2003;348(6):518—527.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. Jun 20 2004;324(1):17—27.
- Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochemical Society transactions*. Dec 2007; 35(Pt 6):1456—1460.
- Cai Q, Lv L, Shao Q, Li X, Dian A. Human papillomavirus early proteins and apoptosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. Mar 2013;287(3):541—548.
- Bellanger S, Tan CL, Nei W, He PP, Thierry F. The human papillomavirus type 18 E2 protein is a cell cycle-dependent target of the SCFSkp2 ubiquitin ligase. *Journal of virology*. Jan 2010;84(1):437—444.
- Doorbar J. The E4 protein; structure, function and patterns of expression. *Virology*. Oct 2013;445(1—2):80—98.
- Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions. *Molecular cancer*. 2011;10:140.
- Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. Nov 15 2009;15(22):6758—6762.
- Zhou Q, Zhu K, Cheng H. Ubiquitination in host immune response to human papillomavirus infection. *Archives of dermatological research*. May 2011;303(4):217—230.
- Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, Bogers JP. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview // *Virology journal*. 2010;7:11.
- Aksoy P, Abban CY, Kiyashka E, Qiang W, Meneses PI. HPV16 infection of HaCaTs is dependent on beta4 integrin, and alpha6 integrin processing. *Virology*. Jan 20 2014; 449:45—52.
- Buck CB, Day PM, Thompson CD, et al. Human alpha-defensins block papillomavirus infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Jan 31 2006;103(5):1516—1521.
- Karanam B, Peng S, Li T, Buck C, Day PM, Roden RB. Papillomavirus infection requires gamma secretase. *Journal of virology*. Oct 2010;84(20):10661—10670.
- Wang X, Liu H, Ge H, et al. Viral DNA Replication Orientation and hnRNPs Regulate Transcription of the Human Papillomavirus 18 Late Promoter. *mBio*. May 30 2017;8(3).
- Mistry N, Drobni P, Naslund J, Sunkari VG, Jenssen H, Evander M. The anti-papillomavirus activity of human and bovine lactoferricin. *Antiviral research*. Sep 2007; 75(3):258—265.
- Drobni P, Naslund J, Evander M. Lactoferrin inhibits human papillomavirus binding and uptake in vitro. *Antiviral research*. Oct 2004;64(1):63—68.
- He J, Ji Y, Li A, et al. MiR-122 directly inhibits human papillomavirus E6 gene and enhances interferon signaling through blocking suppressor of cytokine signaling 1 in SiHa cells. *PloS one*. 2014;9(9):e108410.
- Nuovo GJ, Wu X, Volinia S, et al. Strong inverse correlation between microRNA-125b and human papillomavirus DNA in productive infection. *Diagnostic molecular pathology : the American journal of surgical pathology, part B*. Sep 2010;19(3):135—143.
- Day PM, Baker CC, Lowy DR, Schiller JT. Establishment of papillomavirus infection is enhanced by promyelocytic leukemia protein (PML) expression. *Proceedings of the*

- National Academy of Sciences of the United States of America*. Sep 28 2004;101(39):14252—14257.
20. Woodham AW, Da Silva DM, Skeate JG, et al. The S100A10 subunit of the annexin A2 heterotetramer facilitates L2-mediated human papillomavirus infection. *PloS one*. 2012;7(8):e43519.
 21. Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirnbauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptors for human papillomaviruses. *Journal of virology*. Dec 2003;77(24):13125—13135.
 22. Bergant Marusic M, Ozbun MA, Campos SK, Myers MP, Banks L. Human papillomavirus L2 facilitates viral escape from late endosomes via sorting nexin 17. *Traffic*. Mar 2012;13(3):455—467.
 23. Ishii Y, Nakahara T, Kataoka M, et al. Identification of TRAPPC8 as a host factor required for human papillomavirus cell entry. *PloS one*. 2013;8(11):e80297.
 24. Broniarczyk J, Bergant M, Gozdzicka-Jozefiak A, Banks L. Human papillomavirus infection requires the TSG101 component of the ESCRT machinery. *Virology*. Jul 2014;460—461:83—90.

Received 11.01.2018

Accepted 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-50-56

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЛИПОДИСТРОФИИ У ВИЧ/СПИД БОЛЬНЫХ

О.В. Азовцева, М.К. Белоус

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», Великий Новгород, Россия

Эпидемия ВИЧ-инфекции охватила весь мир. У данных пациентов широко распространены нарушения липидного обмена. Существуют различные клинические варианты развития липодистрофии: истощение периферического жира на лице, конечностях и ягодицах (липоатрофия); центральный тип ожирения — избыточное накопление жировой ткани в области живота, молочных желез и дорсоцервикальной области (липогипертрофия); развитие липом. Данные перераспределение жировой ткани встречаются как по отдельности, так и в сочетании между собой. В обзоре рассмотрены причины развития липодистрофий вследствие воздействия самой ВИЧ-инфекции, применяемых антиретровирусных препаратов и возрастных изменений пациентов. Отмечено, что на фоне использования антиретровирусных препаратов перераспределение жировой ткани у ВИЧ-инфицированных встречается чаще на фоне приема ингибиторов протеазы и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, липодистрофический синдром, антиретровирусная терапия

Ответственный за переписку:

Азовцева Ольга Владимировна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, 173000, г. Великий Новгород, ул. Большая Санкт-Петербургская, д. 41. E-mail: olga-azovtseva@mail.ru.
SPIN 5724-9916, ORCID 0000-0002-5548-7819

Эпидемия ВИЧ-инфекции охватила весь мир. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, «в Российской Федерации количество людей, живущих с диагнозом „ВИЧ-инфекция“, более 1 млн человек» [1]. В.Л. Мельников и соавторы утверждают: «динамика заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции свидетельствует об актуальности и значимости проблем ВИЧ-медицины, стоящих перед современным здравоохранением» [2]. Успешное лечение ВИЧ-инфекции увеличивает продолжительность и улучшает качество жизни пациентов [3]. Поэтому перед клиницистами ставятся новые задачи, касающиеся подбора антиретровирусной терапии (АРВТ), учитывая появление возрастных заболеваний, наличие лекарственных препаратов других фармакологических групп с обязательным учетом профиля лекарственного взаимодействия.

Перераспределение жировой ткани у ВИЧ-инфицированных возможно как на фоне АРВТ, так и без нее. Липодистрофия — это синдром, для которого характерно истощение периферического жира и центральный тип ожирения. По данным Р. Freitas и др., 2013: «липидистрофия — хорошо известный побочный эффект АРВТ, ее распространенность у ВИЧ-инфицированных пациентов колеблется от 11 до 83%» [4].

Перераспределение жировой ткани описано в разных формах, которые встречаются как по отдельности, так и в сочетании между собой. По данным А. Carr и др., 1998 и А. Carr и др., 2005: «липоатрофия сопровождается истончением подожно-жирового слоя клетчатки на лице, конечностях и ягодицах. Липогипертрофия сопровождается избыточным накоплением жировой ткани в области живота, молочных желез и дорсоцервикальной области, а иногда в мышечной ткани и тканях печени» [5, 6].

С возрастом риск липодистрофии повышается [7]. Замечено, что липодистрофия чаще развивается у людей с белым цветом кожи [7]. Периферическая липоатрофия чаще развивается у мужчин, а ожирение туловища — у женщин. В некоторых исследованиях значимыми факторами в отношении развития липодистрофии были число лимфоцитов CD4, уровень вирусной РНК, наличие стадии СПИДа, восстановление иммунитета и исходный индекс массы тела, однако в целом значимость этих факторов не доказана [8].

Причины перераспределения жира не совсем ясны. Вероятно, они кроются как в действии самого ВИЧ, так и в прямом и косвенном влиянии АРВТ. Частота периферической липоатрофии у ВИЧ-инфицированных мужчин, которые получали АРВТ не менее двух лет, составила 20%, а у мужчин, не инфицированных ВИЧ, — 1—2%. Вирусологические, генетические и иммунологические особенности человека также могут влиять на липидный обмен (Freitas P. и др., 2013). Риск развития липодистрофии зависит от возраста и преморбидного фона пациента, а также от уровня иммуносупрессии.

Вирус иммунодефицита человека самостоятельно влияет на липидный обмен. Проникая в кровь, вирус заражает клетки, имеющие на своей поверхности CD4-рецептор. Вирусемия способствует снижению в плазме концентраций общего холестерина, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), а на более поздних стадиях заболевания — повышению концентрации триглицеридов [9].

Снижение уровня ЛПВП происходит на ранних этапах ВИЧ в результате активации иммунной системы, которая провоцирует перекисное окисление липидов, выработку воспалительных цитокинов и изменения в системе обратного транспорта холестерина. В подкожной клетчатке у лиц с липоатрофией обнаружено повышенное содержание цитокинов и вырабатывающих их макрофагов [10]. Данный процесс вызывает дисбаланс антиоксидантной системы и повышение

уровня провоспалительных цитокинов [11]. В результате воспалительного процесса, вызванного вирусом иммунодефицита человека, идет стимуляция эндотелиальной липазы, которая индуцирует фосфолипазу А2, которая, в свою очередь, снижает концентрацию ЛПВП [12].

Еще одним сильнодействующим провоспалительным медиатором является фактор некроза опухолей- α (ФНО- α). По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции он возрастает и вызывает перекисное окисление липидов и нарушения в обмене жирных кислот [13]. ФНО- α вызывает выход свободных жирных кислот и супрессию липопротеинлипазы в культуре адипоцитов, ингибирует на уровне транскрипции глицерин-фосфатдегидрогеназу, белок, связывающий жирные кислоты, угнетает синтез жирных кислот и ацетилКоАкарбоксылазу. Все это приводит к повышению уровня триглицеридов крови и истощению.

Потеря жировой массы, ее перераспределение и висцеральное ожирение могут сопровождаться риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Возможно, это связано с тем, что подожно-жировая клетчатка выполняет роль своеобразного буфера, связывающего свободные жирные кислоты. Повышение концентрации свободных жирных кислот и триглицеридов в крови в отсутствие захвата их подожно-жировой клетчаткой может привести к накоплению их в печени и скелетных мышцах, повышению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью и развитию резистентности тканей к инсулину [15].

С другой стороны, сами антиретровирусные препараты влияют на липидный обмен.

Комбинированная высокоактивная антиретровирусная терапия (АРВТ) была внедрена в клиническую практику в середине 1990-х годов. С этого времени АРВТ изменила развитие эпидемии — ВИЧ-инфекция из безнадежных и смертельных заболеваний перешла в разряд хронических, поддающихся лечению болезней. АРВТ — это эффективный метод лечения, который позволяет остановить прогрессирование ВИЧ-инфек-

ции и проводить ее профилактику [16], существенно снизить заболеваемость СПИДом и смертность, а также улучшить качество жизни пациентов [17].

В мире число пациентов, получающих АРВТ, неуклонно растет, по данным ВОЗ, за период 2002—2011 гг. их число увеличилось более чем в 25 раз. Благодаря широкому применению АРВТ количество смертей, связанных с ВИЧ-ассоциированными заболеваниями, снизилось в 2005—2011 гг. с 2,3 миллионов до 1,7 миллионов случаев [18].

В Российской Федерации также отмечается убедительное увеличение числа пациентов, находящихся на АРВТ. За 2012—2013 гг. их число увеличилось в 1,2 раза и превысило 160 000 человек [19]. Для достижения устойчивого терапевтического эффекта пациентам необходим пожизненный, непрерывный, регламентированный прием антиретровирусных препаратов.

АРВТ-ассоциированная дислипидемия — явление сложное, и включает в себя не только иммунологическую, гормональную и генетическую предрасположенность, но и эффект от действия различных препаратов антиретровирусной терапии. Для наблюдаемой дислипидемии характерны гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия и пониженный уровень в сыворотке ЛПВП, как сопровождаемый повышенным уровнем ЛПНП, так и без него [20].

Разные схемы приема АРВТ успешно снижают вирусную нагрузку до неопределяемого уровня. Однако чем активнее применяется АРВТ, тем больше наблюдается нарушений метаболизма у получающих ее больных, в том числе нарушение липидного обмена.

Способность вызывать перераспределение жировой ткани различается у разных классов антиретровирусных препаратов и у разных препаратов одного класса. На фоне активной АРВТ перераспределение жировой ткани встречается у 30—50% больных [21].

Большинство исследователей придерживаются той точки зрения, что липодистрофический синдром обусловлен побочными действиями

двух классов АРВТ (нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП)).

Механизм развития дислипидемии и висцерального ожирения под действием ИП многообразен и включает в том числе ингибирование распада транскрипционного фактора SREBP-1, необходимого для дифференцировки адипоцитов и биосинтеза свободных жирных кислот, триглицеридов и холестерина. Избыток данного фактора в печени приводит к повышению в ней липогенеза. Кроме этого, показано, что саквинавир, индинавир, ритонавир подавляют распад аполипопротеина В, в результате происходит накопление его в клетках, высвобождение в ответ на повышение в крови содержания свободных жирных кислот с повышением концентрации ЛПОНП.

Определенную роль в развитии метаболических нарушений играют также подавление активности липазы в печени и ингибирование протеасом. В основе развития липоатрофии лежит ингибирование НИОТ митохондриальной γ -ДНК-полимеразы с последующим нарушением функции митохондрий. Доказана также способность НИОТ стимулировать апоптоз адипоцитов. Изменения липидного профиля развиваются в течение нескольких недель после назначения ИП. Наиболее выраженные нарушения выявлены у пациентов, получающих ритонавир [22]. Однако прием атазанавира практически не влияет на липидный профиль.

В работе приводим собственное клиническое наблюдение за ВИЧ-инфицированным, у которого наблюдался множественный полипоз на фоне отсутствия АРВТ.

Пациент Л., 1987 г.р., предъявлял жалобы на множественные новообразования на теле. Из анамнеза заболевания новообразования на теле начали появляться около 1 года назад и интенсивно увеличивались в размерах и количестве. Некоторые новообразования затрудняли движения в суставах.

Из эпидемиологического анамнеза: пациент в прошлом наркоман, страдал ХГВ и ХГС. Инфицирован ВИЧ около 5 лет. Состоял на диспансерном учете, АРВТ не получал.

Объективно: общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, свободное, хрипов нет, ЧДД = 14/мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, АД = 120/80, Ps = 80 уд/мин. Живот симметричен, не вздут, в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, безболезненный.

Status localis: в области плечевых суставов и предплечий верхних конечностей, а также в области верхней трети бедер — множественные новообразования (около 100), разных размеров от 1,0×1,0×1,0 до 7,0×5,0×3,0 однородные, не плотные, неподвижные, безболезненные при пальпации, не флюктуируют, без зоны гиперемии.

Лабораторно: CD4-клеток 406 кл/мкл; CD8 = 666 кл/мкл; CD3 = 1099 кл/мкл; CD4/CD8 = 0,61; ВН 12 700 копий/мл. Серологические исследования крови на АТ к СПИД-индикаторным заболеваниям — отрицательные. АЛТ и АСТ в пределах нормы.

Проведено оперативное лечение с целью иссечения липом в области предплечий, которые мешали движению больного. В ходе операции удалено 3 новообразования, спаянных между собой и с окружающими тканями размерами 1,0×1,0×0,5; 2,0×1,0×0,5; 2,0×3,0×1,0. Гистологическое исследование — липомы.

С учетом множественных новообразований через 2 недели проведено подобное оперативное иссечение другой части новообразований. Однако при ревизии мест предыдущего доступа обнаружены новые подобные образования.

Окончательный диагноз: HbsAg + В24 III на фоне отсутствия АРВТ. ВИЧ-ассоциированный полилипоматоз Роша-Лери. ХГВ минимальной степени активности. ХГС минимальной степени активности.

По мнению Г.Р. Хасанова, «синдром липодистрофии необходимо рассматривать как комплексное метаболическое нарушение, которое не может быть объяснено каким-либо одним универсальным патогенетическим механизмом. По крайней мере, можно с уверенностью констатировать два момента:

1) липоатрофия и увеличение объема жировой ткани обусловлены принципиально разными патогенетическими механизмами;

2) патогенез происходящих метаболических нарушений различен при использовании препаратов разных классов и даже при приеме разных препаратов одного класса» [23].

Таким образом, распространенность нарушенный липидного обмена у ВИЧ-инфицированных пациентов колеблется от 11 до 83%. Возможны различные варианты перераспределения жира (ожирение и утрата жировой ткани), в том числе в виде липом. Синдром липодистрофии возможен до начала АРВТ. Однако на фоне АРВТ перераспределение жировой ткани встречается чаще, особенно на фоне приема ИП и НИОТ. Изменения липидного обмена могут быть следствием самой ВИЧ-инфекции, АРВТ и возрастных изменений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Тушина О.И., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция: Информационный бюллетень № 40. М.: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, 2015. 57 с.
2. Мельников В.Л., Афтаева Л.Н., Рыбалкин С.Б., Митрофанова Н.Н. Клинико-эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции в зависимости от уровня CD4-клеток // Медицинские науки. Гигиена и организация здравоохранения. 2016. № 3 (39). С. 113—118.
3. Дворак С.И., Крыга Л.Н., Виноградова Т.Н., Сафонова П.В., Жолобов В.Е., Плавинский С.Л., Рассохин В.В. Медико-социальные особенности «старения» эпидемии ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2013. Т. 5, № 4. С. 82—89.
4. Freitas P., Carvalho D. Lipodystrophy: beyond generalization? *Panminerva Med.* 2013; 55: 253—268.
5. Carr A., Samaras K., Burton S., Law M., Freund J., Chisholm D.J. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12; F5—8.
6. Grinspoon S., Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *NEJM* 2005; 352(1):48—62.
7. Heath K.V., Hogg R.S., Chan K.J. et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001; 15(2):231—9.
8. Joly V., Flandre P., Meiffredy V. et al. Increased risk of lipodystrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *Aids* 2002; 16(18):2447—54.

9. *Sellmeyer D.E., Grunfeld C.* Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev.* 1996; 17: 518—532.
10. *Hammond E., Nolan D., McKinnon E. et al.* Assessing the contribution of ART, HIV and host factors to adipose tissue changes occurring in HIV-infected individuals: risk profile for lipoatrophy. In: Program and abstracts of the 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; November 13—16, 2005; Dublin, Ireland. Supplement 3:L4, Abstract 2.
11. *Prosperi M.C., Fabbiani M., Fanti I., Zaccarelli M., Colafigli M., Mondì A., D'Avino A., Borghetti A., Cauda R., Di Giambenedetto S.* Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 296.
12. *Baker J., Ayenew W., Quick H., Hullsiek K.H., Tracy R., Henry K., Duprez D., Neaton J.D.* High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis.* 2010; 201: 285—292.
13. *Vaidya S.A., Korner C., Sirignano M.N., Amero M., Bazner S., Rychert J., Allen T.M., Rosenberg E.S., Bosch R.J., Altfeld M.* Tumor necrosis factor α is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV type 1 infection. *J Infect Dis.* 2014; 210: 1042—1046.
14. *Simha V., Garg A.* Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2006; 17(2):162—169.
15. *Van Wijk J.P., Castro Cabezas M., de Koning E.J.P., Rabelink T.J., van der Geest R., Hoepelman I.M.* In vivo evidence of impaired peripheral fatty acid trapping in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 90(6): 3575—3582.
16. *Cohen M.S., Chen Y.Q., McCauley M., Gamble T., Hosseinipour M.C., Kumarasamy N., Hakim J., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto J.H., Godbole S.V., Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos B.R., Mayer K.H., Hoffman I.F., Eshleman S.H., Piwowar-Manning E., Wang L., Makheima J.* Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy // *New England Journal of Medicine.* 2011. № 365. P. 493—505.
17. *Steven A.S., Ellen S.H., Laura S.* Quality of Life Among Individuals with HIV Starting Antiretroviral Therapy in Diverse Resource-Limited Areas of the World // *AIDS and Behavior.* 2012. № 16 (2). P. 266—277.
18. The strategic use of antiretrovirals to help end the HIV epidemic / WHO. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75184/1/9789241503921_eng.pdf?ua=1 (дата обращения 14.10.2014).
19. *Покровский В.В.* Туберкулез и ВИЧ-инфекция — угроза двойной эпидемии: выступление на всероссийской конференции «Туберкулез и ВИЧ-инфекция — угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения» / ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом. URL: <http://itar-tass.com/obschestvo/1481670> (дата обращения 02.10.2014).
20. *Fisher S.D., Miller T.L., Lipshultz S.E.* Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;185:1—11.
21. *Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C. et al.* Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(1):50—5.
22. *Penzak S.R., Chuck S.K.* Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32:111—123.
23. *Хасанов Г.П.* Синдром липодистрофии у больных ВИЧ-инфекцией // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2014. № 3. С. 63—69.

Поступила 13.12.2017
Принята 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-50-56

CAUSES FOR THE DEVELOPMENT OF LIPODYSTROPHY AMONG HIV AND AIDS PATIENTS

O.V. Azovtseva, M.K. Belous

Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract. Today, about 35 million people worldwide are infected with HIV. These patients often develop lipid metabolism disorder called lipodystrophy syndrome. Various clinical features of lipodystrophy are peripheral fat loss in the lower limbs, face and buttocks (lipoatrophy); central adiposity, i.e. excess fat accumulation in the abdomen, breasts or dorsocervical region

(lipohypertrophy); lipoma development. These types of redistribution of the adipose tissue occur in isolation as well as combined. The article examines the following causes of the development of lipodystrophy: HIV-associated lipodystrophy, HAART-associated lipodystrophy and lipodystrophy caused by age-related changes. It is also pointed out that redistribution of the adipose tissue is more common among the HIV-patients who have had PI-based ART or nucleoside reverse transcriptase inhibitors-based ART (NRTIs).

Keywords: HIV infection, lipodystrophy syndrome, antiretroviral therapy (ART)

Correspondence Author:

Azovtseva O.A., Ph.D. Associate Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Infectious Diseases of Novgorod State University named after Yaroslav the Wise, Veliky Novgorod, Russia 173000, ul. Bolshaya Sankt-Peterburgskaya, d. 41. E-mail: olga-azovtseva@mail.ru.

SPIN5724-9916, ORCID 0000-0002-5548-7819

REFERENCES

1. Pokrovsky VV, Ladnaya NN, Tushina OI, Buravtsova EV *HIV Infection: Fact Sheet No. 40*. M.: Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control, 2015. 57 p.
2. Melnikov VL, Aftaeva LN, Rybalkin SB, Mitrofanova NN Clinical and epidemiological features of HIV infection depending on the level of CD4 cells. *Medical sciences. Hygiene and organization of public health*. 2016. No. 3 (39). C. 113—118.
3. Dvorak SI, Kryga LN, Vinogradova TN, Safonova PV, Zholobov VE, Plavinsky SL, Rassokhin VV Medico-social features of the “aging” of the HIV epidemic in St. Petersburg. *HIV infection and immunosuppression*. 2013. T. 5, No. 4. P. 82—89.
4. Freitas P., Carvalho D. Lipodystrophy: beyond generalization? *Panminerva Med*. 2013; 55: 253—268.
5. Carr A., Samaras K., Burton S., Law M., Freund J., Chisholm D.J. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: F5-8.
6. Grinspoon S., Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *NEJM* 2005; 352 (1): 48—62.
7. Heath K.V., Hogg R.S., Chan K.J. et al. Lipodystrophy-associated morphological, cholesterol and triglyceride abnormalities in a population-based HIV/AIDS treatment database. *AIDS* 2001; 15 (2): 231—9.
8. Joly V., Flandre P., Meiffredy V. et al. Increased risk of lipoatrophy under stavudine in HIV-1-infected patients: results of a substudy from a comparative trial. *Aids* 2002; 16 (18): 2447—54.
9. Sellmeyer D.E., Grunfeld C. Endocrine and metabolic disturbances in human immunodeficiency virus infection and the acquired immune deficiency syndrome. *Endocr Rev*. 1996; 17: 518—532.
10. Hammond E., Nolan D., McKinnon E. et al. Assessing the contribution of ART, HIV and host factors to adipose tissue changes in HIV-infected individuals: risk profile for lipoatrophy. In: Program and Abstracts of the 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; November 13—16, 2005; Dublin, Ireland. Supplement 3: L4, Abstract 2.
11. Prosperi MC, Fabbiani M., Fanti I., Zaccarelli M., Colafigli M., Mondì A., D'Avino A., Borghetti A., Cauda R., Di Giambenedetto S. Predictors of first-line antiretroviral therapy discontinuation due to drug-related adverse events in HIV-infected patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 296.
12. Baker J., Ayenew W., Quick H., Hullsiek K.H., Tracy R., Henry K., Duprez D., Neaton J.D. High-density lipoprotein particles and markers of inflammation and thrombotic activity in patients with untreated HIV infection. *J Infect Dis*. 2010; 201: 285—292.
13. Vaidya SA, Korner C., Sirignano MN, Amero M., Bazner S., Rychert J., Allen TM, Rosenberg ES, Bosch RJ, Altfeld M. Tumor necrosis factor α is associated with viral control and early disease progression in patients with HIV. *J Infect Dis*. 2014; 210: 1042—1046.
14. Simha V., Garg A. Lipodystrophy: lessons in lipid and energy metabolism. *Current Opinion in Lipidology* 2006; 17 (2): 162—169.
15. Van Wijk J.P., Castro Cabezas M., de Koning E.J.P., Rabelink T.J., van der Geest R., Hoepelman I.M. In vivo evidence of impaired peripheral fatty acid trapping in patients with human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2006; 90 (6): 3575—3582.
16. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M., Gamble T., Hosenipour MC, Kumarasamy N., Hakim J., Kumwenda J., Grinsztejn B., Pilotto JH, Godbole SV, Mehendale S., Chariyalertsak S., Santos BR, Mayer KH, Hoffman IF, Eshleman SH, Piwowar-Manning E., Wang L., Makhema J. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England Journal of Medicine*. 2011. No. 365. P. 493—505.

17. Steven AS, Ellen SH, Laura S. Quality of Life Among Individuals with HIV Starting Antiretroviral Therapy in Diverse Resource-Limited Areas of the World. *AIDS and Behavior*. 2012. No. 16 (2). P. 266—277.
18. The strategic use of antiretrovirals to help end the HIV epidemic / WHO. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75184/1/9789241503921_eng.pdf?Ua=1 (circulation date 14.10.2014).
19. Pokrovsky V.V. Tuberculosis and HIV infection — the threat of a double epidemic: speech at the All-Russian conference “Tuberculosis and HIV infection — the threat of a double epidemic. Actual issues of prevention, diagnosis and treatment”/ FNMTS on prevention and fight against AIDS. URL: <http://itar-tass.com/obschestvo/1481670> (circulation date 02.10.2014).
20. Fisher S.D., Miller T.L., Lipshultz S.E. Impact of HIV and highly active antiretroviral therapy on leukocyte adhesion molecules, arterial inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006; 185: 1—11.
21. Bernasconi E., Boubaker K., Junghans C. et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31 (1): 50—5.
22. Penzak S.R., Chuck S.K. Hyperlipidemia associated with HIV protease inhibitor use: pathophysiology, prevalence, risk factors and treatment. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 111—123.
23. Khasanov GR Syndrome of lipodystrophy in people with HIV infection. *Epidemiology and infectious diseases. Topical issues*. 2014. No. 3. С. 63—69.

Received 13.12.2017

Accepted 15.02.2018



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-57-66

ПОЗИТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ РАСЩЕЛИНАМИ ГУБЫ И НЁБА НА ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.Н. Митропанова

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Одним из приоритетных направлений в лечении детей с врожденными расщелинами губы и нёба (ВРГН), страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, является задача повышения эффективности этапной реабилитации при одновременном снижении послеоперационных осложнений и восстановлении функциональной активности нарушенных звеньев иммунной системы. Разработана программа иммуномодулирующей терапии препаратом Ликопид в до- и послеоперационном периоде, показавшая позитивное влияние на состояние всех исследуемых звеньев иммунной системы, а также клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции ротовой полости и носоглотки, регрессии количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, в снижении не только количества курсов антибактериальной терапии, но и длительности применения антибактериальных препаратов. Включение в программу этапной реабилитации детей с ВРГН иммуномодулирующей терапии позволило значительно оптимизировать лечебную тактику — в первую очередь, своевременно оказать хирургическую помощь детям с данной патологией, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения и в то же время повысить резистентность к респираторным инфекциям.

Ключевые слова: врожденная расщелина губы и нёба, комплексная реабилитация, бактериальная инфекция, иммунокомпromетированные дети, клеточный и гуморальный иммунитет, иммуностропная терапия, ГМДП

Ответственный за переписку:

Митропанова Марина Николаевна, к.м.н., доцент, зав. кафедрой детской стоматологии, ортодонтии и челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: mmitropanova@mail.ru
ORCID 0000-0001-8222-7679

Комплексное лечение детей с врожденными расщелинами губы и нёба (ВРГН) сложное и многоэтапное и является до конца нерешенной проблемой. На сегодняшний день основной метод лечения ВРГН хирургический, однако, несмотря на постоянное совершенствование техники операции и ухода за больными после пластики, частота осложнений еще значительна.

Процесс коррекции врожденного порока и последующих этапов реабилитации часто усложняется разнообразной сочетанной патологией, в том числе заболеваниями респираторного тракта и ЛОР-органов. Патология твердого нёба создает условия для формирования дисбиотиче-

ских изменений и служит предпосылкой для развития острой и хронической бактериальной инфекции в рото-носоглотке [1—4]. Клинический анализ состояния детей с ВРГН, находившихся под нашим наблюдением, показал, что на протяжении двух и более лет дети переносили 10 и более эпизодов осложненных и неосложненных ОРВИ в год с продолжительностью острого периода от 4 до 14 и более дней, что является клиническим индикатором иммунокомпromетированности [5, 6], что, в свою очередь, не позволяло своевременно проводить этапное хирургическое лечение, а послеоперационный период характеризовался высокой частотой осложнений. В этой

связи возникает необходимость оптимизации комплексного этапного лечения детей ВРГН. В связи с этим приобретают актуальность вопросы иммунокоррекции при инфекционно-воспалительных процессах путем использования иммунотропных препаратов направленного действия, отличающихся способностью модулировать клеточные и гуморальные факторы врожденного иммунитета [6].

Среди таковых особое место занимает [7—9] Ликопид — высокотехнологичный полусинтетический препарат нового поколения мурамилдипептидов, разработанный учеными Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, активным действующим началом которого является глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) — синтетический аналог универсального фрагмента — пептидогликана клеточной стенки всех известных бактерий, включая микроорганизмы нормальной микрофлоры слизистых оболочек макроорганизма [10], основной мишенью которого являются фагоцитирующие клетки [11, 12]. В результате специфического взаимодействия ГМДП с внутриклеточно расположенными NOD2-рецепторами происходит активация фагоцита с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [13—15]. Рецептор врожденного иммунитета NOD-2 экспрессируется практически во всех тканях животных и человека, но в наибольшей степени — в клетках врожденного иммунитета (нейтрофильных гранулоцитах, моноцитах, макрофагах, натуральных лимфоцитах-киллерах), а его внутриклеточная локализация объясняет его преимущественное влияние на клетки, способные к фагоцитозу. Понимание молекулярных механизмов работы той или иной молекулы, включая «молекулу» лекарственного препарата, обеспечивает безопасное его применение и делает его препаратом выбора для увеличения экспрессии HLA-DR-антигенов, усиления поглощения микроорганизмов и завершенности фагоцитарного акта, усиления микробицидной функции и цитотоксичности по отношению к вирус-инфицированным и опухолевым клеткам, а также для увели-

чения продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-12, КСФ) [13—15].

Цель исследования: оптимизация этапного лечения детей с врожденными расщелинами губы и нёба, страдающих высокой степенью частоты повторными острыми вирусными и бактериальными инфекциями респираторного тракта и ЛОР-органов, базируясь на выявленных нарушениях функционирования иммунной системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим клиническим наблюдением находилась группа 1 детей в возрасте от 4 до 6 лет (20 мальчиков и девочек) с врожденной расщелиной губы и нёба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом — группа сравнения клинической эффективности комплексного лечения.

Группу 2 составили 30 детей с врожденной расщелиной губы и нёба (с непроведенным своевременно хирургическим лечением — после хейлопластики, велоластики на этапах уранопластики), имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом, находившихся на разных этапах хирургического лечения в отделении челюстно-лицевой хирургии детской Краевой клинической больницы г. Краснодара (ЧЛХ ДККБ). Всем детям этой группы проведено исследование состояния иммунной системы до и после применения иммунотропной терапии Ликопидом, в т.ч. и после проведения хирургического лечения.

Группу контроля составили 20 условно-здоровых детей обоего пола, соответствующего возраста.

Проведено тестирование состояния Т-клеточного (CD3⁺CD19⁻, CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺), В лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺), естественных киллерных клеток (ЕКК) — (CD3⁻CD16⁺CD56⁺), определялся уровень сывороточных IgA, IgG, IgM звеньев по сравнению с группой контроля. Исследование фагоцитарной функции НГ проводили в соответствии с методическими рекомендациями [10], тестировали содержание активно-фагоцитирующих нейтрофилов — относительное (%ФАН) и абсолютное количество

(ФАН абс.); для характеристики объема захваченного бактериального материала (*Staphylococcus aureus*, штамм 209) определяли фагоцитарное число (ФЧ), фагоцитарный индекс (ФИ); для оценки киллинговой активности и уровня переваривания определялся процент переваривания (%П), индекс переваривания (ИП). Активность микробицидных систем НГ, с оценкой их способности к реализации цитотоксического и цитолитического потенциала, тестировалась с использованием функциональных нагрузочных тестов в системе *in vitro*. В зависимости от уровня активности NADPH-оксидазы в спонтанном и стимулированном NBT-тесте (индукция *Staphylococcus aureus*, штамм 209) определялся средний цитохимический индекс (СЦИ), рассчитывался коэффициент мобилизации (КМ): %ФПКст (NBTст.) / %ФПКсп (NBTсп.).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, StatPlus 2009 с применением непараметрических тестов Вилкоксона и Манна—Уитни. Результаты представляли в виде медианы (верхний и нижний квартиль) (Me[Q1; Q3]). Достоверность различия определяли при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Группа детей 1 (20 мальчиков и девочек) в возрасте от 4 до 6 лет с врожденной расщелиной губы и нёба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т.ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения. Проведение различных этапов хирургического лечения часто осложнялось нагноением и/или расхождением швов, длительными курсами антибактериальной терапии, длительным периодом пребывания в стационаре, затяжным периодом реабилитации.

Группа детей 2 (30 девочек и мальчиков в возрасте от 4 до 6 лет) с врожденной расщелиной губы и нёба, имеющих клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом: повторные ОРВИ от 10 и более раз в год, осложняющиеся частыми обострениями (до 10 и более в год) хронической бактериальной инфекции в виде хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита. Дети получали в год от 6 до 8 и более курсов антибактериальной терапии, в т.ч. парентерально применялись цефалоспорины последнего поколения.

Таким образом, в обеих исследуемых группах детей имели место клинические критерии иммунодефицита с инфекционным синдромом (табл. 1).

Оценка состояния иммунной системы у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и нёба, находившихся на этапном лечении, показала наличие дефектов как клеточного, так гуморального иммунитета. Со стороны гуморального иммунного ответа выявлено увеличение сывороточного IgA и неизмененные по отношению к контролю уровни IgM и IgG на фоне отсутствия количественных изменений CD3⁺CD19⁺ лимфоцитов. Характер субпопуляционного состава лимфоцитов отличался от контрольной группы снижением абсолютного содержания CD3⁺CD4⁺-лимфоцитов ($p < 0,05$), количество цитотоксических CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов было достоверно повышено в относительном ($p < 0,05$) и абсолютном содержании ($p < 0,05$). Данные изменения приводят к нарушению соотношения лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью, что приводит к снижению ИРИ в 1,4 раза ($p < 0,05$). При анализе количественных и функциональных показателей фагоцитарной активности НГ на фоне снижения количества активно фагоцитирующих НГ и процессов поглощения киллинговая и переваривающая способности НГ были в пределах контрольных значений. В то же время выявлена активация спонтанных НАДФ-оксидаз с сохранением ответа на дополнительную антигенную нагрузку.

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости клинических признаков иммунодефицита с инфекционным синдромом в группах 1 и 2 детей с врожденными расщелинами верхней губы и нёба и эффективность проведенной иммунотерапии в группе 2 /

Frequency of appearance of clinical signs of immunodeficiency with infectious syndrome in group 1 and group 2 of children with congenital cleft lip and palate and the effectiveness of the performed immunotherapy in group 2

Клинические признаки иммунодефицита с инфекционным синдромом / Clinical signs of immunodeficiency against the background of the infectious syndrome	Частота встречаемости (%) в группе 1, не получавшей иммунотерапию ликолипидом / Frequency of appearance (%) in group 1, patients in which have not been undergone the lycopide immunotherapy	Частота встречаемости (%) в группе 2 до проведения иммунотерапии ликолипидом / Frequency of appearance (%) in group 2, before the lycopide immunotherapy
Повторные ОРВИ от 10 и более раз в год / Acute respiratory viral reinfections of 10 and more times per year	86,6 ± 3,3	90 ± 3,4
ОРВИ с осложненным течением (до 10 и более в год) / Acute respiratory viral infections of the complicated course (less than 10 times per year)	83,2 ± 3,2	87,1 ± 3,6
Обострения хронической бактериальной инфекции (хронического ринита, хронического тонзиллита, хронического гайморита, хронического фаринготрахеита) / Complications of the chronic bacterial infection (chronic rhinitis, chronic tonsillitis, chronic antritis, chronic pharyngotracheitis)	80,4 ± 2,3	83,3 ± 2,7
Количество курсов антибактериальной терапии, в т.ч. парентерально (применялись цефалоспорины последнего поколения) / Courses of antibacterial therapy including the parenteral application (usage of cephalosporines of the next generation)	10,2 ± 0,12	11,2 ± 0,14

Таблица 2 / Table 2

Программа комплексного лечения на этапах хирургической реабилитации иммунокомпromетированных детей с врожденной расщелиной верхней губы и нёба /

The program of the complex treatment on stages of the surgical rehabilitation of immunocompromised children suffering from the congenital cleft lip and palate

Группа детей / Group	Антибактериальная терапия / Antibacterial therapy	Схема иммунотерапии / Scheme of immunotherapy
Группа 2 — дети в возрасте от 4 до 6 лет сВГРН хирургическое лечение проведено не своевременно (после хейлопластики, велоластики на этапах уранопластики) / Group 2 — 4—6 years old children with the congenital cleft lip and palate; the surgical treatment has been not performed at the proper time (after the cheiloplasty and the palatal plastics on stages of the uranoplastics)	Группа цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений / Group of cephalosporines (lyphaxon, cephaxon, azaran, cephtriaxon and others). Dosage of the remedy and the intake duration have been determined by the child age, weight, accompanying somatic pathology and the character of postoperative complications	Глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид) 1 мг/сутки сублингвально: — до хирургического лечения в течение 10 дней; — после хирургического лечения повторный 10 дневный курс через 20 дней после оперативного вмешательства / Glucosaminylmuramildipeptide (Lycopid) 1 mg/day sublingually: — before the surgical treatment for 10 days; — after the surgical treatment the secondary course for 10 days in 20 days after the surgical intervention

Данная дискордантность иммунного ответа на патогены обуславливает необходимость включения иммуотропной терапии в комплекс этапных реабилитационных мероприятий с целью увеличения эффективности реабилитации пациентов с расщелинами губы и нёба, заключающейся в профилактике ранних и отдаленных послеоперационных осложнений, повторных респираторных инфекций, обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, возможности реставрации нарушений в иммунной системе, что необходимо для своевременного осуществления следующего этапа лечения [16—19].

Нами разработана программа иммунотерапии детей с ВРГН с включением ликопида (ГМДП) с учетом выявленных особенностей клинического статуса пациентов и нарушений в иммунной системе.

У детей группы 2 для коррекции наиболее дефектной системы НГ был использован иммуномодулирующий препарат ГМДП 1 мг/сутки сублингвально до хирургического лечения в течение 10 дней и после хирургического лечения повторный 10 дневный курс через 20 дней после оперативного вмешательства (см. табл. 2).

Антибактериальная терапия назначалась эмпирически с учетом современных сведений о резистентности возбудителей к некоторым антибактериальным препаратам. В последующем проводилась коррекция антибактериальной терапии по результатам бактериологического исследования (посева микрофлоры полости рта, полости носа и носоглотки) и определения чувствительности к антибиотикам. Препаратами выбора были антибактериальные средства из группы цефалоспоринов (лифаксон, цефаксон, цефалоспорин, азаран, цефтриаксон и др.). Доза препарата и длительность применения определялась возрастом ребенка, его весом, сопутствующей соматической патологией и характером послеоперационных осложнений.

Анализ количественных и функциональных характеристик НГ у детей 2 группы показал, что в результате проведения комплексного этапного лечения с включением иммунотерапии ГМДП

произошло увеличение ранее сниженного абсолютного количества активно работающих НГ (ФАН абс) с $1,02 \times 10^9$ [0,91; 1,57] до показателей контрольной группы ($1,75 \times 10^9$ [1,23; 1,89] после лечения против $1,867 \times 10^9$ [1,45; 1,9] в контроле) с улучшением процессов захвата бактериального антигена, имеющих тенденцию к снижению до лечения ФЧ и ФИ ($p_{1,2} > 0,05$). При этом киллинговая и переваривающая способности НГ были в пределах контрольных значений. В то же время микробицидная функция НГ характеризовалась снижением активности спонтанных NADPH-оксидаз, которая оставалась выше контроля после лечения (%ФПКсп. с 8 [4; 12] до 4 [4; 7,8] против 2 [1; 2,5] в контроле, СЦИсп с 0,31 [0,16; 0,41] до 0,21 [0,15; 0,21] против 0,08 [0,06; 0,09] в контроле), при этом отмечено восстановление резервных возможностей НГ в ответ на дополнительную антигенную нагрузку (КМ — 1,13 [1; 1,25] до лечения 1,57 [1,07; 3,3] после лечения против 1,67 [0,95; 2] в контроле) (см. рис. 1).

После проведения иммуотропной терапии ГМДП у детей группы 2 отмечены изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов в виде увеличения абсолютного содержания $CD3^+CD4^+$ -лимфоцитов в пределах показателей соответствующей контрольной группы ($p > 0,05$) и снижением цитотоксических $CD3^+CD8^+$ -лимфоцитов до показателей здоровых детей как в относительном ($p > 0,05$), так и абсолютном содержании ($p > 0,05$), что привело к восстановлению соотношения лимфоцитов с хелперной и цитотоксической активностью, о чем свидетельствует ИРИ ($p > 0,05$). В данной группе детей, имеющих незначительное снижение до лечения относительного содержания $CD3^-CD16^+CD56^+$ лимфоцитов (ЕКК), исследуемые показатели достигли контрольных величин по окончании комплексного лечения ($p > 0,05$). Повышенный уровень сывороточного IgA снизился до уровня здоровых детей, а уровни сывороточных IgM и IgG остались неизменными по отношению к контролю на фоне отсутствия количественных изменений $CD3^-CD19^+$ лимфоцитов ($p > 0,05$) (см. табл. 3).

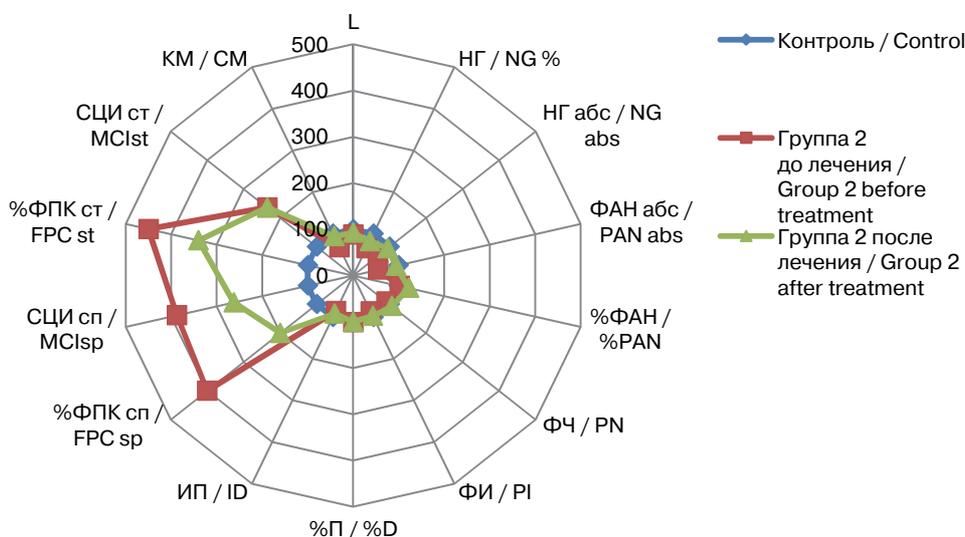


Рис. 1. Показатели фагоцитарной и микробицидной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей группы 2 с врожденной расщелиной губы и неба на фоне комплексного лечения (процент от контроля) /

Fig. 1. Indices of phagocytal and microbicidal activity of the neutrophilic granulocytes in group 2 children with congenital cleft lip and palate against the background of the complex treatment (% from control)

Таблица 3 / Table 3

Состояние иммунной системы у детей группы 2 с врожденными расщелинами губы и нёба до и после проведения иммунотерапии ликопидом /

The state of the immune system in group 2 children with congenital cleft lip and palate before and after Lycopid treatment

Показатели, характеризующие состояние иммунной системы / Indices of the immune system state	Контрольная группа Me [Q1; Q3] / Control group Me [Q1; Q3]		Группа 2 до лечения Me [Q1; Q3] / Group 2 before treatment Me [Q1; Q3]		Группа 2 после лечения Me [Q1; Q3] / Group 2 after treatment Me [Q1; Q3]	
	%	абс / abs	%	абс / abs	%	абс / abs
L		6,5 [5,3; 7,05]		5,65 [5,31; 7,45]		6 [5,7; 7]
Лимфоциты / Lymphocytes	39 [38,5; 40,55]	2,53 [2,38; 2,83]	45 [41,5; 52,25]	2,69 [1,96; 3,59]	42 [38,5; 44,5]	2,52 [2,19; 3,12]
CD3 ⁺ CD19 ⁻	68,7 [68,55; 74,85]	2,03 [1,63; 2,58]	68,35 [64,08; 72,1]	1,76 [1,37; 2,59]	68,5 [66,8; 72,85]	1,73 [1,47; 2,27]
CD3 ⁺ CD4 ⁺	39,7 [34,6; 47,65]	1,43 [0,77; 1,63]	35,3 [34,58; 36,4]	0,93 [0,69; 1,5]	39,1 [35,1; 46,4]	0,99 [0,77; 1,45]
CD3 ⁺ CD8 ⁺	26,5 [25,55; 29,5]	0,67 [0,57; 0,86]	29,75 [28,2; 34,88]	0,86 [0,7; 1,06]	26,9 [25,1; 31,4]	0,68 [0,53; 0,90]
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	1,5 [1,16; 2,02]		1,19 [0,96; 1,33]		1,45 [1,22; 1,74]	
CD3 ⁻ CD19 ⁺	17,4 [11,25; 22,25]	0,39 [0,34; 0,49]	18,6 [14,55; 22,55]	0,46 [0,38; 0,55]	17,2 [12,1; 22,8]	0,43 [0,27; 0,71]
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	14,9 [8,8; 16,35]	0,33 [0,22; 0,41]	11,1 [8,5; 16,03]	0,31 [0,24; 0,42]	13,9 [14,2; 14,35]	0,35 [0,31; 0,45]
IgA	1,31 [1,04; 1,57]		1,94 [1,74; 2,14]		1,5 [1,2; 1,66]	
IgM	1,04 [1,01; 1,12]		1,01 [0,82; 1,57]		1,14 [0,99; 1,24]	
IgG	13,06 [11,92; 13,55]		12,12 [11,5; 14,61]		12,9 [11,6; 13,3]	
НГ / NG	64,5 [54; 70,5]	3,38 [3,11; 4,03]	42 [40; 51]	2,28 [2,1; 3,34]	53 [48; 55]	3,18 [2,74; 3,85]
ФАН / PAN	45 [44; 48,5]	1,86 [1,45; 1,9]	46 [42; 49]	1,02 [0,91; 1,57]	55 [45; 49]	1,75 [1,23; 1,89]

Клиническая эффективность проведения иммунотерапии Ликопидом у детей группы 2 с врожденными расщелинами верхней губы и неба /

Clinical effectiveness of Lycopid immunotherapy in group 2 children with congenital cleft lip and palate

Позитивные клинические эффекты иммунотерапии Ликопидом / Positive clinical effects of Lycopid immunotherapy	Частота встречаемости в группе 2 / Frequency of appearance, group 2
Снижение частоты ОРВИ / Decrease in frequency of ARVI	в 70,4±2,7% случаев / in 70,4±2,7% cases
Уменьшение количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции / Decrease number of acute conditions of chronic bacterial infections	в 66,5±3,23% случаев / in 66,5±3,23% cases
Уменьшение количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов) / Decrease amount of postoperative complications (suppuration and opening of sutures)	в 100% случаев / in 100% cases
Более быстрое заживление послеоперационной раны / Faster healing of the postoperative wound	в 100% случаев / in 100% cases
Сокращение времени пребывания в стационаре (с 10—12 до 6—7 дней) / Shortening of the hospital stay (from 10—12 to 6—7 days)	на 27,4±0,8% по сравнению с группой 1 (p < 0,05) / compare with group 1
Снижение длительности применения антибактериальных препаратов (в днях) / Decrease duration of intake for antibacterial remedies (days)	у 94± 4,8% по сравнению с группой 1 (p < 0,05) / compare with group 1
Улучшение эффектов реабилитации / Improvement of the rehabilitation effects	в 100% случаев / in 100% cases

Данные изменения свидетельствуют о восстановлении функционирования системы НГ, адекватном ответе клеточного и гуморального иммунитета на вирусную и бактериальную нагрузку. Наряду с этим улучшился клинический статус пациентов с ВГРН, характеризующийся более гладким послеоперационным периодом. Включение в комплексное лечение иммуномодулирующей терапии ГМДП продемонстрировало выраженный клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ в 70,4 ± 2,7% случаев, а также частоты обострений хронических очагов инфекции верхних дыхательных путей в 66,5 ± 3,23% случаев, уменьшении количества послеоперационных осложнений (нагноение швов, расхождение швов) у всех пациентов этой группы — 100% случаев, более быстрое заживление послеоперационной раны у всех пациентов, сокращении времени пребывания в стационаре на 27,4 ± 0,8% по сравнению с группой 1 (p < 0,05), не получавшей иммунотерапию ГМДП, снижении длительности применения антибакте-

риальных препаратов у 94 ± 4,8% детей по сравнению с группой 1 (p < 0,05), эффективность реабилитации улучшилась в 100% случаев (см. табл. 4).

Кроме того, сокращение в 2,5—3 раза частоты осложненных и неосложненных ОРВИ и их длительности позволило своевременно проводить этапную хирургическую реабилитацию, сократить в 1,3 раза количество койко-дней и длительность антибактериальной терапии во время оперативного лечения, а также профилактировать развитие как ранних, так и отдаленных послеоперационных осложнений.

Выводы:

1. Дети, страдающие ВГРН, имеют клинические признаки иммунокомпрометированности, что ассоциировано с дисбалансом функционирования иммунной системы: снижением количества естественных киллерных клеток, дефектом фагоцитарной функции на фоне гиперактивации кислородзависимых микробицидных систем НГ.

2. Проведение иммуномодулирующей терапии препаратом Ликопид в до- и послеоперационном периоде продемонстрировало позитивный, в т.ч. и протективный, клинический эффект, выражающийся в снижении частоты ОРВИ, уменьшении количества обострений хронических очагов бактериальной инфекции ротовой полости и носоглотки, регрессии количества послеоперационных осложнений, сокращении времени пребывания в стационаре, в снижении не только количества курсов антибактериальной терапии, но и длительности применения антибактериальных препаратов.

3. Разработанная тактика иммуномодулирующей терапии позитивно повлияла на состояние всех исследуемых звеньев иммунной системы, при этом преобладали восстановление количества естественных киллеров, нормализация фагоцитарной активности НГ и значительное нивелирование гиперактивности кислородзависимых микробицидных систем НГ.

4. Включение в программу этапной реабилитации детей с ВРГН иммуномодулирующей терапии позволило значительно оптимизировать лечебную тактику — в первую очередь, своевременно оказать хирургическую помощь детям с данной патологией, избежать негативных клинических последствий на этапе восстановления после проведенного хирургического лечения и в то же время повысить резистентность к респираторным инфекциям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B et al. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1 // *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 167. P. 141—149.
2. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. Fundamentals of osteoporosis. 3rd ed. Vol. 1. San Diego: Elsevier. 2008. P. 1941.
3. Marie-P.J. Osteoblasts and bone formation / *Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone.* Stamford, CT (USA): JAI Press. 1999. № 5B. P. 401—427.
4. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. Dynamics of bone and cartilage metabolism. 2nd ed. San Diego: Elsevier. 2006. P. 919.
5. Митропанова М.Н. Особенности функционирования иммунной системы у детей с врожденными расщелинами губы и нёба на этапах хирургического лечения // *Стоматология детского возраста и профилактика.* 2017. Том XVI. № 2(61). С. 79—83.
6. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Malinovskaj V.V. The positive transformation of the phenotype, the functional activity of neutrophilic granulocytes in children with recurrent respiratory infections as treatment results of interferon and immunomodulation therapy // *Allergy, asthma & immunophysiology: recent advances in understanding and management — Medimond International Proceedings.* 2015. P. 69—72.
7. Нестерова И.В., Малиновская В.В., Тараканов В.А., Ковалева С.В. Интерфероно- и иммунотерапия в практике лечения часто и длительно болеющих детей и взрослых. М.: Capricorn Publishing Inc. 2004.
8. Караулов А.В., Кокушков Д.В. Иммуномодуляторы: классификация, принципы и практика применения при инфекции дыхательных путей у детей // *Детские инфекции.* 2007. № 6 (4). С. 68—74.
9. Нестерова И.В., Клещенко Е.И., Ковалева С.В. и др. Проблемы лечения вирусно-бактериальных инфекций у часто и длительно болеющих иммунокомпрометированных детей // *Российский аллергологический журнал.* 2011. № 2. С. 86—93.
10. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ковалева С.В., Ломтатидзе Л.В., Колесникова Н.В., Евлевский А.А. Методы комплексной оценки функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов в норме и патологии: методические рекомендации. Краснодар, 2017. 50 с.
11. Пинегин Б.В., Андропова Т.М., Карсонова М.А. Препараты мурамилдипептидного ряда — иммуностропные лекарственные средства нового поколения. В кн.: Юбилейный сборник научных статей «Ликопид» в комплексной программе иммунодефицитных состояний». М., 2005. С. 19—36.
12. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // *Международный журнал иммунореабилитации.* 1998. № 10. С. 19—29.
13. Хаитов Р.М. Главная мишень иммуномодулирующего действия ГМДП (Ликопида) // *Иммунология.* 1994. № 2. С. 47—50.
14. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosavinyl-N-acetylmuramyl peptides // *Vaccine.* 2007. № 25. P. 4515—4520.

15. Clarke T.B. Early Innate immunity to bacterial infection in the lung is regulated systemically by the commensal microbiota via Nod-like receptor ligands // *Infect Immun*. 2014. № 82(11). P. 4596—4606.
16. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Парфенов В.В., Кольцов В.Д. Оптимизация тактики интерфероно- и иммунотерапии в реабилитации иммунокомпрометированных детей с повторными респираторными и герпетическими вирусными инфекциями // *Педиатрия*. 2014. Т. 93. № 3. С. 66—72.
17. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Абрамова Н.А. Иммунотерапия: лечение и профилактика вирусных инфекций у часто и длительно болеющих взрослых и детей // *Аллергология и иммунология*. 2012. Т. 1 (1). С. 20—27.
18. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В. и др. Эффективность программы интерфероно- и иммунотерапии у детей с ассоциированными повторными острыми вирусными респираторными, рецидивирующими герпесвирусными инфекциями и хроническими заболеваниями ЛОР-органов // *Российский аллергологический журнал*. 2013. № 2 (2). С. 213—216.
19. Nesterova I.V, Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V, Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N, Chudilova G.A., Lomtadidze L.V., Kokova L.N. Optimization of interferon- and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections // *Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. — Medimond International Proceedings*. 2013. P. 101—104.

Поступила 05.01.2018

Принята 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-57-66

POSITIVE EFFECTS OF THE IMMUNOMODULATORY THERAPY IN REHABILITATION OF CHILDREN WITH CONGENITAL CLEFT LIP AND CLEFT PALATE ON STAGES OF THE SURGICAL TREATMENT

M.N. Mitropanova

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

Abstract. One of the priority areas in the treatment of children with congenital cleft lip and palate (CLP), suffering a high frequency of repeated acute viral and bacterial infections of the respiratory tract and ENT organs is the task of increasing the effectiveness of stage rehabilitation while reducing postoperative complications and restoring the functional activity of impaired segments of immune system. In the study was developed program of immunomodulatory Likopid therapy in the pre- and postoperative period, which showed a positive effect on the state of all the immune system elements, as well as the clinical effects, which is expressed in decreasing the frequency of acute respiratory viral infection, reducing the number of exacerbations of chronic foci of bacterial infection of the oral cavity and nasopharynx, regression of the number of postoperative complications, reducing hospital stay, reducing not only the number of courses of antibiotic therapy, but also the duration of antibiotic usage. Inclusion in the program of stage-by-stage rehabilitation of children with congenital CLP immunomodulatory therapy allowed to significantly optimize therapeutic tactic, first of all to provide timely surgical care to children with this pathology and to avoid negative clinical consequences during the recovery phase after surgical treatment, and at the same time increase resistance to respiratory infections.

Key words: congenital cheilognathopalatoschisis, complex rehabilitation, bacterial infection, immunocompromised children, cellular and humoral immunity, immunotropic therapy, glucosaminylmuramyldipeptide (GMDP)

Correspondence Author:

Marina Mitropanova, PhD, MD, Associate Professor, Head. Department of Pediatric Dentistry, Orthodontics and Oral and Maxillofacial Surgery, FGBOU VO “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, 350063, Krasnodar, 4, Sedin str. E-mail: mmitropanova@mail.ru

ORCID: 0000-0001-8222-7679

REFERENCES

1. Koenders M., Lubberts E., Oppers-Walgreen B e.a. Blocking of IL17 during reactivation of experimental arthritis prevents joint inflammation and bone erosion by decreasing RANKL and IL-1. *Am. J. Pathol.* 2005. Vol. 167. P. 141—149.
2. Marcus R., Feldman D., Nelson D. et al. *Fundamentals of osteoporosis*. 3rd ed., Vol. 1. San Diego: Elsevier. 2008. P. 1941.
3. Marie-P.J. Osteoblasts and bone formation. *Advances in organ biology: molecular and cellular biology of bone*. Stamford, CT (USA): JAI Press, 1999. № 5B. P. 401—427.
4. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. *Dynamics of bone and cartilage metabolism*. 2nd ed. San Diego: Elsevier. 2006. P. 919.
5. Mitropanova M.N. Functioning peculiarities of the immune system in children suffering from the congenital cheilognathopalatoschisis on stages of the surgical treatment. *Pediatric Dentistry and Prevention*. 2017. Vol. XVI, 2(61). pp 79—83.
6. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Malinovskaj V.V. The positive transformation of the phenotype, the functional activity of neutrophilic granulocytes in children with recurrent respiratory infections as treatment' results of interferon and immunomodulation therapy. Allergy, asthma & immunophysiology: recent advances in understanding and management (Singapore — April 26—29, 2015). *MEDI-MOND International Proceedings*, 2015. P. 69—72.
7. Nesterova I.V., Malinovskaya V.V., Tarakanova V.A., Kovaleva S.V. *Interferon- and immunotherapy in practical treatment of children and adults suffering from frequent and prolonged diseases*. M.: Capricorn Publishing Inc. 2004. 160 c.
8. Karaulov A.V., Kokushkov D.V. Immunomodulators: classification, principles and practical usage by the infections of the respiratory tract in children. *Infantile infections*. 2007. № 6 (4). P. 68—74.
9. Nesterova I.V., Kleshchenko E.I., Kovaleva S.V. et al. Concerns of treatment of the virobacterial infections in immunocompromised children suffering from frequent and prolonged diseases. *Russian allergological journal*. 2011. № 2. P. 86—93.
10. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Kovaleva S.V., Lomtadze L.V., Kolesnikova N.V., Evglevskiy A.A. *Methods of the complex evaluation of the functional activity of neutrophilic granulocytes in their normal and pathological state: methodological recommendations*. Krasnodar, 2017. 50 p.
11. Pinegin B.V., Andronova T.M., Karsonova M.A. Remedies of muramildipeptide chain — immunotropic medications of the next generation. In: *Anniversary collection of scientific articles «Lycopide in the complex program of immunodeficiency disorders»*. Moscow: 2005. P. 19—36.
12. Nesmeyanov V.A. Glucosmuramildipeptide: on the way to understanding the molecular mechanism of biological activity. *International journal of immunorehabilitation*. 1998. № 10. P. 19—29.
13. Haitov R.M. The main aim of immunomodulatory action of the GMDP (Lycopide). *Immunology*. 1994. № 2. P.47—50.
14. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivates of N-acetylglucosavinyl-N-acetilmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007. № 25. P. 4515—4520.
15. Clarke T.B. Early Innate Immunity to Bacterial Infection in the Lung Is Regulated Systemically by the Commensal Microbiota via Nod-Like Receptor Ligands. *Infect Immun*. 2014. № 82(11). P. 4596—4606.
16. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kleshchenko E.I., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Shinkareva O.N., Parfenov V.V., Koltzov V.D. The strategy optimization of the interferon- and immunotherapy in rehabilitation of immunocompromised children suffering from the respiratory and herpetic viral reinfections. *Pediatrics*. 2014. V. 93. № 3. P. 66—72.
17. Savenkova M.S., Afanasyeva A.A., Abramova N.A. Immunotherapy: treatment and prevention of viral infections in children and adults suffering from frequent and prolonged diseases. *Allergology and immunology*. 2012. № 1 (1). P. 20—27.
18. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V and others. Effectiveness of program in interferon and immunotherapy in children suffering from the associated acute viral respiratory reinfections, herpetic viral reinfections and chronic diseases of the ENT-organs. *Russian allergological journal*. 2013. № 2 (2). P. 213—216.
19. Nesterova I.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Kleshchenko E.I., Shinkareva O.N., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kokova L.N. Optimization of interferon- and immunotherapy in immunocompromised children with associated viral infections. *Allergy, asthma & immunophysiology: from basic science to clinical management. Medimond International Proceedings*. 2013. P. 101—104.

Received 05.01.2018

Accepted 15.02.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-67-74

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОФЛОРЫ ПРИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАНЕНИЯХ В БЛИЖАЙШЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В.В. Масляков, В.Г. Барсуков, К.Г. Куркин, А.В. Усков

Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования
«Медицинский университет „Реавиз“» в городе Саратов

Актуальность темы. Ранения шеи относятся к числу не самых распространенных. По данным литературы, такие ранения бывают в 5—10% в мирное время и в 0,5—3% в военное, при этом летальность достигает 32,5%.

Цель исследования. Изучить изменения микрофлоры при огнестрельных ранениях в ближайшем послеоперационном периоде при огнестрельных ранениях и их влияние на развитие осложнений.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели проведен анализ изменений микрофлоры раневого содержимого у 348 пациентов. Из всех поступивших раненые распределились следующим образом: огнестрельные ранения груди были отмечены у 127 (36,4%) раненых, огнестрельные ранения шеи — у 86 (24,7%), сочетанные ранения груди и шеи — у 135 (38,7%) раненых. Все пациенты были мужского пола, средний возраст составил 36 ± 7 лет. В большинстве наблюдений — 235 (67,5%) имелись пулевые ранения, сколочные ранения были зарегистрированы в 113 (32,4%) наблюдениях. Одиночные ранения были отмечены в 279 (80,1%), множественные — в 69 (19,8%) наблюдениях.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что состояние микрофлоры при ранениях груди зависят от времени доставки раненого в лечебное учреждение. В случае поступления до 1 часа преобладали монокультуры, по сравнению с данными, полученными у раненых, доставленных позже 1 часа, где преобладали ассоциации микроорганизмов. Выявлены некоторые особенности в составе микрофлоры, однако существенных изменений в составе микрофлоры в зависимости от времени доставки получено не было. Необходимо отметить, что в большинстве наблюдений проведенную антибактериальную терапию можно отнести к нерациональной, так как антибиотики назначали без учета чувствительности. В динамике установлено, что изменения микрофлоры отмечаются начиная с пятых послеоперационных суток.

Ключевые слова: микрофлора, огнестрельные ранения, ближайший послеоперационный период

Ответственный за переписку:

Масляков Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет „Реавиз“» в городе Саратов. E-mail: maslyakov@inbox.ru.

Масляков В.В. SPIN: 4232-3811, ORCID: 0000-0001-6652-9140

Барсуков В.Г. ORCID: 0000-0002-8524-3241

Куркин К.Г. ORCID: 0000-0003-3274-6491

Усков А.В. ORCID: 0000-0001-6180-8538

Введение. Ранения шеи относятся к числу не самых распространенных, по данным литературы такие ранения бывают в 5—10% в мирное время и в 0,5—3% в военное [1], при этом летальность достигает 32,5% [2]. Такие ранения являются одними из самых тяжелых видов ранений во время боевых действий, они являются сложными в диагностике и лечении, сопровождаются высокой летальностью и значительными послеоперационными осложнениями [3]. Огнестрельные ранения в ближайшем

послеоперационном периоде приводят к развитию осложнений в 45% наблюдений, причем большинство из них можно отнести к гнойно-септическим [4—8].

Цель исследования. Изучить изменения микрофлоры при огнестрельных ранениях в ближайшем послеоперационном периоде при огнестрельных ранениях и их влияние на развитие осложнений.

Материалы и методы. Для решения поставленной цели проведен анализ изменений микро-

флоры раневого содержимого у 348 пациентов находящихся на лечении в хирургическом отделении Чеченской городской клинической больницы по поводу огнестрельных ранений различных локализаций. Из всех поступивших раненые распределились следующим образом: огнестрельные ранения груди были отмечены у 127 (36,4%) раненых, огнестрельные ранения шеи — у 86 (24,7%), сочетанные ранения груди и шеи — у 135 (38,7%) раненых. Все пациенты были мужского пола, средний возраст составил 36 ± 7 лет. В большинстве наблюдений — 235 (67,5%) имелись пулевые ранения, сколочные ранения были зарегистрированы в 113 (32,4%) наблюдениях. Одиночные ранения были отмечены в 279 (80,1%), множественные — в 69 (19,8%) наблюдениях.

Критериями включения являлись все раненые в грудь, шею, а также имеющие сочетанные ранения груди и шеи. Критерия исключения: сочетанные ранения груди, головы, живота; сочетанные ранения шеи, головы, живота; шоковое состояние раненых, раненые в терминальном состоянии.

В зависимости от времени доставки все раненые были разделены на две группы: в группу А вошли раненые, поступивших в сроки до 1 ч после ранения, Б — раненые, поступившие в сроки более 1 ч после ранения груди.

Забор содержимого огнестрельных ран осуществлялся на 1, 3, 5, 7 и 10 послеоперационные сутки. Проведение посева, культивирования, выделения чистой культуры микроорганизмов проводилось согласно общепринятым методикам. Осуществление инденефикации полученных условно-патогенных микроорганизмов (УПМ)

проводили с помощью классического метода, кроме того, использовали тест-систему API, французского производства bi-oMerieux [Bergey's]. Осуществление внутреннего качества проводили с применением принятых международно референс-штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Escherichia coli* ATCC 25922.

Чувствительность к антибиотикам определяли с помощью диско-диффузного метода на агаре Мюллера-Хинтона, использовался набор стандартных дисков противомикробных препаратов фирмы BioRad TM и BDTM производства США.

У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Исследование одобрено комиссией по вопросам биоэтики университета.

Математическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью непараметрического метода: U-тест Манна—Уитни (Mann—Whitney U-test). Для выборок выполнялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение. В группе А было проведено исследование 526 проб клинического материала, в группе Б — 432 пробы, частота встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах представлены в табл. 1.

Таблица 1 / Table 1

Частота встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах в первые послеоперационные сутки / Frequency of occurrence of monocultures and associations in two groups in the first postoperative days

Исследуемая группа / groups	Монокультуры / monocultures		Ассоциации (компонентность) / associations					
			2-х		3-х		4—5	
	абс./ abs	%	абс. / abs	%	абс. / abs	%	абс. / abs	%
А	320	60,8*	68	12,9	95	18,0	43	8,1
Б	112	25,9	79	18,2*	126	29,1*	115	26,6*

Примечание: * — знак статистической достоверности ($p < 0,05$).

Как видно из представленных в табл. 1 данных, в группе А преобладали монокультуры, которые встречались в 60,8% наблюдений.

При анализе полученных посевов из раненых группы А установлено, что в 47,2% микрофлора была представлена грамотрицательными бактериями, в 17,5% были получены грамположительные кокки; в 15,7% — грамотрицательными неферментирующими бактериями (НГОБ); в 8,6% — энтеробактериями, среди которых наиболее часто встречались *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*; 8,1% — *S. aureus*, грибы *Candida spp.* встречались в 0,9%, коагулазонегативный стафилококк (КНС) в 0,5% наблюдений и в 0,5% — энтерококки.

Микрофлора огнестрельных ран, полученных в первые послеоперационные сутки в группе Б, представлена грамотрицательными бактериями — 44,3%; в 19,3% выявлены НГОБ; в 17,5% — грамположительные кокки; в 12,1% — энтеробактерии, среди которых наиболее часто встре-

чались *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium*; в 5,7% получен *St. aureus*.

При сопоставлении полученных результатов в двух группах можно сделать заключение, что в обеих группах преобладали грамотрицательные бактерии, рост которых отмечен в 47,2% и 44,3% соответственно ($p > 0,05$), при этом в группе Б преобладали представители НГОБ, рост которых отмечен в группе А в 15,7% наблюдениях, а в группе Б в 19,3% ($p < 0,05$). Кроме того, в группе Б преобладал рост представителей такой микрофлоры, как энтеробактерии: в группе А — в 8,6%, в группе Б — в 12,1% ($p < 0,05$), при этом в группе А отмечено преобладание *St. aureus*, рост которого в данной группе выявлен в 8,1%, в группе — в 5,7% ($p < 0,05$).

Проведен анализ чувствительности приоритетных микроорганизмов огнестрельных ран к антибактериальным препаратам. Результаты представлены на рис. 1—4.

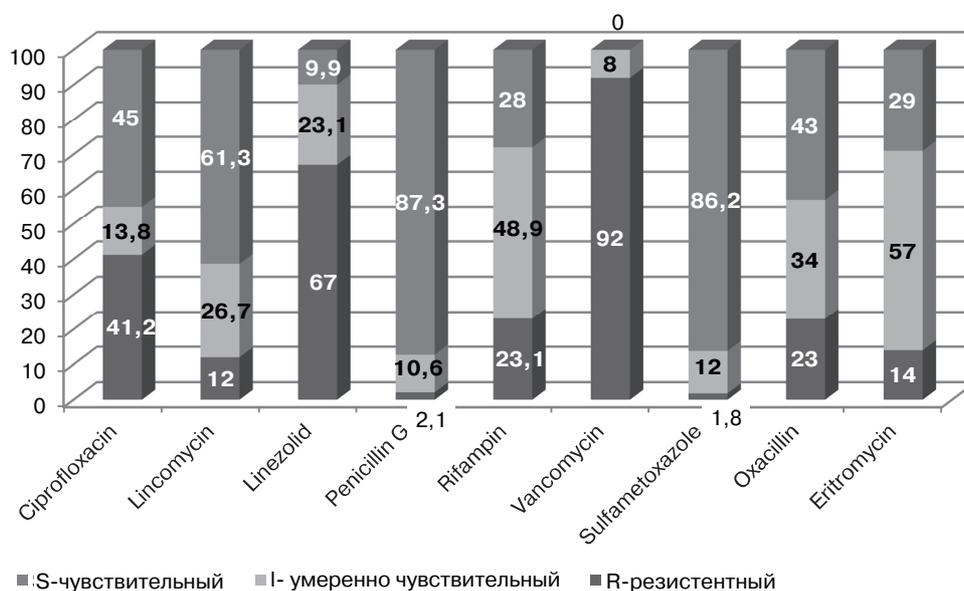


Рис. 1. Чувствительность *St. Aureus* к антибиотикам (в %) /
Fig. 1. Sensitivity of *St. Aureus* to antibiotics (in %)

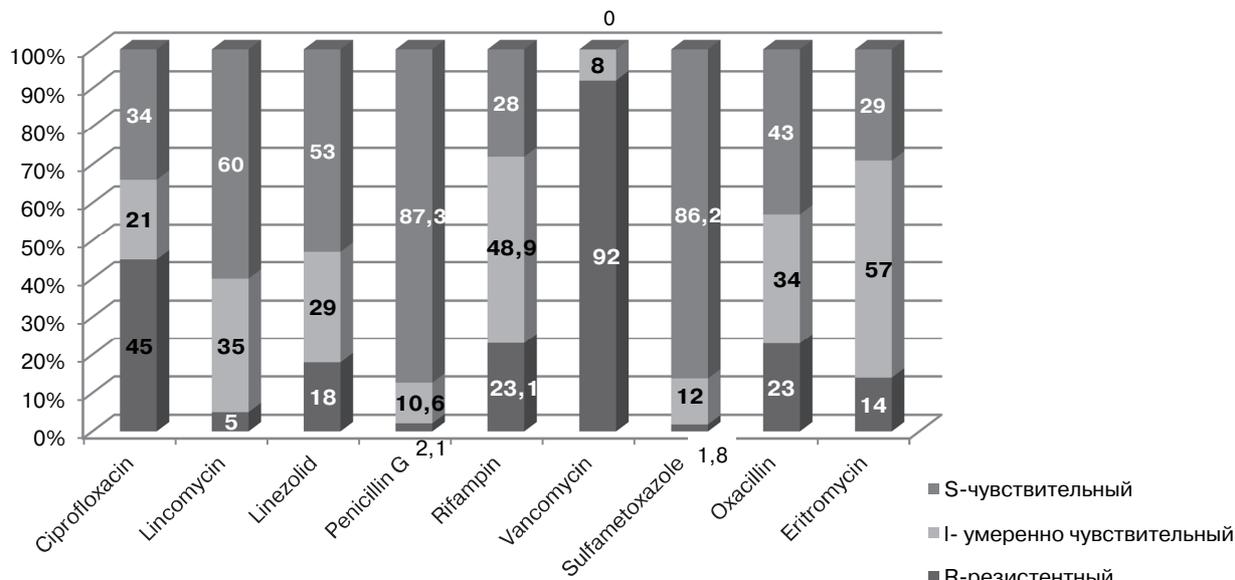


Рис. 2. Чувствительность *Staphylococcus epidermidis* к антибиотикам (в %) / **Fig. 2.** Sensitivity of *Staphylococcus epidermidis* to antibiotics (in %)

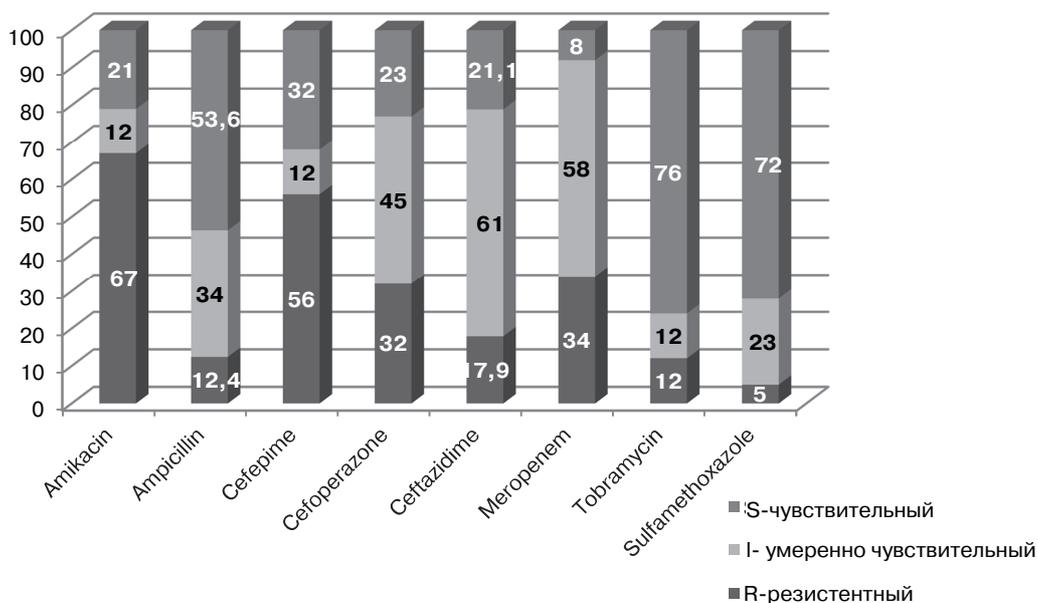


Рис. 3. Чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к антибиотикам (в %) / **Fig. 3.** Sensitivity of *Pseudomonas aeruginosa* to antibiotics (in %)

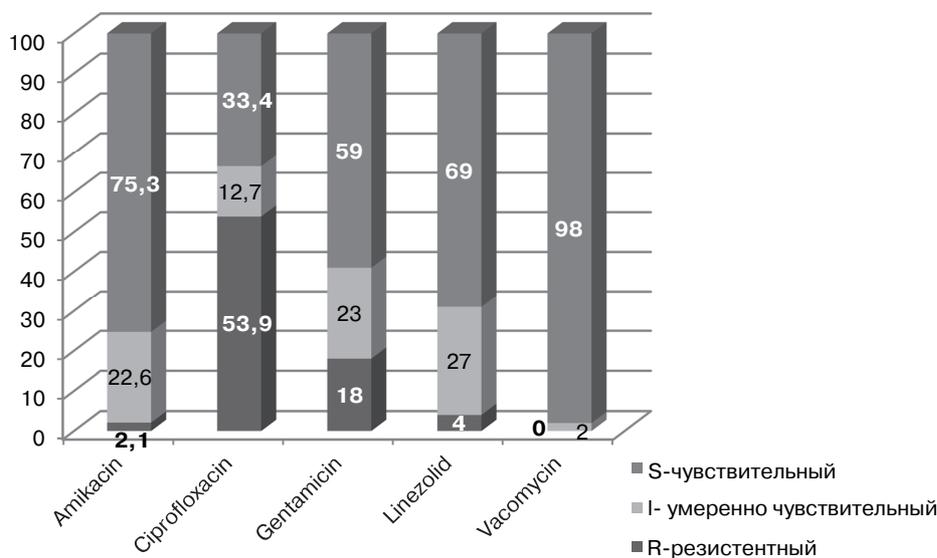


Рис. 4. Чувствительность *Enterococcus* spp. к антибиотикам (в %) / **Fig. 4.** Sensitivity of *Enterococcus* spp. to antibiotics (in %)

Как видно из данных, представленных на рис. 1—4, разные микроорганизмы обладали различной чувствительностью к антибиотикам. Необходимо отметить, что при сопоставлении полученных данных с назначаемой антибактериальной терапией проводимую терапию можно назвать нерациональной, что обусловлено тем, что назначенные антибактериальные препараты не перекрывали микробную флору, и в большинстве случаев микроорганизмы были резистентны к назначаемым препаратам. Все это не могло не сказаться на течении ближайшего послеоперационного периода. Это подтверждается проведенным анализом частоты встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах на третьи послеоперационные сутки (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, частота встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах существенно не отличались от данных, полученных на первые послеоперационные сутки. Существенных изменений не было получено и при проведении анализа посевов микрофлоры, полученные посевы были практически идентичны результатам, полученным на первые послеоперационные сутки.

Существенные изменения в обеих группах были отмечены на пятые послеоперационные сутки, при этом изменения касались как частоты встречаемости микроорганизмов, так и состава микроорганизмов. Частота встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах на пятые послеоперационные сутки представлена в табл. 3.

Таблица 2 / Table 2

Частота встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах на третьи послеоперационные сутки / Frequency of occurrence of monocultures and associations in two groups for the third postoperative day

Исследуемая группа / groups	Монокультуры / monocultures		Ассоциации (компонентность) / associations					
			2-х		3-х		4—5	
	абс. / abs	%	абс. / abs	%	абс. / abs	%	абс. / abs	%
А	290	58,6*	54	12,2	90	17,8	40	8,0
Б	110	25,4	72	17,8*	110	28,7*	110	26,4*

Примечание: * — знак статистической достоверности ($p < 0,05$)

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости монокультур и ассоциаций в двух сравниваемых группах на пятые послеоперационные сутки /

Frequency of occurrence of monocultures and associations in two groups for the fifth postoperative days

Исследуемая группа / groups	Монокультуры / monocultures		Ассоциации (компонентность) / associations					
			2-х		3-х		4-5	
	абс. / abs	%	абс. / abs	%	абс. / abs	%	абс. / abs	%
А	340	87,1*	12	3,2	34	7,4	12	6,3
Б	230	12,1	34	15,4*	67	21,2*	83	13,2*

Примечание: * — знак статистической достоверности ($p < 0,05$).

Как видно из данных, представленных в табл. 3, на пятые послеоперационные сутки происходило увеличение монокультур и снижение их ассоциаций. При этом изменялся состав микроорганомов. Так, в группе А количество грам-отрицательных бактерий снижалось с 47,2% до 35,1% ($p < 0,05$); количество грамположительных кокков — с 17,5% до 8,2% ($p < 0,05$); количество НГОБ — с 15,7% до 7,3% ($p < 0,05$); при этом не давали роста энтеробактерии, *S. aureus*, энтерококки и КНС, однако отмечалось незначительное увеличение количества грибов *Candida spp.* с 0,9% до 1,3%. В группе Б происходило снижение количества грамотрицательных бактерий с 44,3% до 21,3% ($p < 0,05$); НГОБ — с 19,3% до 7,2% ($p < 0,05$); в 17,5% — грамположительных кокков — с 17,5 до 5,2% ($p < 0,05$); в 12,1% — энтеробактерий с 12,1% до 3,1% ($p < 0,05$); *S. aureus* с 5,7% до 0,2% ($p < 0,05$).

На седьмые послеоперационные сутки в группе А и Б преобладали монокультуры, количество которых составило соответственно 95,6% и 89,1%. В посевах получены следующие результаты: в группе А получен рост грамотрицательных бактерий в 9,5%; грамположительные кокки в 2,3%, однако происходило увеличение количества грибов *Candida spp.* до 2,4% ($p < 0,05$). В группе Б отмечен рост грамотрицательных бактерий в 8,3%; НГОБ — в 2,1%, при этом отмечается рост грибов *Candida spp.* в 3,2%.

В дальнейшем существенных изменений в количественном и качественном составе микрофлоры не было.

При сопоставлении лабораторных данных с клинической картиной было установлено, что в группе А отмечено развитие 50% осложнений, в группе Б — 44,3%, при этом в группе Б преобладали гнойно-септические осложнения, которые были зарегистрированы в 76% от общего количества осложнений. В группе А такие осложнения были отмечены в 21% от общего количества осложнений в данной группе ($p < 0,05$). При этом наибольшее количество осложнений развивалось на третьи послеоперационные сутки.

Обсуждение. В результате проведенного исследования установлено, что состояние микрофлоры при ранениях груди зависит от времени доставки раненого в лечебное учреждение. В случае поступления до 1 часа преобладали монокультуры, по сравнению с данными, полученными у раненых, доставленных позже 1 часа, где преобладали ассоциации микроорганизмов. Выявлены некоторые особенности в составе микрофлоры, однако существенных изменений в составе микрофлоры в зависимости от времени доставки получено не было. Необходимо отметить, что в большинстве наблюдений проведенную антибактериальную терапию можно отнести к нерациональной, т.к. антибиотики назначали без учета чувствительности. В динамике установлено, что изменения микрофлоры отмечаются начиная с пятых послеоперационных суток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Коровина Е.Н. Ранения шеи // Хирургия журнал имени Н.И. Пирогова. 2014. № 11. С. 92—94.
2. Масляков В.В., Барсуков В.Г., Усков А.В. Проблемы оказания хирургической помощи при огнестрельных ранениях шеи // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017. № 3. С. 284—288.
3. Бельский В.А., Бородай В.А., Михайлузов Р.Н., Негодуйко В.В. Особенности оказания специализированной хирургической помощи при торакоабдоминальных огнестрельных ранениях // Медицина неотложных состояний. 2016. № 5. С. 65—69.
4. Топчиев М.А., Плеханов В.И., Колегова А.С., Алибеков Р.С. Лечение торакоабдоминальных ранений // Acta Biomedica Scientifica. 2011. № 4. С. 194—195.
5. Шамаева С.Х., Миронов А.Ю., Потанов А.Ф., Петрова К.М., Евграфов С.Ю. Микрофлора ожоговых ран и ее чувствительность к антибиотикам у детей с ожоговой болезнью // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2011. № 2. С. 90—95.
6. Воробьева О.Н., Денисенко Л.И., Штанова Т.Н., Соседова Л.М. Микробиологический мониторинг возбудителей внутрибольничной инфекции в отделении экстренной хирургии // Acta Biomedica Scientifica. 2009. № 4. С. 61—65.
7. Аблякимова Л.Х. Роль микробиологического контроля в профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи // Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2014. № 1. С. 41—45.
8. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994.

Поступила 28.01.2018

Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-67-74

MIKROFLORA'S CHANGES AT GUNSHOT WOUNDS IN THE NEAREST POSTOPERATIVE PERIOD

V.V. Masljakov, V.G. Barsukov, K.G. Kurkin, A.V. Uskov

Branch of private institution of the educational organization of the higher education
“The medical university ‘Reaviz’” in the city of Saratov

Relevance of a subject. Wounds of a neck are among not the most widespread, according to literature such wounds happen in 5—10% in peace time and in 0,5—3% in military, at the same time lethality reaches 32,5%.

Research objective. To study changes of microflora at gunshot wounds in the next postoperative period at gunshot wounds and their influence on development of complications.

Materials and methods. For the solution of a goal the analysis of changes of microflora of wound contents at 348 patients was carried out. From all arrived wounded were distributed as follows: gunshot wounds of a breast have been noted at 127 (36,4%) wounded, gunshot wounds of a neck — at 86 (24,7%), the combined wounds of a breast and neck — at 135 (38,7%) wounded. All patients were male, average age 36 ± 7 years. In the majority of observations — 235 (67,5%) there were bullet wounds, fragmentation wounds have been registered in 113 (32,4%) observations. Single wounds have been noted in 279 (80,1%), multiple — in 69 (19,8%) observations.

Results. As a result of the conducted research it is established that a condition of microflora at wounds of a breast depends on time of delivery of the wounded in medical institution. In case of receipt monocultures, in comparison with the data obtained at the wounded brought after 1 hour where associations of microorganisms prevailed till 1 o'clock. Some features as a part of microflora are revealed, however, essential changes in structure of microflora depending on time of delivery haven't been received. It should be noted that in the majority of observations the carried-out antibacterial therapy can be referred to irrational as antibiotics were appointed without sensitivity. In dynamics it is established that changes of microflora are noted, since fifth postoperative days.

Key words: microflora, gunshot wounds, the next postoperative period

Correspondence Author:

Maslyakov Vladimir Vladimirovich, MD, PhD, professor, the vice rector of scientific work Branch of private institution of the educational organization of the higher education “The medical university ‘Reaviz’” in the city of Saratov. E-mail: maslyakov@inbox.ru; ORCID: 0000-0001-6652-9140

REFERENCES

1. Korovina E.N. Neck wounds. *Surgery the magazine of N.I. Pirogov*. 2014; 11: 92—94. (in Russia).
2. Masljakov V.V., Barsukov V.G., Uskov A.V. Problems of rendering the surgical help at gunshot wounds of a neck. *Magazine of the Grodno state medical university*. 2017; 3: 284—288. (in Russia).
3. Belen'kij V.A., Borodaj V.A., Mihajlusov R.N., Negodujko V.V. Features of rendering the specialized surgical help at the torakoabdominalnykh gunshot wounds. *Medicine of medical emergencies*. 2016; 5: 65—69. (in Russia).
4. Topchiev M.A., Plehanov V.I., Kolegova A.S., Alibekov R.S. Treatment torakoabdominalnykh of wounds. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011; 4: 194—195. (in Russia).
5. Shamaeva S.H., Mironov A.Ju., Potapov A.F., Petrova K.M., Evgrafov S.Ju. Microflora of burn wounds and its sensitivity to antibiotics at children with a burn disease. *Kursk scientific and practical bulletin "Person and his health"*. 2011; 2: 90—95. (in Russia).
6. Vorob'eva O.N., Denisenko L.I., Shtanova T.N., Sosedova L.M. Microbiological monitoring of causative agents of an intrahospital infection in office of the emergency surgery. *Acta Biomedica Scientifica*. 2009; 4: 61—65. (in Russia).
7. Abljakimova L.H. Role of microbiological control in prophylaxis of the infections bound to delivery of health care. *Magazine of fundamental medicine and biology*. 2014; 1: 41—45. (in Russia).
8. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994.

Received 28.01.2018

Accepted 16.03.2018



АЛЛЕРГОЛОГИЯ. ДЕРМАТОЛОГИЯ. ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85

ИНТЕГРИРОВАННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

С.В. Гурьянова

Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина
и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

Аллергические заболевания представляют серьезную проблему как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным Всемирной организации здравоохранения у 30—40% населения обнаружено одно или несколько аллергических заболеваний. Согласно прогнозам, к 2050 году до 4 миллиардов человек в мире будут страдать астмой, аллергическим ринитом или атопическим дерматитом. Решение проблем, связанных со сложностью дифференциальной диагностики, ложноположительными и ложноотрицательными результатами клинических и лабораторных исследований, генетическими характеристиками пациентов и многими другими параметрами, возможно с интеграцией подходов биоинформатики и системной биомедицины, опирающихся, с одной стороны, на массивные базы данных экспериментальных исследований, а с другой — на передовые технологии генотипирования и выявления маркеров. В обзоре анализируются основные электронные ресурсы международных баз данных по аллерженам, с помощью которых можно определять основные характеристики аллерженов: молекулярную массу, эпитопы, кросс реактивность, географическую распространенность, наличие в пищевых продуктах. Рассматриваются различные подходы в систематизации данных, полученных при исследовании генома, транскриптома, микробиома, сравнении данных, полученных от здоровых доноров и больных аллергическими заболеваниями, перечислены генетические мутации, профили транскриптомов и микробиомов, обуславливающие тяжелое течение аллергических заболеваний, приведены способы изображения взаимосвязей с помощью построения сигнальных сетей (KEGG, sbvIMPROVER, Cytoscape): как на основе прямого влияния (KEGG, Cytoscape), так и на основе языка OpenBEL — open-access biological expression language- sbvIMPROVER, способного отображать сложные семантические связи между компонентами рассматриваемой системы.

Ключевые слова: аллергические заболевания, биоинформатика, системная биология, электронные базы данных

Ответственный за переписку:

С.В. Гурьянова, к.б.н., Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, 1179973, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10. E-mail: svgur@mail.ru; SPIN 6722-8695, ORCID 0000-0001-6186-2462

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) продолжает расти с каждым годом. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) у 30—40% населения обнаружено одно или несколько аллергических заболеваний. Сотни миллионов людей страдают аллергическим

ринитом и около 300 миллионов болеют астмой [1]. Серьезная проблема роста аллергических заболеваний наблюдается у детей во всем мире, особенно в развитых странах. За последние 20 лет распространенность астмы, например, выросла в США на 160% [2]. Дети и подростки составляют значительную часть пациентов, стра-

дающих аллергическими заболеваниями. По мере того, как они становятся старше, распространенность аллергии будет продолжать расти. Согласно прогнозам, к 2050 году до 4 миллиардов человек в мире будут страдать астмой, аллергическим ринитом или атопическим дерматитом [3]. Это связано, с одной стороны, с напряженной санитарно-эпидемиологической ситуацией, а с другой — с трудностью ранней диагностики и выбора соответствующей терапии.

В целях повышения эффективности и качества специализированного медицинского обслуживания разработаны нормативные документы для диагностики и лечения АЗ, основанные на принципах доказательной медицины. Такими документами являются «Белая книга», утвержденная международным сообществом по аллергии (WAO), а также Федеральные клинические рекомендации по клинической иммунологии и аллергическим заболеваниям, разработанные Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов. Клинические рекомендации включают алгоритмы действий врачей при диагностике и лечении, профилактике и реабилитации, позволяющие быстро принимать выверенные решения. Основой для их формирования являются издания, включенные в базы данных PubMed, Medline, данные из международных согласительных документов. «Белая книга» и «Федеральные клинические рекомендации» являются важным и необходимым инструментом в повседневной практике врача, они содержат разработку интегрированного алгоритма для диагностики и лечения, однако не решают многие проблемы: сложность дифференциального диагноза, ложноположительные и ложноотрицательные результаты клинических и лабораторных исследований [4], генетические характеристики пациентов [5], гендерные различия, географические особенности [6].

Для формирования документов, которые дают ответы на поставленные вопросы, необходим анализ большого набора данных: только

в базе данных PubMed имеется более 440 000 публикаций по аллергии, не считая значительной части исследований национальных профессиональных сообществ, в том числе российских. Не вызывает сомнений, что столь необходимые врачу руководства, как «Клинические рекомендации», должны регулярно обновляться, учитывать и представлять медицинскому сообществу рекомендации на основе новых научных данных для формирования адекватных стратегий диагностики и терапии аллергических заболеваний. С другой стороны, широко используются аппарат и технологии прецизионной медицины, такие как экспресс-анализ по широкому спектру параметров в практически реальном масштабе времени, выявление факторов риска генетической предрасположенности к различным заболеваниям, доступность высокотехнологичных методов определения маркеров патологических процессов на разных этапах заболевания с помощью микрочипов. В результате возникает необходимость в обработке еще больших объемов данных.

Решение подобной по сложности задачи возможно при консолидации усилий врачей, ученых разных направлений, а также на основе современных технологий, в частности, таких стремительно развивающихся направлений науки, как биоинформатика и системная биология.

БИОИНФОРМАТИКА. БАЗЫ ДАННЫХ ПО АЛЛЕРГИИ

Ресурсы биоинформатики в аллергологии посвящены различным задачам: созданию и непрерывному обновлению аллергенов в базах данных, основным характеристикам аллергенов: молекулярный вес [7], структурные особенности, сезонность, наличие в пищевых продуктах [8], географическая распространенность [9]. Использование данных ресурсов позволяет клиницистам в диагностике и выборе специфической терапии, а исследователям — в целенаправленном выборе дизайна эксперимента. В таблице 1 представлены международные базы данных по аллергии.

**Международные базы данных по аллергии /
International Databases of Allergens**

№	Адрес сайта / Site	Характеристика / Features
1	http://www.allergen.org	Официальный сайт номенклатуры аллергенов, регулярно обновляемый, посвящен номенклатуре новых аллергенов / Official web site for allergen nomenclature, recently updated and renewed, is devoted to assign the correct names to new allergens
2	http://allergen.nihs.go.jp/ADFS/	База данных с вычислительными инструментами, используется для определения аллергенности новых соединений / A database with computational tools to be used to define allergenicity of new compounds.
3	http://www.allergome.org/	Интегрированная платформа данных об аллергенах / An integrated platform collecting information and data for allergens
4	http://www.allermatch.org/	База данных, где возможно сравнение аминокислотной последовательности целевого белка с аминокислотной последовательностью аллергенного белка / A webtool where you can compare the amino acid sequence of a protein of interest with sequences of allergenic proteins
5	http://www.allergenonline.com/	База данных аллергенов, сайт для вычислительных потребностей / Allergens dataset and a site for computational needs
6	http://imgt.cines.fr/textes/IMGTeducation/IMGTlexique/A/AllergensBiochemicalData.html	Интегрированная платформа баз данных, в том числе аллергенов / An allergen database integrated in a large data system
7	http://www.iedb.org/	База данных эпитопов аллергенов / A recently released database dedicated to allergenic epitopes
8	http://research.bmh.manchester.ac.uk/informAll	Европейская база данных пищевых аллергенов / A European Union project for a database dedicated to food allergens
9	http://fermi.utmb.edu/SDAP/sdap_src.html	Одна из самых полных баз данных аллергенов, имеющая несколько мощных вычислительных инструментов для сравнения последовательностей и оценки аллергенности / One of the most comprehensive allergen database having several powerful computational tools for sequence comparison and allergenicity evaluation
10	http://www.bii.a-star.edu.sg/	Интегрированная база данных / A web-based resource for computational needs

Важным фактором риска для увеличения числа аллергических заболеваний является распространенность аллергенов [10]. Люди подвергаются воздействию до 8500 видов соединений, и приблизительно 2800 из них, включая компоненты косметических и гигиенических средств, являются контактными аллергенами [11]. Таким образом, существует большое количество потенциальных аллергенов, но только некоторые из этих контактных аллергенов вызывают аллергические реакции в клинических испытаниях. С другой стороны, у лиц, предрасположенных к аллергическим реакциям, разные аллергены вызывают сходные проявления. Основным направлением в понимании того, почему пациенты реагируют на несколько, казалось бы, разных раздражителей,

является выделение, секвенирование и структурный анализ белков, которые вызывают IgE-ответ [11]. Наиболее значительным является то, что аллергенные белки из совершенно разных источников могут иметь почти идентичные аминокислотные последовательности эпитопов, и что это сходство может объяснять клинически наблюдаемую перекрестную реактивность [12]. Возрастающее количество информации о последовательности, структуре и IgE-эпитопах аллергенов теперь доступно в перечисленных в таблице 1 базах данных, а мощные инструменты поиска биоинформатики позволяют исследователю получать доступ к соответствующей информации.

Современные инструменты биоинформатики направлены как на идентификацию распро-

страненных белков, которые могут быть в основе множественных синдромов аллергии, так и на количественное определение характеристик, которые различают аллергенные структуры от неаллергенных [13]. Поисковые и программные средства для этой цели были разработаны и внедрены, в частности, в Структурную базу данных аллергенных белков (SDAP) [14]. SDAP содержит информацию о более чем 800 аллергенах и обширные библиографические ссылки на другие общедоступные базы данных. Открытый доступ к SDAP помогает клиницистам осуществлять поиск структурных и функциональных отношений между известными аллергенами и выявлять потенциальные перекрестно реагирующие антигены. Данный ресурс биоинформатики может использоваться как для группировки аллергенов, так и для выявления общих аминокислотных последовательностей из различных белков, которые могут объяснять закономерности связывания IgE и перекрестной реактивности [15]. Полученные данные могут быть использованы для определения причинных аллергенов и способов лечения больных аллергией.

РЕСУРСЫ СИСТЕМНОЙ БИОЛОГИИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Внедрение данных экспериментальных исследований в формирование общей концепции функционирования живых систем на молекулярном клеточном уровне, на уровне тканей и органов осуществляет системная биология.

Сотрудничество между врачами, биологами, программистами, физиками и математиками открывает новые горизонты в понимании основных механизмов патогенеза заболеваний для разработки новых инструментов в диагностике и терапии, создания платформы персонализированной медицины.

Это направление науки получило название «системная биомедицина». Современные публи-

кации, включаемые в базы данных Scopus и PubMed, все активнее используют подходы системной биомедицины как наиболее перспективные.

Системная биомедицина опирается на:

— понимание патологии как многофакторного процесса, требующего анализа большого массива данных биомедицинских исследований на уровне генома, транскриптома, посттрансляционных модификаций, эпигенетических модификаций и влияния внешних факторов;

— базы данных универсальных наименований, биологических процессов, генетических мутаций, протеомов, молекулярных взаимодействий, биохимических процессов, химических реакций, критерии, задачи, способы изображения и кодирования причинно-следственных взаимоотношений биологически активных соединений;

— знакомство и освоение способов отображения результатов экспериментальных исследований в формализованные сети взаимовлияний биологически активных молекул, их комплексов и процессов, анализ сетей в контексте поставленной задачи (определение биомаркеров, чекпойнтов патологий, диагностика, выбор лекарственных средств).

Системная биомедицина является платформой для предиктивной и персонализированной медицины, в том числе аллергических заболеваний [16].

При аллергических заболеваниях патофизиологические процессы затрагивают как тканеспецифические клетки, так и иммунокомпетентные. Иммунокомпетентные клетки в сравнении с тканеспецифическими имеют гораздо более высокую степень сложности, гетерогенности, пластичности, способности к кооперативным взаимодействиям и формированию иммунологической памяти. Учитывая многообразие причин возникновения аллергических заболеваний, подход системной биологии является привлекательным, поскольку он может моделировать бес-

численные связи и взаимозависимости между генетической предрасположенностью, влиянием окружающей среды, регуляторными посредниками и молекулярными последствиями, которые в конечном итоге приводят к различным проявлениям заболеваний и индивидуальным ответам на стандартную терапию [17]. В связи с этим систематизация знаний о патологических процессах при аллергических заболеваниях может осу-

ществляться построением сетей с использованием следующих методологических подходов:

- сравнение геномов, транскриптомов, протеомов, метаболомов (рис. 1) и др. здоровых людей и страдающих различными заболеваниями;
- построение сетей микробиомов для каждого заболевания;
- построение сетей, объединяющих все вышеуказанные факторы, с акцентом на биологические процессы и конкретную нозологию.

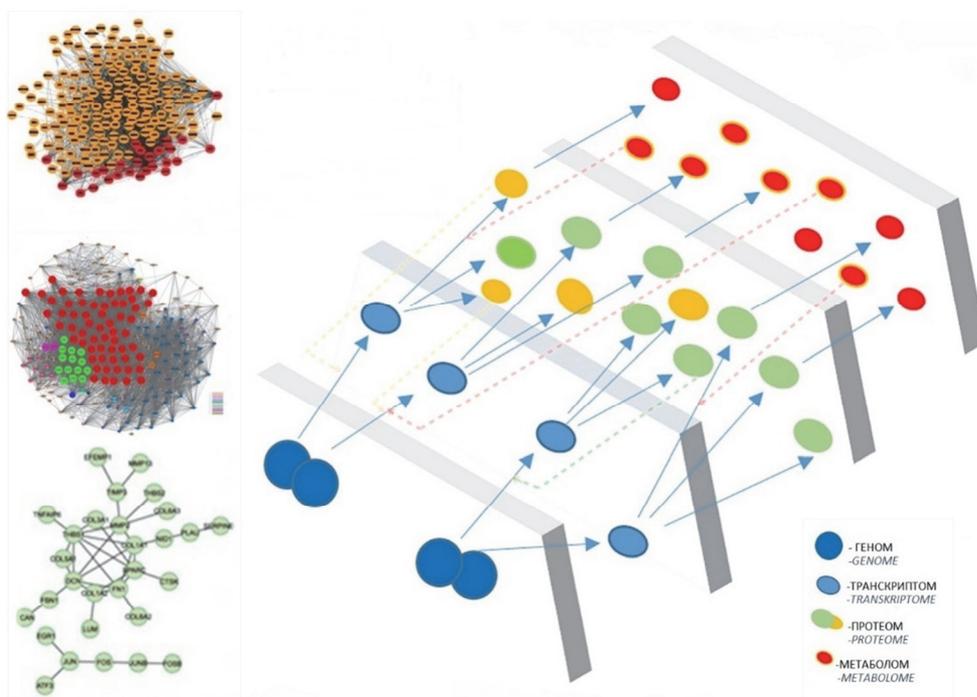


Рис. 1. Примеры построения сетей транскриптомов, протеомов, метаболомов /
Fig. 1. Examples of the transcriptomes', proteomes', metabolomes' networks

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕНОМОВ, ТРАНСКРИПТОМОВ, МИКРОБИОМОВ

После завершения программы расшифровки генома человека и разработки широкодоступной технологии определения однонуклетидных полиморфизмов (SNP) стало возможным идентифицировать генетические локусы, связанные с повышенным риском возникновения аллергических заболеваний и астмы. Результаты широкомасштабных геномных исследований доступны на сайте www.genome.gov. Было обнаружено, что мутации в локусе 17q21 связаны с астмой [18],

причем эти данные были подтверждены различными исследовательскими коллективами [19—21]. Расположенные в локусе 17q21 гены ORMDL3, GSDMB, ZPBP2, и IKZF3 влияют на фолдинг белков, ответственных за поддержание уровня внутриклеточного Ca^{2+} , и являются эндогенными индукторами воспаления [22]. Выявлены генные мутации, ответственные за тяжелое течение атопического дерматита, в гене FLG, кодирующем эпидермальный структурный белок филагрин, обеспечивающий барьерные функции кожи, поддержание оптимального pH и сохране-

ние влаги [23]. Данная аномалия встречается у европейцев и азиатов, в то время как у африканцев она не обнаружена [24]. Широкомасштабные геномные исследования на европеоидной расе показали, что ассоциированный с атопическим дерматитом ген C11orf30 [25] также ассоциируется с чувствительностью к пыльцевым аллергенам [26] и аллергическим ринитом [27]. Крупные когортные исследования выявили 10 локусов, связанных с сенсибилизацией к пищевым и пыльцевым аллергенам, разбросанных по всему геному, причем 6 из них (STAT6, IL1RL1, BCL6, IL2, HLA-DQB1 и HLA-B-MICA) играют важные функции в регуляции иммунной системы [28].

Количественная и качественная характеристика транскриптов РНК по всему геному называется транскриптомикой. Образец, относящийся к заболеванию, отбирается, затем для систематического профилирования транскриптов ткани РНК используются олигонуклеотидные микрочипы или технологии секвенирования РНК (РНК-seq). Транскриптомика предлагает дополнительный подход к широкомасштабному геномному секвенированию, поскольку РНК отражает более динамичные процессы, которые происходят в данной ткани и лежат в основе патофизиологии.

Сравнение профилей РНК секвенирования тканей верхних дыхательных путей у пациентов, страдающих атопической бронхиальной астмой, и здоровых доноров продемонстрировало 46 дифференциально экспрессированных генов, включая SLC26A4, POSTN и BCL2 [29]. Различия в уровне экспрессии 8 генов также наблюдались при исследовании РНК из гладкой мускулатуры астматиков в сравнении со здоровыми пациентами [29]. Профили последовательностей РНК из эпителиальных клеток носовой полости от 10 пациентов с астмой в сравнении с 10 здоровыми донорами показали повышенный уровень экспрессии гена IL13 [30]. Профилирование транскриптома при астме, выполненное на циркулирующих CD19 + В-лимфоцитах периферической крови у пациентов с астмой, страдающих аллер-

гией на домашнюю пыль, показало повышенную экспрессию IL4R на их поверхности по сравнению с контролем, что свидетельствует о влиянии нарушений регуляции транскрипции В-клеточных рецепторов у больных аллергической астмой [31]. Исследование профилей последовательностей РНК биоптатов кожи педиатрических пациентов с атопическим дерматитом в сравнении с образцами здоровых подростков выявило, что 2430 генов дифференцированно экспрессированы (ошибка, $P < 0,05$); из них 211 были значительно повышены, а 490 — повышены более, чем в 2 раза. При этом экспрессия генов, ответственных за межклеточную кооперацию, была повышена, а экспрессия генов, ответственных за липидные метаболические процессы, была снижена [21].

Микробиом — совокупность микроорганизмов, в том числе бактерий, грибов, вирусов и бактериофагов, населяющих организм человека, имеет исключительное значение для его здоровья, начиная с момента зачатия. Для успешной диагностики, прогнозирования результатов лечения и выявления новых терапевтических средств микробиомы и микробные метаболические биомаркеры включаются в исследования системной биологии. В клинических исследованиях или, точнее, в подходах системной медицины используются данные когортных исследований, адаптированные к индивидуальным характеристикам персонального микробиома с целью выбора оптимального способа терапии пациента [32]. Показано влияние комменсальной микрофлоры на тяжесть течения атопических заболеваний [33, 34], продемонстрировано, что уменьшение разнообразия микробиоты кишечника в младенчестве связано с повышенным риском развития аллергических заболеваний в школьном возрасте [36]. Большинство сетей экологического взаимодействия организма хозяина и комменсальной микрофлоры, построенных до настоящего времени, включали только бактерии. Взаимосвязь грибковых сообществ (микобиомов) и бактериальных проанализирована на базе платформы

Интерлейкин 4 упоминается в 17 сетях ресурса sbvIMPROVER: сигнальные пути В-клеток, Т-клеток, макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток и др., из которых можно получить информацию обо всем многообразии взаимовлияний данного цитокина. Единственным недостатком данного ресурса является ограничение, связанное с тематикой образованных сетей: он ориентирован на клеточные процессы и типы клеток, участвующих в формировании хронической обструктивной болезни легких. Многие из взаимосвязей, безусловно, могут быть перенесены в любые другие сети, посвященные, например, аллергическому риниту или другому аллергическому заболеванию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение подходов системной биологии необходимо для совершенствования возможности идентификации потенциально ориентированных аллергенов, индивидуальных генетически характеристик, адаптацию их к воздействию внешних факторов, воплощения в эффективную диагностику и персонализированную терапию пациентов иммуноопосредованных и аллергических заболеваний.

Системная биология может быть определена в широком смысле как интеграция больших объемов биологических данных из разных источников для создания одной или нескольких всеобъемлющих моделей системы, позволяющей:

- 1) определять и визуализировать изменения в различных частях конкретной системы (например, данные об изменениях в генах, белках или метаболитах в ответ на различные факторы);
- 2) предсказание и визуализация взаимодействия между узлами системы;
- 3) создание математических моделей путей взаимодействия, из которых могут быть сделаны прогнозы.

Таким образом, данный подход в систематизации знаний об аллергических процессах, основанный на включении аппарата системной биологии и биоинформатики в методологию диаг-

ностических исследований, позволяет получить дополнительный инструмент в поиске новых лекарственных средств, в том числе для АСИТ, биомаркеров, а также для разработки интегрированных алгоритмов диагностики и лечения аллергических заболеваний в различных фазах на основе современных представлений и технологий.

Современные публикации, включаемые в базы данных Scopus и PubMed, всё активнее используют подходы системной биомедицины, как наиболее перспективные.

В связи с большим объемом исследований идет масштабное накопление фактического материала. Учитывая развитие современных технологий, в частности в обработке больших специализированных массивов данных, создании множественных подходов анализа этих массивов, создании инструментов, решающих задачу распознавания данных, — например, специализированный язык OpenBEL, подготавливают предпосылки для стремительного качественного перехода к персонализированной медицине, в том числе в диагностике и лечении аллергических заболеваний.

Генерация данных и их вычислительная обработка позволят медицине «стандартов» интегрироваться с точной персонализированной диагностикой для прецизионного лечения пациентов.

В дополнение к применению в качестве инструмента для понимания сигнальных путей, регулирующих естественные процессы системы, биологические сети могут использоваться для прогнозирования активных механизмов, управляющих патофизиологическими процессами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469—478.
2. Ault A. Report blames global warming for rising asthma. *Lancet*. 2004;363(9420):1532.
3. Global Atlas of Allergy. EAACI, 2014. 383 p.
4. Kattan JD, Scott H. Sicherer. Optimizing the Diagnosis of Food allergy. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015 Feb; 35(1): 61—76.

5. Santos F, Shreffler WG. Road map for the clinical application of the basophil activation test in food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2017 Sep; 47(9): 1115—1124.
6. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. *World Allergy Organ J*. 2017; 10(1): 6.
7. Fu Z, Lin J. An Overview of Bioinformatics Tools and Resources in Allergy. *Methods Mol Biol*. 2017;1592:223—245.
8. Mari A, Scala E, Palazzo P, et al. Bioinformatics applied to allergy: Allergen databases, from collecting sequence information to data integration. The Allergome platform as a model. *Cellular Immunology* 244 ; 2006: 97—100.
9. Werchan B, Werchan M, Mücke H, Gauger U, Simoleit A, Zuberbier T, Bergmann KC. Spatial distribution of allergenic pollen through a large metropolitan area. *Environ Monit Assess*. 2017 Apr;189(4):169.
10. Hernández-Cadena L, Zeldin DC, Barraza-Villarreal A, et al. Indoor determinants of dustborne allergens in Mexican homes. *Allergy Asthma Proc*. 2015 Mar-Apr;36(2): 130—7.
11. Ailin Tao, EyalRaz. Allergy Bioinformatics. in: Ttranslational Bioinformatics. Springer 2015. Edit. Eyal Raz. p. 16.
12. Martínez-Cañavate Burgos A, Torres-Borrego J, Molina Terán AB. Molecular sensitization patterns and influence of molecular diagnosis in immunotherapy prescription in children sensitized to both grass and olive pollen. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Jan 25.
13. Nakamura R, Nakamura R, Teshima R. Major revision of the allergen database for food safety (ADFS) and validation of the motif-based allergenicity prediction tool. (Japan). *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2009;(127):44—9.
14. Radauer C. Navigating through the Jungle of Allergens: Features and Applications of Allergen Databases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;173(1):1—11.
15. Negi SS, Braun W. Cross-React: a new structural bioinformatics method for predicting allergen cross-reactivity. *Bioinformatics*. 2017 Apr 1;33(7):1014—1020.
16. Bunyavanich S, Schadt E. Systems Biology of Asthma and Allergic Diseases: A Multiscale Approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan; 135(1): 31—42.
17. Mathias RA. Introduction to genetics and genomics in asthma: genetics of asthma. *Adv Exp Med Biol*. 2014;795: 125—55/
18. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature*. 2007 Jul 26; 448(7152):470—3.
19. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY, Gauderman WJ, Gignoux CR, Graves PE, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nat Genet*. 2011;43:887—92.
20. Wan YI, Shrine NR, Soler Artigas M, Wain LV, Blakey JD, Moffatt MF, et al. Genome-wide association study to identify genetic determinants of severe asthma. *Thorax*. 2012;67:762—8. [PubMed]
21. Ferreira MA, Matheson MC, Duffy DL, Marks GB, Hui J, Le Souef P, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13. 5 as risk loci for asthma. *Lancet*. 2011; 378:1006—14.
22. Cantero-Recasens G, Fandos C, Rubio-Moscardo F, Valverde MA, Vicente R. The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress. *Hum Mol Genet*. 2010;19:111—21.
23. Cole C, Kroboth K, Schurch NJ, Sandilands A. Filaggrin-stratified transcriptomic analysis of pediatric skin identifies mechanistic pathways in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jul;134(1):82—91.
24. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Hoffstad O, Papadopoulos M, Rebbeck TR, et al. Exome sequencing of filaggrin and related genes in african-american children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2272—4.
25. Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, Evans DM, et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet*. 2013;45:907—11.
26. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet*. 2009;41:596—601.
27. Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, Do CB, Eriksson N, Evans DM, et al. A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet*. 2013;45:907—11.
28. Bonnelykke K, Matheson MC, Pers TH, Granell R, Strachan DP, Alves AC, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies ten loci influencing allergic sensitization. *Nat Genet*. 2013;45:902—6.
29. Yick CY, Zwinderman AH, Kunst PW, et al. Transcriptome sequencing (RNA-Seq) of human endobronchial biopsies: asthma versus controls. *Eur Respir J*. 2013;42:662—70.
30. Poole A, Urbanek C, Eng C, Schageman J, et al. Dissecting childhood asthma with nasal transcriptomics distinguishes subphenotypes of disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133:670—8. e12.

31. Pascual M, Roa S, Garcia-Sanchez A, Sanz C, et al. Genome 698 wide expression profiling of B lymphocytes reveals IL4R increase in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Oct; 134(4):972—5.
32. PeñalverBernabé B, Cralle L, Gilbert JA. Systems biology of the human microbiome. *Curr Opin Biotechnol*. 2018 Feb 13;51:146—153.
33. Hormansperger G, Clavel T, Haller D. Gut matters: microbe-host interactions in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1452—9.
34. Gilstrap DL, Kraft M. Asthma and the host-microbe interaction. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131:1449—50. e3.
35. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:646—52. e1-5.
36. Tipton L, Müller CL, Kurtz ZD, et al. Fungi stabilize connectivity in the lung and skin microbial ecosystems. *Microbiome*. 2018 Jan 15;6(1):12. doi: 10.1186/s40168-017-0393-0.
37. Huang YJ, Marsland BJ, Bunyavanich S, et al. The Microbiome in Allergic Disease: Current Understanding and Future Opportunities — 2017 PRACTALL Document of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb 28.
38. Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet*. 2011 Jan;12(1):56—68.
39. Sieberts SK, Schadt EE. Moving toward a system genetics view of disease. *Mamm Genome*. 2007 Jul; 18(6—7): 389—401.
40. Kanehisa M., Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic acids research*. 2000. Vol. 28, no. 1. P. 27—30.
41. Guryanova S, Guryanova A. Sbv IMPROVER — Modern Approach to Systems Biology. *Methods Mol Biol*. 2017;1613:21—29.
42. Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, et al. Cytoscape 2.8: new features for data integration and network visualization. *Bioinformatics*, 2011;27, 431—432.
43. Chen Y, Zhu J, Lum PY, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. *Nature*. 2008 Mar 27;452(7186):429—35.
44. Fodor LE, Gézsi A, Ungvári L, et al. Investigation of the Possible Role of the Hippo/YAP1 Pathway in Asthma and Allergy. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 May; 9(3):247—256.
45. Slater T. Recent advances in modeling languages for pathway maps and computable biological networks. *Drug Discov Today*. 2014 Feb;19(2):193—8.
46. Pillich RT, Chen J, Rynkov V, Welker D, Pratt D. A Community Resource for Sharing and Publishing of Biological Networks. *Methods Mol Biol*. 2017;1558:271—301.
47. Boue S, Fields B, Hoeng J, et al. Enhancement of COPD biological networks using a web-based collaboration interface. F1000 RESEARCH 4, JANUARY 2015.
48. sbv IMPROVER project team and challenge best performers Namasivayam AA, Morales AF, Lacave AM, et al. Community-Reviewed Biological Network Models for Toxicology and Drug Discovery Applications. *Gene Regul Syst Bio*. 2016 Jul 12;10:51—66.

Поступила 12.01.2018
Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-75-85

INTEGRATED APPROACHES IN DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ALLERGIC DISEASES

S.V. Guryanova

Institute of Bioorganic Chemistry. Academicians MM Shemyakin and Yu.A. Ovchinnikov
of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Abstract. Allergic diseases are a serious problem in both developed and developing countries. Based on the World Health Organization data over 30—40% of the population have one or more allergic diseases. According to forecasts, by 2050, up to 4 billion people in the world will suffer from asthma, allergic rhinitis or atopic dermatitis. Solving problems related to the complexity of differential diagnosis, false positive and false negative results of clinical and laboratory studies, genetic characteristics of

patients and many others, can be realized by integrating approaches of bioinformatics and systems biomedicine based on massive databases of experimental studies on one side and, on the other — on advanced technologies of genotyping and detection of biomarkers. The review analyzes the main resources of international databases on allergens, which help to determine the main characteristics of allergens: molecular weight, epitopes, cross reactivity, geographical prevalence, availability allergens in food. Different approaches are considered in the systematization of data obtained in the study of the genome, transcriptome, microbiome, comparison of data obtained from healthy donors and patients with allergic diseases, genetic mutations, transcriptome and microbiome profiles that cause severe course of allergic diseases. Several ways of depicting relationships in the construction of signaling networks (KEGG, sbvIMPROVER, Cyto scape) are shown, both on the basis of direct influence (KEGG, Cytoscape) and on the basis of OpenBEL — the open-access biological expression language — sbvIMPROVER, capable of displaying complex semantic links between components of the system under consideration.

Keywords: allergic diseases, bioinformatics, systems biomedicine, databases

Correspondence Author:

Guryanova SV, Ph.D., MM Shemyakin — Yu.A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, 1179973, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 16/10. E-mail: svgur@mail.ru; ORCID 0000-0001-6186-2462

Received 12.01.2018

Accepted 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-86-91

ФРАКТАЛКИН КАК МАРКЕР АКТИВНОСТИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ

М.М. Бен, Е.Ю. Янчевская, О.А. Меснянкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань, Россия

Атопический дерматит относится к наиболее частым дерматозам, наблюдаемым в педиатрической практике. В 2016 г. в было зарегистрировано 647 случаев атопического дерматита (439,2 на 100 тысяч населения), при этом основную группу заболевших составили дети в возрасте от 0 до 14 лет (64%).

Цель исследования: совершенствование диагностики аллергических заболеваний кожи у детей.

Материалы и методы: обследованы 135 детей с атопическим дерматитом и 29 детей контрольной группы. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартами диагностики атопического дерматита. Дополнительно определяли уровень фракталкина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина в биологических жидкостях.

Результаты. Для детей с атопическим дерматитом независимо от клинических проявлений характерно повышение концентрации фракталкина в сыворотке крови, зависящее от длительности процесса.

Выводы. Определение фракталкина представляется перспективным в оценке степени тяжести дерматоза, использования его для мониторинга и прогнозирования дальнейшего течения процесса, а также для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

Ключевые слова: атопический дерматит, фракталкин, хемокины

Ответственный за переписку:

Янчевская Елена Юрьевна — к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВПО Астраханский ГМУ Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. М. Максаковой, 6. E-mail: apteca-111a@mail.ru

М.М. Бен, ORCID 0000-0001-9075-9325; SPIN: 9941-5880

Е.Ю. Янчевская, ORCID 0000-0002-3741-4528; SPIN: 8004-3847

О.А. Меснянкина ORCID 0000-0003-1599-301X; SPIN: 7703-4137

Атопический дерматит (АтД) относится к наиболее частым дерматозам, наблюдаемым в педиатрической практике. По мнению большинства исследователей, его возникновение обусловлено наследственной предрасположенностью, изменениями барьерных свойств кожи, иммунологическими и вегето-сосудистыми нарушениями, наличием патологии желудочно-кишечного тракта и другими причинами [1—6].

Несмотря на многочисленные исследования, проводимые лечебно-диагностические и профилактические мероприятия, тенденции к снижению заболеваемости данным дерматозом не наблю-

дается. Так, в 2016 г. в было зарегистрировано 647 случаев АтД (439,2 на 100 тысяч населения). Основную группу заболевших составили дети в возрасте от 0 до 14 лет (64%) [7]. Рост заболеваемости АтД среди детского населения отмечается и в Астраханской области. По данным аллергологического отделения Областной детской клинической больницы имени Н.Н. Силищевой (ОДКБ) регистрируется ежегодное увеличение данного показателя в среднем на 30% по сравнению с каждым предыдущим годом.

Чрезвычайная актуальность проблемы объясняет неугасаемый интерес специалистов раз-

ного профиля к дальнейшему изучению тонких механизмов патогенеза, поиску высокоинформативных маркеров и предикторов течения процесса, позволяющих оптимизировать и персонализировать терапию пациентов с АтД.

В последние годы особое внимание ученых направлено на изучение роли цитокинов, хемокинов и сигнальных путей при различных заболеваниях, в том числе при АтД, что позволяет расширить понимание патогенетических механизмов на молекулярном уровне и определяет направление дальнейших исследований. Широкое клиническое применение находит оценка иммунологического статуса на основе определения фракталкина (ФК) [8—16]. Однако работы по определению клинико-диагностического значения данного хемокина при АтД у детей практически отсутствуют.

Цель исследования: совершенствование диагностики аллергических заболеваний кожи у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 135 детей с АтД в период обострения в возрасте от 2-х до 6 лет, находившихся на стационарном лечении в кожно-венерологическом отделении Областного кожно-венерологического диспансера и отделении аллергологии ОДКБ. Критерии включения: наличие АтД, подтвержденное медицинской документацией, стадия обострения заболевания, возраст обследуемых от 2-х до 6 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании. Диагноз АтД был установлен в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [17]. Критерии исключения: впервые установленный диагноз АтД, стадия ремиссии процесса, добровольный отказ от участия в исследовании. При этом у 103 человек (основная группа) отмечалось неосложненное течение заболевания, 32 пациента были с осложнениями АтД в виде присоединения вторичной инфекции. Контрольную группу составили 29 условно здоровых детей в возрасте от 2 до 6 лет.

Для определения ФК в сыворотке иммуноферментным методом использовали тест-систему «RayBio® Human Fractalkine», США. Статистическую достоверность полученных данных оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения диагностического значения ФК все дети и основной группы были распределены на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести течения АтД: 1 — легкую, 2 — средне-тяжелую и 3 — тяжелую [17].

В 1-ю подгруппу вошел 31 пациент основной группы, во 2-ю — 45, в 3-ю — 27 детей. Из группы детей с осложненным течением в 1-ю и 2-ю группы никто не вошел, все дети с осложненным течением попали в 3-ю группу.

При этом эритематозно-сквамозная (ЭС) форма наблюдалась у 50 (49%) детей с неосложненным течением АтД и у 18 (56%) с присоединением вторичной инфекции, эритематозно-сквамозная формой с лихенификацией (ЭСЛ) у 53 (51%) и 14 (44%) пациентов соответственно.

Пациенты основной группы и группы с осложненным течением АтД также были распределены на подгруппы в зависимости от длительности дерматоза: 1-я — с длительностью АтД до 2-х лет (37 основной группы и 7 из группы с осложненным течением), 2-я — с длительностью заболевания от 2-х до 4-х лет (54 ребенка основной группы и 15 детей из группы с осложненным течением) и 3-я группа — с длительностью заболевания более 4-х лет (12 детей из основной группы и 17 детей из группы с осложненным течением АтД).

Анализ полученных данных показал, что у больных АтД детей с длительностью дерматоза до 2-х лет концентрация ФК составила $188,65 \pm 58,73$ пг/мл, достоверно превысив его уровень в группе здоровых ($40,2 \pm 5,7$ пг/мл, $p < 0,05$). При этом пациенты с тяжелым течением имели наибольшие показатели по содержанию данного хемокина ($274,2 \pm 10,74$ пг/мл, $p < 0,05$), при среднетяжелом течении уровень сывороточного ФК был значительно ниже предыдущей

группы, но по-прежнему существенно превышая контрольные значения ($194,1 \pm 18,7$ пг/мл ($p < 0,05$), при легком течении отмечалось менее выраженное повышение ($117,5 \pm 16,3$ пг/мл ($p < 0,05$).

В то же время у детей основной группы с длительностью АтД от 2-х до 4-х лет концентрация ФК в зависимости от степени тяжести процесса распределилась следующим образом: в подгруппе с тяжелым течением составила $310,1 \pm 17,44$ ($p < 0,05$), при средней тяжести процесса $200,98 \pm 25,39$ пг/мл ($p < 0,05$) и при легком течении $127,5 \pm 15,81$ пг/мл ($p < 0,05$). Более длительное течение АтД (более 4 лет) сопровождалось следующими изменениями содержания ФК в сыворотке: были получены следующие результаты уровня сывороточного ФК: $335,18 \pm 9,17$; $227,75 \pm 18,7$ и $117,7 \pm 33,9$ пг/мл соответственно, что имеет достоверные различия по сравнению с группой детей с длительностью АтД до 2-х лет, и небольшие по сравнению с группой со стажем заболевания от 2-х до 4-х лет, но во всех случаях достоверно превосходит значения контрольной группы (детей без АтД). Нарастающее значение содержания ФК у детей с АтД со стажем заболевания более 4-х лет, возможно,

свидетельствует о прогрессировании процесса и может являться неблагоприятным прогностическим признаком.

Анализируя взаимосвязь между содержанием ФК, клиническими проявлениями и длительностью заболевания, установлено, что большинство пациентов основной группы с ЭС формой относилось к группе с давностью заболевания менее 2 лет, в то время как ЭСЛ-форма чаще регистрировалась при более длительном течении заболевания. Кроме того, уровень ФК, возрастая с увеличением длительности заболевания, не имел существенных различий в зависимости от клинических проявлений (см. рис. 1).

Результаты оценки влияния на содержание ФК у детей с АтД на фоне присоединившейся инфекции стажа заболевания демонстрируют наиболее выраженное повышение ФК в группе детей, страдающих АтД более 4-х лет ($310,6 \pm 27,4$ пг/мл), однако оно не имело значимых отличий от группы с длительностью АтД от 2-х до 4-х лет, в которой также регистрировался высокий уровень ФК ($293,1 \pm 31,1$ пг/мл, $p < 0,05$), соответствующий тяжелому течению заболевания.

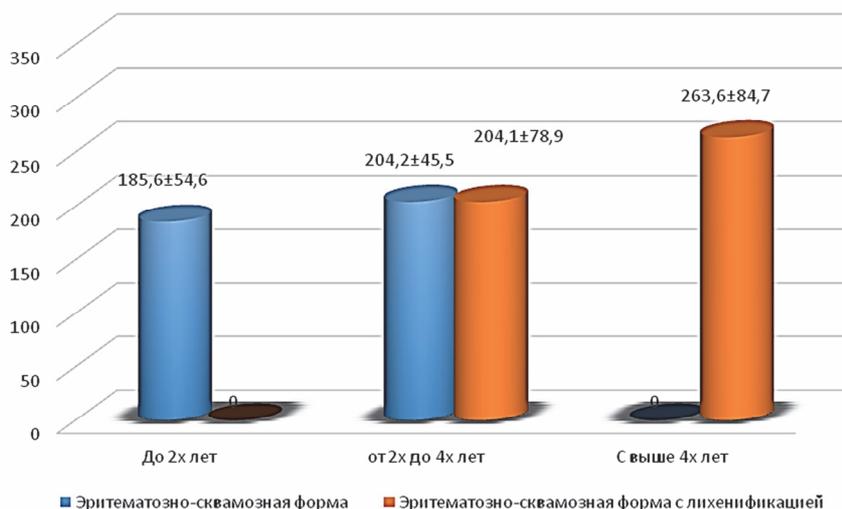


Рис. 1. Показатели содержания ФК (пг/мл) при АтД у детей основной группы с различными клиническими формами в зависимости от длительности заболевания / **Fig. 1.** The concentrations of FC (PG/ml) in atopic dermatitis in children of the main group with different clinical forms depending on the duration of disease

Показатели содержания ФК у детей с осложненным течением АтД с различными клиническими формами в зависимости от длительности заболевания /
The concentrations of FC in children with complicated course of atopic dermatitis with different clinical forms depending on the duration of disease

	Эритематозно-сквамозная форма / Erythematous-squamous form		Эритематозно-сквамозная форма с лихенификацией / Erythematous-squamous form with lichenification	
	2—4 года (n = 13)	свыше 4-х лет (n = 5)	2—4 года (n = 6)	свыше 4-х лет (n = 8)
Возраст / Age	3,89 ± 0,5	5,34 ± 0,3	4,43 ± 0,3	5,45 ± 0,2
Длительность заболевания / Disease duration	3,33 ± 0,5	4,66 ± 0,3	3,83 ± 0,4	4,86 ± 0,2
Фракталкин (пг/мл) / Fractalkine (PG/ml)	292,3 ± 25,5*	311,4 ± 29,8*	294,6 ± 43,7*	310,1 ± 27,9*

Примечание: p < 0,05, сравнение с контрольной группой.

При анализе содержания ФК у пациентов с АтД и развитием осложнений в зависимости от клинических проявлений была отмечена та же закономерность, что и у пациентов основной группы: ЭСЛ форма чаще встречается у детей с большим стажем заболевания, при этом уровень ФК не зависел от клинических проявлений (табл. 1).

Установлено наличие прямой статистически значимой корреляционной зависимости между длительностью заболевания и уровнем фракталкина ($r = 0,23$, $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Для детей с АтД независимо от клинических проявлений характерно повышение концентрации ФК в сыворотке крови, зависящее от длительности процесса. Определение данного показателя представляется перспективным в оценке степени тяжести дерматоза, использования его для мониторинга и прогнозирования дальнейшего течения процесса, а также для оценки эффективности проводимых лечебных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чебуркин А.В., Заплатников А.Л. Атопический дерматит: клиничко-патогенетические варианты и современные возможности топической иммуномодулирующей терапии // *Русский медицинский журнал*. 1998. № 5. С. 59—54.
2. Батыршина С.В., Хаертдинова Л.А., Халилова Р.Г., Сабынина Е.Е. Микробиоценоз кожи у больных ато-

пическим дерматитом и его коррекция // *Практическая медицина*. 2013. № 1—4 (73). С. 33—37.

3. Хаертдинова Л.А., Мингазова Э.Н., Глушко Н.И., Маланичева Т.Г. Анализ структуры микробиоценоза кожи у детей с атопическим дерматитом // *Казанский медицинский журнал*. 2005. Т. 86, № 6. С. 489—490.
4. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии // *Русский медицинский журнал*. 2004. Т. 12. № 18. С. 1076—1083.
5. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит: типы течения, принципы терапии. Екатеринбург, 2000. 267 с.
6. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Агафонова Е.В. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов при атопическом дерматите у детей, осложненном микотической инфекцией // *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4. С. 162—163.
7. Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Распространенность атопического дерматита среди детского населения Российской Федерации в 2016 году // *Тезисы научных работ XVII Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов*. Москва, 2017.
8. Логунов О.В., Баикина О.А., Красилова Е.В. Оценка факторов риска осложненного течения атопического дерматита у детей // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. Т. 6. № 3. С. 185—187
9. Chong S., Lan H., Zeng K., Zhao X. Serum Fractalkine (CX3CL1) Concentration Correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016. Vol. 46. N 2. P. 168—73.
10. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P., Durand-Gasselien I., Capel F., Bouchet-Delbos L. et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. Vol. 165, № 10. P. 1419—1425.
11. Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Бен М.М. Фракталкин: патогенетическая роль и диагностические воз-

- возможности // Кубанский научный медицинский вестник. 2017. № 2 (163). С. 148—151.
12. Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина О.С., Митрохина Д.С. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 2. С. 69—74.
13. Севостьянова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Перова Н.Ю., Белякова И.С., Полунина Е.А. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме // Астраханский медицинский журнал. 2014. Т. 9. № 3. С. 56—62.
14. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Уровень фракталкина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов // Украинский кардиологический журнал. 2016. № 4. С. 62—67.
15. Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases // *Med Sci (Paris)*. 2016. Vol. 32, N 3. P. 260—266.
16. Kim J., Kim J., Cho D., Park H. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder atopic dermatitis // *Int. J. of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. N 8. P. 1234.
17. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016.

Поступила 01.02.2018

Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-86-91

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF THE DETERMINATION OF FRACTALKINE IN ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

M.M. Ben, E.Ya. Yanchevskaya, O.A. Mesnyankina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. Atopic dermatitis belongs to the most common dermatoses observed in practice. In 2016 it was in 647 cases of atopic dermatitis (439,2 per 100 thousand population), while the main group of cases were children aged 0 to 14 years (64%).

Aim. The aim of the study was to improve the diagnostics of allergic skin diseases in children.

Materials and methods: the study included 135 children with atopic dermatitis and 29 children in the control group. Clinical and laboratory examination of patients was carried out in accordance with the standards of diagnosis of atopic dermatitis. Additionally, we determined the level of fractalkine in blood serum using enzyme immunoassay kit for the quantitative determination of fractalkine in biological fluids.

Results. For children with atopic dermatitis regardless of clinical manifestations, characterized by elevated concentrations of fractalkine in blood serum depending on the duration of the process.

Conclusions. Definition of fractalkine seems to be promising in the assessment of severity of dermatosis using it for monitoring and forecasting the further course of the process, and for assessing the effectiveness of therapeutic interventions.

Key words: atopic dermatitis, fractalkine, chemokines

Correspondence Author:

Yanchevskaya E.Yu. Astrakhan State Medical University, Russia, 414000, Astrakhan, Maksakova, 6. E-mail: apteca-111a@mail.ru

Ben M.M. ORCID 0000-0001-9075-9325;

Yanchevskaya E.Ya. ORCID 0000-0002-3741-4528;

Mesnyankina O.A. ORCID 0000-0003-1599-301X

REFERENCES

1. Cheburkin A.V., Zaplatnikov A.L. Atopic dermatitis: clinical and pathogenetic variants and modern possibilities of topical immunomodulatory therapy. *Russkij medicinskij zhurnal*. 1998. 5:59—54.
2. Batyrshina S.V., Haertdinova L.A., Halilova R.G., Saby-nina E.E. Microbiocenosis skin of patients with atopic dermatitis and its correction. *Prakticheskaja medicina*. 2013. 1—4 (73): 33—37 (In Russ).
3. Haertdinova L.A., Mingazova Je.N., Glushko N.I., Malanicheva T.G. Analysis of the structure of the skin mic-

- robiocenosis in children with atopic dermatitis. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2005. 86 (6): 489—490 (In Russ).
4. Kochergin N.G. Atopic dermatitis: modern aspects of pathogenesis and therapy. *Russkiy medicinskiy zhurnal*. 2004. 12 (18): 1076—1083 (In Russ).
 5. Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Kohan M.M. Atopic dermatitis: types of flow, the principles of therapy. Ekaterinburg, 2000. 267 s. (In Russ).
 6. Malanicheva T.G., Salomykov D.V., Agafonova E.V. The state of phagocytic activity of neutrophils in atopic dermatitis in children complicated by mycotic infection. *Allergologiya i immunologiya*. 2003. 4:162—163. (In Russ).
 7. Melehina L.E., Bogdanova E.V. Prevalence of atopic dermatitis among children population of the Russian Federation in 2016. *The proceedings of the XVII all-Russian Congress of dermatovenereologists and cosmetologists*. Moscow, 2017.
 8. Logunov O.V., Bashkina O.A., Krasilova E.V. Evaluation of risk factors for complicated course of atopic dermatitis in children. *Astrahanskiy medicinskiy zhurnal*. 2011. T. 6. № 3. S. 185—187. (In Russ).
 9. Chong S., Lan H., Zeng K., Zhao X. Serum Fractalkine (CX3CL1) Concentration Correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients. *Ann. Clin. Lab. Sci*. 2016. 46 (2): 168—73.
 10. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P., Durand-Gasselini I., Capel F., Bouchet-Delbos L. et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med*. 2002. 165 (10): 1419—1425.
 11. Mesnyankina O.A., Janchevskaja E.Ju., Ben M.M. Fractalkine: pathogenic role and diagnostic capabilities. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik*. 2017. 2 (163): 148—151. (In Russ).
 12. Polunina E.A., Sevost'janova I.V., Voronina L.P., Polunina O.S., Mitrohina D.S. The relationship between enhanced level fractalkine and dysfunction of the vascular endothelium in chronic heart failure. *Astrahanskiy medicinskiy zhurnal*. 2014. 9 (2): 69—74. (In Russ).
 13. Sevost'janova I.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Perova N.Ju., Beljakova I.S., Polunina E.A. The effect of cytokines with chemotactic properties on the vascular endothelium in bronchial asthma. *Astrahanskiy medicinskiy zhurnal*. 2014. 9(3): 56—62. (In Russ)
 14. Zhuravljova L.V., Lopina N.A. The level of fractalkan and its significance in predicting the presence and severity of atherosclerotic lesion of coronary vessels. *Ukrainskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2016. № 4. C. 62—67. (In Russ).
 15. Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases. *Med Sci (Paris)*. 2016. 32 (30):260—266.
 16. Kim J., Kim J., Cho D., Park H. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder atopic dermatitis. *Int. J. of Molecular Sciences*. 2016. 17 (8): 1234.
 17. Federal clinical recommendations. Dermatology 2015: diseases of the skin. Of sexually transmitted infections. M.: Delovoj jekspress, 2016. (In Russ)

Received 01.02.2018

Accepted 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-92-101

ОСОБЕННОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ И СРЕДНЕ-ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ ПСОРИАЗА

Н.В. Баткаева¹, Э.А. Баткаев¹, М.М. Гитинова¹,
Е.Н. Маляренко¹, А.И. Головинов²

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;

²Лечебно-реабилитационный клинический центр Министерства обороны
Российской Федерации, Москва, Россия

Актуальность. Псориаз, кроме поражения кожи, характеризуется разнообразной коморбидной патологией, в первую очередь сердечно-сосудистой системы. Данные о распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы при псориазе и псориатическом артрите ограничены. **Цель:** изучить распространенность и структуру заболеваний сердечно-сосудистой системы у молодых больных с тяжелыми формами псориаза и с псориатическим артритом.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 890 больных с тяжелыми формами псориаза (мужчин/женщин — 516/347, средний возраст пациентов $51,9 \pm 11,6$ года), средняя длительность псориаза $11,6 \pm 0,6$ (минимум 1 год — максимум 35 лет), находившихся на стационарном лечении в «Филиале Короленко» МНПЦДК за период 2010—2015 гг. У большинства включенных в исследование (71,3%) индекс тяжести псориаза PASI составил от 45 до 60 баллов (PASI $49,4 \pm 0,5$). Анализ заболеваемости сердечно-сосудистой системы выполняли в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10 пересмотра. У больных псориазом зарегистрированы артериальная гипертензия (код МКБ — I10—I15), ишемическая болезнь сердца (I20—I25), атеросклероз (I70) и цереброваскулярные нарушения (I65—I66). Для статистического анализа проводился расчет M, σ , $\pm m$, Хи-квадрат.

Результаты исследования. У 303 (34,0%) пациентов был диагностирован псориатический артрит. Общее число пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы составило 516 человек (59,0%). В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с псориатическим артритом чаще регистрировалась артериальная гипертензия, чем у больных с псориазом — у 68,2 и у 52,8% соответственно. Ишемическая болезнь сердца и атеросклероз чаще встречались у больных с псориатическим артритом, чем у больных с псориазом — у 42,7 и 34,9% соответственно ($p < 0,05$). Цереброваскулярные нарушения чаще встречались у больных с псориатическим артритом, чем у больных с псориазом — у 16,6 и у 10,9% соответственно ($p < 0,05$). **Выводы.** Заболевания сердечно-сосудистой системы регистрируются более чем у половины больных с тяжелыми формами псориаза и псориатическим артритом. Среди заболеваний этой группы лидирует артериальная гипертензия. Ишемическая болезнь сердца и атеросклероз также встречаются весьма часто во всех группах больных.

Ключевые слова: псориаз, псориатический артрит, кардиоваскулярная сопутствующая патология

Ответственный за переписку:

Баткаева Надежда Владимировна, к.м.н., доцент, факультет повышения квалификации медицинских работников ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия; 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
E-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru

Баткаева Н.В. SPIN 5884-1750, ORCID 0000-0002-8350-5842;

Баткаев Э.А. SPIN: 6110-3366;

Головинов А.И. SPIN: 7416-4855;

Маляренко Е.Н. SPIN: 2984-0445.

Псориаз — это хроническое воспалительное заболевание, при котором в воспалительный процесс вовлекается не только кожа, но и другие системы и органы. По данным зарубежных иссле-

дователей, до 73% больных различными формами псориаза (Пс) имеют сопутствующие заболевания [1], что придает псориазу значение мультидисциплинарности и социальной значимости.

Чаще всего кроме кожи в патологический процесс вовлекаются сердечно-сосудистая, опорно-двигательная, эндокринная и пищеварительная система. Наиболее значимы ассоциации Пс с псориазическим артритом (ПсА), артериальной гипертонией (АГ), ИБС, метаболическим синдромом, болезнью Крона, сахарным диабетом [2]. Причем частота выявления сопутствующей патологии возрастает с усилением тяжести течения псориаза.

Взаимосвязь псориаза с другими заболеваниями может быть генетической. Так, например, гены HLA-Cw6, IL-12, IL-13 TNF- α имеют общие полиморфизмы при псориазе и псориазическом артрите, а IL-12, IL-13 и IL-12/23 при псориазе и болезни Крона [3—6]. Возникновение сердечно-сосудистой патологии у больных псориазом связывают с хроническим системным T-хелперным (Th) 1-лимфоцит-опосредованным воспалением. При псориазе также образуются провоспалительные цитокины, такие как TNF- α и интерлейкин (IL) — 6,16.

Показано, что факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных псориазом является ожирение, дислипидемия, диабет [2]. Причем чем выше тяжесть течения кожного процесса, тем выше показатель заболеваемости другими сопутствующими заболеваниями [2].

Повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний при псориазе возникает в результате выработки Th1 лимфоцитами таких цитокинов, как TNF- α и IL-6, а также повышения С-реактивного белка и активации тромбоцитов. Эти факторы играют важную роль в развитии атеросклероза и, в конечном счете, развитии инфаркта миокарда.

Наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний и, в первую очередь, сердечно-сосудистой патологии играет важную роль в течении основного заболевания, качестве жизни пациента, его трудоспособности, социальной адаптации и влияет на назначаемое лечение и длительность жизни. Это делает данную проблему крайне актуальной для изучения и обсуждения.

В России отсутствуют исследования распространенности и структуры сердечно-сосудистой

коморбидности у больных тяжелыми формами псориаза на больших выборках пациентов.

Цель исследования — изучение распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных псориазом тяжелого и средне-тяжелого течения в зависимости от пола и возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 890 больных Пс, находившиеся на стационарном лечении в филиале «Клиника им. В.Г. Короленко» Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с 2010 по 2015 г. Мужчин было 516, женщин — 374, средний возраст — $51,9 \pm 11,6$ года (средний возраст пациентов только с кожными проявлениями псориаза составил $50,4 \pm 17,6$ года, а пациентов с ПсА — $55,0 \pm 13,7$ года), длительность Пс — $25,7 \pm 16,6$ года, длительность ПсА — $8,3 \pm 9,5$ лет, средний PASI — $49,4 \pm 0,5$ балла. Курением страдали 371 пациента (43,5%).

Все пациенты для удобства анализа были разделены на 4 подгруппы: мужчины 54 лет и моложе ($n = 304$; средний возраст составил $38,5 \pm 11,3$ лет), мужчины 55 лет и старше ($n = 212$; средний возраст составил $65,0 \pm 7,4$ лет), женщины 49 лет и моложе ($n = 113$; средний возраст составил $36,1 \pm 11,0$ лет), женщины 50 лет и старше ($n = 261$; средний возраст составил $63,7 \pm 9,6$ лет).

Всем пациентам ($n = 890$) во время пребывания в стационаре выполнено стандартное дерматологическое и терапевтическое обследование. При необходимости проводилось дополнительное обследование — рентгенография суставов, грудной клетки, УЗИ внутренних органов, электрокардиография и осмотр профильного специалиста (терапевта, ревматолога, кардиолога, невролога, оториноларинголога, окулиста, гинеколога, уролога, эндокринолога, гастроэнтеролога). Диагноз сопутствующей патологии регистрировали по кодам МКБ-10: ПсА — L40.5, M07.0—M07.3, M09, заболевания сердечно-сосудистой системы — I00—I99.

**Характеристика пациентов группы исследования /
Information about patients in study group**

Характеристика / Description of the characteristic	n = 890 (100%)
Пол / Sex Женщины / Female	n = 374 (42,1%)
Женщины 49 лет и моложе / Female 49 years and younger	n = 113 Средний возраст составил 36,1 ± 11,0 лет / Mean age 36,1 ± 11,0 years
Женщины 50 лет и старше / Female 50 years and older	n=261 Средний возраст составил 63,7 ± 9,6 лет / Mean age 63,7 ± 9,6 years
Мужчины / Male	n = 516 (57,9%)
Мужчины 54 лет и моложе / Male 54 years and younger	n=304 Средний возраст составил 38,5 ± 11,3 лет / Mean age 38,5 ± 11,3 years
Мужчины 55 лет и старше / Male 55 years and older	n = 212 Средний возраст составил 65,0 ± 7,4 лет / Mean age 65,0 ± 7,4 years
Средний возраст группы исследования / Average age of the study group	51,9 ± 11,6 года / years
Средний возраст пациентов с Пс / Mean age of patients with Psoriasis	50,4 ± 17,6 года / years
Средний возраст пациентов с ПсА / Mean age of patients with Psoriatic arthritis	55,0 ± 13,7 года / years
Длительность Пс / duration of the Psoriasis	25,7 ± 16,6 года / years
Длительность ПсА / Duration of the Psoriatic arthritis	8,3 ± 9,5 лет / years
PASI	49,4 ± 0,5
Курение / Smoking	n = 371 (43,5%)

При создании первичной базы данных использовался редактор электронных таблиц MS Excel 2010. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.

Статистическая значимость различий значений признаков в двух группах определялась с использованием непараметрического критерия Манна—Уитни, а в 3-х и более с помощью непараметрического критерия Краскелла—Уоллиса. Для выявления взаимосвязей между переменными был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения показателей в динамике использовался непараметрический критерий Уилкоксона. Для описания количественных и порядковых данных использовались среднее значе-

ние и стандартное отклонение ($M \pm S$). Статистическая значимость была зафиксирована на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполнен ретроспективный анализ данных историй болезни 890 больных тяжелыми формами Пс. Псориатический артрит был диагностирован у 34% больных ($n = 303$).

У 543 (61%) из 890 обследованных с Пс выявлены сопутствующие заболевания. У пациентов с только кожными проявлениями Пс сопутствующая патология обнаруживалась в 55,4% ($n = 325$) случаев, в то время как у пациентов с ПсА — в 72,2% ($n = 218$) случаев (рис. 1).

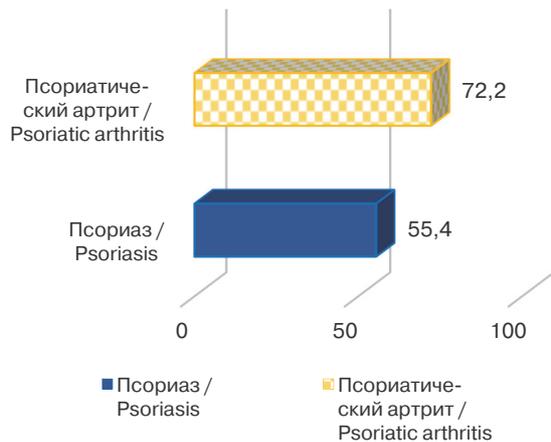


Рис. 1. Выявляемость общей коморбидной патологии у больных с ПсА и Пс (% , $p < 0,05$) /
Fig. 1. The prevalence of general comorbidity in patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis (% , $p < 0,05$)



Рис. 2. Выявляемость кардиоваскулярной патологии у больных с ПсА и Пс (% , $p < 0,05$) /
Fig. 2. The prevalence of cardiovascular comorbidity in patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis (% , $p < 0,05$)

Как видно из рисунка 1, больные ПсА значительно чаще (в 1,3 раза) были отягощены какой-либо коморбидной патологией.

Чаще всего регистрировались заболевания сердечно-сосудистой системы (ССЗ) — у 516 больных, что составляет 59% всех больных, вошедших в исследование, и 95% больных, имеющих сопутствующую патологию. Среди больных только кожными проявлениями Пс ССЗ были диагностированы у 310 больных (52,8% больных только с Пс), в то время как у больных ПсА — у 206 больных (68,5% больных с ПсА) (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, у больных ПсА значительно чаще (в 1,3 раза) регистрировалась кардиоваскулярная коморбидная патология по сравнению с больными с только кожными формами Пс.

Ожирение было диагностировано у 64 больных с Пс (10,9%), и у 54 (17,9% больных ПсА).

Среди ССЗ преобладала артериальная гипертензия — АГ (I10—I15), которая выявлена у 95% ($n = 516$) больных с сопутствующей патологией. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз (I20—I25, I70) отмечены у 61,5% пациентов ($n = 334$). Цереброваскулярные болезни (I60—I69) зарегистрированы у 20,9% пациентов ($n = 114$) с сопутствующей патологией. При этом 36% больных имели сочетанную сердечно-сосудистую патологию.

При анализе и сравнении структуры кардиоваскулярной коморбидной патологии в группе больных с Пс и в группе больных ПсА была выявлена большая частота встречаемости всех видов ССЗ у больных ПсА. Так, АГ диагностирована в 68,2% случаев у больных ПсА и в 52,8% случаев у больных Пс; ИБС и атеросклероз — в 42,7% и в 34,9%; цереброваскулярные болезни — в 16,6% и в 10,9% случаев соответственно (рис. 3).

Дальнейший анализ структуры частоты ССЗ проводился в половозрастных подгруппах, на которые были разделены все больные (см. раздел Пациенты и методы). Для исключения влияния на развитие коморбидности фактора возраста были проанализированы пациенты разных возрастных групп (рис. 4): мужчины 54 лет и моложе, мужчины 55 лет и старше, женщины 49 лет и моложе, женщины 50 лет и старше.

В каждой подгруппе чаще всего регистрировалась АГ. У мужчин АГ диагностировалась чаще, чем у женщин, у больных ПсА чаще, чем у больных Пс. Причем самые высокие показатели АГ были у мужчин 54 лет и младше больных ПсА — 49,3%. В то время как у молодых женщин с ПсА АГ была в 38,5% случаев. Самый низкий показатель АГ был выявлен у 19,2% больных — молодых женщин с Пс.



Рис. 3. Сравнение структуры выявленной кардиоваскулярной коморбидной патологии у больных группы ПсА и Пс (% , $p < 0,05$) /

Fig. 3. The structure of cardiovascular comorbidity in patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis (% , $p < 0,05$)

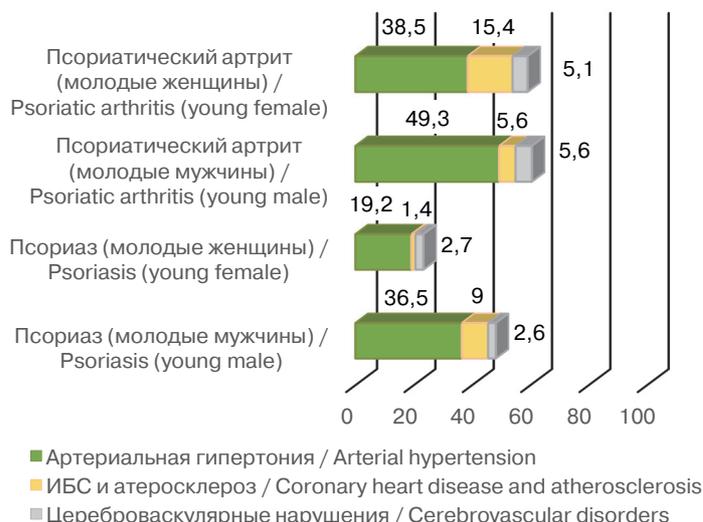


Рис. 4. Структура кардиоваскулярной патологии у молодых больных с ПсА и Пс (%) /

Fig. 4. The structure of cardiovascular comorbidity in young patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis (% , $p < 0,05$)

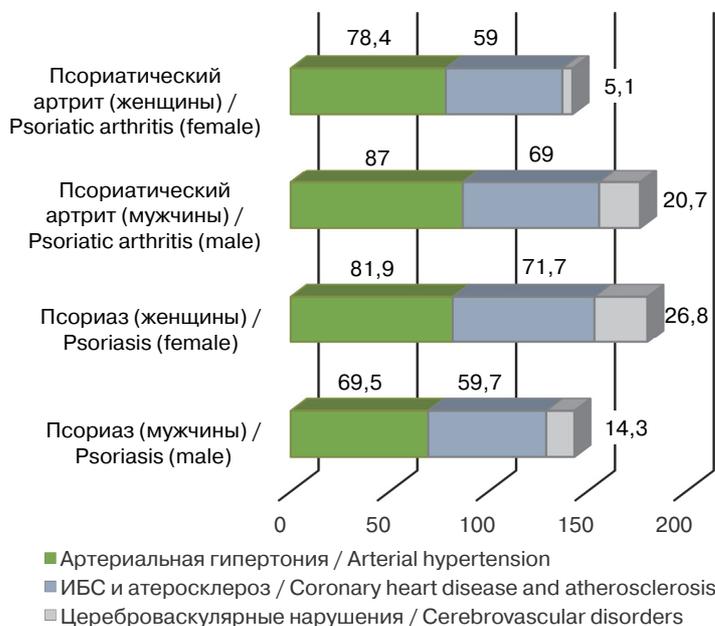


Рис. 5. Структура кардиоваскулярной патологии у больных 50 лет и старше с ПсА и Пс (%) /

Fig. 5. The structure of cardiovascular comorbidity in old patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis (% , $p < 0,05$)

На втором месте по частоте встречаемости зарегистрирован ИБС и атеросклероз.

Как видно из рисунка 4, у мужчин с ПсА АГ встречалась в 1,2 раза чаще, чем у молодых женщин с ПсА. У мужчин с Пс АГ диагностирована в 1,9 раз чаще, чем у молодых женщин с Пс. Таким образом, самый низкий уровень заболеваемости АГ был у молодых женщин с Пс, а самый высокий — у мужчин с ПсА.

ИБС и атеросклероз зарегистрированы во всех подгруппах больных. Самый высокий уровень заболеваемости ИБС был у женщин с ПсА — 15,4%, что в 10 раз больше, чем у женщин с Пс — 1,4%. У мужчин ИБС и атеросклероз были зарегистрированы и при Пс и при ПсА, причем у больных Пс в 1,6 раз чаще.

Уровень цереброваскулярных нарушений у женщин и мужчин, больных Пс, был в 2 раза

ниже аналогичного показателя в подгруппах у больных ПсА.

Заболеваемость всех видов сердечно-сосудистой патологии у больных старшего возраста была высокой во всех подгруппах (см. рис. 5).

При анализе структуры сердечно-сосудистой патологии у больных старшего возраста с Пс тяжелого и средне-тяжелого течения на достаточно высоком уровне регистрировались АГ и ИБС с атеросклерозом. Уровень заболеваемости АГ колебалась от 69,5% у мужчин с Пс до 87% у мужчин с ПсА ($p < 0,05$). Самые высокие показатели заболеваемости ИБС были у женщин старше 50 лет, больных Пс — 71,7%. Самые низкие уровни заболеваемости ИБС в группе женщин с ПсА — 59% ($p < 0,05$). Цереброваскулярные нарушения во всех подгруппах, кроме женщин с ПсА, диагностированы достоверно чаще у больных старших возрастных групп (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Сравнение структуры сердечно-сосудистой патологии у больных тяжелыми формами псориаза в зависимости от пола и возраста / The Structure of cardiovascular comorbidity in patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis, depending on sex and age (% , $p < 0,05$)

	Пс / PsO	ПсА / PsA	Хи-квадрат / Chi-squared tes	P
Мужчины / Male < 54 лет				
АГ / Arterial hypertension	85 (36,5%)	147 (69,5%)	3,7405	0,05311
ИБС и атеросклероз / Coronary heart disease, atherosclerosis	21 (9%)	126 (59,7%)	0,8233	0,36423
Цереброваскулярные нарушения / Cerebrovascular disorders	6 (2,6%)	30 (14,3%)	1,6003	0,20585
Женщины / Female < 49 лет				
АГ / Arterial hypertension	14 (19,2%)	15 (38,5%)	4,9261	0,02645
ИБС и атеросклероз / Coronary heart disease, atherosclerosis	1 (1,4%)	6 (15,4%)	8,5210	0,00351
Цереброваскулярные нарушения / Cerebrovascular disorders	2 (2,7%)	2 (5,1%)	0,4211	0,51640
Мужчины / Male > 50 лет				
АГ / Arterial hypertension	147 (69,5%)	184 (87%)	7,5553	0,00598
ИБС и атеросклероз / Coronary heart disease, atherosclerosis	126 (59,7%)	146 (69%)	1,5261	0,21670
Цереброваскулярные нарушения / Cerebrovascular disorders	30 (14,3%)	44 (20,7%)	1,2832	0,25731
Женщины / Female > 50 лет				
АГ / Arterial hypertension	213 (81,9%)	205 (78,4%)	0,5097	0,47526
ИБС и атеросклероз / Coronary heart disease, atherosclerosis	187 (71,7%)	154 (59%)	4,6297	0,03142
Цереброваскулярные нарушения / Cerebrovascular disorders	70 (26,8%)	62 (23,9%)	0,2885	0,59121

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопутствующие заболевания в 61% случаев регистрировались у обследованных больных тяжелыми формами псориаза. Чаще всего встречались ССЗ — в 59% случаев. Согласно данным Росстата (http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/health_care/#) общая заболеваемость населения кардиоваскулярной патологией I00—I99 (МКБ-10) в 2014 году составила 23 275 случая на 100 тысяч населения, что составляет 23,27%. Таким образом, заболеваемость сердечно-сосудистой патологией у больных тяжелыми формами псориаза в 2,5 раза выше среднего значения заболеваемости населения в РФ.

Значимо чаще кардиоваскулярная патология в изучаемой нами группе регистрировалась у больных с ПсА по сравнению с больными только кожными формами Пс, у 68,5% и 52,8% больных соответственно. Наши данные подтверждаются результатами исследования, проведенного Nawaf AL-MUTAIRI, Shahat AL-FARAG (2010). Авторы провели анализ коморбидности у 1835 больных различными формами псориаза и показали, что чем тяжелее протекает псориаз, тем выше частота встречаемости сопутствующей патологии [2]. Авторы подтвердили, что к кардиоваскулярным рискам относятся ожирение, дислипидемия, диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром.

В последние годы растет число доказательств ассоциации Пс и ПсА с поражением других органов и систем на основе общих генетических и иммуновоспалительных механизмов, что привело к появлению термина «псориазная болезнь». Таким образом, согласно современным представлениям, псориаз — это полиморбидное заболевание с поражением многих органов и систем [7—9].

Термин «коморбидность» был предложен А. Feinstein в 1970 г. Под коморбидностью автор подразумевал наличие дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него.

Показано, что характерное для Пс Th1-зависимое воспаление связано с такими системными хроническими состояниями, как инсулинорезистентность и атеросклероз, а ФНО α является патогенетически важным провоспалительным цитокином как при Пс, так и при атеросклерозе. Установлено, что пациенты с Пс имеют повышенный риск развития эндотелиальной дисфункции — раннего предиктора атеросклероза, кальцификации коронарных артерий, что приводит к развитию ишемической болезни сердца (ИБС), которая в свою очередь усугубляет течение и лечение основного заболевания. В основе формирования данных процессов лежит однонаправленный сдвиг цитокинов, который инициирует воспаление и повреждение тканей. Так, высокий уровень ФНО α приводит к обратимой дисфункции эндотелия, повышению экспрессии молекул адгезии и активации инвазии дендритных клеток к стенкам сосудов, на фоне повышенного синтеза NO-синтетазы в клетках эндотелия происходят активация апоптоза, а также формирование хронического воспаления внутри сосудистой стенки. Высокий уровень ИЛ6 и ИЛ2 сопровождается выраженным нарушением микроциркуляции, повышенным тромбообразованием и в конечном счете формированием атеросклеротической бляшки. В то же время у больных ПсА и Пс, кроме воспаления, значительная роль в возникновении кардиоваскулярного риска принадлежит и накоплению традиционных факторов, таких как АГ, дислипидемия, ожирение, курение, снижение физической активности. Эти факторы объясняют высокий уровень кардиоваскулярного риска у больных ПсА и Пс по сравнению с популяцией [7, 9, 16].

Мета-анализ 11 крупных исследований по изучению коморбидных заболеваний, сопровождающих псориаз, проведенных с 2008 по 2014 год в Европе и Азии, в который вошли 3831 пациентов, показал, что гипертензия и ожирение в высокой степени коррелируют с псориазом и с его тяжестью [10]. Результаты нашего исследования по изучению структуры кардио-

васкулярной патологии у российских больных псориазом тяжелого течения подтверждают мировые результаты. Так, артериальную гипертензию мы зарегистрировали в 59% случаев у больных псориазом. Причем при наличии псориазического артрита частота выявляемости артериальной гипертензии была значимо выше, чем у больных без суставной симптоматики. В исследовании, проведенном С. Spehr, К. Reich, также показано, что кардиоваскулярные заболевания, такие как артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца, встречаются значимо чаще у больных ПсА по сравнению с Пс без кожных проявлений [11].

Помимо общности патогенетических механизмов развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных псориазом важную роль в их возникновении и развитии принадлежит системной терапии, которую получает пациент. Важно учитывать, что пациенты с тяжелыми формами псориаза имеют высокие риски смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, независимо от традиционных факторов риска [12]. Так, в работе С. Roubille et al. показано, что высокие риски кардиоваскулярной патологии ассоциированы с длительной терапией системными кортикостероидами, в то время как назначение метотрексата и ингибитора ФНО уменьшает кардиоваскулярные риски [13, 15]. Длительность течения псориазической болезни негативно влияет на частоту встречаемости ССЗ. Oliveira MFSP, Rocha VO, Duarte GV в своей работе отметили, что пациенты с длительностью течения псориаза более 8 лет имеют выше распространенность ишемической болезни сердца, чем пациенты с меньшей продолжительностью течения кожного процесса. Важным фактом является повышение рисков развития острого инфаркта миокарда у пациентов с псориазом по сравнению с населением в целом и повышение относительных рисков у молодых пациентов и у пациентов с более тяжелыми проявлениями псориаза [14, 17]. В нашем исследовании самый высокий уровень заболеваемости ИБС был у больных ПсА.

У женщин с ПсА он составил 15,4%, что было в 10 раз больше, чем у женщин с Пс — 1,4%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, существует патогенетическая связь между псориазом и сопутствующими заболеваниями. У таких пациентов регистрируется более высокая смертность, инвалидизация и частая госпитализация с потерей трудоспособности. Это обуславливает необходимость междисциплинарного подхода к ведению таких пациентов. Интегральный подход к больным псориазом должен включать идентификацию сердечно-сосудистой патологии и метаболические нарушения. Необходимо вовремя проводить лечение существующих сопутствующих заболеваний, а также оценку существующих психологических расстройств, с тем, чтобы добиться долгосрочного контроля над болезнью и улучшить качество жизни. Раннее лечение тяжелых форм псориаза и сопутствующих заболеваний может положительно влиять на благополучие и, возможно, долголетие пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Machado-Pinto J.M., Diniz M.S., Bavoso N.C. Psoriasis: new comorbidities // *An Bras Dermatol*. 2016;91(1): 08—16.
2. Nawaf AL-MUTAIRI, Shahat AL-FARAG, Ahmed AL-MUTAIRI, Mazen AL-SHILTAWY. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East // *Journal of dermatology*. 2010; 37:146—155.
3. Gulliver W.P. Genetic targets for the future treatment of psoriasis including HLA-Cw6 // Presented at: 21st World Congress of Dermatology, 30 September — 5 October 2007, Buenos Aires, Argentina.
4. O'Reilly D.D. Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis // *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):623—42. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.002.
5. Egeberg A., Mallbris L., Warren R.B. et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study // *British Journal of Dermatology*. (2016) 175, pp. 487—492. DOI 10.1111/bjd.14528.
6. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // *Генетика*. 2015. Том 51. № 4. С. 491—502. DOI: 10.7868/S0016675815040098.

7. *Puzyrev V.P.* Genetic basis of comorbidity in humans // *Genetics*. 2015. Vol. 51. No. 4. P. 491—502. DOI: 10.7868/S0016675815040098.
8. *Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ.* Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Dermatol*. 2013;149(1):84—91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
9. *Horreau C, Pouplard C, Brenaut E.* Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug; 27 Suppl 3:12—29. doi: 10.1111/jdv.12163.
10. *Dogan S, Atakan N.* Psoriasis: A Disease of Systemic Inflammation with Comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis — Types, Causes and Medication*. InTech; 2013. <http://www.intechopen.com/books/psoriasis-types-causes-and-medication/psoriasis-a-disease-of-systemic-inflammation-with-comorbidities>.
11. *Jing-Ji Jin, San-Wu Zeng.* Association between psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis from 12 case control studies // *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(9):17933—17939.
12. *Spehr C, Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Augustin M* Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest // *Arch Dermatol Res*. 2015; 307(10): 875—883.
13. *Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al.* Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events // *Am J Med*. 2011;124:775.e1-6.
14. *Roubille C, et al.* The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis // *Ann Rheum Dis* 2015;74:480—489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
15. *Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte GV* Psoriasis: classical and emerging comorbidities // *An Bras Dermatol*. 2015;90(1):09—20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153038>.
16. *Armstrong AW.* Do TNF inhibitors reduce the risk of myocardial infarction in psoriasis patients? // *JAMA*. 2013 May 15;309(19):2043—4. doi: 10.1001/jama.2013.4695.
17. *Wang Y, Gao H, Loyd CM, et al.* Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis // *J Invest Dermatol*. 2012 Aug;132(8):2067—75. doi: 10.1038/jid.2012.112.
18. *Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH.* Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis // *J Manag Care Spec Pharm*. 2015 Oct;21(10):874—88.

Поступила 01.02.2018

Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-92-101

ESPECIALLY DISEASES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE AND MEDIUM-SEVERE PLAQUE PSORIASIS

N.V. Batkaeva¹, E.A. Batkaev¹, M.M. Gitinova¹,
E.N. Malyarenko¹, A.I. Golovinov²

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

²Treatment and Rehabilitation Clinical Center of the Ministry of Defense
of the Russian Federation, Moscow, Russia

Abstract. Background. Psoriasis is a chronic inflammatory disease that associated with a decrease in life expectancy mostly due to cardiovascular disease. But prevalence of cardiovascular comorbidity in psoriasis patients has limited data. **Objectives.** To compare the prevalence of cardiovascular comorbidity in a hospital-treated cohort patients with severe psoriasis and psoriatic arthritis. **Methods.** 890 patients (M. — 516/F. — 347) with severe plaque psoriasis mean duration 25.7 ± 16.6 years, mean age of patients were 51.9 ± 11.6 years accordingly were included. Psoriasis patients with cardiovascular disease, including coronary heart disease, arterial hypertension, atherosclerosis and cerebrovascular accident were identify in the hospital Database reporting and coding by International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems (ICD-10) between 2010—2015 years. $M \pm m$, t-test, (%) were calculated. All $p < 0.05$ were considered to indicate statistical significance. **Results.** Male and Female patients were at the same age. 303 out of 890 patients (34.0%) had psoriatic arthritis, 587 out of 890 patients (66.0%) had severe plaque psoriasis with mean PASI 49.4 ± 0.5 . 516 out of 890 patients (59.0%) had cardiovascular disease. Cardiovascular disease coding as I 00—I 99 were found significantly often in patients with psoriatic arthritis compare to patients with psoriasis — in 206 out of 303 patients (68.2%) and in 310 out of 587 patients (52.8%) accordingly

($p < 0.05$). Arterial hypertension coding as I 10—I 15 were found in significantly more cases in patients with psoriatic arthritis compare to patients with psoriasis — in 206 out of 303 patients (68.2%) and in 310 out of 587 patients (52.8%) accordingly ($p < 0.05$). Coronary heart disease and atherosclerosis coding as I 70 were found in significantly more cases in patients with psoriatic arthritis compare to patients with psoriasis — in 129 out of 303 patients (42.7%) and in 205 out of 587 patients (34.9%) accordingly ($p < 0.05$). Cerebrovascular accident coding as I 65 — I 66 were found in significantly more cases in patients with psoriatic arthritis compare to patients with psoriasis — in 50 out of 303 patients (16.6%) and in 64 out of 587 patients (10.9%) accordingly. **Conclusions.** Psoriatic arthritis and cardiovascular comorbidities are common for hospital-treated cohort patients. Patients with severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis tend to suffer from cardiovascular disease and arterial hypertension.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, cardiovascular comorbidity

Correspondence Author:

Batkaeva Nadezhda, PhD, assistant professor, Faculty of advanced training of medical workers of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation. E-mail: nbatkaeva.derm@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-8350-5842.

REFERENCES

- Machado-Pinto J.M., Diniz M.S., Bavoso N.C. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2016;91(1):08—16.
- Nawaf AL-MUTAIRI, Shahat AL-FARAG, Ahmed AL-MUTAIRI, Mazen AL-SHILTAWY. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East. *Journal of dermatology.* 2010; 37: 146—155.
- Gulliver W.P. Genetic targets for the future treatment of psoriasis including HLA-Cw6. Presented at: *21st World Congress of Dermatology, 30 September — 5 October 2007, Buenos Aires, Argentina.*
- O'Reilly D.D. Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(4):623—42. doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.002.
- Egeberg A., Mallbris L., Warren R.B. et al. Association between psoriasis and inflammatory bowel disease: a Danish nationwide cohort study. *British Journal of Dermatology.* (2016) 175, pp. 487—492. DOI 10.1111/bjd.14528.
- Puzyrev V.P. Genetic basis of comorbidity in humans. *Genetics.* 2015. Vol. 51. No. 4. P. 491—502. DOI: 10.7868/S0016675815040098
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):84—91. doi: 10.1001/2013.jamadermatol.406.
- Horreau C, Pouplard C, Brenaut E. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug; 27 Suppl 3:12—29. doi: 10.1111/jdv.12163.
- Dogan S, Atakan N. Psoriasis: A Disease of Systemic Inflammation with Comorbidities. In: Lima H, editor. *Psoriasis — Types, Causes and Medication.* InTech; 2013. <http://www.intechopen.com/books/psoriasis-types-causes-and-medication/psoriasis-a-disease-of-systemic-inflammation-with-comorbidities>.
- Jing-Ji Jin, San-Wu Zeng. Association between psoriasis and metabolic syndrome: a meta-analysis from 12 case control studies. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(9):17933—17939.
- Spehr C, Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, Thaci D, Rustenbach SJ, Augustin M. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from The German Psoriasis Registry PsoBest. *Arch Dermatol Res.* 2015; 307(10): 875—883.
- Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, Krishnamoorthy P, Shin DB, Troxel AB, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* 2011;124:775.e1-6.
- Roubille C, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480—489. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624.
- Oliveira MFSP, Rocha BO, Duarte GV Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015; 90(1):09—20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20153038>.
- Armstrong AW. Do TNF inhibitors reduce the risk of myocardial infarction in psoriasis patients? *JAMA.* 2013 May 15;309(19):2043—4. doi: 10.1001/jama.2013.4695.
- Wang Y, Gao H, Loyd CM, et al. Chronic skin-specific inflammation promotes vascular inflammation and thrombosis. *J Invest Dermatol.* 2012 Aug;132(8):2067—75. doi: 10.1038/jid.2012.112.
- Feldman SR, Zhao Y, Shi L, Tran MH. Economic and Comorbidity Burden Among Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2015 Oct; 21(10):874—88.

Received 21.01.2018

Accepted 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-102-105

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО РАЗРЕШЕНИЯ ДВУХСТОРОННЕЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX У БОЛЬНОЙ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Д.Ф. Сергиенко¹, И.А. Аверина¹, С.А. Красовский²,
М.В. Афанасьева²

¹ФГБОУ ВО «Астраханский ГМУ» Минздрава России, г. Астрахань, Россия;

²ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, г. Москва, Россия

В статье приведен клинический пример развития сепатия-синдрома у больной муковисцидозом и подробно изложена 4-месячная терапия, которая неоднократно корректировалась в зависимости от состояния пациентки.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, *Burkholderia cepacia complex*, сепатия-синдром

Ответственный за переписку:

Сергиенко Диана Фикретовна — д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121. E-mail: gazken@rambler.ru

Красовский С.А. SPIN-код: 3385-6489, ORCID: 0000-0001-9642-0947

Афанасьева М.В. SPIN-код: 7271-7408

Муковисцидоз (МВ) — наследственное моногенное заболевание, характеризующееся поражением экзокринных желез жизненно важных органов и систем и имеющее обычно тяжелое течение и прогноз. Респираторный тракт больных МВ представляет уникальную среду для существования бактерий: затрудненный мукоцилиарный клиренс, густая вязкая мокрота, маловентилируемые участки бронхиального дерева, специфичность строения апикальной поверхности эпителиальных клеток. Наиболее распространенными возбудителями при МВ являются *S. aureus*, *H. influenzae* и *P. aeruginosa*. В настоящее время возросла роль микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex*, которые могут приводить к формированию тяжелого, неконтролируемого гнойно-воспалительного процесса в респираторном тракте и гибели больного в течение нескольких лет после инфицирования. Своевременная диагностика, адекватный выбор антибиотиков, их

комбинации и доз являются основополагающими в терапии этого тяжелого состояния [1]. Приводим собственное клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Из анамнеза: Пациентка Д. 14 лет наблюдалась в пульмонологическом отделении ГБУЗ АО «Городская детская клиническая больница № 2» г. Астрахани с октября 2004 года, когда в возрасте 10 месяцев по совокупности клинических и лабораторных показателей был выставлен диагноз «Муковисцидоз». Девочка регулярно осматривалась пульмонологом по месту жительства, проводила многокомпонентную терапию согласно современным рекомендациям и при обострениях бронхолегочного процесса госпитализировалась в стационар для прохождения курса внутривенной антибактериальной терапии с учетом антибактериальной чувствительности доминирующего респираторного микробного агента — *Pseudomonas aeruginosa*.

В феврале 2016 года при исследовании микробиоты дыхательных путей впервые идентифицирована *Burkholderia cepacia complex*. Однако на протяжении последующих 1,5 лет состояние ребенка оставалось стабильным.

В конце июня 2017 года состояние девочки ухудшилось: усилился кашель, особенно в ночное время, увеличилось количество мокроты, появилась одышка, фебрильная лихорадка, резко ухудшилось самочувствие. Отрицательная динамика в состоянии ребенка ассоциирована с самопроизвольным отказом от терапии в течении 14 дней после психологической травмы. 30.06.17 с вышеуказанными жалобами родители ребенка обратились за медицинской помощью в пульмонологическое отделение ГБУЗ АО ОДКБ им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани.

При поступлении: Состояние ребенка тяжелое. Девочка правильного телосложения, пониженного питания. Рост 159 см, вес 37,5 кг (ИМТ 15). Кожа, слизистые чистые, бледные, с сероватым оттенком, деформация дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», «часовых стекол» выражены значительно. SpO₂ = 82—84%. Одышка с участием вспомогательной мускулатуры. ЧДД 38 в минуту. Кашель малопродуктивный, мокрота отходит с затруднением, серо-зеленого цвета. Перкуторно — над легкими начиная с середины лопатки с обеих сторон притупление перкуторного тона. Аускультативно — дыхание ослаблено с обеих сторон, больше слева, выслушиваются обильные влажные хрипы, преимущественно мелкопузырчатые и крепитирующие. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум хордального тембра. Живот не вздут, при пальпации мягкий, б/б во всех отделах. Печень + 3 реберной дуги, край плотный. Селезенка пальпируется на 1,5 см ниже реберной дуги. Стул 1 раз в день, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное. По тяжести состояния ребенок госпитализирован в отделение реанимации.

При обследовании: Общий анализ крови 30.06.17: Нб — 131 г/л, лейкоциты — $16,8 \times 10^9$ (эоз — 2%, палочкоядерные — 7%, сегментоядерные — 70%, лимфоциты — 15%, моноциты — 6%); СОЭ — 45 мм/ч. Токсическая зернистость +++ . Общий анализ мочи, копро-

грамма, биохимические показатели крови — без значимых изменений.

Посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам: *B. cepacia complex* чувствительность к левомицитину и цефтазидиму, резистентность к меропенему, имипинему, цефипиму, амикацину, цефтриаксону.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 30.06.18. Отмечается снижение пневматизации обеих легочных полей средней интенсивности неравномерной плотности, больше в проекции нижней доли левого легкого. Легочный рисунок усилен, деформирован, корни четко не дифференцируются, синусы свободны, диафрагма расположена обычно, органы средостения без особенностей.

По совокупности клинических, лабораторных и инструментальных методов в исследовании был выставлен следующий клинический диагноз: муковисцидоз (F508del/F508del), смешанная форма, тяжелое течение. Хронический обструктивный бронхит, обострение. Двусторонняя полисегментарная пневмония. Диссеминированные бронхоэктазы. Диффузный пневмофиброз. ДН — II—III степени. Хроническое инфицирование дыхательных путей *B. cepacia complex*. Хроническая панкреатическая недостаточность. Белково-энергетическая недостаточность 2 степени. Принимая во внимание, что у ребенка хроническая сепационная инфекция, при поступлении назначена терапия с 4 антибактериальными препаратами: меропенем 6 г/сутки, цефтазидим 7,5 г/сутки внутривенно, бисептол 3,36 г/сутки и ципрофлоксацин 2 г/сутки внутрь. Помимо антибактериальной терапии ребенку была продолжена и расширена муколитическая и бронходилатирующая терапия: ингаляции пульмозима 2,5 мг × 1 раз в день; гипертонический раствор 7% по 4 мл × 2 раза в день, АЦЦ 600 мг × 1 раз в день; ингаляции беродуала по 20 капель × 3 раза в день. Продолжена базисная терапия: крeон 10 000 — 20 капсул в сутки и урсосан 1000 мг/сут назначены системные глюкокортикоиды.

Несмотря на проводимую терапию, наблюдалась отрицательная клинико-рентгенологическая динамика. Ребенка продолжало лихорадить на фебрильных цифрах,росло тахипное

до 46 дыхательных движений в минуту, уровень сатурации кислорода в крови при постоянной дотации не превышал 89—90% (на воздухе: 75—80%), наблюдались эпизоды кровохарканья. При аускультации легких на фоне тотального ослабления дыхания выслушивались влажные, преимущественно мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. Рентгенограмма органов грудной клетки от 02.07.17: Тотально в правом легком и в проекции нижней доли левого легкого определяется снижение пневматизации инфильтративного характера за счет мелкоочаговых уплотнений с нечетким контуром, склонные к слиянию. Отрицательная динамика по сравнению с рентгенограммой от 30.06.17.

Неоднократно проводилась заочные телефонные консультации с врачами московских центров муковисцидоза. Согласно рекомендациям на 3-й день лечения присоединен препарат из группы тетрациклинов — минолексин в дозе 200 мг/сут. Несмотря на терапию состояние ребенка оставалось крайне тяжелым с отрицательной динамикой, в связи с чем расширен комплекс антибиотиков до 6 препаратов и увеличены дозы до максимальных по данной нозологии (меропенем 9 г/сут, цефтазидим 12 г/сут, левомецетин 1,5 г/сут, ципрофлоксацин 1,5 г/сут, минолексин 200 мг/сут, бисептол 4,8 г, флуимуцил-ИТ — антибиотик ингаляционно 1,5 г/сут). Добавлен противогрибковый препарат (флюкорус). Учитывая степень тяжести ребенка, по жизненным показаниям терапия проводилась оригинальными антибактериальными препаратами. Использование данной комбинации продолжалось в течение 28 дней. Уменьшение доз или количества антибактериальных препаратов приводило к ухудшению состояния пациентки. После 1 месяца использования данной комбинации наблюдалась положительная клинико-лабораторная динамика. У ребенка улучшилось самочувствие, тахипное снизилось до 24 дыхательных движений в минуту в покое. Необходимость в дотации кислорода возникла только при физической нагрузке, в покое SpO₂ составляла 91—93%. Кашель стал реже, продуктивнее. В анализах крови наблюдался тренд регрессии воспалительной активности в виде: уменьшения количества лейкоцитов до $10,8 \times 10^9$, исчезновения палочко-

ядерных форм, снижения СОЭ до 22 мм/ч, уровня СРБ и прокальцитонина.

Через 1,5 месяца с момента поступления на фоне стабилизации состояния был уменьшен объем антибактериальной терапии до 4 препаратов и снижены суточные дозы (меропенем 9 г/сут, цефтазидим 9 г/сут, левомецетин 1,5 г/сут, флуимуцил-ИТ — антибиотик ингаляционно 1,5 г/сут).

Однако при дальнейшем снижении доз меропенема и цефтазидима до 6 г/сутки наблюдалось резкое ухудшение состояния ребенка, выражающееся в нарастании картины бронхита, дыхательной недостаточности, общей интоксикации: снижение SpO₂ до 86%, сноваросло утомление дыхательной мускулатуры с ЧДД до 32 в минуту. В общем анализе крови рецидивировали выраженные воспалительные изменения (30.06.17: Нв — 95 г/л, лейкоциты — $19,8 \times 10^9$ (эоз — 0%, палочкоядерные — 4 сегментоядерные — 85%, лимфоциты — 10%, моноциты — 1%); СОЭ — 60 мм/ч. На рентгенограмме от 18.09.17: отмечается тотальное снижение пневматизации обоих легочных полей средней интенсивности неравномерной плотности.

Учитывая выраженную отрицательную динамику в состоянии больной, комплекс антибактериальных средств вновь был увеличен до 6 препаратов в максимальных дозах с ротацией цефтазидима на пиперациллин/тазобактам. Была продолжена терапия: меропенем 9 г/сут, левомецетин 1,5 г/сут, ципрофлоксацин 1,5 г/сут, бисептол 4,8 г, флуимуцил-ИТ — антибиотик ингаляционно 1,5 г/сут. Принимая во внимание длительность и объем антибактериальной терапии, в лечение был добавлен вориконазол в дозе 400 мг/сут. Терапия в данном объеме проводилась в течении 4 недель и после стабилизации состояния была сокращена до 3-х энтеральных препаратов. После 4-х месяцев стационарного лечения 2.11.2017 ребенок был выписан с рекомендациями длительного приема ко-тримоксазола и ципрофлоксацина внутрь и флуимуцила-антибиотика ингаляционно. За время госпитализации было введено около 2000 грамм антибиотиков. В настоящее время ребенок продолжает получать 3 указанных препарата и наблюдаться амбулаторно.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует развитие крайне тяжелого состояния у больных муковисцидозом сепация-синдрома, характеризующегося фульминантным ухудшением легочной функции, ассоциированной с выраженными деструктивными изменениями легочной ткани, неконтролируемым, длительным, персистирующим воспалительным процессом. Это обусловлено гибкостью и адаптивностью к антибиотикам микроорганизмов *Burkholderia cepacia complex* с одной стороны, и многообразием факторов вирулентности, обеспечивающих неконтролируемую продукцию цитокинов, индуцирования апоптоза и дегрануляции иммунокомпетентных клеток, с другой [2]. В настоящее время не существует единых схем и алгоритмов лечения данного состояния, а дозы

препаратов и их комбинации носят рекомендательный характер. Исходя из вышеизложенного, можно утверждать, что при лечении сепации-синдрома необходима комбинация 3-х и более антибактериальных препаратов с возможной ротацией и коррекцией дозы в зависимости от состояния пациента и «ответа» на проводимую терапию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Капранов Н.И. Муковисцидоз. М.: Медпрактика-М, 2014. 672 с.
2. Башкина О.А., Галимзянов Х.М., Сергиенко Д.Ф., Янкина Г.Н., Шашина М.С. Особенности цитокин-опосредованного воспаления у детей с муковисцидозом // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 109—112.

Поступила 31.01.2018
Принята 16.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-102-105

CLINICAL CASE OF SUCCESSFUL RESOLUTION OF BILATERAL PNEUMONIA CAUSED BY BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX IN A PATIENT WITH CYSTIC FIBROSIS

D.F. Sergienko¹, I.A. Averina¹, S.A. Krasovskii²,
M.V. Afanasyeva²

¹Astrakhan state medical University Health Ministry of Russia, Astrakhan, Russia

²FSBI “SRI of pulmonology” of FMBA of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The article presents a clinical case of development cepacia syndrome in a patient with cystic fibrosis and the detailed 4-month therapy, which is repeatedly adjusted depending on the condition of the patient.

Keywords: cystic fibrosis, children, Burkholderia cepacia complex, cepacia syndrome

Correspondence Author:

D.F. Sergienko — PhD, MD, Professor, Astrakhan state medical University Health Ministry of Russia, Astrakhan, Russia. E-mail: gazken@rambler.ru.

Krasovskii S.A. ORCID: 0000-0001-9642-0947

REFERENCES

1. Kapranov N.I. *Cystic fibrosis*. M.: Medpraktika-M, 2014. P. 672.
2. Bashkina O.A., Galimzyanov H.M., Sergienko D.F., Yankina, G.N., Shashina M.S. Features cytokineproducing inflammation in children with cystic fibrosis. *Astrakhan medical journal*. 2011. Vol. 6. No. 1. S. 109—112.

Received 31.01.2018
Accepted 16.03.2018

СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-106-119

ОЦЕНКА ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА И ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ РАЦИОНОВ ПИТАНИЯ ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

**Р.М. Раджабкадиев¹, В.С. Евстратова¹, Т.Н. Солнцева¹,
А.С. Самойлов², Ф. Дил³, Р.А. Ханферьян^{1,4}**

¹ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва, Россия

²ФГБУ Государственный научный центр ФМБЦ им. А.И. Бурназяна, г. Москва, Россия

³Институт охраны окружающей среды и здоровья, г. Фульда, Германия

⁴Российский Университет дружбы народов, г. Москва, Россия

EVALUATION OF CHEMICAL COMPOSITION AND ENERGY VALUE OF OF THE DIETS OF HIGHLY SKILLED ATHLETES

**R.M. Radzhabadiev¹, V.S. Evstratova¹, T.N. Solntseva¹,
A.S. Samoilov², F. Diel³, R.A. Khanferyan^{1,4}**

¹Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russia

²State research Center named by Burnasyan of the Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia

³Institute für Umwelt und Gesundheit, Fulga, Germany

⁴Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Было обследовано 159 высококвалифицированных спортсменов в предсоревновательный период спортивной подготовки. Сравнительная оценка энергетической ценности и химического состава рационов питания спортсменов на основе анкетно-опросного метода 24-часового (суточного) воспроизведения питания показала значительную вариабельность и зависимость от вида спортивной специализации и половой принадлежности спортсменов. В частности, было показано статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение показателей энергетической ценности рационов у биатлонистов по сравнению со спортсменами, специализирующимися в пулевой стрельбе, различных специализациях бобслея (разгоняющие и пилоты), как в мужской группе — 33,4%, 14,8%, 31,5% соответственно, так и женской (33,9%, 13,8%, 41,7% соответственно). У бобслеистов обеих половых групп, специализирующихся в разгоне, показатели энергетической ценности рационов также были статистически выше по сравнению с показателями спортсменов из группы пулевой стрельбы и бобслеистов-пилотов: на 21,7% и 19,6% соответственно в мужской группе и на 23,2% и 32,3% соответственно в женской. В зависимости от вида спортивной деятельности и пола спортсменов потребление основных макронутриентов варьировало в значительных пределах. В частности, количество белка составляло от 119,2 до 200,2 г/сут у мужчин и от 79,5 до 170,1 г/сут у женщин; жира — 119,1—164,2 г/сут у мужчин и 84,6—148,8 г/сут у женщин; углеводов — 385,1—594,6 г/сут, у мужчин и 285,5—475,6 у женщин.

Ключевые слова: фактическое питание спортсменов, белки, жиры, углеводы, пищевая ценность, энергетическая ценность

Ответственный за переписку:

Ханферьян Роман Авакович — доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14. E-mail: khanferyan@ion.ru

Раджаббадиев Р.М. ORCID: 0000-0002-3634-8354 SPIN: 3702-4280

Евстратова В.С. ORCID 0000-0003-3732-8547 SPIN-код: 4216-3115

Солнцева Т.Н. ORCID 0000-0002-7450-8873 SPIN-код: 6203-3085

Самойлов А.С. ORCID 0000-0002-9241-7238 SPIN-код: 3771-4848

Ханферьян Р.А. ORCID 0000-0003-1178-7534 SPIN-код: 1091-8405

Abstract. 159 highly skilled athletes were surveyed in the pre-competition period of sports training. A comparative assessment of the energy value and chemical composition of athletes diets on the basis of the questionnaire method of 24-hour (daily) reproduction of nutrition showed significant variability and dependence on the type of sports specialization of activities and gender of athletes. In particular, statistically significant ($p < 0.05$) increase in the energy consumption value of rations in biathlons was shown in comparison with athletes specializing in bullet shooting of various specializations of bobsleigh (overclockers and pilots) both in the male group (33.4%, 14, 8%, 31.5%), respectively, and female (33.9%, 13.8%, 41.7%), respectively. In the bobsledder of both sex groups specializing in overclocking, the energy values of rations were also statistically higher than those of athletes from the group of bullet shooting and bobsleigh pilots: by 21.7% and 19.6%, respectively, in the male group and 23.2% and 32.3%, respectively, in the female. Depending on the type of athletic activity and gender of athletes, the consumption of the main macro-intravenous animals varied significantly. In particular, the amount of protein ranged from 119.2 to 200.2 g/day in men and from 79.5 to 170.1 g/day in women; fat — 119.1—164.2 g / day for men and 84.6—148.8 g/day for women; carbohydrates — 385.1—594.6 g/day, in men and 285.5—475.6 in women.

Key words: actual nutrition of athletes, proteins, fats, carbohydrates, nutritional value, energy value

Correspondence Author:

Khanferian Roman Avakovich — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Immunology Federal Research Centre of Nutrition and Biotechnology, 109240, Russia, Moscow, Ustinsky Proezd, 2/14. E-mail: khanferyan@ion.ru

ВВЕДЕНИЕ

Тренировочная и соревновательная деятельность спортсменов проходит в условиях чрезмерного физического, нервно-эмоционального напряжения и сопряжена с колоссальными энергетическими затратами. Интенсивные физические нагрузки при отсутствии полноценного восстановления неизбежно приводят к дезадаптации систем организма и развитию переутомления [1—3]. Существуют разные средства и методы, к которым прибегают спортсмены для восстановления физической работоспособности. Однако одним из важнейших факторов для достижения высоких спортивных результатов, поддержания здоровья, снижения риска заболеваемости и возникновения травм является адекватное потребление пищи [4—9].

Потребности спортсменов в пищевых веществах значительно отличаются от потребностей лиц, не занимающихся спортом. Это обусловлено

интенсивными физическими и эмоциональными нагрузками, которые испытывают спортсмены в процессе тренировочной деятельности [5, 10, 11]. Например, в период чрезмерных физических нагрузок суточные энергозатраты спортсменов достигают 5000—6000 ккал, в отдельных случаях и 10 000 ккал в сутки [12]. В связи с этим питание спортсменов характеризуется повышенным потреблением пищевых веществ. В зависимости от интенсивности физической нагрузки и этапа спортивной подготовки потребление белков, жиров и углеводов у спортсменов может варьировать в пределах 1,6—2,9; 1,5—2,4; 7—10 г/кг массы тела в сутки соответственно [13, 14].

Наряду с макронутриентами первостепенного внимания также требуют вопросы обеспеченности рациона питания спортсменов витаминами и микроэлементами [15—18]. При составлении рациона питания крайне важно учитывать многие индивидуальные физиологические осо-

бенности спортсменов, такие как возраст, пол, масса тела, вкусовые предпочтения. Кроме того, необходимо учитывать и основные факторы, связанные со спортивной активностью, такие как спортивная специализация (вид спорта), интенсивность тренировок, период спортивной подготовки и др. Пищевой рацион спортсменов должен полностью удовлетворять энергетические и пластические потребности организма.

Проблема рационального и сбалансированного питания на сегодняшний день занимает одно из главных мест в общей системе подготовки высококвалифицированных спортсменов. Сбалансированное питание, которое учитывает особенности спортивной деятельности, является одним из решающих факторов для достижения оптимальных показателей.

В области спортивной медицины в настоящее время огромное внимание уделяется вопросам качественной и количественной сбалансированности нутриентов рациона питания высококвалифицированных спортсменов [19, 20]. Установлено, что продолжительное нарушение сбалансированности питания спортсмена может приводить к развитию нарушений в работе ряда основных физиологических систем организма, что в свою очередь снижает физическую работоспособность [5, 10, 11, 21—23]. В связи с этим возникает необходимость более углубленного изучения и индивидуализации показателей энергозатрат и пищевых потребностей спортсменов различных дисциплин в зависимости от этапа тренировочной и соревновательной деятельности.

Связи с этим целью настоящей работы была сравнительная оценка химического состава (ХС) и энергетической ценности (ЭЦ) рационов питания спортсменов различных спортивных специализаций, требующих разные по энергоемкости затраты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование спортсменов проводилось в предсоревновательный период их спортивной подготовки. Все обследуемые дали письменное

информированное согласие на участие в исследовании. Возраст испытуемых мужчин составил $21,7 \pm 0,8$ лет (максимум — 29; минимум — 18), женщин — $23,1 \pm 1,5$ лет (максимум — 33; минимум — 19).

Всего было обследовано 159 высококвалифицированных спортсменов обоих полов разной спортивной специализации и квалификации. В зависимости от вида спорта и спортивной специализации обследуемые спортсмены были разделены на следующие группы:

- ◆ бобслеисты различной специализации, из них 35 мужчин (разгоняющие — 28 и пилоты — 7) и 24 женщины (18 и 6, соответственно);
- ◆ биатлонисты ($n = 30$; 20 мужчин и 10 женщин);
- ◆ спортсмены-пулевикеры ($n = 70$; 37 мужчин и 33 женщин)

Сбор данных по фактическому питанию обследуемых проводили анкетно-опросным методом (воспроизведение 24-часового потребления пищи), который активно применяется в спортивной практике [24]. Для обработки полученных данных о потребляемых пищевых продуктах, а также анализа риска развития алиментарно-зависимых заболеваний использовали компьютерную программу, разработанную в лаборатории иммунологии совместно с организационно-методическим отделом ФНКЦСМ ФМБА России. Определение количества потребляемой пищи проводили с использованием «Альбома порций продуктов и блюд», разработанного ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (ранее НИИ питания РАМН). Расчет потребления пищевых веществ и энергии проводился с использованием электронной базы данных химического состава продуктов и блюд [25, 26].

Результаты исследований представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Оценка достоверности различий средних величин проведена с использованием *t*-критерия Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования выявили значительные различия в энергетической ценности рационов питания в разных группах спортсменов (табл. 1 и 2). Сравнительный анализ ЭЦ рациона обследуемых групп выявил более высокие значения данного показателя у спортсменов, занимающихся биатлоном, по сравнению с группами спортсменов, специализирующихся в пулевой

стрельбе и бобслеистов разгона и пилотов. Эти показатели статистически достоверно ($p < 0,05$) повышены как в мужской группе (на 33,4%, 14,8% и 31,5%, соответственно), так и в женской (на 33,9%, 13,8% и 41,7%, соответственно). Это стало подтверждением аналогичных ранее описанных данных, свидетельствующих о высоких значениях ЭЦ рационов у спортсменов циклических видов спорта [20].

Таблица 1

Содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность рациона питания у спортсменов-мужчин (M ± m)

Химический состав рациона	Группы спортсменов				
	Пулевая стрельба	Биатлон	Бобслей (разгон)	Бобслей (пилот)	Норма [31]
Энергетическая ценность, ккал. (из них БАД)	3455 ± 261 (125 ± 50)	5187 ± 320 ^{**} (507,5 ± 150)	4415 ± 310 ^{**} (373 ± 70)	3550 ± 275 (250 ± 70)	4 375
Белки, г (из них БАД)	119,2 ± 6,5	200,2 ± 9,8 ^{**} (30,1)	153,6 ± 10,7 ^{**} (14,4)	110,3 ± 8,7 (14,4)	117
Жиры, г (из них БАД)	126,1 ± 7,7	164,2 ± 6,2 ^{**} (10,5)	148,3 ± 9,3 ^{**}	119,1 ± 17,2	154
Углеводы, г (из них БАД)	392,8 ± 14,9	594,6 ± 21,8 ^{**} (82,5)	503,7 ± 34,8 (75) [*]	385,1 ± 52,2 (75)	586
Сложные углеводы, г (из них БАД)	209,1 ± 13,4	257,9 ± 20,6 ^{**}	214,6 ± 27,2	197,2 ± 39,6	

Примечание: * — по сравнению с группой пулевая стрельба, $p < 0,05$; # — по сравнению с группой бобслей (разгон), $p < 0,05$; ° — по сравнению с группой бобслей (пилот), $p < 0,05$; ° — по сравнению с группой биатлон, $p < 0,05$; Δ — по сравнению с группами пулевая стрельба и биатлон, $p < 0,05$; статистически достоверная разница показателей между группами спортсменов мужского пола.

Таблица 2

Содержание основных пищевых веществ и энергетическая ценность рациона питания у спортсменов-женщин (M ± m)

Химический состав рациона	Группы спортсменов				
	Пулевая стрельба	Биатлон	Бобслей (разгон)	Бобслей (пилот)	Норма [31]
Энергетическая ценность, ккал. (из них БАД)	2 914 ± 230 (125 ± 50)	4 409 ± 456 ^{**} (507,5 ± 150)	3798 ± 405 ^{**} (373 ± 70)	2570 ± 86,3 (270 ± 50)	3 036
Белки, г (из них БАД)	107,7 ± 4,9	170,1 ± 11,4 ^{**} (30,1)	99,6 ± 9,6 [*] (7,2)	79,5 ± 3,5 [*] (7,2)	87
Жиры, г (из них БАД)	115,01 ± 6,8 [*]	148,8 ± 11,5 ^{**} (10,5)	121,4 ± 17,9 [*]	84,6 ± 12,5	102
Углеводы, г (из них БАД)	296,1 ± 13	475,6 ± 29,2 ^{**} (82,5)	405,6 ± 30,6 ^{**} (50)	285,5 ± 27,5 (50)	462
Сложные углеводы, г	153,8 ± 10,4	194,9 ± 26,2	169,9 ± 38,1	154,3 ± 22,2	

Примечание: * — по сравнению с группой пулевая стрельба, $p < 0,05$; # — по сравнению с группой бобслей (разгон), $p < 0,05$; ° — по сравнению с группой бобслей (пилот), $p < 0,05$; ° — по сравнению с группой биатлон, $p < 0,05$; Δ — по сравнению с группами пулевая стрельба и биатлон, $p < 0,05$; статистически достоверная разница показателей между группами спортсменов женского пола.

У бобслеистов разгона обеих гендерных групп ЭЦ рациона также была выше ($p < 0,05$) значений спортсменов-пулевиков и бобслеистов-пилотов (на 21,7% и 19,6% соответственно в мужской группе, на 23,2% и 32,3% соответственно в женской).

Расчет пищевой ценности суточных рационов обследуемых групп спортсменов выявил существенные различия по абсолютному потреблению основных пищевых веществ (см. табл. 1 и 2). Было установлено, что наиболее высокое количество основных макронутриентов потребляют биатлонисты. Так, потребление белков в группе указанных спортсменов-мужчин оказалось достоверно выше ($p < 0,05$) по сравнению с показателями спортсменов групп пулевой стрельбы, бобслея разгона и пилотов на 40,4%, 23,2%, 44,9% соответственно.

Анализ потребления жиров также выявил достоверное ($p < 0,05$) повышение данного показателя у биатлонистов-мужчин по отношению к пулевикам и бобслеистам-пилотам на 23,2% и 27,5% соответственно. Потребление жиров в группе биатлонистов-мужчин имело лишь тенденцию, однако статистически недостоверную, к повышению (на 9,7%) относительно данных группы бобслеистов разгона.

В потреблении углеводов между обследуемыми группами спортсменов также наблюдались различия. В частности, показатели биатлонистов были достоверно ($p < 0,05$) выше на 33,9%, 15,2%, 35,2% соответственно по сравнению с аналогичными показателями сравниваемых групп: пулевой стрельбы, бобслеистов разгона и пилотов.

Фактическое потребление сложных углеводов в группе биатлонистов-мужчин составило 257,9 г и оказалось выше ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей группы спортсменов-пулевиков и бобслеистов разгона и пилотов (на 18,9%, 16,7%, 23,5% соответственно).

Несмотря на то, что в группе биатлонистов-мужчин потребление общего количества углеводов было достоверно выше относительно срав-

ниваемых групп спортсменов, на долю сложных углеводов пришлось 43,3%, тогда как в сравниваемых группах данный показатель составил 53,2% у спортсменов пулевой стрельбы, 42,6% — у бобслеистов разгона и 51,2% — у бобслеистов-пилотов. Следует отметить, что из представленных в таблице 1 фактических значений потребления белков, жиров и углеводов часть была представлена не продуктами стандартного рациона питания, а входила в состав специализированных продуктов спортивного питания и БАДов. Так, доля белков в этих спортивных продуктах составляла 30,1 г (15% от общего числа потребляемых макронутриентов), жиров — 10,5 г (6,4%) и углеводов — 82,5 г (13,8%) от общего числа потребляемых макронутриентов. Необходимо также отметить, что в группе биатлонистов-мужчин потребление макронутриентов находилось выше норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для населения РФ [27], что вполне обосновано энергозатратами спортсменов. Наиболее высокие показатели были зафиксированы в потреблении белка, средние величины которого были на 41,5% выше по сравнению со значениями нормы для лиц не занятых спортом. Соотношение потребляемых белков, жиров, углеводов в группе биатлонистов-мужчин составило 1 : 0,8 : 2,9 соответственно, что, важно отметить, не отвечает требованиям сбалансированного питания для спортсменов данной категории [20]. Таким образом, на белки, жиры и углеводы приходилось 20,8%, 17,1% и 62% соответственно калорийности рациона питания.

В женской группе биатлонистов потребление белков также оказалось достоверно выше ($p < 0,05$) на 36,6%, 41,4%, 53,2% соответственно по сравнению с показателями группы пулевой стрельбы, бобслеисток разгона и пилотов. Анализ потребления жиров в этой группе показал достоверное ($p < 0,05$) повышение показателей спортсменок пулевой стрельбы и бобслеисток разгона и пилотов на 22,7%, 18,4%, 43,1% соответственно. Потребление углеводов в группе также было выше ($p < 0,05$), чем в сравниваемых

группах спортсменок (на 37,7%, 14,7%, 40% соответственно). Несмотря на выраженную тенденцию к повышению фактического потребления сложных углеводов в группе биатлонисток, которое составило 194,9 г, что оказалось выше на 21%, 12,8%, 20,8% аналогичных показателей групп пулевой стрельбы и обеих специализаций бобслея, эти величины были статистически недостоверными. При этом отмечено, что в процентном выражении от общего количества употребляемых углеводов на долю сложных углеводов пришлось 40,9%, тогда как в сравниваемых группах данный показатель составил: 52% — группа спортсменок пулевой стрельбы, 41,8% — бобслеисток-разгона и 54% — бобслеистки-пилоты. С целью обогащения рациона питания, обеспечения энергией тренировочного процесса и восстановления спортсмены активно принимали специализированные продукты для питания спортсменов. На долю белков, жиров и углеводов за счет указанных продуктов в группе биатлонисток приходилось 17,6%, 7%, 17,3% соответственно от общего числа потребляемых макронутриентов. При сравнении потребляемых основных макронутриентов с показателями норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах также было выявлено повышение данных значений в группе биатлонисток. В частности, потребление белков и жиров оказалось выше рекомендуемых для общей популяции людей норм на 48,9% и 31,4% соответственно. В то же время уровень потребления углеводов незначительно отличался от показателей нормы. Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов в женской группе биатлона составило 1 : 0,87 : 2,8 соответственно, что также отражает несбалансированность рациона питания. Таким образом, на белки, жиры и углеводы приходилось 21,4%, 18,7% и 59,8% соответственно калорийности рациона питания спортсменов.

Аналогичные исследования проведены в группе бобслеистов обеих гендерных групп.

В мужской группе, специализирующейся в разгоне, по сравнению с аналогичными пока-

зателями пулевиков и бобслеистов-пилотов выявлено достоверное ($p < 0,05$) повышение потребляемых белков на 22,4%, 28,1% и жиров на 15%, 19,6% соответственно. Потребление углеводов в указанной группе также достоверно ($p < 0,05$) было выше на 22% и 23,5% соответственно по сравнению с группами пулевиков и бобслеистов-пилотов. Фактическое потребление сложных углеводов в группе бобслея (разгон) составило $214,6 \pm 27,2$ г, что было незначительно выше значений в группах пулевой стрельбы и бобслея (пилоты). При сравнительном анализе потребления основных макронутриентов обследуемыми спортсменами с показателями норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах было выявлено повышение показателей белка у спортсменов на 23,8%. Что касается жиров и углеводов, то эти значения были ниже рекомендуемых норм на 3,8% и 16,3% соответственно. Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов в группе мужчин-бобслеистов (разгон) составило 1 : 0,96 : 3,2. Таким образом, на белки, жиры и углеводы приходилось 19%, 18,4% и 62,5% соответственно калорийности рациона питания спортсменов.

В женской группе бобслея (разгон) потребление белков и жиров оказалось достоверно ($p < 0,05$) выше на 20,1% и 30,3% соответственно по сравнению с показателями группы бобслей (пилоты). Потребление углеводов в группе бобслеистов (разгон) также достоверно ($p < 0,05$) было выше (на 26,9%, 29,6% соответственно) по сравнению с группами «пулевая стрельба» и «бобслей (пилоты)». Фактическое потребление сложных углеводов в указанной группе составило $169,9 \pm 38,1$ г и имело статистически недостоверную тенденцию к повышению на 9,4%, 9,1% соответственно по сравнению с группами пулевой стрельбы и бобслея (пилоты). Потребление белков и углеводов за счет специализированных продуктов для питания спортсменов составило 7,2%, 12,3% соответственно. Потребление жиров за счет специализированных продуктов в группе бобслеисток (разгон) отмечено не было.

Следует отметить, что в этой группе бобслеисток потребление белков и жиров оказалось выше на 14,4% и 19% соответственно по сравнению с нормой физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах. В то же время потребление углеводов в указанной группе оказалось ниже на 14%. Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов составило 1 : 1,21 : 4,07. Таким образом, на белки, жиры и углеводы приходилось 21%, 18,7% и 59,8% соответственно калорийности рациона питания спортсменок, специализирующихся в бобслее.

В мужской группе бобслея (пилоты) средние значения потребления белков, жиров и углеводов составили $110,3 \pm 8,7$; $119,1 \pm 17,2$ и $385,1 \pm 52,2$ соответственно. При этом на долю белков и углеводов, получаемых за счет специализированных продуктов для питания спортсменов, приходилось 13%, 19,4% соответственно. Фактическое потребление сложных углеводов в данной группе составило $197,2 \pm 39,6$ г, что составляет 51,2% от общего потребления углеводов. Сравнительный анализ между нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах с фактическим потреблением белков, жиров и углеводов в обследуемой группе спортсменов также выявил несоответствие последних значениям рекомендуемых норм. В частности, было установлено, что потребление белков, жиров и углеводов в группе спортсменов было ниже рекомендуемых норм на 6%, 29,3% и 52,1% соответственно. Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов в группе бобслеистов-пилотов составило 1 : 1,08 : 3,5. Таким образом, на белки, жиры и углеводы приходилось 17,9%, 19,3% и 62,6% соответственно калорийности рациона питания спортсменов.

Аналогичные данные были получены и в женской группе спортсменов бобслеисток-пилотов. Показано, что потребление белков, жиров и углеводов в данной группе оказалось ниже рекомендуемых норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах на 9,4%, 20,5% и 61,8% соответственно. На долю белков

и углеводов, получаемых спортсменами за счет специализированных продуктов для питания спортсменов, приходилось 9% и 17,5% соответственно. Фактическое потребление сложных углеводов составило $154,3 \pm 22,2$ г, что составляет 54% от общего потребления углеводов. Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов составило 1 : 1,06 : 3,6. Таким образом, на белки, жиры и углеводы приходилось 17,6%, 18,8% и 63,5% соответственно калорийности рациона питания спортсменов.

Анализ потребления макронутриентов в группе мужчин, специализирующихся в пулевой стрельбе, показал, что на долю белков, жиров и углеводов приходится 18,6%, 19,7% и 61,5% соответственно от общей калорийности рациона питания спортсменов. Представители пулевой стрельбы, как мужской, так и женской групп, употребляли специализированные продукты для питания спортсменов. Однако общая калорийность за счет специализированных продуктов не превышала 125 кКал. Фактическое потребление сложных углеводов составило в данной группе спортсменов $209,1 \pm 13,4$ г, что составило 53,2% от общего потребления углеводов. Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов в группе спортсменов пулевой стрельбы составило 1 : 1,05 : 3,31.

У женщин этого вида спорта потребление жиров достоверно было выше на 26,4% по сравнению с аналогичными показателями представительниц бобслея ($p < 0,05$). Соотношение потребляемых белков, жиров и углеводов составило 1 : 0,87 : 2,8. Таким образом, на долю белков, жиров и углеводов приходится 20,7%, 22,1% и 57,1% соответственно от общей калорийности рациона питания спортсменов. Фактическое потребление сложных углеводов составило $153,8 \pm 10,4$ г, что соответствует 52,2% от общего потребления углеводов.

ВЫВОДЫ

Сравнительный анализ фактического питания спортсменов свидетельствует о наличии значительной вариабельности в зависимости от вида

спорта и пола спортсменов. Наиболее выраженные показатели отмечались у представителей биатлона, как в мужской, так и в женской группе, что характерно для циклических видов спорта.

В заключение следует подчеркнуть, что рацион питания спортсменов, безусловно требует более углубленного изучения и коррекции с учетом и гендерных различий, и вида спортивной деятельности, и фазы подготовки спортсменов. Вместе с тем, учитывая высокие энергетические затраты, особенно в циклических видах спорта, для полноценного восстановления энергетических запасов организма и сбалансированности рационов питания необходимо и рациональное, контролируемое применение специализированных продуктов для питания спортсменов [17, 28, 29, 30].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кочеткова С.В., Королева Т.П., Удовенко И.Л. Факторы, обуславливающие нервно-психическое здоровье спортсменов-стрелков // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. 2010. №: 8. Т. 66. С. 49—54.
2. Платонов В. Перетренированность в спорте // Наука в Олимпийском спорте. 2015. № 1. С. 19—34.
3. Фундин Н.А., Вагин Ю.Е. Анализ спортивной деятельности с позиции теории функциональных систем // Сеченовский вестник. 2016. Т. 25. № 3. С. 34—45.
4. Топанова А.А. Оценка пищевого статуса и индивидуальная коррекция питания юных спортсменов: Автореферат диссертации. 2009.
5. Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance // J. Acad. Nutr. Diet. 2016. V. 116. P. 501—528.
6. Борисова О.О. Питание спортсменов: зарубежный опыт и практические рекомендации. М.: Советский спорт. 2007. 132 с.
7. Волгарев М.Н., Коровников К.А., Яловая И.М., Аззбекян Г.А. Особенности питания спортсменов // Теория и практика физической культуры. 1985. № 1. С. 34—39.
8. Покровский А.А. Рекомендации по питанию спортсменов. М.: ФиС, 1975. 57 с.
9. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л. Оптимизация питания спортсменов: реалии и перспективы // Вопросы питания. 2010. № 3. С. 78—82.
10. Manore M.M., Thompson J.L. Energy requirements of the athlete: assessment and evidence of energy efficiency. In: Burke L., Deakin V., eds. // *Clinical Sports Nutrition*. 5th ed. eds. Sydney Australia: McGraw-Hill; 2015. P. 114—139.
11. Burke L.M. Energy needs of athletes // J. Appl. Physiol. 2001. V. 26. P. 202—219.
12. Григорьев В.И. Культура питания спортсмена. СПб.: СПбГУЭФ. 2011. 191 с.
13. Hawley J.A., Burke L.M. Peak Performance: Training and Nutrition Strategies for Sport. Sydney, Australia: Allen Unwin. 1998. P. 233—260.
14. Полиевский С.А. Основы индивидуального и коллективного питания спортсменов. Физкультура и спорт. 2005. 384 с.
15. Баранов А.А., Корнеева И.Т., Макарова С.Г., Поляков С.Д., Боровик Т.Э., Чумбадзе Т.Р. Нутритивная поддержка и лечебно-восстановительные мероприятия в детско-юношеском спорте. М.: ПедиатрЪ, 2015. 164 с.
16. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б. Витамины в питании спортсменов // Вопросы питания. 2009. Т. 78. № 3. С. 60—75.
17. Троегубова Н.А., Рылова Н.В., Самойлов А.С. Микро-нутриенты в питании спортсменов // Практическая медицина. 2014. Т. 77. № 1. С. 46—49.
18. Вржесинская О.А., Коденцова В.М. Витамины в питании юных спортсменов // Вопросы детской диетологии. 2010. Т. 8. № 4. С. 29—36.
19. Баранов А.А., Макарова С.Г., Боровик Т.Э., Корнеева И.Т., Поляков С.Д., Чумбадзе Т.Р. Нутритивная поддержка юных спортсменов с использованием специализированного отечественного продукта // Педиатрическая фармакология. 2013. Т. 10. № 6. С. 78—86.
20. Макарова С.Г., Чумбадзе Т.Р., Поляков С.Д. Особенности питания юных спортсменов, занимающихся циклическими видами спорта // Вопросы педиатрии. 2015. Т. 14. № 3. С. 332—340.
21. Mc Ardle W.D., Katch F.I., Katch V.L. Sports and exercise nutrition. 4th edn. Wolters Kluwer Health. 2013. P. 682.
22. Sally S., Anderson J., Harris S. Steven J. Care of the young athlete // American Academy of Orthopedic Surgeons. 2010. P. 612.
23. Kiens B., Helge J.W. Effect of high-fat diets on exercise performance // Proc. Nutr. Soc. 1998. V. 57. P. 73—75.
24. Capling L., Beck K.L., Gifford J.A., Slater G., Flood V.M., O'Connor H. Validity of Dietary Assessment in Athletes: A Systematic Review // Nutrients. 2017. V. 9. P. 1313.
25. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских продуктов питания: Справочник. М.: ДеЛи, 1996. 183 с.

26. Тутьельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания. Справочник. М.: ДеЛи, 2012. 283 с.
27. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. М., 2008. 50 с.
28. Арансон М.В., Португалов С.Н. Спортивное питание: состояние вопроса и актуальные проблемы // Вестник спортивной науки. 2011. № 1. С. 33—37.
29. Латков Н.Ю., Вековцев А.А., Петров А.В., Позняковский В.М. Питание спортсменов в тренировочный период: Эффективность применения БАД // Вестник ЮУрГУ. Серия «Пищевые и биотехнологии». 2015. Т. 3. № 4. С. 88—93.
30. Рылова Н.В., Кавелина В.С., Биктимирова А.А. Современные тенденции в питании спортсменов // Спортивная медицина: Наука и практика. 2014. № 3. С. 38—47.

Поступила 31.01.2018

Принята 15.02.2018

ENG

INTRODUCTION

The training and competitive activity of athletes is held in conditions of excessive physical, neuro-emotional tension and is associated with extreme energy consumption. Intense physical exercises, in the absence of a full recovery, lead to disadaptation of the functional systems and the development of fatigue [1—3]. There are different ways and methods to restore physical activity of athletes. However, one of the most important factors for achieving high sports results, maintaining health, reducing the risk of morbidity and the occurrence of injuries, is adequate food intake [4—9].

The needs of athletes in food substances are significantly different from those of people who do not engage in sports. This is due to the intense physical and emotional stresses experienced by athletes during the process of training [5, 10, 11]. For example, during excessive physical exertion, the daily energy expenditure of athletes reaches 5000—6000 kcal, in some cases 10,000 kcal per day [12]. In this regard, the nutrition of athletes is characterized by an increased intake of nutrients. Depending on the intensity of physical activity and the stage of sports training, the intake of proteins, fats and carbohydrates in athletes can vary between 1.6—2.9; 1.5—2.4; 7—10 g/kg body weight per day, respectively [13, 14].

Along with macronutrients, the attention is also demanded by the issues of ensuring the diet of athletes with vitamins and microelements [15—18]. When compiling a diet, it is extremely important to take into account many individual physiological

characteristics of athletes, such as age, sex, body weight, taste preference. In addition, it is necessary to take into account the main factors related to sports activity, such as sports specialization (kind of sport activity), intensity of training, period of sports training, etc. The athlete's diet should fully satisfy the energy and plastic needs of the body.

The problem of rational and balanced nutrition — is one of the main factors in the overall system of training of highly qualified athletes. Balanced nutrition, which takes into account the characteristics of sports activities, is one of the most crucial factors for achieving optimal sport results.

In the field of sports medicine the great attention especially for highly skilled athletes is paid to the issues of qualitative and quantitative balance of dietary nutrients [19, 20]. It is established that a prolonged violation of the athlete's nutrition balance can lead to the development of disturbances in the functioning of a number of basic physiological systems of the organism, which leads to the reduction of physical performance [5, 10, 11, 21—23]. In this regard, there is a need for more in-depth study and individualization of components of energy consumption and nutritional needs of athletes of different specializations, depending on the stage of training and competitive activities.

The goal of this study was a comparative assessment of the chemical composition (CC) and energy value (EV) diets for athletes of various sports specializations that require different levels of energy consumption.

MATERIALS AND METODS

Examination of athletes was conducted in the pre-competition period of their sports training. All the examinees gave written informed consent to participate in the study. The age of the men tested was 21.7 ± 0.8 years (a maximum of 29, a minimum of 18); women — 23.1 ± 1.5 years (a maximum of 33, a minimum of 19).

159 highly skilled athletes of both gender groups of different sports specialization and qualifications were examined. Depending on the sports specialization, the athletes were divided into the following groups:

- ◆ Bobsleighs of various specializations, including 35 men (overclocking — 28 and pilots — 7) and 24 women (18 and 6, respectively).
- ◆ Biathlons (n = 30, 20 men and 10 women).
- ◆ Bullet shooting athletes (n = 70, 37 men and 33 women)

The data on the actual nutrition of the subjects was conducted using the questionnaire-method (reproduction of 24-hour food intake), which is actively used in sports practice [24]. Determination of the amount of food consumed was carried out using the “Album of food and food portions” developed by

Federal Center of nutrition and Biotechnology. The calculation of the consumption of nutrients and energy was carried out using an electronic database of the chemical composition of foods and dishes [25, 26].

The results of the studies are presented as mean values and the standard error of the mean value ($M \pm \pm m$). Evaluation of the reliability of differences in mean values was carried out using Student’s t-test. The significance level was considered reliable at $p < 0.05$.

RESULTS AND DISCUSSION

The studies revealed significant differences in the energy value of diets in different groups of athletes (Tables 1 and 2). A comparative analysis of the diet EV of the athletes groups revealed higher values of this parameter for athletes engaged in biathlon compared to groups of athletes specializing in shooting and bobsleigh. These rates were statistically significantly increased ($p < 0.05$) both in the male group (by 33.4%, 14.8% and 31.5%, respectively), and in the female group (by 33.9%, 13.8% and 41.7%, respectively). This was confirmation of similar to previous data, indicating high values of EV rations in cyclists sportsmen [20].

Table 1

The content of of basic nutrients and the energy value of the diet in athletes — men ($M \pm m$)

Chemical composition of the diet	Athletes groups				
	Bullet shooting	Biathlon	Bobsled (overclocking)	Bobsled (pilot)	Norm [31]
Energy value, kcal (of them BAA)	$3\,455 \pm 261$ (125 ± 50)	$5\,187 \pm 320^{**}$ (507,5 ± 150)	$4\,415 \pm 310^{**}$ (373 ± 70)	$3\,550 \pm 275$ (250 ± 70)	4 375
Proteins, g (of them BAA)	$119,2 \pm 6,5$	$200,2 \pm 9,8^{**}$ (30,1)	$153,6 \pm 10,7^{**}$ (14,4)	$110,3 \pm 8,7$ (14,4)	117
Fats, g (of them BAA)	$126,1 \pm 7,7$	$164,2 \pm 6,2^{**}$ (10,5)	$148,3 \pm 9,3^{**}$	$119,1 \pm 17,2$	154
Carbohydrates, g (of them BAA)	$392,8 \pm 14,9$	$594,6 \pm 21,8^{**}$ (82,5)	$503,7 \pm 34,8$ (75) ^{**}	$385,1 \pm 52,2$ (75)	586
Complex carbohydrates, g	$209,1 \pm 13,4$	$257,9 \pm 20,6^{**}$	$214,6 \pm 27,2$	$197,2 \pm 39,6$	

Notes: * — compared to the bullet shooting, $p < 0,05$; # — comparison with the bobsleigh group (overclocking), $p < 0,05$; ° — compared to the bobsleigh group (pilot), $p < 0,05$; ° — compared to the biathlon group; Δ — compared to the groups of shooting and biathlon, $p < 0,05$.

The content of basic nutrients and the energy value of the diet of athletes — women (M ± m)

Chemical composition of the diet	Athletes groups				
	Bullet shooting	Biathlon	Bobsled (overclocking)	Bobsled (pilots)	Norm [31]
Energy value, kcal (of them BAA)	2 914 ± 230 (125 ± 50)	4 409 ± 456 ^{#**} (507,5 ± 150)	3 798 ± 405 ^{**} (373 ± 70)	2 570 ± 86,3 (270 ± 50)	3 036
Proteins, g (of them BAA)	107,7 ± 4,9	170,1 ± 11,4 ^{#**} (30,1)	99,6 ± 9,6 [*] (7,2)	79,5 ± 3,5 [*] (7,2)	87
Fats, g (of them BAA)	115,01 ± 6,8 [*]	148,8 ± 11,5 ^{**#} (10,5)	121,4 ± 17,9 [*]	84,6 ± 12,5	102
Carbohydrates, g (of them BAA)	296,1 ± 13	475,6 ± 29,2 ^{**#} (82,5)	405,6 ± 30,6 ^{**} (50)	285,5 ± 27,5 (50)	462
Complex carbohydrates, g	153,8 ± 10,4	194,9 ± 26,2	169,9 ± 38,1	154,3 ± 22,2	

Notes: * — compared to the bullet shooting, $p < 0,05$; # — comparison with the bobsleigh group (overclocking), $p < 0,05$; ° — compared to the bobsleigh group (pilot), $p < 0,05$; ° — compared to the biathlon group; Δ — compared to the groups of shooting and biathlon, $p < 0,05$.

In the bobsledder's (overclocking) of both gender groups, the EV of the diet was also higher ($p < 0.05$) in comparison to data of the bullet athletes and the bobsleigh pilots (by 21.7%, 19.6%, respectively, in the male group and 23.2%, 32.3%, respectively, in the female).

Calculation of the nutritional value of diets of athletes revealed significant differences in consumption of basic nutrients (Tables 1 and 2). It was found that biathletes are consuming the highest number of basic macronutrients. Thus, the protein intake in the group of these male athletes was significantly higher ($p < 0.05$) compared to the data of the bullet shooting, bobsled overclocking and pilots athletes by 40.4%, 23.2%, 44.9%, respectively.

Analysis of fat consumption also revealed a significant ($p < 0.05$) increase in this parameter in male biathlonists versus bullets and bobsleigh pilots by 23.2% and 27.5%, respectively. Consumption of fats in the group of male biathlonists had only a tendency, but was statistically unreliable to increase (by 9.7%), relative to the data of the bobsledder overclocking group.

In the consumption of carbohydrates, between the groups of athletes, there were also differences. In particular, in biathlon group the consumption of carbohydrates were significantly higher ($p < 0.05$) by 33.9%, 15.2%, and 35.2%, respectively, com-

pared to similar data in the groups of bullet shooting and bobsleigh.

The actual intake of complex carbohydrates in the group of biathlon (men) was 257.9 gr. and turned out to be higher ($p < 0.05$) than in the other groups of athletes — bullets and bobsledders (overclocking and pilots) by 18.9%, 16.7%, 23.5%, respectively.

Despite the fact that in the male biathletes, the consumption of the total consumption of carbohydrates was significantly higher in comparison to other studied athletes, complex carbohydrates accounted for 43.3%, whereas in the compared groups this was 53.2% for bullet shooting athletes, 42.6% — bobsledder overclocking and 51.2% for bobsleigh-pilots. It should be noted that in total diet consumption of proteins, fats and carbohydrates macronutrients partially was consuming with the specialized sports nutrition products and dietary supplements (Table 1). So the share of proteins in these sports products was 30.1 g (15% of the total consumed macronutrients), fats — 10.5 g (6.4%) and carbohydrates — 82.5 g (13.8%) of the total number of macronutrients consumed. It should also be noted that in the group of male biathlonists, the consumption of macronutrients was higher than the norms of physiological needs for energy and nutrients for the RF population [27], which is fully justified by the energy expenditure of athletes. The highest rates were demonstrated in

protein intake, the average values of which were higher by 41.5% compared to the norm for non-athletes. The ratio of consumed proteins, fats, carbohydrates in the group of biathlon men was 1 : 0.8 : 2.9, respectively, which is important to note does not meet the requirements of a balanced diet for athletes of this category [20]. Thus, proteins, fats and carbohydrates accounted for 20.8%, 17.1% and 62%, respectively.

For the women's biathlon group, the protein intake was also significantly higher ($p < 0.05$) by 36.6%, 41.4%, 53.2%, respectively, compared to the data of the group of bullet shooting, bobsledders. The analysis of fat consumption in this group showed a significant ($p < 0.05$) increase in athletes of bullet shooting and bobsled (overclocking and pilots) by 22.7%, 18.4%, 43.1%, respectively. The carbohydrate intake in this group was also higher ($p < 0.05$) than in the compared groups of athletes (by 37.7%, 14.7%, 40%, respectively). Despite the pronounced tendency to increase the actual consumption of complex carbohydrates in the biathlon group (194.9 g), which was higher by 21%, 12.8%, 20.8% of similar data of the shooting groups and both bobsleigh specializations, these values were statistically unreliable. At the same time, it was noted that as a percentage of the total amount of carbohydrates consumed, 40.9% of the complex carbohydrates accounted for, whereas in the compared groups this value was: 52% — a group of athletes of bullet shooting, 41.8% — bobsledder overclocking and 54% are bobsledder pilots. In order to enrich the diet, provide energy training and recovery, athletes actively use specialized products to feed athletes. The share of proteins, fats and carbohydrates at the expense of these products in the biathlete group accounted for 17.6%, 7%, 17.3%, respectively, of the total number of consumed macronutrients. When comparing the main macronutrients consumed with the recommended values of physiological requirements for energy and nutrients, an increase in these parameters in the biathlon group was also revealed. In particular, the consumption of proteins and fats was higher than the norms recommended for the general

population of people by 48.9%, and 31.4%, respectively.

At the same time, the level of carbohydrate intake was slightly different from the norm. The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates in the women's biathlon group was 1 : 0.87 : 2.8, respectively, which also reflects the imbalance in the diet. Thus, proteins, fats and carbohydrates accounted for 21.4%, 18.7% and 59.8%, respectively, of the caloric intake of athletes.

Similar studies conducted in the bobsledder group of both gender groups. In the male group, which specializes in overclocking, compared with similar data of bullet and bobsleigh pilots, a significant increase ($p < 0.05$) in consumed proteins was detected by 22.4%, 28.1% and fat by 15%, 19.6% respectively. Carbohydrate intake in this group was also significantly ($p < 0.05$) higher by 22%, 23.5%, respectively, in comparison to groups of bullets and bobsleigh pilots. The actual consumption of complex carbohydrates in the bobsled group (overclocking) was 214.6 ± 27.2 gr. and this was insignificantly higher than the data in the group of bullet shooting and bobsleigh pilots. In a comparative analysis of the consumption of the main macronutrients by athletes with the indices of physiological requirements for energy and nutrients, an increase in the protein indices of athletes by 23.8% was revealed. As for fats and carbohydrates, these were lower than the recommended values by 3.8% and 16.3%, respectively. The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates in the group of male bobsledder (overclocking) was 1 : 0.96 : 3.2. Thus, protein, fat and carbohydrates accounted for 19%, 18.4% and 62.5%, respectively, of the caloric intake of athletes.

In the female bobsled group (overclocking), the intake of proteins and fats was significantly ($p < 0.05$) higher by 20.1% and 30.3%, respectively, compared to the bobsleigh (pilot) group. Carbohydrate intake in the bobsledder group (overclocking) was also significantly ($p < 0.05$) higher by 26.9%, 29.6%, respectively, compared to the groups with bullet shooting and bobsleigh (pilot). The actual consumption of complex carbohydrates in this group was $169.9 \pm$

± 38.1 gr. and had a statistically unreliable upward trend of 9.4%, 9.1%, respectively, compared to the groups of bullet shooting and bobsleigh-pilots. Consumption of proteins and carbohydrates at the expense of specialized products for athletes was 7.2%, 12.3%, respectively. Consumption of fats due to specialized products in the bobsled group (overclocking) was not noted. It should be noted that in this group of bobsledder, the consumption of proteins and fats was higher by 14.4% and 19%, respectively, compared with the norm of physiological needs for energy and nutrients. At the same time, carbohydrate intake in this group was lower by 14%. The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates was: 1 : 1.21 : 4.07. Thus, proteins, fats and carbohydrates accounted for 21%, 18.7% and 59.8%, respectively, of the caloric intake of athletes specializing in bobsled.

In the male bobsleigh group (pilot), the average values of protein, fat and carbohydrate intake were 110.3 ± 8.7 ; 119.1 ± 17.2 and 385.1 ± 52.2 , respectively. At the same time, the share of proteins and carbohydrates, obtained from specialized products for athletes, accounted for 13%, 19.4%, respectively. The actual consumption of complex carbohydrates in this group was 197.2 ± 39.6 gr., which is 51.2% of the total carbohydrate intake. Comparative analysis between the norms of physiological needs in energy and nutrients with actual consumption of proteins, fats and carbohydrates in athletes also revealed a discrepancy between the last values of the recommended norms. In particular, it was found that the intake of proteins, fats and carbohydrates in the group of athletes was below the recommended rates by 6%, 29.3% and 52.1%, respectively. The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates in the bobsleigh pilot group was: 1 : 1.08 : 3.5. Thus, proteins, fats and carbohydrates accounted for 17.9%, 19.3% and 62.6%, respectively, of the caloric intake of athletes.

Similar data were obtained in the women's group of bobsledder-pilots athletes. It is shown that the intake of proteins of fats and carbohydrates in this group turned out to be below the recom-

mended norms of physiological needs for energy and food substances by 9.4%, 20.5% and 61.8%, respectively. The proportion of proteins and carbohydrates, obtained by athletes due to specialized products for athletes, accounted for 9% and 17.5%, respectively. The actual intake of complex carbohydrates was 154.3 ± 22.2 gr., Which is 54% of the total carbohydrate intake. The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates was 1 : 1.06 : 3.6. Thus, protein, fat and carbohydrates accounted for 17.6%, 18.8% and 63.5%, respectively, of caloric intake of athletes.

Analysis of the consumption of macronutrients in the group of men who specialize in bullet shooting showed that proteins, fats and carbohydrates represents by 18.6%, 19.7% and 61.5%, respectively, of the total caloric intake. Athletes of bullet shooting of both gender groups, also used specialized sport nutrition products. However, the total it was low calories due to specialized products and did not exceed 125 kcal. The actual intake of complex carbohydrates in this group of athletes was 209.1 ± 13.4 gr. (53.2% of total carbohydrate intake. The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates in the group of bullet shooting athletes was 1 : 1.05 : 3.31.

In the women of this type of sport, the fat intake was significantly higher by 26.4%, compared to the similar data of the bobsled ($p < 0.05$). The ratio of consumed proteins, fats and carbohydrates was 1 : 0.87 : 2.8. Thus, proteins, fats and carbohydrates account for 20.7%, 22.1% and 57.1%, respectively, of the total caloric intake of athletes. The actual intake of complex carbohydrates was 153.8 ± 10.4 gr., which corresponds to 52.2% of the total consumption of carbohydrates.

Thus, comparative studies of the nutrition of athletes indicates the presence of significant variability, depending on the sport specializations and gender of athletes. It should be emphasized that the diet of athletes of course, requires more in-depth analysis and correction, taking into account both gender differences, and the types of sports activity, and the stages athletes training. At the same time, taking into account high energy requirements, especially in cyclic type of sports, in order to fully restore

energy reserves, not only a balanced diet is required, but also controlled use of specialized products for athlete nutrition [17, 28—30].

REFERENCES

- Kochetkova S.V., Koroleva T.P., Udovenko I.L. Factors that contribute to neuropsychic health of athletes-shooters. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta*. 2010. V. 8. P. 49—54.
- Platonov V. Overtraining in sport. *Science in Olympic sports*. 2015. V. 1. P. 19—34.
- Fundin N.A., Vagin Y.E. Analysis of sports activities from the standpoint of the theory of functional systems. *Sechenovskiy Vestnik*. 2016. V. 3. P. 34—45.
- Topanov A.A. *Assessment of nutritional status and individual power correction of young athletes. Abstract of dissertation*. 2009.
- Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J. Acad. Nutr. Diet*. 2016. V. 116. P. 501—528.
- Borisov O.O. *Nutrition for athletes: foreign experience and practical advice*. M.: Soviet sport. 2007. P. 132.
- Volgarev M.N., Korovnikov K.A., Yalova I.M., Azizbekyan G.A. Peculiarities of nutrition of athletes. *Theory and practice of physical culture*. 1985. V. 1. P. 34—39.
- Pokrovskiy A.A. *Guidelines on nutrition for athletes*. Moscow: FIS, 1975. P. 57.
- Tutelian V.A., Nikityuk D.B., Pozdnyakov A.L. Optimizing nutrition for athletes: realities and perspectives. *Problems of Nutrition*. 2010. V. 3. P. 78—82.
- Manore M.M., Thompson J.L. Energy requirements of the athlete: assessment and evidence of energy efficiency. In Burke L, Deakin V, eds. *Clinical Sports Nutrition*. 5th ed. eds. Sydney Australia: McGraw-Hill; 2015. P. 114—139.
- Burke L.M. Energy needs of athletes. *J. Appl. Physiol*. 2001. V. 26. P. 202—219.
- Grigorev V.I. *Culture of power of the athlete*. SPb.: SPBGUEF. 2011. P. 191.
- Hawley J.A., Burke L.M. *Peak Performance: Training and Nutrition Strategies for Sport*. Sydney, Australia: Allen Unwin. 1998. P. 233—260.
- Polievsky C.A. Basics of individual and collective power athletes. *Physical education and sport*. 2005. P. 384.
- Baranov A.A., Korneeva I.T., Makarova S.G., Polyakov S.D., Borovik T.E., Chumbadze T.R. *Nutritional support and treatment and recovery measures in children's and youth sports*. M.: Peditrist, 2015. P. 164.
- Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B. Vitamins in the diet of athletes. *Problems of Nutrition*. 2009. V. 3. P. 60—75.
- Troegubova N.A., Rylova N.V., Samoilov A.S. Micronutrients in the diet of athletes. *Practical medicine*. 2014. V. P. 46—49.
- Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. Vitamins in nutrition of young athletes. *Pediatric Nutrition*. 2010. V. 4. P. 29—36
- Baranov A.A., Makarova S.G., Borovik T.E., Korneeva I.T., Polyakov S.D., Chumbadze T.R. Nutritional support of young sportsmen with the use of a specialized domestic product. *Pediatric pharmacology*. 2013. V. 6. P. 78—86.
- Makarova S.G., Chumbadze T.R., Polyakov S.D. Features of nutrition of young athletes engaged in cyclical sports. *Current Pediatrics*. 2015. V. 3 (T. 14). P. 332—340.
- Mc Ardle W.D., Katch F.I., Katch V.L. *Sports and exercise nutrition*. 4th edn. Wolters Kluwer Health. 2013. P. 682.
- Sally S., Anderson J., Harris S., Steven J. Care of the young athlete. *American Academy of Orthopedic Surgeons*. 2010. P. 612.
- Kiens B., Helge J. W. Effect of high-fat diets on exercise performance. *Proc. Nutr. Soc*. 1998. V. 57. P. 73—75.
- Capling L., Beck K.L., Gifford J.A., Slater G., Flood V.M., O'Connor H. Validity of Dietary Assessment in Athletes: A Systematic Review. *Nutrients*. 2017. V. 9. P. 1313.
- Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. *Chemical composition of Russian food products*. M.: DeLi. 1996. P. 183.
- Tutelyan V.A. *Chemical composition and caloric content of Russian food products*. M.: DeLi. 2012. P. 283.
- Norms of physiological needs in energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation*. M., 2008. P. 50.
- Aranson M.V., Portugalov S.N. Sports nutrition: the state of the issue and actual problems. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2011. V. 1. P. 33—37.
- Latkov N.Y., Vekovtsev A.A., Petrov A.V., Poznyakovskiy V.M. Nutrition of athletes during the training period: Effectiveness of BAA application. *Vestnik SUSU. A series of "Food and biotechnologies"*. 2015. V. 4. P. 88—93.
- Rylova N.V., Kavelina V.S., Biktimirova A.A. Modern tendencies in nutrition of athletes. *Sports medicine: Science and practice*. 2014. V. 3. P. 38—47.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-120-126

CHANGES IN RABBITS' LIVER MORPHOLOGICAL PARAMETERS IN SIMULATION OF HYPOXIA CORRECTED BY THE USE OF THE MODIFIED ISOTOPIC D/H COMPOSITION IN THE WATER

M.I. Bykov^{1,2}, M. Chikhladze³, V.V. Shchava², A.A. Elkina⁴, I.M. Bykov¹,
K.A. Popov¹, A.V. Moiseev⁵, M.G. Baryshev⁴

¹Kuban state medical university, Krasnodar, Russia;

²Scientific research institute of the Ochapovsky regional clinic
of Ministry of Health of the Russian Federation, Krasnodar, Russia;

³National Institute of Allergology, Asthma and Clinical Immunology
of Georgian National Academy of Science, Tskhaltubo, Georgia;

⁴Kuban state university, Krasnodar, Russia;

⁵Kuban state agrarian university, Krasnodar, Russia

Abstract. The aim of the research was to study the effect of the water menu with a low D/H on morphological hepatocytes parameters in rabbits in modeling of an acute hypoxic liver damage. **Methods:** morphological research of liver tissues of the experimental animals had been done by cytological and histological methods, which had been prepared impression smear of the studying organ after which it had been stained with azur-eosin according to a common procedure; the blood plasma had been done by the pulsing nuclear magnetic resonance spectrometer JEOL JNM-ECA 400MHz, evaluate an isotopic composition of rat lyophilized liver tissues had been used an isotopic mass-spectrometer DELTA^{plus}.

Results: There are the statistics presented in the given study reveal the feature of the water menu with the low deuterium concentration decreases the liver tissue damage in hypoxia simulating by the compression of a hepatoduodenal ligament. It was demonstrated that the use of the deuterium depleted water (DDW) reliably decreases the deuterium concentration in a blood plasma (by 32%) and in liver tissue (by 9%), which shows the effectiveness of the correlation of isotopic composition of internal environment and organs by the products with the low deuterium concentration.

Conclusion: It has been established that the use of the DDW as a hepatoprotective measure is equal in its effectiveness to some of lipophilic antioxidants. This allows to use vegetative antioxidant factors and a water menu with a low deuterium concentration (40 ppm) as a combined measure, in order to correct morphological liver defects in its ischemic damage.

Key words: deuterium, liver, rabbits, morphology, hypoxia

Correspondence Author:

Mikhail Ilyitch Bykov M.D., Ph.D., Associate Professor of the Department of Surgery №1, State Educational Institution of Higher Professional Learning “The Kuban State Medical University” of the Ministry of Public Health of Russia, physician in chief of the Department of Endoscopy № 2, State Educational Institution of Learning “Scientific Research Institute of the Ochapovsky Regional Clinic” of the Ministry of Public Health of Russia. E-mail: bikov_mi@mail.ru

INTRODUCTION

A multiple factor of liver damage pathogenesis requires the liver protection on various levels, which determines the research of new hepatoprotectors. It is

known that the functioning of an organism, the organs and tissues condition, environment adaptation potency, and an ability reserve to neutralize harmful xenobiotics are mostly determined by the quality of

consumed products. Liver is the major organ in the sustention of a biochemical homeokinesis in an organism as it takes part in a protein, lipid, carbohydrate and pigment metabolism. In this regard the problem of studying the molecular regulating mechanisms of the liver functional activity and its metabolic adaptation to toxic agents exposure is still a significant direction in a modern experimental and clinical hepatology [1, 2]. In preventive and complex therapy of hepatic diseases there antioxidant medications are popular, they improve an organism resistance to hypoxic conditions, stabilize hepatocytes sarcolemma in the condition of peroxidation process activation, limit transmembrane calcium ions transfer from an intercellular space [3, 4]. The usage of the nutritional correction is one of the available approach to improve a measure effectiveness in the correcting of morpho-functional liver condition.

In addition to traditional antioxidant medications, one of the perspective nutrient materials for the correction of an antioxidant organism potency is the deuterium depleted water (DDW). According to the data from scientific literature water with the low deuterium level in an organism with pathologic processes can decrease the concentration of non-radioactive isotops, and reduce intoxication by the increase of adaptation potency [5]. Water with low deuterium intervanted to the water menu of the laboratory animals changes the isotopic metabolism rate, and this has an effect on the thermokinetic and thermodynamic biomolecules parameters, accelerating biochemical processes depending on an isotopic composition of enzymes and coenzymes [6]. These kind of change, connected with an isotopic metabolism reaction, can increase the adaptation potency of an organism by a stimulating of protection systems (antioxidant, for example) [7—9], and this can be used in a complex therapy of hepatic diseases.

Some specialists say that the changes of morphological parameters of internal organs are more of an informative character comparing with their changes in blood [10, 11], and are more sensitive to local changes in an organism in hypoxia and should be investigated further. However, in scientific litera-

ture today there are not enough information about changes in hepatocytes at the DDW usage, and this aspect of a metabolic correction needs to be studied. That is why the research of the new and more effective hepatoprotectors with evident antioxidant features [12—16] is actual today.

It is also known that hypoxia is accompanied by an activation of a biomolecules peroxidation which is caused by an increase of free radicals production which lead to cells and their organelles damage [17—19]. An enzymatic component of an antioxidant system has a significant role in an organism protection at an inflammation, this is connected with a neutralization of free radicals and reactive molecules producing of which increases in an oxidative stress condition. A dysfunction of antiradical enzymes can cause a progressing of a pathologic process and increase frequency of adverse outcomes in many diseases [20]. It is known that there is a multi-level antioxidant system and a complex of peroxidation regulatory processes in an organism [21]. At the same time in a hypoxia the concentration of oxygenates increases significantly and takes precedence of a norm by several times: components of peroxidative modification of biomolecules are collected, and their local increase is also regular and correlates with an intensity of a pathologic process causing changes in the cell morphology and internal organs tissues [22, 23].

At the cellular level in hepatocytes hypoxia there is a repression of response of tricarboxylic acids cycle because of a membrane transport defect as well as because of a decrease of a substrate amount and an activity of enzymatic systems in a energy lack condition, mitochondria dysfunction. These all leads to oxidation stress as there is discordance of prooxidant and antioxidant cell resources. That is why in cases where metabolic defects are the result of a severe intoxication and oxidation metabolism failure, it is possible to use antioxidative medications in a complex therapy [24, 25], including products with a modified isotopic composition [26, 27].

Taking the above into account the aim of the given research was to study the effect of the water

menu with a low D/H on morphological hepatocytes parameters in rabbits in modeling of an acute hypoxic liver damage.

MATERIAL AND METHODS

Animal experiments had been doing under section 11 of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964), documents: Good laboratory practice in the Russian Federation (Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, № 267 of 19.06.2003), International recommendations for experiments with animals (1985), requirements of the Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, № 267 of 19.06.2003, "about approval of laboratory practice rules". The effect of the water with a low deuterium concentration on liver morphological parameters had been estimated in 40 male rabbits (weighing 2,5—3,1 kg) which were divided into the following groups:

group A — control group (n = 10);

group B — animals with a simulated acute liver hypoxic damage caused by a compression of a hepatoduodenal ligament during 20 minutes (n = 10);

group C — animals with a simulated acute liver hypoxic damage caused by a compression of a hepatoduodenal ligament during 20 minutes, and which preliminary had been getting linseed oil through an enteral feeding tube during 4 weeks (group of compare, n = 10);

group D — animals with a simulated acute liver hypoxic damage (n=10), caused by a compression of a hepatoduodenal ligament during 20 minutes, and which preliminary (during 6 weeks) had been getting water with a low deuterium level (40 ppm concentration) in relation to a natural deuterium level.

Morphological research of liver tissues of the experimental animals had been done by cytological and histological methods. For the cytological test there had been prepared impression smear of the studying organ after which it had been stained with azur-eosin according to a common procedure.

For the histological method the liver samples had been fixed in a 10% neutral formaline solution on 0.1 M phosphate buffer at pH 7.2—7.4. The liver

samples had been dehydrated then by putting them into a number of isopropanol solutions of a rising strength, and then the samples had been covered with wax. The given sample blocks had been sliced 3 μm thick and stained with hematoxylin and eosin [28].

An isotopic determination (D/H) of blood and organ tissues of the detoxication system in the laboratory animals had been organized on the base of the "Diagnostics of Nanomaterials' Structure and Properties Common Use Center" Kuban State University (Krasnodar).

A determination of deuterium in a blood plasma was done by the NMR spectrometer JEOL JNM-ECA 400 MHz [29, 30]. Spectra filming had been done on the appropriate deuterium nucleus resonant frequency — 61.4 MHz. Filming parameters: 6.7 sec (acquisition time), 20 sec (relaxation delay), 5.6 ms (x-pulse), 0.15 Hz (resolution). Filming temperature — 25 °C, stability rate 0.2 °C. Measurements had been done using a 5 mm ampoule inside of which there was a strictly fixed sealed capillary with a mixture of deuterated and non-deuterated dimethylsulfoxide (DMSO) dimensioned by a defined concentration scale. The capillary emitted a ^2D NMR signal in a 3.4 ppm area (compared with $(\text{CD}_3)_4\text{Si}$), while a ^2D NMR HDO signal is in a 4.7 ppm (compared with $(\text{CD}_3)_4\text{Si}$).

The spectra processing included the evaluation of a proportion of integral intensities of a ^2D NMR HDO signal in the studying sample comparing to a ^2D NMR DMSO-D1 signal, the intensity of which was defined in the same conditions and standards — water samples with an accurate deuterium level (3.7 ppm, 51 ppm, 150 ppm). Each sample had been measured several times in order to reduce the experimental error. With this the determination accuracy of the deuterium concentration in biological samples was 2 ppm. Measurements calibration in biofluids had been done according to international standards SMOW (155.76 ppm), SLAP (89 ppm).

To evaluate an isotopic composition of lyophilized liver tissues of the laboratory animals there had been used an isotopic mass-spectrometer DELTA^{plus} (Finnigan, Germany) [31].

Statistical processing of data had been done by the method of variation statistics: the average mean of the given samples was calculated (M), mean-square deviation (σ), the difference between the groups was considered as accurate, and was determined with the help of nonparametric Mann-Whitney U-test ($p < 0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION

The studying of an isotopic composition of plasma revealed a decrease of the deuterium concentration by 32% in the rabbits from the group D comparing with the control group A ($152,1 \pm 2,8$ ppm, $p < 0.05$). At this, in groups B and C there had not been found significant difference comparing with group A. The deuterium concentration in liver tissues of the rabbits from the group D was 123.8 ± 1.3 ppm which is 9% less ($p < 0,05$) than the analogical parameter in the group of control A at the same time there were no significant difference in the deuterium concentration in liver tissues of the rabbits from groups B and D comparing with the group A.

The results of the morphological study of liver microslides of the rabbits allow to verify hepatoprotective effect of the used nutrition methods of correcting.

In the studying the morphological changes in the rabbits from the A group there was noted that hepatocytes have a typical to this kind of cells shape close to polygonal, a structure of hepatic tubules is

well pronounced; cells' nucleus are round, chromatin is of a various decondensation degree, many of the nucleus have nucleoles which show a good synthetic activity, the signs of karyopyknosis and karyorhexis are not noted. The cytoplasm is slightly basophilic, its stain is uniform, no features of degeneration; bloodfilling is from slight to moderate (Fig. 1).

During the studying of the morphological change in the rabbits of the group B there had been noted that there were inhomogeneity of the microscopic slice of the liver. Through all of the microslide interstitial tissue edema and decompensation of hepatic tubules; liver cells are visibly enlarged, hyperchromia of a cytoplasm is noted with a slight and moderate cloudy and adipose degeneration; chromatin in cells nucleus is condensed, there are evident signs of karyopyknosis and karyorhexis. There are the areas of a sclerosis in interlobular hepatic ductules and venous system stasis and congestion with an adipose degeneration of hepatocytes; stasis and congestion is often accompanied by a perivascular infiltration (Fig. 2).

During the studying of the morphological change in the rabbits of the group C there had been noted that a liver microstructure is inhomogeneous; hepatocytes are with evident features of degeneration — hyperchromia of a cytoplasm with vacuolation and a slight adipose degeneration; decompensation of hepatic tubules is moderate; nucleus chromatin is

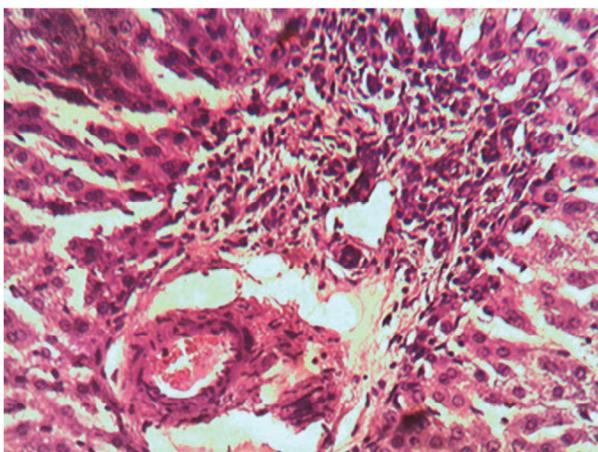


Fig. 1. Liver of the rabbit from the A group (hematoxylin-eosin staining; lense apo- 20× ocular K10×)

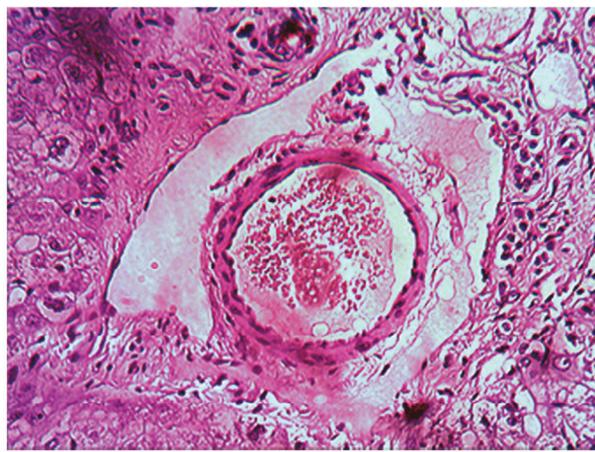


Fig. 2. Liver of the rabbit from the B group (hematoxylin-eosin staining; lense apo- 20× ocular K10×)

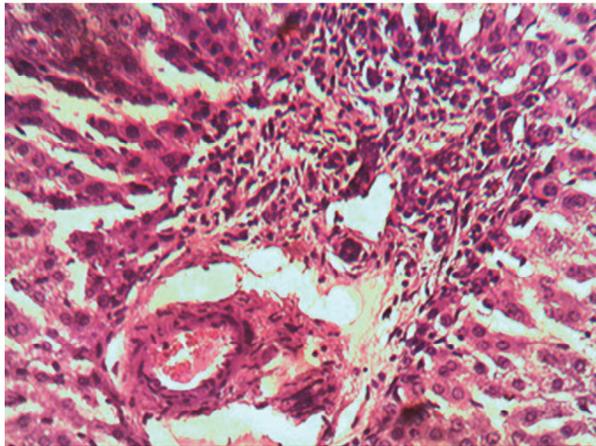


Fig. 3. Liver of the rabbit from the C group (hematoxylin-eosin staining; lense apo- 20× ocular K10×)

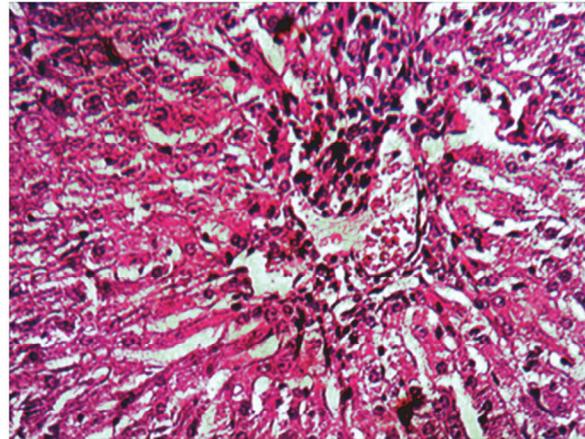


Fig. 4. Liver of the rabbit from the D group (hematoxylin-eosin staining; lense apo- 20× ocular K10×)

condensated, many of the nucleuses are with evident signs of karyopyknosis. Hepatocytes are visibly enlarged comparing with the control; there are areas of liver parenchyma with an evident congestion in a venous system, signs of liver tissue edema and moderate adipose degeneration. At the same time some of the liver parenchyma areas have hystoarchitectonics and cytoarchitectonics which does not significantly differ from the animals of the control group. It should be noted that even in such a “safe” parenchyma areas there are still stasis of erythrocytes, interstitial parenchyma edema and slight dystrophic signs in hepatocytes cytoplasm (Fig. 3).

During the studying of the morphological change in the rabbits of the group D there had been noted that hepatocytes are of a typical polygonal shape, a structure of hepatic tubules is well pronounced; though, liver microstructure is inhomogeneous in various areas of the microslices; liver cells are diminished in size, a hyperchromia of a cytoplasm is evident with signs of a slight cloudy and adipose degeneration. The signs of karyopyknosis and karyorhexis had not been noted. The cytoplasm is slightly basophilic, its stain is not always uniform; vessels are bloodfilled, there are blood stasis signs noted (Fig. 4). As we can see, on the base of a visual morphological study of the liver microslices of the rabbits under the acute experiment (compression of a hepatoduodenal ligament), we may confirm that the water menu with a low deuterium concentration (40 ppm)

have more hepatoprotective effect comparing with nutritional correction by the use of alimentary phyto-genic factors (linseed oil). At the same time both of the correcting factors accurately surpassed analogical parameters in the rabbits with an ischemic liver damage which received regular drinking water (150 ppm) without cytoprotective features (according to the study results).

CONCLUSION

In the adding of the DDW into the water menu of the rabbits there had been revealed an accurate decrease of deuterium concentration as in a blood plasma (by 32%) as in liver tissues (9%), which shows the possible correction of isotopic composition of internal environment and organs by the use of the products with a low deuterium concentration. Taking to account the received results we can speak about the experimental proof of the practicability of a complex use of alimentary phyto-genic antioxidant factors, and, probably a combined use of these factors and a water menu with a low deuterium concentration (40 ppm) in patients with an ischemic liver damage, including patients on the rehabilitation post-surgical period.

Acknowledgment. This work was supported by the State Task of the Ministry of Health of the Russian Federation by state assignment (28.01.2015, part 1, chapter 1), the grant of the President of the Russian Federation (МК-3359.2017.4).

REFERENCES

1. Belyakin S.A., Botrov A.N., Plyusnin S.V. The role of liver biopsy in the diagnosis of alcoholic hepatitis. *Military medical journal*. 2011. V. 5. P. 68—69.
2. Isayama F., Hines I.N., Kremer M., Milton R.J., Byrd C.L., Perry A.W., McKim S.E., Parsons C., Rippe R.A., Wheeler M.D. LPS signaling enhances hepatic fibrogenesis caused by experimental cholestasis in mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. V. 290. P. 1318—1328.
3. Chang C.Y., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. Therapy of NAFLD: insulin sensitizing agents. *J. Clin. Gastroenterol.* 2006. V. 40 (1). P. 51—60.
4. Udut V.V., Dygai A.M., Vengerovsky A.I. Effects of phospholipid hepatoprotectors on apoptosis during experimental liver pathology induced by isoniazid and paracetamol. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2013. V. 154 (5). P. 614—617.
5. Rehakova R., Klimentova J., Cebova M., Barta A., Matuskova Z., Labas P. Effect of deuterium-depleted water on selected cardiometabolic parameters in fructose-treated rats. *Physiol. Res.* 2016. V. 65 (3). P. 401—407.
6. Parmon V.N. On the possibility of observing kinetic isotopic effects in the life cycles of living organisms at ultralow concentrations of deuterium. *Her. Russ. Acad. Sci.* 2015. V. 85. P. 170—172.
7. Dzhimak S.S., Basov A.A., Fedulova L.V., Didikin A.S., Bikov I.M., Arcybasheva O.M., Naumov G.N., Baryshev M.G. Correction of metabolic processes in rats during chronic endotoxemia using isotope (D/H) exchange reactions. *Biology Bulletin*. 2015. V. 42 (5). P. 440—448.
8. Strekalova T., Evans M., Chernopiatko A., Couch Y., Costa-Nunes J., Cespuglio R. Deuterium content of water increases depression susceptibility: the potential role of a serotonin-related mechanism. *Behavioural Brain Research*. 2015. V. 277. P. 237—244.
9. Dzhimak S.S., Basov A.A., Volchenko N.N., Samkov A.A., Fedulova L.V., Baryshev M.G. Changes in the functional activity of mitochondria isolated from the liver of rat that passed the preadaptation to ultra-low deuterium concentration. *Doklady Biochemistry and Biophysics*. 2017. V. 476. P. 323—325.
10. Areshidze D.A., Timchenko L.D., Kozlova M.A., Syomin I.A., Rzhepakovsky I.V., Piskov S.I. Influence of biologically active substance “STEMB” on a morpho-functional condition of a liver and kidneys of rats at an experimental hepatorenal syndrome. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences*. 2015. V. 5 (3). P. 186—193.
11. Grigorenko D.Y. Peculiarities of the cellular composition of splenic lymphoid tissue in mice after long-term use of light water and irradiation. *Morfologiya*. 2015. V. 148 (4). P. 19—23.
12. Basov A.A., Bykov I.M. Comparative characteristic of antioxidant capacity and energy content of some foods. *Voprosy Pitaniia*. 2013. V. 82 (3). P. 77—80.
13. Fatemi F., Dadkhah A., Akbarzadeh K., Dini S., Hatami S., Rasooli A. Hepatoprotective effects of deuterium depleted water (DDW) adjuvant with Satureja rechingeri essential oils. *Electronic Journal of Biology*. 2015. V. 11 (2). P. 23—32.
14. Gins M.S., Gins V.K., Baikov A.A., Rabinovich A.M., Kononkov P.F., Solntsev M.K. Antioxidant content in medicinal plants and vegetables with therapeutic potential for treating cancer. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2013. V. 2. P. 10—15.
15. Bykov I.M., Basov A.A., Bykov M.I., Khanfer'ian R.A. Comparative evaluation of antioxidant activity and content of prooxidant factors in different classes of foods. *Voprosy Pitaniia*. 2014. V. 83 (4). P. 75—81.
16. Kravchenko L.V., Gladkikh O.L., Avrenyeva L.I., Tutelyan V.A. In vitro and in vivo studies of antioxidant properties of indole-3-carbinol. *Questions of biological, medical and pharmaceutical chemistry*. 2008. V. 4. P. 18—23.
17. Basov A.A., Bykov I.M. Change of blood antioxidant capacity of experimental animals during nutritional correction under oxidative stress. *Voprosy Pitaniia*. 2014. V. 82 (6). P. 75—81.
18. Cruz A., Padillo F.J., Tunez I. Melatonin protects against renal oxidative stress after obstructive jaundice in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001. V. 425 (2). P. 135—139.
19. Bykova N.I., Basov A.A., Melkonyan K.I., Alekseenko E.A., Popov K.A., Bykov I.M. Non-invasive monitoring for local immune and antioxidant resistance in patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes. *Medical news of North Caucasus*. 2016. V. 11 (2). P. 147—149.
20. Basov A.A., Baryshev M.G., Bykov I.M., Pavluchenko I.I., Dzhimak S.S., Sepiashvili R.I. Effect of water with a modified isotopic composition on the performance on the intensity of free-radical processes in experiment of laboratory animals. *Allergology and Immunology*. 2012. V. 13 (4). P. 314—320.
21. Basov A.A., Akopova V.A., Bykov I.M. Changing the parameters of prooxidant-antioxidant system in blood and oral fluid of patients with ischemic heart disease and type 2 diabetes mellitus. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2013. V. 15 (2). P. 84—86.
22. Rasooli A., Fatemi F., Akbarzadeh K., Dini S., Bahremand S. Synergistic protective activity of deuterium depleted water (DDW) and satureja rechingeri essential oil on hepatic oxidative injuries induced by acetaminophen in rats. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*. 2016. V. 19 (5). P. 1086—1101.
23. Bykov M.I., Basov A.A. Change of parameters in prooxidant-antioxidant bile system in patients with the obstruction of bile-excreting ducts. *Medical news of North Caucasus*. 2015. V. 10 (2). P. 131—135.
24. Okada K., Shoda J., Kano M., Suzuki S., Ohtake N., Yamamoto M. Inchinkoto, a herbal medicine, and its ingredients dually exert Mrp2/MRP2-mediated choleresis and Nrf2-mediated antioxidative action in rat livers. *Am.*

- J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2007. V. 292. P. 1450—1463.
25. Belyaev A.N., Mokshina E.I., Belyaev S.A., Melnikova D.V., Kostin S.V., Khvostunov S.I. Effectiveness of intraportal mexidol infusions in the treatment of obstructive jaundice. *Surgery journal of them. N.I. Pirogova.* 2009. V. 9. P. 66—69.
26. Dzhimak S.S., Barishev M.G., Basov A.A., Timakov A.A. Influence of deuterium depleted water on freeze dried tissue isotopic composition and morphofunctional body performance in rats of different generations. *Biophysys.* 2014. V. 59 (4). P. 614—619.
27. Bykovi M.I., Dzhimak S.S., Basovi A.A., Arcybasheva O.M., Shashkov D.I., Baryshev M.G. Comparative characteristics of the isotopic D/H composition and antioxidant activity of freshly squeezed juices from fruits and vegetables grown in different geographical regions. *Voprosy Pitaniia.* 2015. V. 84 (4). P. 89—96.
28. Korzhevsky D.E., Gilyarov A.V. Fundamentals of histological technique. Moscow: GEOTAR Media. 2005. 608 p.
29. Dzhimak S.S., Basov A.A., Kopytov G.F., Kashaev D.V., Sokolov M.E., Artsybasheva O.M., Sharapov K.S., Baryshev M.G. Application of NMR spectroscopy to the determination of low concentrations of nonradioactive isotopes in liquid media // *Russian Physics Journal.* 2015. V. 58 (7). P. 923—929.
30. Samkov A.A., Dzhimak S.S., Barishev M.G., Volchenko N.N., Khudokormov A.A., Samkova S.M. The effect of water isotopic composition on Rhodococcus erythropolis biomass production. *Biophysys.* 2015. V. 60 (1). P. 107—112.
31. Baryshev M.G., Basov A.A., Bolotin S.N., Dzhimak S.S., Kashaev D.V., Fedosov S.R., Frolov V.Y., Shashkov D.I., Lysak D.A., Timakov A.A. NMR, EPR, and mass spectroscopy estimates of the antiradical activity of water with modified isotope composition. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences. Physics.* 2012. V. 76 (12). P. 1349—1352.

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-1-120-126

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕЧЕНИ У КРОЛИКОВ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГИПОКСИИ, КОРРИГИРУЕМОЙ ПОТРЕБЛЕНИЕМ ПИТЬЕВОГО РАЦИОНА С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ИЗОТОПНЫМ D/H СОСТАВОМ

М.И. Быков^{1,2}, М. Чихладзе³, В.В. Щава², А.А. Елкина⁴, И.М. Быков¹,
К.А. Попов¹, А.В. Моисеев⁴, М.Г. Барышев⁴

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия;

³Национальный Институт Аллергологии, астмы и клинической иммунологии Национальной Академии Наук Грузии, Цхалтубо, Грузия;

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия;

В работе представлены данные, свидетельствующие о способности питьевого рациона с пониженным содержанием дейтерия уменьшать повреждение тканей печени при моделировании гипоксии путем пережатия гепатодуоденальной связки. Показано, что потребление deuterium depleted water (DDW) достоверно уменьшает концентрации дейтерия в плазме крови (на 32%) и в тканях печени (на 9%), что свидетельствует об эффективности коррекции изотопного состава внутренних сред и органов с помощью продуктов с пониженным содержанием дейтерия. Также установлено, что использование DDW с гепатопротекторными целями по своей эффективности не уступает некоторым антиоксидантам липофильного происхождения. Все это позволяет проводить сочетанное использование растительных антиоксидантных факторов и питьевого рациона с пониженным содержанием дейтерия (40 ppm) для коррекции морфологических повреждений печени при ее ишемическом поражении.

Ключевые слова: дейтерий, печень, кролики, морфология, гипоксия

Ответственный за переписку:

Быков Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар. E-mail: bikov_mi@mail.ru

Поступила 12.02.2018

Принята 16.03.2018



ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ, РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ И ОПУБЛИКОВАНИЯ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА»

Журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» издается с 1997 года с периодичностью 4 номера в год.

Журнал публикует оригинальные статьи по различным медико-биологическим проблемам, включая научные обзоры.

Все материалы, поступившие в редакцию журнала, проходят обязательное двойное слепое рецензирование (рецензент не получает информации об авторах рукописи, авторы рукописи не получают информации о рецензентах).

Первичное рецензирование статей осуществляется членами редакционной коллегии и редакционного совета журнала, затем статья передается двум рецензентам, которые являются ведущими специалистами в соответствующей отрасли медицины. Все рецензенты должны иметь не менее 5 публикаций по тематике статьи в рецензируемых изданиях в течение последних 3 лет. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает редакционная коллегия. Срок рецензирования составляет до 2-х недель.

Каждый рецензент имеет право отказаться от рецензии в случае наличия явного конфликта интересов, отражающегося на восприятии и интерпретации материалов рукописи. По итогам рассмотрения рукописи рецензент дает следующие рекомендации о дальнейшей судьбе статьи (каждое решение рецензента обосновывается):

— статья рекомендуется к публикации в настоящем виде;

— статья рекомендуется к публикации после исправления отмеченных рецензентом недостатков;

— статья нуждается в дополнительном рецензировании другим специалистом;

— статья не может быть опубликована в журнале.

Редакция журнала по электронной почте направляет автору заключения рецензентов. В случае наличия рекомендаций по доработке рукописи редакция предлагает учесть их при подготовке нового варианта рукописи или аргументировано (частично или полностью) их опровергнуть. Доработка статьи должна занимать не более месяца с момента отправки электронного сообщения авторам о необходимости внесения изменений. Доработанная автором статья повторно направляется на рецензирование.

В случае отказа авторов от доработки материалов они должны в письменной или устной форме уведомить редакцию о своем отказе от публикации статьи. Если авторы не возвращают доработанный вариант по истечении месяца со дня отправки рецензии, даже при отсутствии сведений от авторов с отказом от доработки статьи, редакция снимает ее с учета. В подобных ситуациях авторам направляется соответствующее уведомление о снятии рукописи с регистрации в связи с истечением срока, отведенного на доработку.

Наличие положительной рецензии не является достаточным основанием для публикации статьи. Если у автора и рецензентов возникли неразрешимые противоречия относительно рукописи, редколлегия вправе направить рукопись на дополнительное рецензирование. В конфликтных ситуациях принятие окончательного решения остается за редакционной коллегией.

Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной колле-

гии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте, в письме приводятся основания для отказа в публикации.

Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала не менее 5 лет. Рецензии на рукописи в открытом доступе не публикуются и используются только во внутреннем документообороте редакции, а также при общении с авторами.

Работы должны представляться в редакцию журнала в электронном и напечатанном виде. Печатный экземпляр статьи на последней странице рукописи должен быть подписан всеми авторами.

В одном номере публикуется не более двух статей от одного автора (соавтора).

ТРЕБОВАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЕЙ

Оригинальные статьи должны содержать следующие разделы: резюме, введение, материалы и методы, результаты исследований, обсуждение результатов, выводы.

Печатное поле одной страницы должно занимать площадь 13,5 × 21,4 см. Для этого в компьютере устанавливаются следующие параметры страниц: размер бумаги А4, поля верхнее — 2,5 см, нижнее — 5,8 см, левое и правое — 3,75 см.

Используется редактор Microsoft Word. Шрифт Times New Roman. Печать — через один интервал. Название статьи — шрифт 10, жирный, **ПРОПИСНЫЕ** буквы. Далее через интервал по центру строки указываются инициалы и фамилии автора (авторов) шрифтом 11, жирным (например, **А.В. Иванов**), строкой ниже — полные названия места работы каждого автора (университет, институт), города и страны шрифтом 9, прямым, простым (например, Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; Институт водных проблем РАН, Москва, Россия).

Перед текстом статьи помещается резюме на русском языке шрифтом 8, прямым. В нем должны быть очень кратко отражены суть про-

блемы (чему посвящена работа), используемые материалы и методы, основные полученные результаты. Объем аннотации — около 200—250 слов. В конце аннотации приводятся ключевые слова (словосочетания). Здесь же приводится информация автора, ответственного за переписку: Фамилия Имя Отчество, ученая степень, ученое звание. Название и адрес организации, телефон, e-mail. Укажите, пожалуйста, идентификатор ORCID каждого автора (подробнее тут: <http://orcid.org/>), и SPIN-код eLibrary (подробнее тут: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp). Далее — текст статьи шрифтом 10 прямым через 1 интервал. В статьях, где приводятся клинические примеры, описания случаев должны печататься шрифтом 9.

Если исследование проводилось при поддержке грантов, то это обязательно указывается на первой странице статьи внизу после горизонтальной черты.

Абзацы должны начинаться с отступом от левого края в 0,5 см. Ссылки на цитируемую литературу заключаются в квадратные скобки и размещаются в конце предложения до знака препинания с нумерацией в порядке цитирования.

Введение содержит обоснование цели и задач, а также актуальность проведенного исследования.

Материалы и методы могут содержать подзаголовки. Для всех используемых в работе реактивов, животных, клеточных культур и т.д. необходимо точно указывать производителей и/или источники получения (с названиями страны, фирмы, института). В медицинских исследованиях обязательно указывается, что исследование одобрено этическим комитетом соответствующего учреждения и у всех пациентов получено информированное согласие на обработку персональных данных. В экспериментальных исследованиях с использованием животных указывается, что исследования проводили с соблюдением всех принципов, изложенных в Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей (г. Страсбург,

Франция, 1986). Обязательно указываются способы статистической обработки данных.

Результаты могут содержать подзаголовки, излагают суть проведенных исследований.

В **обсуждении** проводится анализ полученных данных в сопоставлении с данными литературы, на основании которого делаются выводы и заключения авторов.

После текста статьи через 1 интервал по центру страницы под заголовком «**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**» (шрифт 10, жирный, **ПРОПИСНЫЕ** буквы) приводится список цитируемых в работе литературных источников в порядке их цитирования. Фамилии и инициалы авторов цитируемых работ, названия статей, книг, издательство, выходные данные — шрифтом 9 прямым, форматирование — по ширине страницы.

Литературные источники представляются следующим образом:

Для статей. Фамилии и инициалы авторов. Название статьи // Название журнала. Год. Номер (том) выпуска. Номер журнала. Страницы начала — конца статьи. Если нет номера (тома) выпуска, то указывается только номер журнала (прямым шрифтом).

Для книг. Фамилии и инициалы авторов. Название книги. Место издания: Название издательства (без кавычек). Год издания. Число страниц в книге (прямой шрифт).

Примеры:

1. Рябыкша Г.В., Соболев А.В., Пушина Э.А. Влияние различных факторов на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией // Терапевтический архив. 2007. № 3. С. 55—58.

2. Guzzetti S., Piccaluga E., Casati R. Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability // J Hypertens. 2008. V. 6. № 9. P. 711—717.

3. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина-Здоровье. 2015. 328 с.

Далее через два интервала приводится **на английском языке** полный перевод названия статьи (шрифтом 10, жирным, по центру страницы, про-

писными буквами), через интервал — фамилии и инициалы автора (авторов), ниже — место работы, город и страна каждого автора, перевод аннотации и ключевых слов теми же шрифтами, что и на русском языке. При необходимости аннотация на английском языке может быть несколько расширена. Идентификатор ORCID указывается для каждого автора. Затем по центру страницы под заголовком «**REFERENCES**» следует полный перевод на английский язык всех цитируемых в статье литературных источников.

Таблицы размещаются в необходимом месте текста и печатаются шрифтом, позволяющим читать их без затруднения, при этом таблица не должна выходить на поля и переходить на следующую страницу. Большие таблицы могут быть размещены в тексте на отдельной странице в альбомной ориентации. Обязательно указывать номер таблицы и ее название над таблицей на русском и английском языках. Каждая таблица должна быть пронумерована. Заголовки столбцов и строк в каждой таблице пишутся на двух языках — русском и **английском**.

Рисунки должны быть вставлены в текст, используя только редакторы, надежно совместимые с редактором «Word» (номер рисунка, его название и необходимые пояснения указывать обязательно шрифтом 10 под рисунком). Названия рисунков, легенда и подписи к ним также пишутся на двух языках — русском и **английском**.

В списке литературы должны быть представлены только цитируемые в статье источники. Список литературы в оригинальной статье должен включать около 20 источников, в обзоре литературы — не лимитируется.

Журнал имеет рубрики со следующими объемами материалов в указанном формате (включая таблицы и рисунки):

1) статьи, посвященные экспериментальным, теоретическим и клиническим исследованиям — 6—12 страниц;

2) случаи из практики — до 3 страниц;

3) краткие сообщения — до 3 страниц;

4) обзоры литературы — до 10—15 страниц.

Статьи, оформленные не по правилам, к публикации не принимаются.

К рукописи, подаваемой в журнал, авторы в обязательном порядке прикладывают справку о результатах проверки на плагиат через систему «АНТИПЛАГИАТ». При выявлении неправомерных заимствований, а также при низком коэффициенте оригинальности текста (< 85%) рукопись отклоняется от публикации.

Выявление плагиата идей и плагиата данных проводится в рамках научного рецензирования,

а также после публикации рукописей — по факту обращения читателей с соответствующими заявлениями. При установлении факта неправомерного заимствования данных (результатов научной работы) или идеи рукопись (статья) будет отозвана и отклонена от публикации, даже если она уже опубликована.

Рукописи, не соответствующие профилю или оформленные не в соответствии с требованиями журнала, возвращаются авторам на доработку без рассмотрения рецензентами.

Адрес редакции журнала:

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая 8. РУДН,

Медицинский факультет

Редакция журнала «Вестник РУДН. Серия: Медицина»

Телефон: +7 9104651537

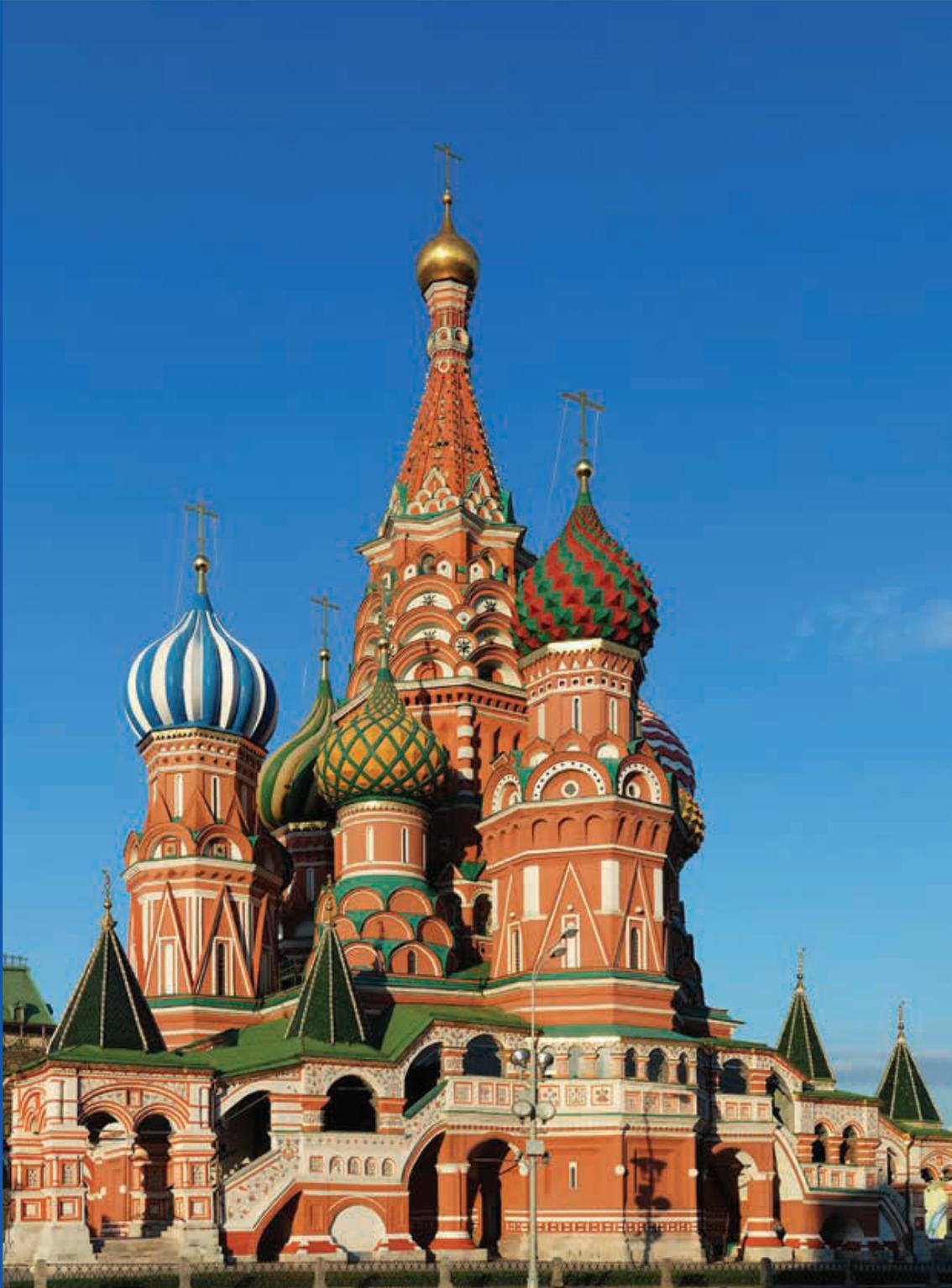
E-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org



XII WORLD CONGRESS ON ASTHMA, COPD AND IMMUNOPATHOLOGY

Moscow, Russia

October 18-21, 2018



**M
O
S
C
O
W**

www.wipocis.org



XII WORLD ASTHMA, ALLERGY & COPD FORUM

Saint Petersburg, Russia

June 29 – July 2, 2019



St. Petersburg

www.wipocis.org

open from November 20, 2018