

**СОДЕРЖАНИЕ**

журнала "БИОМЕДИЦИНА", № 1, 2018 г.

*Обзоры*

*Э.Г.Сарыева, М.К.Мамедов*  
 Метаболизм липопротеинов у больных  
 гепатитами В и С.....3

*А.А.Багирова*  
 Современный подход к действию макроциклических  
 антибиотиков в борьбе с грибковыми, вирусными и  
 онкологическими заболеваниями.....7

*Н.А.Агаева*  
 Actinomycoses, как хронические  
 гранулематозные заболевания.....14

*Оригинальные статьи*

*Ф.М.Мусейибов, В.Г.Халилов, М.Х.Бабаева,  
 А.А.Байрамов, Г.К.Джафарова, Б.Т.Йылдырым*  
 Поражения ротовой полости:  
 ретроспективная работа.....16

*Ф.Э.Садыхова, М.А.Раджабов*  
 Изменчивость микроорганизмов и  
 приобретенная резистентность.....19

*Г.Ш.Гараев, Д.М.Рзакулиева, Ю.Б.Исмайлов,  
 З.Я.Велиева, С.Г.Гараева, А.Т.Исмайлова,  
 Н.О.Гулиев, Г.Я.Гаджиева*  
 Неспецифические факторы иммунитета и  
 циркулирующие иммунные комплексы при  
 гипо- и гипертиреозе в эксперимент.....22

*Я.В.Гаджиев, У.И.Мамедова*  
 Оценка среднего объема тромбоцитов при  
 гепатите С.....27

*С.Д.Ахмедова*  
 Проспективный анализ чувствительности  
 микробиоты при дерматомикозах.....30

*Ю.А.Ахмедов, Н.Р.Дадашева, А.А.Солтанов,  
 С.Н.Джавадзаде, М.К.Мамедов, А.Ю.Магамедли*  
 Серопозитивность в отношении вируса простого  
 герпеса среди онкологических больных и здоровых  
 лиц, живущих в Азербайджане.....33

**CONTENTS**

"BIOMEDICINE" journal, No 1, 2018

*Reviews*

*E.Sariyeva, M.Mamedov*  
 Metabolism of lipoproteins in patients with  
 hepatitis B and C.....3

*A.Baghirova*  
 Modern approach to the action of macrocyclic  
 antibiotics against fungous, viral and oncological  
 diseases.....7

*N.Agayeva*  
 Actinomycoses as chronic gonullamitous  
 diseases.....14

*Original articles*

*F.Museyibov, V.Halilov, M.Babayeva, A.Bayramov,  
 Q.Jafarova, B.Yildirim*  
 Oral mucosal lesions: a retrospective study.....16

*F.Sadihova, M.Radzhabov*  
 Variability of microorganisms and acquired  
 resistance.....19

*G.Garayev, D.Rzakuliyeva, Y.Ismayilov, Z.Veliyeva,  
 S.Garayeva, A.Ismayilov, N.Guliyev, G.Hajiyeva*  
 Nonspecific immunity factors and circulating  
 immune complexes in hypo- and hyperthyroidism  
 in an experiment.....22

*Y.Hajiyev, U.Mammadova*  
 Assessment of mean platelet value  
 in hepatitis C.....27

*S.Ahmedova*  
 Prospective analysis of microbiota during  
 dermatomycosis.....30

*Y.Akhmedov, N.Dadasheva, A.Soltanov,  
 S.Javadzadeh, M.Mamedov, A.Mahamedli*  
 Seropositivity to herpes simplex virus among  
 oncological patients and healthy persons living  
 in the Azerbaijan.....33

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

### Метаболизм липопротеинов у больных гепатитами В и С

Э.Г.Сарыева, М.К.Мамедов

Азербайджанский медицинский университет,  
Национальный центр онкологии, г.Баку

Достижения молекулярной вирусологии и иммунологии последних лет ускорили прогресс в понимании природы вирусного гепатита. Разработка эффективных и безопасных вакцин против гепатита А и В позволила снизить распространенность этих заболеваний в развитых странах. Повсеместное внедрение практики вакцинации, особенно против гепатита В, снизит частоту вирусоносительства и, что особенно важно, риск рака печени в очагах эндемии. Однако не следует успокаиваться достигнутыми результатами вакцинации взрослого населения, ведь риск заражения его еще сохраняется на фоне снижающейся заболеваемости. Предстоит еще разработать эффективные и безопасные вакцины, а также методы пассивной иммунизации против гепатита С. Несмотря на уменьшение доли больных с острой желтушной формой вирусного гепатита, количество больных хроническим гепатитом В и С остается значительным [1].

Печень играет центральную роль в метаболизме липидов, является местом синтеза липопротеинов и их экспорта в кровообращение. Изменения метаболизма липидов в печени могут способствовать развитию хронических заболеваний, таких как, безалкогольная жировая болезнь печени, а также приводить к прогрессированию ряда хронических заболеваний, протекающих по типу гепатита С. Кроме того, сами хронические заболевания печени могут влиять на метаболизм липидов в печени, что приводит к изменениям уровней циркулирующих липидов и способствует развитию дислипидемии. Строкова Т.В., выступая на XXIII конгрессе детских гастроэнтерологов России и стран СНГ под названием "Проблемы детской гепатологии" (2016) отметила что, дислипидемия у детей в 7% случаях связана с хроническими вирусными гепатитами [2]. В отечественной литературе имеется незначительное количество работ посвященных изучению липидного спектра у больных гепатитами В и С. По данным Агаевой Г.Ш. у больных с ге-

патитом С из показателей липидного обмена наиболее часто имела место гипертриглицеридемия (38%) Автор утверждает, что наличие стеатоза печени у больных с хроническим гепатитом С снижает вероятность достижения устойчивого вирусологического ответа и также может являться предиктором эффективности проводимой противовирусной терапии [3].

К тому же, по мнению Chung W.J.(2012), гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ответственны за накопление триглицеридов и других липидов в гепатоцитах, что способствует прогрессированию фиброза и устойчивости к терапии интерфероном [4].

В данной статье ниже приводим литературные данные, посвященные взаимосвязи между липидным обменом и хроническими заболеваниями печени с акцентом на гепатит С и В.

Вирус гепатита С (HCV) представляет собой вирус, содержащий положительную цепь РНК, относящийся к семейству Flaviviridae, который может приводить к хронической инфекции, развитию цирроза, гепатоцеллюлярной карциноме, а также к необходимости трансплантации печени. Хроническая инфекция HCV поражает от 130 до 170 миллионов человек во всем мире [5].

Изменения в метаболизме липопротеина. Репликация HCV неразрывно связана с липидами клеток организма и в целом влияет на метаболизм липидов человека. Циркулирующие HCV вирионы соединяются с липопротеинами человека и формируют липовирусные частицы [6]. Эти липовирусные частицы могут садиться на гепатоциты с помощью многочисленных рецепторов, включая гепатоцитарный LDL-рецептор, и использовать молекулы поверхности клетки, включая Niemann-Pick C1L1 (NPC1L1) - рецептор для резорбции холестерина и рецептор класса В-фактора 1 (SRB1), что способствует поглощению холестерина из липопротеинов [7].

Образование основного белка HCV происхо-

дит при взаимодействии с цитозольным липидным комплексом организма и с диацилглицерином О-ацетилтрансферазой 1, - ферментом, участвующим в синтезе триглицеридов. Репликация HCV также происходит при синтезе холестерина в гепатоцитах с использованием промежуточного пути к геранилированному белку организма - FBL2 [8]. Когда этот путь прерывается, комплекс репликации HCV гаснет. Наконец, выделение HCV из гепатоцитов связано с образованием комплекса с ApoE-содержащими липопротеинами организма в форме ЛПНП или ЛПВП [9].

Клинические проявления. HCV-инфекция приводит к развитию стеатоза печени. Однако, HCV-инфекция также наблюдается и при гиполипидемии. Инфекция связана со значительно более низким уровнем ЛНП и общего холестерина больного, чем при неинфицированных контролях. Лечение связано с увеличением как уровня ЛПНП, так и уровня холестерина у пациентов с HCV, которые достигают уровня контроля лечения, определяемого как устойчивый вирусологический ответ. Изменения в липидах сыворотки крови также наблюдаются у пациентов с острой HCV-инфекцией. Острая инфекция HCV связана с уменьшением общего холестерина, ЛПНП и не-ЛПВП-холестерол по отношению к преинфицированным уровням. У пациентов, достигших вирусного клиренса, либо спонтанного, либо вызванного лечением, общий холестерин, ЛПНП и не-ЛПВП-холестерол значительно увеличивается в зависимости от уровней инфекции. У значительной части пациентов с острой и хронической инфекцией уровни липидов превышают таковые при пре-инфекции [10].

HCV-инфекция связана с уменьшением ЛПНП и не-ЛПВП-холестерол, которые являются важными предикторами развития сердечно-сосудистых заболеваний, т.е. HCV-инфекция является фактором повышенного риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В отношении гепатита В надо отметить что, приблизительно 240 миллионов человек хронически инфицированы вирусом гепатита В [11].

Как и HCV, хроническая инфекция HBV может привести к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме.

Метаболизм липопротеинов при гепатите В. HBV взаимодействует с метаболизмом липидов хозяина несколькими важными путями, в том числе при попадании вирусных клеток и формировании витального вирусного белка, поверхностного антигена HBV. HBV использует Na<sup>+</sup>-таурохолат котранспортный полипептид (NTCP), который позволяет поглощать гепатоцитам желчные кисло-

ты [12].

Связывание HBV с NTCP снижает способность NTCP к поглощению гепатоцитов желчными кислотами. Это приводит к увеличению синтеза желчных кислот и увеличению превращения желчных кислот в холестерин.

Образование поверхностного антигена HBV на гепатоцитах зависит частично от клетки-хозяина холестерина. Поверхностная антигенная частица синтезируется в мембране эндоплазматического ретикулума гепатоцитов (ER) и ассоциируется с липидным бислоем ER хозяина. Ассоциация с липидным бислоем помогает сделать частицы устойчивыми к деградации клеточными протеазами. Поверхностный антиген затем переносится в просвет ER и экспортируется из гепатоцита в виде липопротеиновой частицы. Примерно 25% поверхностного антигенного комплекса состоит из липидов, включая фосфатидилхолин, триглицериды, холестерин и сложные эфиры холестерина HBV-инфекция также может влиять на экспрессию липогенных генов. Два исследования продемонстрировали увеличение экспрессии липогенного гена у инфицированных HBV трансгенных мышей по сравнению с неинфицированными мышами. HBV-инфицированные трансгенные мыши увеличили экспрессию гена SREBP2, 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, рецептора LDL, синтазы жирных кислот и цитратлиазы АТФ, которые играют роль в метаболизме холестерина или синтезе жирных кислот [13]. Oehler et al. также обнаружили, что у гуманизированных мышей, инфицированных HBV, экспрессия гена человека аполипопротеина А1, липопротеин, обнаруженный в ЛПВП, который играет роль в обратном транспорте холестерина и PPAR-?, который регулирует дифференцировку адипоцитов и хранение жирных кислот, значительно улучшился. HBV-инфицированные трансгенные мыши также демонстрируют повышенные уровни 7?-гидроксилазы (hCYP7A1), которая способствует образованию желчных кислот из холестерина. В образцах биопсии печени у пациентов с хронической инфекцией HBV, hCYP7A1 был значительно индуцирован по сравнению с неинфицированными образцами контроля. Эти данные свидетельствуют о том, что репликация HBV может влиять на метаболизм холестерина. Данные о влиянии инфекции HBV на уровни циркулирующего липида у людей ограничены. Инфекция HBV может быть связана с более низким уровнем триглицеридов и ЛПВП, чем у неинфицированных пациентов [14].

Ученые приводят такие идеи что, инфекция HBV может взаимодействовать с липидами чело-

века и усиливать экспрессию липогенных генов. HBV-инфекция может снизить уровень триглицеридов и ЛПВП в сыворотке крови.

В современных научных работах уделяется внимание на гендерную дифференциацию заболеваний печени, особенно парентеральных гепатитов [15].

В клинической практике выявляется что, при парентеральных гепатитах, особенно у беременных, эти заболевания часто сочетаются с холестазом [16].

Locatelli A. et all. в серологических исследованиях выявили, что у серопозитивных на гепатит С беременных частота холестаза было намного выше в сравнении неинфицированными беременными (15,8% соответственно 0,8%  $p < 0,0011$ ) [17].

Ряд авторов в ходе наблюдений сделали заключение что, холестаз беременных неблагоприятно влияет на плод: возможно развитие дистресса плода, чаще производится кесарево сечение, во время родов в околоплодные жидкости обнаруживается меконий, что объясняет развитие асфиксии новорожденного [18]. Ниже приводим литературные данные посвященные метаболизму липопротеинов при холестазе.

Метаболизм липопротеинов при холестазе. Гиперхолестеринемия, связанная с холестазом, во многом объясняется образованием липопротеина X, атипичной липопротеиновой частицы. Липопротеин X, покрывает главным образом, неэтерифицированный холестерин и фосфолипиды, напоминающие везикулы холестерина и фосфолипида, которые секретируются печенью в желчь [18]. Основными белками, связанными с липопротеином X, являются ApoC и альбумин, содержащиеся в ядре. Липидные частицы представляют сферу с полужидким ядром. Липопротеин X лишен ApoB. По видимому, это связано с секрецией частиц билиарного типа в плазме при обструкции желчных путей [19], хотя этому могут также способствовать дефекты этерификации холестерина в плазме. Липопротеин X имеет те же характеристики, что и LDL, включая плотность, так что определение его присутствия в плазме требует электрофоретического анализа [20]. Общая концентрация холестерина в плазме крови обычно повышается при постановке диагноза холестаза.

По данным Hussain I. et all. (2015) концентрация аполипопротеина В также может быть повышена из-за аномального метаболизма липопротеинов, связанного с заболеваниями печени [21]. А по мнению русских ученых (Ткаченко Л.И. и др. 2015) у больных хроническим гепатитом С выявляются нарушения липидного обмена в виде увеличения

показателей холестерина и его атерогенных субфракций на фоне угнетения аполипопротеинов А и В [22].

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящее время изучение молекулярных механизмов вирусов в организме привело к пониманию жизненного цикла вирусов гепатита В,С и разработке высокоэффективных методов лечения. В то же время остаются нерешенными такие серьезные проблемы как ограниченный доступ к терапии, и срочная необходимость вакцины против HCV. Более того, патогенез болезни до сих пор остается лишь частично изученным, особенно у беременных женщин. Данные исследования сформировали для нас следующую задачу - изучение липидного спектра у беременных женщин инфицированных гепатитами В и С, что осуществляется нами и находится на данный момент на стадии изучения. Данная работа послужит материалом для созданию отдельного направления исследования - женской гепатологии. Исследование взаимодействия HCV, HBV и липопротеинов открывает перспективы для новых терапевтических подходов, способствует разработке вакцины против HCV и пониманию вирусной болезни печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. Болезни печени по Шиффу" Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Перевод с английского под редакцией акад.РАМН В.Т. Ивашкина, канд.мед.наук, Е.А.Климовой, проф. И.Г.Никитина, канд.мед.наук Е.Н.Широковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 408 с.
2. Строкова Т.В. Нарушение липидного обмена у детей с заболеваниями печени. Эффективная фармакотерапия // Гастроэнтерология, 2016, №16, с.34-38.
3. Агаева Г.Ш. Метаболические изменения у больных хроническим вирусным гепатитом С и их влияние на противовирусную терапию: Автореф. дисс. ... док.философ.по мед.наукам. Баку, 2009, 21 с.
4. Chung W.J. Chronic hepatitis C and insulin resistance // Korean J. Gastroenterol., 2012, vol.59 (4), p.268-274.
5. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C // Liver Int., 2009, vol.29 Suppl 1, p.74-81.
6. Andre P., Komurian-Pradel F., Deforges S. et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles // J Virol., 2002, vol.76, p.6919-6928.
7. Acuna-Alonzo V., Flores-Dorantes T., Kruit J.K. et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans // Hum Mol Genet., 2010, vol.19(14), p.2877-85.
8. Wang C., Gale M., Jr., Keller B.C. et al. Identification of FBL2 as a geranylgeranylated cellular protein required for hepatitis C virus RNA replication // Mol Cell., 2005, vol.18, p.425-434.
9. Gastaminza P., Cheng G., Wieland S. et al. Cellular determinants of hepatitis C virus assembly, maturation, degradation, and secretion // J Virol., 2008, vol.82, p.2120-2129.
10. Corey K.E., Mendez-Navarro J., Barlow L.L. et al. Acute hepatitis C infection lowers serum lipid levels // J Viral Hepat., 2011, vol.18, p.366-371.
11. Ott J.J., Stevens G.A., Groeger J., Wiersma S.T. Global epidemi-

ology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity // *Vaccine*, 2012, vol.30, p.2212-2219.

12. Yan H., Peng B., Liu Y. et al. Viral entry of hepatitis B and D viruses and bile salts transportation share common molecular determinants on sodium taurocholate cotransporting polypeptide // *J Virol.*, 2014, vol.88, p.3273-3284.

13. Oehler N., Volz T., Bhadra O.D. et al. Binding of hepatitis B virus to its cellular receptor alters the expression profile of genes of bile acid metabolism // *Hepatology*, 2014, vol.60, p.1483-1493.

14. Hsu C.S., Liu C.H., Wang C.C. et al. Impact of hepatitis B virus infection on metabolic profiles and modifying factors // *J Viral Hepat.*, 2012, vol.19, p.48-57.

15. Guy J., Peters M.G. Liver disease in women: The influence of gender on epidemiology, natural history and patient outcomes // *J. Gastroenterology Hepatology*, 2013, vol.9 (10), p.633-639.

16. Marschall H-U., Shemer E.W., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: Apopulation-based cohort study // *J.Hepatology*, 2013, vol.58 tissue 4, p.1385-1391.

17. Locatelli A., Roncaglia N., Arreghini A. et al. Hepatitis C virus infection is associated with a higher incidence of cholestasis of pregnancy // *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999, vol.106. tissue 5, p.498-500.

18. Дудук Н.И., Зиматкин С.М. // *Журнал ГРГМУ*, 2011, №1, с.3-6.

19. Elferink R.P., Ottenhoff R., van Marle J. et al. Class III P-glycoproteins mediate the formation of lipoprotein X in the mouse // *J Clin Invest.*, 1998, vol.102, p.1749-1757.

20. Chang P.Y., Lu S.C., Su T.C. et al. Lipoprotein-X reduces LDL

atherogenicity in primary biliary cirrhosis by preventing LDL oxidation // *J Lipid Res.*, 2004, vol.45, p.2116-2122.

21. Hussain I., Ahmad Z., Garg A. Extreme hypercholesterolemia presenting with pseudohyponatremia - a case report and review of the literature // *J Clin Lipidol.*, 2015, vol.9, p.260-264.

22. Ткаченко Л.И., Малеев В.В., Сариева Д.М. Нарушение липидного обмена у больных хроническим вирусным гепатитом С // *Архив внутренней медицины*, 2015 №6 (26) с.50-56.

## **SUMMARY**

### **Metabolism of lipoproteins in patients with hepatitis B and C**

**E.Sariyeva, M.Mamedov**

*Azerbaijan Medical University,*

*National Center of Oncology, Baku*

In the review of scientific literature, modern ideas about the metabolism of lipids are described. Since the liver is the site of lipid synthesis, chronic liver diseases contribute to dyslipidemia. In the presented article the literature data is devoted to the molecular mechanisms of lipid metabolism in case of infection with hepatitis B and C viruses.

Поступила 15.12.2017

---

# Современный подход к действию макроциклических антибиотиков в борьбе с грибковыми, вирусными и онкологическими заболеваниями

А.А.Багирова

Институт ботаники Национальной Академии Наук Азербайджана, г.Баку

Полиеновые антибиотики (ПА) относятся к классу макроциклических соединений, проявляющих антигрибковую активность, вследствие чего они используются в практической медицине в качестве лекарственных препаратов. ПА составляют большую группу фунгицидных препаратов, охватывающих более 200 представителей. Широкое применение в медицине нашли нистатин, амфотерицин В, леворин, кандицидин, трихомицин, пимарицин. Изучение и применение полиеновых антибиотиков (ПА) нашло свое отражение в двух аспектах: биологическом и медицинском. На протяжении многих десятилетий они использовались в клинике в качестве антимикотиков при лечении инвазивных микозов. С другой стороны, они представляют собой мембраноактивные соединения, которые взаимодействуют со стеринсодержащими плазматическими мембранами живых клеток, что, в свою очередь, позволяет изучать их спектр биологической активности на основании биохимических и биофизических свойств в различных условиях. Все они в той или иной степени действуют против грибковых инфекций. Однако, было показано, что кроме антимикотической активности, они проявляют и антивирусные, и антибактериальные свойства [1]. Имеются также данные, что они подавляют и рост некоторых злокачественных образований [2].

Надо отметить, что грибковые инфекции резко ослабляют иммунную систему человека и, как оказалось, приводят к росту иммунодефицитных больных, а также увеличивают восприимчивость организма к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) [3, 4]. Было также обнаружено токсическое действие некоторых представителей ПА, поэтому на практике они применяются только местно и не используются для внутривенного введения [5]. В клинике появление инвазивных микозов очень часто является сопутствующим фактором многих инфекционных заболеваний и следствием лечения СПИДа, противоопухолевой химиотерапии и трансплантации органов и тканей.

Таким образом, применение антигрибковых препаратов в медицинской практике в наши дни имеет все больший спектр и требует разработки новых препаратов с модифицированной химической структурой. В этом смысле наиболее актуальным является использование полиеновых антибиотиков, поскольку их модификация представляется более доступной. Кроме того, необходимо учитывать такой важный фактор как токсичность ПА. Многие ПА (особенно при внутривенном введении) вызывают серьезные повреждения почечных канальцев, гемолиз эритроцитов и образование тромбов [6].

Суммируя эти свойства ПА и учитывая эти факторы, нужно отметить, что полиеновые антибиотики тем не менее остаются основным и незаменимым инструментом в борьбе с системными микозами и параллельно в течение многих лет ведется поиск более усовершенствованных лекарственных средств на основе модификации химической структуры с целью получения антибиотиков, обладающих более целенаправленным действием и имеющих низкую степень токсичности [4].

Тот факт, что некоторые ПА обладают способностью подавлять грибковые и ВИЧ-инфекции, усиливать иммунную систему организма, препятствовать развитию гнойных, бактериальных и вирусных инфекций, а также подавлять рост опухолевых клеток, указывает на необходимость использования ПА в терапевтических целях [7]. Все это расширяет фронт исследований ПА в области биофизики мембран. В настоящее время результаты научных экспериментов доказывают их функциональную активность, направленную на лечение некоторых вирусных и бактериальных патогенных заболеваний. Также в свете разработки и исследований антибиотиков нового поколения, сформированных на основе химической модификации и генной инженерии, новые препараты, обладающие большей эффективностью, являются менее токсичными и нерезистентными по отношению ко многим заболеваниям, в том числе и к онкологическим

болезням и СПИДу.

Так, например, показано, что под действием ПА, в частности, амфотерицина В, усиливается фагоцитарная активность и повышается устойчивость организма к некоторым инфекциям [8]. При этом авторы обнаружили, что действие амфотерицина В на лимфоциты носит избирательный характер и он способен активировать Т-супрессоры на определенных этапах иммунного ответа.

В опытах *in vitro* показана активация В-клеток амфотерицином В, сопровождающаяся увеличением их пролиферации. Вместе с тем, было обнаружено, что амфотерицин В при концентрациях  $5 \times 10^{-7}$  М заметно усиливает активность макрофагов, однако при концентрациях больше  $2 \times 10^{-6}$  М наблюдается лизис макрофагов [9].

Вероятно, эти результаты являются следствием взаимодействия амфотерицина В с холестерином, так как при увеличении холестерина в плазматической мембране увеличивается противоопухолевое действие. Механизм стимулирующего действия полиеновых антибиотиков на клетки иммунной системы еще недостаточно ясен. Некоторые авторы считают, что нельзя ассоциировать физиологическое действие антибиотиков только с липидами клеточных мембран.

Другие исследователи предполагают, что мутагенная и антимиотическая активность ароматического ПА-леворина А2 - это результат взаимодействия со специфическими рецепторами на поверхности клетки [5]. Также неясно, является ли иммуностимулирующий эффект ПА следствием ингибирующего действия антибиотиков на регуляторные лимфоциты с необычной чувствительностью к ПА или их прямым стимулирующим действием на иммунокомпетентные клетки.

Как оказалось, амфотерицин В, леворин и некоторые другие ПА увеличивают эффективность действия большого числа соединений, обладающих различным механизмом противоопухолевой активности [10, 11]. Противоопухолевое действие ПА может быть результатом их стимулирующего воздействия на иммунную систему организма или усиления цитоксического действия используемых вместе с ними фармакологических препаратов.

Цитотоксическое действие может быть результатом индуцированного полиенами облегченного транспорта веществ внутрь клеток, либо путем совместного действия ПА с химическим агентом на молекулярные мишени в клетках. Результаты экспериментов показали, что ПА усиливают транспорт различных веществ в клетки. Причем наблюдалась проницаемость не только для малых, но и для больших молекул (например, ДНК) [10, 12].

Такие молекулы, как ДНК, проникают внутрь клеток через поры в цитоплазматической мембране, образованные полиеновыми антибиотиками.

Возможно, что эти антибиотики создают в мембранах разные участки транспорта для тех или иных агентов. Определенную роль в активизирующем влиянии ПА на транспорт фармакологических препаратов может играть изменение величины трансмембранного потенциала [11]. Размер молекул ПА ответственен за селективность взаимодействия со стеринным рецептором мембран. Например, пентаены более эффективно взаимодействуют с холестеринсодержащими мембранами, а гептаены с эргостеринсодержащими [13].

Использование полиенов в практической медицине основано на изучении молекулярно-биологических механизмов взаимодействия антибиотиков с клеткой. ПА обладают мембранотропным действием и взаимодействуют со стеринами, связанными с цитоплазматическими мембранами клеток, образуя в них поры (каналы), через которые клетки начинают терять метаболиты, что приводит их к гибели. Более того, ПА взаимодействуют со свободными стеринами, находящимися в крови, биологических жидкостях и тканях, образуя гидрофильные высокомолекулярные комплексы, быстро выводящие холестерин из организма. Физико-химические свойства ПА (в данном случае леворина А) нашли практическое применение при лечении аденомы предстательной железы первой-второй стадии.

Предполагается, что уменьшение размеров простаты и состояния больных происходит в результате связывания леворина с холестерином в желудочно-кишечном тракте. Известно, что нарушения липидного обмена играют огромную роль в патогенезе атеросклероза и жировой дистрофии печени. Эксперименты на животных доказали, что в зависимости от дозы и длительности введения препарата полиеновые антибиотики существенно ингибировали рост и развитие этих заболеваний. При этом необходимо отметить, что ароматический ПА-леворин А2 обладает способностью воздействовать на перекисное окисление липидов - физиологический процесс, биологическое значение которого состоит в обновлении липидного бислоя клеточных мембран [14].

Существует особая антиоксидантная система соединений (ферменты и низкомолекулярные вещества), которые препятствуют интенсивному развитию свободнорадикальных процессов в организме [14]. При значительной инактивации в организме перекисных процессов антиоксидантная защита оказывается малоэффективной и свободные ради-

калы оказывают повреждающее воздействие на биологические мембраны, изменяя их проницаемость, нарушая функционирование мембраносвязанных ферментов и рецепторов, инициируя в организме патологические процессы [14]. Подавление свободнорадикального процесса связано с рядом веществ, обладающих антиоксидантными свойствами.

Показано, что исходный леворин А2 в растворах диметилсульфоксида (ДМСО) подавляет свободнорадикальное окисление в мембранах. [14]. По мере возрастания концентрации леворина в растворе ДМСО, введенного в ткани печени крыс, концентрация свободных радикалов уменьшается. Таким образом, леворин А2 ингибирует процесс перекисного окисления липидов благодаря своей антиоксидантной активности [15]. Что касается холестерина в организме животных и человека, то у онкологических больных стероидный гомеостаз резко меняется. Так как в мембранах опухолевых клеток содержится больше холестерина, чем в нормальных, представляется целесообразным воздействовать на развитие опухолевого процесса с помощью ПА.

При исследовании ПА выяснилось, что они обладают способностью тормозить развитие метастазов у экспериментальных животных. На лабораторных животных и большом количестве моделей перевиваемых новообразований (саркомы, лейкозы, асцитные опухоли) обнаружено, что ПА способны снижать токсическое действие некоторых цитостатиков и усиливать их противоопухолевый эффект [15, 16]. Вероятно, это связано со способностью ПА избирательно увеличивать проницаемость опухолевых клеток, которые становятся чувствительны к действию химиотерапевтических агентов [15].

В последние годы обнаружилось, что ПА обладают еще одним важным свойством - инактивировать некоторые инфекционные и онкогенные вирусы, препятствовать проникновению их в клетку и ингибировать процесс их репродукции. Кроме того, водорастворимые производные амфотерицина В, леворина и микогептина при совместном введении с инактивированными противовирусными вакцинами способны стимулировать специфический иммуногенез [4, 17].

Принимая во внимание токсичность ПА, которая ограничивает их применение и требует создания новых лекарственных форм, в настоящее время проводятся разработки синтеза антибиотиков нового поколения. Они должны быть прежде всего нетоксичны, высокоэффективны, толерантны в отношении антибиотиков других групп, применяю-

щихся совместно с ними. Кроме того представители патогенной флоры не должны проявлять резистентности по отношению к этим ПА. Исследуя свойства одиночных каналов на бислойных липидных мембранах в присутствии ПА, можно установить связь между структурой и функцией молекул антибиотиков и разработать пути целенаправленного синтеза лекарственных препаратов.

При использовании ПА в медицине необходимо решить проблему уменьшения токсичности ПА, предотвращения развития резистентности клеток грибов к действию ПА, а также проблему повышения эффективности и специфичности взаимодействия антибиотиков со стеринным компонентом клеток грибов. Как показывают исследования, одним из путей решения этой задачи, является модификация молекулы полиенового антибиотика в области полярных групп. Например, метиловые эфиры амфотерицина и нистатина в 250 раз менее токсичны, чем исходные антибиотики. Степень повреждения клеток зависит не только от уровня индицированной проводимости, но и от времени нахождения антибиотика в мембране.

Это время в экспериментах с бислойными липидными мембранами (БЛМ) определяется как постоянная времени релаксации проводимости мембраны при удалении антибиотика из примембранного раствора. Таким образом, исследуя на БЛМ антибиотики различной структуры, можно оценить их токсичность для клеток данного стеринного состава по величине постоянной времени релаксации. Степень связывания ПА с мембраной может служить характеристикой токсичности данного антибиотика. Удлинение цепи в молекуле амфотерицина на одну СН<sub>2</sub>-группу уменьшает постоянную времени релаксации примерно в 4 раза [18]. К тому же амфотерицин В и его аналоги взаимодействуют с эргостеринсодержащими мембранами эффективнее, чем с холестеринсодержащими.

Таким образом, эти антибиотики высокоэффективны на клетках грибов, у которых в составе мембран эргостерин, но не токсичны для животных клеток, то есть клеток хозяина. Вероятно, токсичность антибиотика для клеток хозяина уменьшается с ростом длины алкильной цепи. Производные леворина также влияют на время нахождения антибиотика в мембране. Проблема резистентности грибковых клеток к полиеновым антибиотикам связана с появлением мутантных штаммов микроорганизмов, у которых изменен стеринный компонент липидов.

Как показали эксперименты на культуре *Candida albicans*, резистентный штамм микроорга-

низмов вместо эргостерина содержит другой стерин, не взаимодействующий с ПА. Таким образом, ПА влияют на популяцию микробных клеток, обуславливая отбор мутантов с измененным синтезом стерина в клеточных мембранах [19]. Метилирование полярных групп в молекулах ароматических гептаенов (леворин А) резко повышает ионную проницаемость при введении антибиотиков с одной стороны мембраны, то есть повышение эффективности ПА может происходить вследствие метилирования полярных групп с одновременным увеличением размера макролидного кольца за счет повышения числа двойных связей в молекуле гептаеновых ароматических антибиотиков. Метилированные гептаеновые антибиотики в комплексе с эргостерином образуют каналы с высокими показателями времени жизни и практически не удаляются из мембраны при промывке.

С другой стороны, связываясь с холестерином клеток хозяина, антибиотики формируют менее стабильные комплексы и легко удаляются из мембраны. Быстрое удаление метилированных антибиотиков из холестеринсодержащих мембран и относительно медленная отмывка антибиотиков из эргостеринсодержащих мембран, позволило повысить коэффициент специфичности эргостерин:холестерин до 100-150 (вместо 10 для исходного амфотерицина В). Следовательно, применение метилированных производных ПА резко увеличивает специфичность действия антибиотиков на клетки грибов по сравнению с клетками хозяина.

Известно, что ионизирующее излучение в первую очередь действует на клеточные мембраны. Вероятность попадания частицы ионизирующей радиации в молекулу ДНК на 5-7 порядков меньше вероятности попадания в мембрану клетки [20], из чего следует, что максимум энергии ионизирующего излучения приходится на мембраны клеток. Это было показано на примере инактивации нистатиновых и амфотерициновых каналов в БЛМ под действием ионизирующей радиации [21].

Основываясь на структурной модели полиеновых антибиотиков, можно предположить, что система двойных связей в молекулах ПА служит своего рода хелатором (внутрикомплексное соединение из циклических группировок, включающих комплексобразователь) энергии ионизирующей радиации, попадающей в мембрану. В связи с этим, становится целесообразным изучение роли мембраноактивных ПА в предохранении клеточных мембран от поражения ионизирующей радиацией и возможности использования в качестве радиозащитных веществ [7].

При изучении радиопротекторных свойств ПА

был получен ряд противоречащих друг другу данных. Так, например, показано, что под действием амфотерицина В усиливается перекисное окисление липидов в клеточных мембранах [22]. При парентеральном введении амфотерицина В крысам в дозе 1,5 мг/кг веса животного было обнаружено увеличение содержания малонового диальдегида (МДА) [23]. Предварительное введение фруктозо-1,6-дифосфата крысам в дозе 0,35 гр/кг веса животных предохраняло животных от последующего введения амфотерицина В и уменьшало количество МДА [23]. В работах Осака и др., а также Ибрагимовой и др. показано, что амфотерицин В и леворин могут играть роль радиопротектора [7, 24].

Будучи самыми эффективными лекарственными соединениями в течение последних десятилетий, антибиотики продолжают и сегодня играть ведущую роль в резком сокращении смертности, благодаря своим антипатогенным свойствам [4, 25]. Грибковые инфекции представляют большую угрозу для жизни человека и прежде всего потому, что они ослабляют иммунную систему организма и приводит к резкому росту иммунодефицитных больных и увеличивает восприимчивость организма к ВИЧ [3, 4].

Такие факторы, как ВИЧ-инфекция, противоопухолевая химиотерапия, использование иммунодепрессивных препаратов после пересадки органов и тканей, приводят к появлению у этой группы больных инвазивных микозов, что представляет большую угрозу для жизни. Перечень высокоэффективных противогрибковых препаратов, способные разрешить эту проблему, очень ограничен.

К таким препаратам относятся прежде всего флуцитозин, азоли и ПА [4]. На стадии разработки находятся и другие новые препараты, такие как эхинокандины [26]. Флуцитозин препятствует синтезу ДНК и его использование ограничено тем, что он обладает очень узким спектром действия и приводит к быстрому возникновению резистентности патогенных грибов к этому препарату [27]. Это относится и к противогрибковым препаратам, приготовленных на азольной основе, которые способны подавлять синтез эргостерина, как основного компонента мембран грибковых клеток, путем ингибирования ферментативной активности ланостериндиметилазы [28].

Противогрибковые препараты, приготовленные на азольной основе, обладают высокой фунгистатической активностью, однако на конечном этапе лечения они приводят к частым рецидивам. К тому же следует отметить, что указанные выше препараты взаимодействуют с большим числом других фармакологических препаратов и в конеч-

ном итоге приводят к интоксикации печени [29]. Будучи в какой-то степени токсичными препаратами, ПА повреждают печеночные каналцы, вызывают гемолиз эритроцитов и тромбофлебию [6].

Учитывая факторы токсичности и антибиотикорезистентности, ПА с одной стороны и высокую биологическую активность с другой, ведется поиск новых препаратов, основанный на химической модификации молекул и методах генной инженерии с целью получения антибиотиков, обладающих целенаправленным действием и имеющих низкую степень токсичности [4, 30]. Тот факт, что некоторые ПА обладают способностью подавлять грибковые и ВИЧ-инфекции, усиливать иммунный статус организма, препятствовать развитию гнойных инфекций, подавлять рост опухолевых клеток, снимать стрессовое состояние, указывает на необходимость использования ПА как биологически активных фармакологических препаратов в терапевтических целях [7, 15,16].

В связи с этим необходим поиск и синтез новых производных ПА для увеличения биологической активности и уменьшения степени их токсичности [31]. Для ПА возникает проблема быстрого выведения антибиотика из организма, ввиду их относительной токсичности при высоких концентрациях. Так, например, некоторые ПА, в том числе и амфотерицин В, обладают нефротоксичностью [32] и гемолитической активностью [33]. Отмывка ПА из мышечных клеток идет с большей скоростью, чем из липидных мембран [34]. Процесс выведения антибиотика из организма резко усиливается при введении ПА в комплексе с ДМСО [15, 16, 35]. Это приводит к уменьшению коэффициента распределения антибиотика между мембраной и водой.

Использование ПА в комплексе с ДМСО повышает эффективность действия полиенов, увеличивает степень резорбции и избирательного воздействия на патогенные микроорганизмы [15, 16]. Важным параметром, определяющим токсичность антибиотика, является время нахождения антибиотика в мембране [25, 36]. Основная цель использования производных леворина (Na-соли, алкильных аналогов) состоит в регулировании времени нахождения антибиотика в мембране. Модифицируя мембраны алкильными производными ПА с разной длиной углеводородной цепи - R=CH<sub>3</sub> - метил; R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> - этил; R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> - пропил; R = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> - бутил; R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub> - амил можно точно контролировать время нахождения антибиотика в мембране [25]. Время пребывания антибиотика в мембране определялось по постоянной времени релаксации проводимости мембран после отмывки

антибиотика. Используя алкильные производные леворина, можно резко уменьшить время пребывания антибиотика в мембране и тем самым уменьшить степень его токсичности. Необходимо отметить еще одну важную особенность. Леворин, как и другие ПА, являются самыми эффективными соединениями, используемыми в медицинской практике для лечения грибковых инфекций [37].

Степень избирательного воздействия леворина, амфотерицина В и других ПА на патогенные микроорганизмы связана с различным стеринным составом грибковых клеток и клеток хозяина [36, 38]. Клетки патогенных грибов, содержащие эргостерин, в 10-100 раз более чувствительны к действию ПА, чем клетки хозяина, содержащие холестерин [25, 36, 39]. Более того, показано что леворин, как и другие ПА, прочно связываются с эргостеринсодержащими мембранами микробных клеток и практически не отмываются из них [25, 36].

Учитывая то, что основным стеринным компонентом мембран патогенных микроорганизмов является эргостерин, можно, варьируя концентрацию леворина и его алкильных производных, резко увеличить активность и избирательность действия антибиотиков в отношении патогенных микроорганизмов. Некоторые представители ароматических гептаеновых антибиотиков обладают способностью воздействовать не только на грибковые, но и с высокой эффективностью и избирательностью подавлять гнойные и вирусные инфекции [18, 40].

Было показано, что среди испытанных на цитотоксичность некоторых ПА (леворин и его производные, амфотерицин В) ингибирующим противоопухолевым действием характеризуется исходный леворин А2 в дозе 40 мкг при воздействии на опухолевые клетки шейки матки линии HeLa и метилированный леворин А2 в дозах 20 и 40 мкг для опухолевых клеток линии С6 (глиома мозга крыс) и HeLa [41].

Что касается амфотерицина В, то в дозе 40мкг/мл он в определенной степени снижает выживаемость опухолевых клеток линии HeLa по сравнению с дозой 20 мкг. Усиление радиопротекторных свойств диметилсульфоксида в комплексе с полиеновыми антибиотиками обусловлено наличием в молекулах этих соединений сопряженной системы двойных связей, приводящими к поглощению большей части энергии ионизирующего излучения.

Из полученных экспериментальных данных видно, что степень торможения роста различных опухолевых клеток зависит от молекулярной

структуры антибиотика, от строения и состава мембран, используемых штаммов опухолевых клеток. Эффект торможения роста штаммов опухолей можно связать с повышением проницаемости мембран опухолевых клеток для ионов [42]. Можно предположить, что процесс размножения и усиление или торможение роста опухоли связан с величиной мембранного потенциала, который управляется электрическим полем внутри клеток. Исследования противоопухолевых свойств полиеновых антибиотиков показало, что биологическая активность антибиотиков находится в резкой зависимости от химической структуры молекул этих соединений [42].

Увеличить срок действия антибиотиков в организме длительно, поддерживать нужную их концентрацию, упростить методы введения, устранить возможные осложнения - такие задачи в последнее время встали перед учеными. Чтобы защитить вводимые антибиотики от действия ферментов и других органических молекул, их химически сшивают между собой, затем заключают их в полимерные капсулы, погружают в студень-гель, связывают с поверхностно-активными веществами, иммобилизуют на различных носителях. Лучший эффект достигается при иммобилизации антибиотиков с водорастворимыми полимерами-носителями (полисахаридная матрица). При этом значительно повышается активность и стабильность антибиотика, в десятки раз снижается аллергическое действие. Все это создает хорошие предпосылки для успешного использования в ближайшем будущем ПА по новому назначению. Доступность молекул антибиотиков к химической модификации по функциональным аминной и карбоксильной группам создает реальную возможность получения новых лекарственных препаратов с улучшенными физико-химическими свойствами для более целесообразного использования в клинике против грибковых, вирусных и онкологических заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология (под ред. Белоусова и др.) М.: ГЭОТАР, 2009.
2. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. et al. New conjugates of antitumor antibiotic doxorubicin with water-soluble galactomannan: Synthesis and biological activity // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. 2007, v. 33, №1, p. 139-145.
3. Antifungals: From Genomics to Resistance and the development of Novel Agents, Coste A.T., Vandeputte P. (Eds.). Norfolk (UK): Caister Academic Press. 2015. 334 p.
4. Zotchev S.B. Polyene Macrolide Antibiotics and their Application in Human Therapy. // Cur. Med. Chem., 2003, vol. 10, №3, p. 211-213.
5. Агабейли Р.А., Мамедова Н.Р. Генотоксиканты среды: риск,

оценка и управление. Баку: Изд. "Элм", 2006, с. 1-172.

6. Баранцевич Е.П. Проблемы эмпирической терапии инвазивного кандидоза у онкогематологических больных // Успехи медицинской микологии, 2017, т.16, с.283-286
7. Ibragimova V., Alieva I., Kasumov Kh. Radioprotective properties and antitumor activity of the polyene antibiotics in complex with dimethyl sulfoxide // J. Qafqaz University (Azerbaijan), 2008, № 23, p. 109-120.
8. Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Тренин А.С. и др. Гибридные антибиотики на основе бензокабородов и амфотерицина В: синтез, изучение биологической активности и особенностей механизма действия // Успехи современной микологии в России, 2017, т.7, с. 282-284.
9. Тренин А.С., Зотчев С.Б., Олсуфьева Е.Н. и др. Иммунопатология, аллергология, инфектология / Раздел "Перспективные антимикотики и фунгициды" Труды междисциплинарного микологического форума), 2009, №2, с.155
10. Antillon A., De Vries A.H., Espinosa-Caballero M., Falcon-Gonzalez J.M., Flores Romero D., Gonzalez-Damian J. et al. An amphotericin B derivative equally potent to amphotericin B and with increased safety // PLoS One, 2016, vol. 11
11. Hamill R.J. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity // Drugs, 2013, vol. 73, №9, p. 919-934.
12. Efimova S.S., Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N. et al. Pore-forming activity of new conjugate antibiotics based on amphotericin B // PLoS ONE, 2017, v. 12, №11.
13. Torrado J.J., Espada R., Ballesteros M.P., Torrado-Santiago S. Amphotericin B formulations and drug targeting. // J. Pharm. Sci. 2008, v.97, №7: 2405-2425.
14. Azzi et al. Vitamin E mediates cell signaling and regulation of gene expression. // Ann. NY. Acad. Sci. 2004, T.1031, p.86-95.
15. Ибрагимова В.Х., Алиев Д.И. Радиорезистентность и противоопухолевые свойства полиеновых антибиотиков в сочетании с диметилсульфоксидом. // Антибиотики и химиотерапия, 2002, т. 47, № 9, с. 3 -8.
16. Козлов С.Н., Страчунский Л.С. Современная антимикробная химиотерапия. М.: ООО "Медицинское информационное агентство", 2009, с. 1992-1997.
17. Obeid S, Printsevskaya S.S., Olsufyeva E.N. et al. Inhibition of hepatitis C virus replication by semi-synthetic derivatives of glycopeptide antibiotics. // J. Antimicrob. Chemother., 2011, v.66, №6, 1287-1294.
18. Croatt M.P., Carreira E.M. Probing the role of the mycosamine C2-OH on the activity of amphotericin B // Org. Lett., 2011, vol. 13, p. 1390-1393.
19. Solovyeva S.E., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. Chemical modification of antifungal polyene macrolide antibiotics. // Russ. Chem. Rev., 2011, vol. 80, № 2, p. 103-126.
20. Маргулис М.А., Маргулис И.М. О механизме биологического действия ионизирующей радиации // Журнал физической химии. 2005, т.79, №6, с.1142-1151.
21. Barth C., Stark G., Wilhelm M. Inactivation by ionizing radiation of ion channels formed by polyene antibiotics amphotericin B and nystatin in lipid membranes. An inverse dose-rate behavior. // Biophys. J., 1993, v. 64, p.92-97.
22. Braitburg J., Elberg S., Kobayashi G.S., Medoff G. Toxicity and induction of resistance to *Listeria monocytogenes* infection by amphotericin B in unbred strains of mice. Infect. Immun., 1986, vol.54, p.303-307.
23. Rao, M.R., Olinde, K.D., Markov, A.K. Protection from amphotericin B-induced lipid peroxidation in rats by fructose-1,6-diphosphate. // Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology, 1997, vol. 95, p. 217-220.
24. Osaka, K., Ritov, V.B., Bernardo, J.F., Branch, R.A., Kagan, V.E. Amphotericin B protects cis-parinaric acid against peroxy radical-induced oxidation: amphotericin B as an antioxidant. // Antimicrob.

Agents Chemother., 1997, vol. 41, p. 743-747.

25. Касумов Х.М. Структура и мембранная функция полиеновых антибиотиков. Монография. Баку: Элм, 2009, с.1-513.

26. Arathoon E.G. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. // *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2001, v.14, p.685-691.

27. Ablordeppey S.Y., Fan P., Ablordeppey J.H., Mardenborough L. Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development. // *Curr. Med. Chem.*, 1999, vol.6, №12, p.1151-1195.

28. Lupetti A., Danesi R., Campa M., Del Tacca M., Kelly S. Molecular basis of resistance to azole antifungals. // *Trends Mol. Med.*, 2002, vol. 8, p. 76-81.

29. Bays H.E., Dujovne C.A. Drug interactions of lipid-altering drugs. // *Drug Saf.*, 1998, vol. 19, p.355-371.

30. Preobrazhenskaya M.N., Olsufyeva E.N., Tevyashova A.N. et al. Synthesis and study of the antifungal activity of new mono- and substituted derivatives of a genetically engineered polyene antibiotic 28-29-didehydronystatin A1 (S44HP). // *J. Antibiot. (Tokyo)*, 2010, vol.63, p.55.

31. Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Preobrazhenskaya M.N. Design of dual action antibiotics as an approach to search for new promising drugs. *Russ Chem. Rev.* 2015, vol.84 (1), p.61-97.

32. Shell et al., 1989 Shell R., Tran N., Bamhall J. Amphotericin B induced changes in renal membrane permeation: A model of nephrotoxicity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, v.159, №3, p.1165 - 1170.

33. Halperin A., Shadkchan Y., Pisarevsky E., Szpilman A.M., Sandovsky H., Oshero N. et al. Novel water-soluble amphotericin B-PEG conjugates with low toxicity and potent in vivo efficacy // *J. Med. Chem.*, 2016, vol.59, № 3, p.1197-1206.

34. Швинка Н.Э., Кафнер Г. 1991. Исследование кинетики взаимодействия амфотерицина В с мембраной мышечного волокна. // *Биологические мембраны*, 1991, т. 8. с.1292-1303.

35. Ибрагимова В.Х., Алиева И.Н., Касумов Х.М. Физико-химические свойства и биологическая роль диметилсульфоксида в комплексе с полиеновыми антибиотиками. // *Изв. НАН Азерб. (серия биол. наук)*, 2006, № 1-2, с.130-151.

36. Brajtburg J., Bolard J. Carrier effects on biological activity of amphotericin B. // *Clinical Microbiology Review*, 1996, v.9, p.512-531

37. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2008, 155-158

38. Иванова Л.В., Баранцевич Е.П., Шляхто Е.В. Резистентность грибов -патогенов к антимикотикам (обзор). // *Проблемы*

медицинской микологии, 2011, т.13, №1, с.14-17.

39. Borowski E. Novel approaches in the rational design of antifungal agents of low toxicity. // *Farmacol.*, 2000, v. 55, p. 206-208.

40. Касумов Х.М., Алиев Н.Н. Изучение эффективности влияния сверхмалых доз мембраноактивного препарата "РЕЗОР-БИН" на возбудителей ряда инфекционных заболеваний. // Сб. IV Международного симпозиума "Механизмы действия сверхмалых доз". Институт биохимической физики РАН. М., 2008, с. 49-50.

41. Sultanova G.H., Samedova A.A., Qasimova V.Kh., Qasimov Kh.M., Nikolayevich L.N. The action of some antineoplastic medicines on growth and metabolism of tumor cells in vitro. // *SYLWAN Journal (Poland)*, 2017, vol.161, №16 p.161-169.

42. Quirit J.G., Lavrenov S.N., Poindexter K. et al. Indole-3-carbinol (I3C) analogues are potent small molecule inhibitors of NEDD4-1 ubiquitin ligase activity that disrupt proliferation of human melanoma cells. // *Biochem Pharmacol.* 2017, v.27, p.3-27.

## SUMMARY

### Modern approach to the action of macrocyclic antibiotics against fungous, viral and oncological diseases

A. Baghirova

*Institute of Botany, Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku*

This review is dedicated to the properties of polyene macrocyclic antibiotics and their derivatives that were used as antifungal substances against fungous infections for many years. However their efficiency is lower now and this factor leads to the search of new generation of antibiotics - results of chemical modification and genetic engineering. Research of last years showed that these preparations act against viruses and tumor cells in vitro. There are comparative analysis of experimental data of these medicines for the potential application in clinics in future.

Поступила 19.12.2017

## Актиномикозы, как хронические гранулематозные заболевания

Н.А.Агаева

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Актиномикоз - подострое или хроническое гранулематозное заболевание, имеющее многообразную клинику, протекающее с нагноением и формированием абсцессов, часто с образованием свищей [1, 2, 3]. Встречается как у человека, так и у животных. Возбудителями обычно являются различные разновидности актиномицетов. Диагноз человека часто ставится с запозданием, спустя месяц и более от начала заболевания [4, 5].

Первым заболеванием описал В. Langenbek в 1845 г. Позднее, в 1877 г., немецкий ветеринар Otto Bollinger обнаружил, что хронические опухолеподобные поражения челюстей рогатого скота содержат зернистые частицы, похожие на кристаллы, в связи с чем он назвал их друзами. Термин "актиномикоз" ("лучистые грибы") предложил ботаник Carl O. Harz в связи с лучевым расхождением нитей в гранулах, имеющих сходство с мицелием грибов [1, 2, 3, 6, 7]. Детальное описание подобных патологических состояний у человека было сделано Джеймсом Исраелом в 1878 г.

В настоящее время установлено, что актиномикоз у человека могут вызывать разнообразные виды актиномицетов [2, 3, 8]. Большая часть этих агентов принадлежит к роду *Actinomyces*, самый частый анаэробный возбудитель - *A. israelii*. В пораженных тканях кроме патогенных актиномицетов содержатся разнообразные бактерии. В связи с этим некоторыми авторами было предложено обозначить группу близко связанных воспалительных процессов термином "актиномикозы" (во множественном числе) [3, 9]. Сопутствующие микроорганизмы играют определенную роль в создании локальных анаэробных условий, снижая окислительно-восстановительный потенциал в тканях, а также защищают анаэробные актиномицеты за счет выработки таких ферментов как каталаза и дисмутоксидаза [5, 6, 10]. Кроме того, они усиливают относительно низкую инвазивную способность актиномицетов, имея агрессивные ферменты, - гиалуронидазы и токсины. Спирогергические взаимодействия между актиномицетами и сопутствующей микрофлорой часто являются причиной особенно

упорного хронического течения заболевания и малоэффективного лечения. Так, описано, что такой возбудитель, как *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, может поддерживать воспалительный процесс со сходными симптомами даже после того, как химиотерапия полностью устраняет актиномицеты [2, 3, 9].

Основные возбудители - прокариотические микроорганизмы *Actinomyces israelii*, *A. gerencseriae*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. odontolyticus* и др. Актиномицеты в значительных количествах присутствуют в полости рта здоровых людей, в более низких концентрациях обнаруживаются в пищеварительном тракте и влагалище. В последнем случае особенно часто и в более высоких концентрациях встречаются у женщин, использующих внутриматочные контрацептивы. Эти микроорганизмы играют определенную роль при таких заболеваниях, как зубной кариес, периодонтит, глазные инфекции, при инфекциях, связанных с использованием внутриматочных контрацептивов, и при других воспалительных процессах [11, 12]. Наряду с истинными грибами являются возбудителями мицетомы (мадуромикоза). Начальные актиномикотические поражения возникают преимущественно в тканях, близких к естественным местам обитания этих возбудителей. В последующем возбудители распространяются из первичных мест поражения по подкожной клетчатке, соединительной ткани, а также гематогенным и лимфогенным путем. Таким образом, актиномикоз развивается преимущественно как эндогенная инфекция. В то же время возможно и экзогенное заражение, которое подтверждается обнаружением актиномицетов на материалах, извлеченных из мест поражения. Источником заражения могут быть почва, растения и др. Большое значение в возникновении актиномикоза имеют травмы кожи и слизистых оболочек, нарушение кровоснабжения, диабет, ведущие к снижению окислительно-восстановительного потенциала, тяжелые инфекционные или соматические заболевания [9, 12, 13].

Подавляющее большинство случаев актино-

микоза приходится на челюстно-лицевую и шейно-лицевую область (до 58-97% случаев по данным разных авторов). В процесс чаще всего вовлекаются ткани, примыкающие к нижней и верхней челюсти, щекам, подбородку. Нередко возникают периостит и посттравматический остеомиелит [1, 3, 4].

Актиномикоз легких встречается реже. Возникает в форме как первичного, так и вторичного поражения, последнему может предшествовать аспирация патогенного материала из полости рта, с миндалин. Вторичное поражение может возникнуть вследствие локального распространения шейно-лицевого процесса, повреждения диафрагмы и брюшной полости или гематогенным путем (из отдаленного очага инфекции). Вначале заболевания может выглядеть как бронхит, интерстициальная пневмония, плеврит. Основные признаки - боль в груди, лихорадка, кашель с мокротой или без. В дальнейшем в инфекционный процесс вовлекаются эмпиема плевры, перикардит, поражается грудная стенка. Течение может носить вялый характер, что затрудняет диагностику [2, 3].

Абдоминальная форма актиномикоза, включая поражения органов малого таза, часто связана с перфорацией внутренних органов вследствие аппендицита, язвенных поражений, дивертикулита, хирургических и других травматических повреждений. Описаны актиномикозные парапроктиты с вовлечением в патологический процесс окружающих тканей, различные формы генитального актиномикоза не только у женщин, но и у мужчин. Известны актиномикотические поражения различных органов: почек, печени, пищевода, селезенки, других органов и даже мозга. Кожные поражения чаще носят вторичный характер, проявляются язвенной, гуммозно-узловой, бугорково-пустулезными формами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Agayeva N.A. Aktinomikozların mikrobioloji diaqnostikasi. Baki, 2013 134 s.
2. Зенова Г.Н., Звягинцев Д.Г. Разнообразие актиномицетов в наземных экосистемах. Узд Московского Университета, 2002, с.130.

3. Зенова Т.Н. Звягинцев Д.Г. Разнообразие актиномицетов в наземных экосистемах. М.Узд Московского Университета, 2002, с.130.
4. Абушев Р.А. "Влияние экологических факторов на развития актиномицетов в условиях Азербайджана" Конференция микробиологов Закавказских Республик Тбилиси-1989, с.48
5. Агаева Н.А. К вопросу изучения состояния иммунной системы у больных челюстно-лицевым актиномикозом. Журнал инфекционной патологии. Иркутск, 2008, Т 15, N.1-4, с.70-75.
6. Борисов Л.Б. Руководство к лаборатории занятиям по микробиологии. М.: "Медицина" 1979, 282 с.
7. Рыбалкина А.В., Коненко Е.В. Активная микрофлора почв. Сб. Микрофлора почв Европейской части СССР. Узд.АН СССР. М.,1991, с.240-249.
8. Асонов Н.Р. Практикум по микробиологии М. Агропромиздат, 1988
9. Красшевников И.А. Определитель актиномицетов, Москва: Изд. АН СССР, 1970
10. Воробьев А.с (под редакцией) Медицинская микробиология и иммунология. Москва 2000, 408 с.
11. Мирзабалаева. А.К. Актиномикоз половых органов у женщин "Проблемы медицинской микологии" 2000, Т.2, N-2, с.11-16.
12. Lioster J.et.al. Multiple actinomycosis brain abscesses // Press-Med, 2004, vol.33(5), 318-320.
13. Олейник И.И.Мельников В.Г. Роль актиномицетов в развитии патологических процессов в полости рта // Стоматология, 1990, N-1, с.92-95.

#### SUMMARY

#### Actinomycoses as chronic gonullamitous diseases

**N.Agayeva**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

Actinomycetes widely spread in all substrates: soil, water, plants, grass and etc. They enter human organism by these substrates and live there like saprophyte when are the definite condition occurs they cause some diseases. Although the saprophyte members of actinomycetes are more in environment they have some pathogen types. So it is medically and socially very important to research the spreading of such forms in various substrates.

Поступила 22.12.2017

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

### Поражения ротовой полости: ретроспективная работа

**Ф.М.Мусейбов, В.Г.Халилов, М.Х.Бабаева,  
А.А.Байрамов, Г.К.Джафарова, Б.Т.Йылдырым**

Университет Гази, г.Анкара; Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Слизистой оболочке ротовой полости относятся щека, десна, ретромолярная область и нёбо. Указанные участки слизистой оболочки подвержены воздействию различных местных острых и хронических раздражителей и известны более 600 систематических заболеваний указанных областей ротовой полости [1]. При оральных патологиях часто встречаются повреждения ротовой полости и для исследований получают биопсию. Больше всех биоптаты слизистой оболочки ротовой полости получают у пациентов при реактивных или воспалительных условиях [2].

Нон-неопластическим поражениям слизистой оболочки ротовой полости относятся крупноклеточная гранулёма, периферическая оссифанг фибромы и фиброзная гиперплазия. Указанные также называются реактивными поражениями ротовой полости и довольно часто встречаются в клинике [3]. Поражениям, образующимся в результате гормонального изменения, относится пиогенная гранулёма, другое название которой тумор "беременности" [4]. Так как анатомическое строение ротовой полости является открытым участком для травм, плоскость поражений все больше язвенные и это создает благоприятную среду для образования злокачественных опухолей [5]. Оральная область также является участком, где наиболее часто встречаются также дерматозы, пигментные поражения и заболевания вирусного происхождения. Инфекции, образованные онкогенными или не-онкогенными вирусами, приводят к появлению ряда заболеваний ротовой полости. Например, челове-

ческий вирус папилломы играет основную роль при образовании папилломатозных поражений, особенности в области нёба [6,7]. Из заболеваний, встречаемых в полости рта в результате понижения иммунной системы, можно назвать лишайник. Если не установит своевременно диагноз, то может привести даже к злокачественной опухоли [8]. Из пигментных поражений, встречаемых в ротовой полости, к примеру можно назвать амальгама тату. Амальгама тату образуется или в результате ятрогенических воздействий или врожденно, в качестве примера, можно привести этническую пигментацию. Иногда встречаются неопластические, например, невус или меланома [9,10].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Настоящая работа по 1732 случаям, которым в период между 2000-2012 гг. диагноз был поставлен в отделении Оральной патологии Университета Гази. Относительно всех случаев указаны клинические данные типа пол, возраст, место. Средний возраст составляет  $44.4 \pm 17.4$ . Из пациентов 855 человек женщины и 877 - мужчины. Диагноз по всем биоптатам был установлен только в нашей лаборатории. Исследованию включены области щеки, десны, нёба и вестибулю. Материалы биопсии из области языка и губ, были удалены. Гистопатологическая оценка проведена на световом микроскопе Olympus BX-51 (Olympus Microsystems America, Inc).

**Классификация оральных поражений.** Реактивные поражения были гистологически классифицированы и при этом больше всех была использована классификация Невилля [11]. Поражения были разделены на следующие группы (таблица 1).

Гиперпластическим поражениям относятся фиброэпителиальная гиперплазия, ирритационная фиброма, фиброзный полип, эпилус фиссуратиум. А реактивным поражениям периферическая крупноклеточная гранулёма, периферическая оссифанг фиброма и крупноклеточная гранулёма. К нон-неопластическим пигментным поражениям включают амальгама тату, меланозис и меланотическую макулу. К дерматозам относятся пемфигус вулгарис, мукозный мембранозный пемфигоид, лупус эритематозис и бюллезный пемфигоид. А к Liken planus относят все формы типа лишайников: эро-

**Таблица 1. Классификация оральных поражений**

Гиперпластические поражения	
Реактивные поражения	
Нон-неопластические пигментные поражения	
Дерматозы (а, б) а.	Лишайники (Liken Planus)
б.	Ликеноидная Реакция

**Таблица 2. Области расположения и количество (%) поражений**

Показатели	Средний возраст	Количество (%)	Область щеки и слизистой оболочки	Область десен
Гиперпластические повреждения	46,8 (16,9)	555 (55,5)	501 (50,1)	353 (35,3)
Фиброэпителиальная гиперплазия	48,8 (16,8)	309 (57,6)	231 (43,1)	231 (43,1)
Фиброзная гиперплазия	45,2 (16,2)	161 (57,5)	176 (62,9)	73 (26,1)
Эпителиальная гиперплазия	42,6 (17,3)	85 (46,2)	94 (51,1)	49 (26,6)
Реактивные поражения	36,1 (18,3)	268 (56,8)	134 (28,4)	287 (60,8)
Крупноклеточная фиброма	32,6 (16,9)	10 (52,6)	9 (47,4)	9 (47,4)
Периферический осифианг фиброма	31,8 (15,2)	86 (65,2)	125 (94,7)	0 (0)
Пиогенная гранулёма	37,7 (17,2)	55 (61,8)	0 (0)	74 (83,1)
Периферическая крупноклеточная гранулёма	38,6 (20,3)	117 (50,4)	0 (0)	204 (87,9)
Liken planus и ликеноидные поражения	46,7 (15,4)	120 (58,3)	182 (88,3)	14 (6,8)
Пигментные поражения	49,9 (15,0)	19 (54,3)	14 (40,0)	16 (45,7)
Дерматозы	46,7 (15,5)	13 (68,4)	15 (78,9)	4 (21,1)
Всего	36,3 (22,9)	855 (49,4)	846 (48,8)	674 (38,9)

**Таблица 3. Области расположения и количество (%) поражений**

Показатели	Ретромолярная область	Область нёба	Ошибочные	Всего (%)
Гиперпластические повреждения	40 (4,0)	70 (7,0)	36 (3,6)	1000 (57,7)
Фиброэпителиальная гиперплазия	15 (2,8)	23 (4,3)	36 (6,7)	536 (30,9)
Фиброзная гиперплазия	14 (5,0)	17 (6,1)	0 (0)	280 (16,2)
Эпителиальная гиперплазия	11 (6,0)	30 (16,3)	0 (0)	184 (10,6)
Реактивные поражения	2 (0,4)	27 (5,7)	22 (4,7)	472 (27,3)
Крупноклеточная фиброма	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	19 (1,1)
Периферический осифианг фиброма	0 (0)	6 (4,5)	1 (0,8)	132 (7,6)
Пиогенная гранулёма	1 (1,1)	11 (12,4)	3 (3,4)	89 (5,1)
Периферическая крупноклеточная гранулёма	1 (0,4)	9 (3,9)	18 (7,8)	232 (13,4)
Liken planus и ликеноидные поражения	7 (3,4)	3 (1,5)	0 (0)	206 (11,9)
Пигментные поражения	1 (2,9)	4 (11,4)	0 (0)	35 (2,0)
Дерматозы	0 (0)	0 (0)	0 (0)	19 (1,1)
Всего	50 (2,9)	104 (6)	58 (3,3)***	1732 (100)

живные, бюллезные и ликеноидные типы реакций. Нон-специфические воспалительные поражения типа эпидулогрануломатозис, выведены из работы, потому как имеют как злокачественные, так же доброкачественные типы.

В связи с дизайном исследования особенности поражений были обобщены с использованием описательной статистики. Для средних и стандартных количеств были использованы переменные распространения.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** В общем были оценены 11.980 образцов биопсию. Из них исследованию включены 1732 (14.46%). Большинство составили гиперпластические поражения (n = 1000, 57.7%), далее реактивные поражения (n = 472, 27.3%), liken planus и ликеноидные реактивные поражения (n = 206, 11.9%), пигментные поражения (n = 35, 2.0%) и дерматозы (n = 19, 1.1%). В 1674 поражениях из 1732, точно были установлены участки поражения. Больше всех встречаются в

области десен - (38.9%). А из них 2,9% прослеживаются в ретромолярной области. А в области щек больше всех встречаются дерматозы, из которых liken planus был сравнен с другими. Дерматозы встречаются очень редко - 1.1%. А среди них встречаются пемфигус вулгарис, мукозный мембранозный пемфигиод, лупус эритамозис и бюллезный пемфигиод.

Несмотря на то что, в различных географических территориях было проведено несколько исследований относительно слизистых оболочек ротовой полости [2, 10, 12, 13], было собрано очень мало гистологических данных. В конце, оральные слизистые поражения больше всего встречаются в 4-й и 5-й декаде жизни. А средняя возрастная группа 36,1'. По результатам проведенных биопсий можно прийти к такому выводу что, орально-мукозальным повреждениям больше всего приводят травматические ранения ротовой полости, плохая

гигиена ротовой полости, смещение зубов (ресторация), нарушения гормонального баланса.

В приведенных ниже таблицах кратко указаны в какой области больше всего встречаются поражения (таблица 2 и 3).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Gultekin S.E., Tokman B., Turkseven M.R. A review of paediatric oral biopsies in Turkey // *Int Dent J.*, 2003, vol.53, p.26-32.
2. Naderi N.J., Eshghyar N., Esfehania H. Reactive lesions of the oral cavity: a retrospective study on 2068 cases // *Dent Res J.*, 2012, vol.9, p.251-255.
3. Jones A.V., Franklin C.D. An analysis of oral and maxillofacial pathology found in adults over a 30-year period // *J Oral Pathol Med.*, 2006, vol.35, p.392-401.
4. Endo H., Rees T.D., Matsue M. et al. Early detection and successful management of oral pemphigus vulgaris: a case report // *J Periodontol.*, 2005, vol.76, p.154-160.
5. Kumaraswamy K.L., Vidhya M., Rao P.K., Mukunda A. Oral biopsy: oral pathologist's perspective // *J Cancer Res Ther.*, 2012, vol.8, p.192-198.
6. Prabhu S.R., Wilson D.F. Human papillomavirus and oral disease-emerging evidence: a review // *Aust Dent.*, J 2013, vol.58, p.2-10
7. Rubaci A.H., Kazancioglu H.O., Olgac V., Ak G. The roles of matrix metalloproteinases -2, -7, -10 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the pathogenesis of oral lichen planus // *J Oral Pathol Med.*, 2012, vol.41, p.689-696.
8. Kaplan I., Ventura-Sharabi Y., Gal G. et al. The dynamics of oral lichen planus: a retrospective clinicopathological study // *Head Neck Pathol.*, 2012, vol.6, p.178-183.
9. Gondak R.O., da Silva-Jorge R., Jorge J. et al. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2012, vol.17, p.919-924.
10. Sixto-Requeijo R., Diniz-Freitas M., Torreira-Lorenzo J.C. et al. An analysis of oral biopsies extracted from 1995 to 2009, in an oral medicine and surgery unit in Galicia (Spain) // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2012, vol.17, p.16-22.
11. Neville B.W., Damm D.D., Allen C.M., Bouquot J.E. Oral and

Maxillofacial Pathology. St. Louis, MO, USA: Saunders; 2009.

12. Mumcu G., Cimilli H., Sur H., Hayran O., Atalay T. Prevalence and distribution of oral lesions: a cross-sectional study in Turkey // *Oral Dis.*, 2005, vol.11, p.81-87.
13. Shamim T., Varghese V.I., Shameena P.M., Sudha S. A retrospective analysis of gingival biopsied lesions in South Indian population: 2001-2006 // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*, 2008, vol.13, p.414-418.
14. Rossi E.P., Hirsch S.A. A survey of 4,793 oral lesions with emphasis on neoplasia and premalignancy // *J Am Dent Assoc.*, 1977, vol.94, p.883-886.
15. Bhaskar S.N. Oral pathology in the dental office: survey of 20,575 biopsy specimens // *J Am Dent Assoc.*, 1968, vol.76, p.761-766.

**SUMMARY**

**Oral mucosal lesions: a retrospective study**  
**F.Museyibov, V.Halilov, M.Babayeva,**  
**A.Bayramov, Q.Jafarova, B.Yildirim**  
*Gazi University, Ankara; Azerbaijan Medical University, Baku*

Actinomycetes widely spread in all substrates: soil, water, plants, grass and etc. They enter human organism by these substrates and live there like saprophyte when are the definite condition occurs they cause some diseases. Although the saprophyte members of actinomycetes are more in environment they have some pathogen types. So it is medically and socially very important to research the spreading of such forms in various substrates.

Поступила 09.01.2018

# Изменчивость микроорганизмов и приобретенная резистентность

**Ф.Э.Садыхова, М.А.Раджабов**

Азербайджанский Государственный институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку, Республиканский диагностический центр, г.Баку

Накопленный фактический материал неопровержимо доказал, что изменчивость микроорганизмов находится в тесной связи с влиянием на них внешней среды. В этой связи следует отметить, что микробы по сравнению с другими организмами обладают более пластичными свойствами всех своих составных частей и физиологических функций.

Но, до настоящего времени сущность изменчивости микроорганизмов остается дискуссионным вопросом. Одни исследователи полагают, что изменчивость микроорганизмов является результатом спонтанных мутаций и рекомбинаций генного аппарата. Другие рассматривают изменчивость как явление физиологическое, которое проявляется в адаптации микробов к изменяющимся условиям внешней среды и сопровождается изменением процессов обмена веществ под влиянием трансформирующих агентов.

Известно биологическое явление приспособляемости микробов к вреднодействующим факторам. Рассмотрены особенности существования микроорганизмов при крайне неблагоприятных условиях внешней среды, таких, как высокие и низкие температуры, экстремальные величины рН, высокие концентрации солей, воздействие высокого давления, радиации, солей тяжелых металлов и других повреждающих факторов [1]. Следует от-

метить, что выяснение механизмов адаптации к таким условиям очень важно для понимания происхождения и эволюции жизни, а также для проблем космической биологии.

Микроорганизмы в природе, в живом организме находятся в условиях сложного микробного биоценоза, постоянно вступая в самые разнообразные взаимоотношения друг с другом.

Изучение этих процессов представляет большой интерес при анализе микрофлоры кишечника, так как богатство различными видами бактерий, сложные экологические взаимоотношения между ними, влияние микрофлоры кишечника на патогенные микробы при различных кишечных инфекциях создают условия для взаимодействия и изменчивости микроорганизмов.

Несмотря на определенные успехи в борьбе с ОКИ, но в силу различных причин, снижение заболеваемости идет несколько медленно. В этой связи представляет интерес выявленный факт высокого уровня заболеваемости с невыявленной этиологией по результатам анализа динамики заболеваемости по годам [2].

Одной из причин вышеотмеченного, по-видимому, является затруднения по детекции истинного возбудителя исследуемой инфекции, то есть порою выделение патогена классическими бактериологическими методами и детекция патогена (или

**Таблица 1. Результаты бактериологической диагностики ОКИ на территории Азербайджана в период с 2012 по 2015 годы**

Годы наблюдения	Общее кол-во исследованных проб	Название микроорганизмов	Кол-во полож. проб		Кол-во резист. штаммов	% резист. штаммов	Кол-во отриц. проб
			абс.ч	%			
2012-2013	349	Kl.pneumoniae	19	5,4	-	-	330
		Proteus mirabilis	1	0,2			348
		Ps.aeruginosa	3	0,8			346
2014	1679	Kl.pneumoniae	69	4,1	8	11,5	1610
		Proteus mirabilis	17	1,0	-	-	1662
		Ps.aeruginosa	7	0,2	1	14,2	1672
2015	1353	Kl.pneumoniae	52	1,2	17	32,6	1301
		Proteus mirabilis	10	0,6	-	-	1343
		Ps.aeruginosa	12	0,8	1	8,3	1341

**Таблица 2. Результаты бактериологической диагностики ОКИ на территории Азербайджана в период с 2012 по 2015 годы**

Годы наблюдения	Общее кол-во исследованных проб	Название микроорганизмов	Кол-во полож. проб		Кол-во резист. штаммов	% резист. штаммов	Кол-во отриц. проб
			абс.ч	%			
2012	40 сентябрь-декабрь	E. coli	5	10,5	-	-	35
2013	309 январь-декабрь	E. coli	23	7,4	-	-	286
2014	1679 январь-декабрь	E. coli	123	7,3	18	14,6	1556
2015	1353	E. coli	87	6,5	8	9,0	1266

**Таблица 3. Результаты бактериологической диагностики ОКИ на территории Азербайджана в период с 2012 по 2015 годы**

Годы наблюдения	Общее кол-во исследованных проб	Y. enterocolitica		Кол-во полож. проб		Кол-во отриц. проб		Y. Pseudotuberculosis	
		«0» 3	«0» 9	Абс.ч	%	«0» 3	«0» 9	абс.ч	%
		2012	830	65	90	155	18,6	765	740
2013	683	155 60 8,7	18,6 48 7,0	108	15,6	623	635	10	1,4
2014	783	48 6,1	69 8,8	117	14,9	735	714	4	0,5
2015	505	9 1,7	14 2,7	23	4,5	796	491	2	0,3

патогенов) современными методами исследования (ПЦР, ИФА и т.д.) с установлением высокой антибиотикочувствительности к выделенному патогену оказывается не имеющее никакого отношения к данному случаю, т.е не влияют на течение процесса ОКИ [3, 4].

В этой связи следует отметить, что исследованиями последних лет выявлено наличие в исследуемых пробах, так называемых "некультивируемых", "покоящихся", сессильных", "персистентных" патогенов, могущих быть истинными возбудителями исследуемой патологии [5, 6, 7].

Отмеченный факт и обуславливает довольно значимый уровень заболеваемости ОКИ с нерасшифрованной этиологией.

Следует отметить, что в составе "некультивируемых" клеток могут быть и резистентные штаммы, сформированные под воздействием различных факторов и гелиомагнитных излучений в том числе. Отмеченный вопрос является в настоящем одним из ведущих направлений в гелиобиологии [8, 9, 10, 11].

На микроорганизмы оказывают влияние магнитные поля, под влиянием которых изменяются скорость роста, процесс деления, морфология, культуральные и биохимические свойства. Магнитные поля могут вызывать изменения биологи-

ческих свойств, в частности приобретение высокой вирулентности, необычайно выраженной устойчивости, увеличивают продукцию фага у лизогенных бактерий. Исследованиями с достоверностью доказано, что микроорганизмы вследствие изменения структуры и функции генетического аппарата могут стать резистентными к химическим веществам, фагу и антибиотикам, причем, полученные ими свойства длительно сохраняются в последующих генерациях [10, 11, 12]. Установленная для ряда инфекций определенная цикличность подъемов и снижения инфекционного процесса и связь отмеченного явления с активностью гелиомагнитной радиации в биосфере (8) требует расширения изучаемого явления с выяснением влияния гелиомагнитной активности на изменчивость микроорганизмов с приобретением ими свойств резистентности, свойств особой персистенции в форме "покоящихся", "некультивируемых" клеток, составляющих значимый процент невыявленного этиологического фактора при бактериологическом исследовании того или иного инфекционного процесса [2], что, возможно, составляет материальную основу подъема того или иного инфекционного процесса.

В этой связи, представляло определенный интерес изучение состояния данного вопроса на тер-

ритории Азербайджана.

Учитывая вышеизложенное, целью наших эпидемиологических исследований было проведение анализа состояния заболеваемости возбудителями из семейства энтеробактерий на территории Азербайджана в период с 2012 по 2015 годы на материале Диагностического Центра г. Баку (клиническая лаборатория), Республиканской Противочумной Станции им С.Имамалиева и кафедры микробиологии и эпидемиологии АзГИУВ им. А.Алиева.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** *Исследуемый материал включал комплекс возбудителей из класса энтеробактерий: 1. из группы (трибы) Escherichiae, род Escherichia (Эшерихии), вид E. coli; 2. из группы (трибы) Klebsiellae, род Klebsiella, вид Kl.Pneumoniae; 3. из группы (трибы) Proteae, род Proteus, вид Pr. Mirabilis; 4. из группы (трибы) Yersinia, род Yersinia, вид Y. enterocolitica; 5. Семейство Pseudomonadaceae, род Pseudomonas, вид Ps. aeruginosa; 6. из группы (трибы) Yersinia, вид Y. Pseudotuberculosis.*

*Материалом исследования были пробы крови, мочи, фекалий, носоглоточных мазков от больных с острыми кишечными инфекциями (ОКИ). Исследования проведены общепринятыми бактериологическими методами (8,9).*

*Изучение состояния инфекций из трибы Yersinia - вид Y. Enterocolitica и Y. Pseudotuberculosis было проведено в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА), руководствуясь "Инструкциями по применению диагностикумов эритроцитарных кишечнойерсиниозных антигенных, лиофилизата для диагностических целей" (Федеральное Государственное Унитарное предприятие "Санкт-Петербургский Научно-Исследовательский Институт вакцины и сывороток" и предприятие по производству бактериальных препаратов" и инструкцией по применению "БЕРЛЕЗ" диагностикума эритроцитарного псевдотуберкулезного антигенного для РНГА, лиофилизата для диагностических целей (Утверждена Приказом Росздравнадзора от 12 октября 2007 г., № 3167-Пр./07) [6].*

*Исследование резистентности проведено, руководствуясь: "BD Phoenix System User" a Manual F.2 List of Reagents and Principles Employed in the Proenix System [7].*

*Антибиотикочувствительность выделенных патогенов определяли с использованием "Микробиологического анализатора Becton Dickinson BD Phoenix 100" [7].*

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты бактериологической (культуральной классической) диагностики выявили этиологическую роль в возникновении ОКИ ряда патогенов из семейства энтеробактерий (Enterobacteriaceae) на территории Азербайджана в период с 2012-2015 годы (таблицы 1, 2, 3).

Исследованием, в целом, проб от больных с ОКИ был установлен факт превалирования случаев с неустановленной этиологией над случаями заболевания с установленной этиологией (таблицы 1, 2, 3).

Отмеченное явление подтверждает, возможно, факт наличия в организме человека "некультивируемых", "покоящихся" патогенов, которые в организме хозяина восстанавливают свои патогенные свойства [2, 3].

Кроме того, следует подчеркнуть возросший процент резистентных штаммов патогенов, значительно затрудняющих лечение инфекции с патологией ОКИ с наиболее значимым процентом относительно патогенов: Kl.pneumoniae (с 11,5% до 32,6%) и E. Coli (с 9,0% до 14,6%), Ps.aeruginosa (с 8,3% до 14,2%).

Резюмируя вышеотмеченное, следует заключение, что расширение и совершенствование диагностических тестов позволит оптимизировать адекватность диагностики ОКИ, а детекция резистентности выделенных штаммов патогенов обеспечит целенаправленное эпидемиологическое слежение и превенцию распространения резистентных штаммов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Жизнь микробов в экстремальных условиях / Под ред. Д.Кашнера. М.: Мир, 1981, с.5-511.
2. Раджабов М.А. Анализ заболеваемости, этиологически связанной с семейством энтеробактерий (enterobacteriaceae) на территории Азербайджана в период с 2012-2015 гг. // Saglamliq Baki, 2016, № 6, с. 96-100.
3. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / Под редакцией М.О.Биргера. М.: Медицина, 1982.
4. Навашин С.М., Шендеров Б.А. Современные принципы и методы изучения таксономии и идентификации микроорганизмов // ЖМЭИ, 1987, №12, с.88-94.
5. Пахомов Ю.Д., Блинкова Л.П., Дмитриева О.В., Стоянова Л.Г. Особенности динамики роста и образования "некультивируемых" форм у Lactococcus Lactis // ЖМЭИ, 2013, № 3, с. 92-96.
6. Блинкова Л.П., Пахомов Ю.Д., Дмитриева О.В. Обнаружение некультивируемых форм бактерий в лиофилизированных препаратах пробиотиков // ЖМЭИ, 2013, № 3, с. 83-88.
7. Романова Ю.М., Бошнаков Р.Х., Баскакова Т.В., Гинцбург А.Л. Механизмы активации патогенных бактерий в организме хозяина // ЖМЭИ, 2000, № 4, с. 7-11.
8. Чижевский А.Л., Шишина Ю.Г. В ритме Солнца / Под ред. В.Н.Вяземцева. Изд. "Наука", 1968, с. 5-105.
9. Хронобиология и хрономедицина / Под редакцией Ф.И.Комарова, С.И.Рапопорта. М.: Триада-Х, 2000, с. 5-482.
10. Проблемы ритмов в естествознании / Материалы второго Международного симпозиума 13 марта 2004 года. М.: Изд. Российского Университета Дружбы Народов, с. 3-525.
11. Бреус Т.К., Рапопорт С.И. Возрождение гелиобиологии // Природа, 2005, № 9, с. 54-62.
12. Мальцев В.Н., Пашков Е.П. Медицинская микробиология и иммунология / Под редакцией В.В.Зверева. М., 2014, с. 14-509.

**SUMMARY**

**Variability of microorganisms and acquired resistance**

**F.Sadihova, M.Radzhabov**

*A.Aliyev's Azerbaijan Physician Improvement Institute, Republican Diagnostic Center, Baku*

This article presents an analysis of the movement of acute intestinal infections (OCI) incidence in the territory of Azerbaijan in the period 2012-2015. The

etiological role of a number of pathogens from the Enterobacteriaceae family was revealed in OCI with the establishment of the fact of prevalence of OCI cases with unknown etiology. Data on the increased percentage of resistant strains of detected pathogens were obtained.

Поступила 12.01.2018

**Неспецифические факторы иммунитета и циркулирующие иммунные комплексы при гипо- и гипертиреозе в эксперименте**

**Г.Ш.Гараев, Д.М.Рзакулиева, Ю.Б.Исмайылов, З.Я.Велиева, С.Г.Гараева, А.Т.Исмайылова, Н.О.Гулиев, Г.Я.Гаджиева**

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

В последние годы наблюдается рост тиреопатии в структуре эндокринной патологии, что в основном связано с неблагоприятной экологической обстановкой, отсутствием средств специфической профилактики и т.д. [1]. В связи с этим, изучение влияния гормонов эндокринных желез на реактивность организма является актуальным.

Тиреоидные гормоны играют важную роль в нейроэндокринной регуляции функции иммунной системы в норме и при различных патологических состояниях [2, 3, 4]. Аутоиммунные тиреопатии занимают ведущее место в структуре заболеваний щитовидной железы. Наличие тесной взаимосвязи между иммунной и эндокринной системами обуславливаются многие особенности патогенеза аутоиммунной тиреопатии [5, 6]. В основе последнего заболевания лежит иммунное воспаление щитовидной железы, проявляющееся изменениями тиреоидного статуса, как в сторону гипер- так и гипотиреоза, при этом клинические проявления данных заболеваний не исчерпываются нарушениями тиреоидного статуса.

Более высокий уровень сывороточных цитокинов на ранних этапах заболевания свидетель-

ствует о ведущей роли иммунных нарушений в развитии и прогрессировании гипотиреоза [7, 8].

Понимание механизмов иммунных нарушений тесно связано с показателями неспецифической реактивности организма - комплементом, лизоцимом, а также с циркулирующими иммунными комплексами. Иммунная система организма находится под контролем нейроэндокринной регуляции, среди элементов которой одно из ведущих мест занимают гормоны щитовидной железы [2, 3, 4]. Многочисленными исследованиями доказана важная роль в иммунном повреждении тканей активации иммунными комплексами таких компонентов как комплемент, лизоцим, фагоцитарные клетки [4, 6, 7, 8]. Между тем, накопившиеся в литературе материалы по изучению действия на иммунную систему гормонов щитовидной железы до сих пор не получили необходимого аналитического осмысливания хотя влияние их на реактивность организма представляет большой интерес [1, 7].

В связи с этим, изучение в частности при заболеваниях щитовидной железа неспецифической резистентности организма являются одной из перспективных направлений профилактической и

лечебной медицины.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Провести моделирование гипо- и гипертиреоза в эксперименте и выявить закономерности изменений неспецифических маркеров иммунного статуса организма.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Эксперимент проведен на 72 белых крысах - самцах массой 200-220 г. Все эксперименты на животных проводились согласно соблюдению решения Биоэтического Комитета - "Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях", Страсбург, 18 марта 1986 г. Животные были разделены на 5 групп. Первую группу составили динтактных крыс (контроль). Второй и третьей группам животных (по 16 крыс в каждой группе) моделировали гипотиреоз. Четвертой и пятой группам животных (по 16 крыс в каждой группе) моделировали гипертиреоз.

Гипотиреоз моделировали 32 крысам путем введения тиразола [9]. Животные получали препарат тиразола в течение 21-дней в виде водно-крахмальном суспензии (при таком способе введения гибели животных не отмечается) ежедневно, перорально, в дозе 5 мг/кг массы тела (это обеспечивало получение адекватной модели гипотиреоза). Второй группе (по 8 крыс на каждый срок наблюдения) на 10 и 21 дни введения препарата животных выводили из эксперимента декапитацией.

Гипертиреоз моделировали 32 животным по методике [3, 10], путем введения препарата L-тироксина ("Берлин-Хеми", Германия) в дозе 100 мкг на голову животного. Препарат вводили в течение 10 дней ежедневно, перорально, в виде водной суспензии (это обеспечивало получение адекватной модели гипертиреоза). Четвертой группе (по 8 крыс на каждый срок наблюдения) на 5 и 10 дни введения препарата животных выводили из эксперимента декапитацией.

Контрольным животным аналогично объем вводили физиологический раствор.

После гипо- и гипертиреоидного состояния (через 10 и 20 дней от начала эксперимента) третьей и пятой группе (по 8 крыс на каждый срок наблюдения) животных выводили из эксперимента декапитацией. Кровь для исследования брали в процессе моделирования гипо- (10-21 дни) и гипертиреоза (5-10 дни) от начала эксперимента, затем, после получения гипо- и гипертиреоза, через 10 и 20 дней эксперимента. В сыворотке крови лабораторных животных исследовали ма-

керы (лизоцим, комплемент, ЦИК).

Статистическая обработка результатов проводили при помощи современного пакета программ статистического анализа [3]. Все вычисления проводились с помощью электронной таблицы EXCEL. Данные считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Анализ полученных результатов свидетельствовал о том, что активность комплемента в сыворотке крови на 10 день введения препарата по сравнению с контролем несколько повышалась (11,5%;  $p < 0,001$ ) и оставалась на прежнем уровне и на 21 день введения тиразола (10,7%;  $P < 0,001$ ). Однако активность лизоцима в сыворотке крови по мере введения препарата постепенно снижалась и по сравнению с контролем и составляла на 10 день - 9,5%;  $p < 0,05$ ; на 21 день - 15,8%;  $P < 0,001$ . Содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови после 10 и 21 дневного введения тиразола также заметно падало на 10 день 32,2%;  $P < 0,001$  и на 21 день опыта 39,4%;  $p < 0,001$  (табл. 1).

После 21 дневного введения тиразола третья группа крыс находилась на стандартном содержании (прекратили прематирозола) и были разделены на 3 подгруппы: кровь для исследования брали у 1-ой подгруппы на 5 день, у 2-ой на 10 день, у 3-ей на 20 день.

Анализ полученных данных показал, что на фоне гипотиреоза, вызванного тиразолом, активность комплемента в сыворотке крови на 5 день незначительно (5,2%) снижалась по сравнению с 21 дневным введением препарата. Однако на 10 и 20 дни окончания создания модели активность комплемента равнозначно снижалось соответственно до 20% (табл.1). Активность комплемента в сыворотке крови на 5 день незначительно (5,2%) увеличивалось по сравнению с нормой. Хотя несколько была снижена на 10 и 20 день модели гипотиреоза (11,3%).

Активность лизоцима в сыворотке крови на 5 день гипотиреоза практически не отличалась от нормы, однако значительно была снижена на 10 день модели гипотиреоза (23%,  $p < 0,001$ ), в тоже время на 20 дни окончания создания модели этот

**Таблица 1. Изменение показателей лизоцима, комплемента и циркулирующих иммунных комплексов в крови крыс при введении тиразола**

Показатели	Норма	10 дней	21 дней
	M±m	M±m	M±m
ЦИК, (ед)	30,7±1,23	20,8±0,77;<0,001	18,6±0,96;<0,001
Комплемент, (%)	53,8±1,33	60±1,92;<0,001	59,6±1,54;<0,05
Лизоцим, (%)	22,1±0,38	20±0,97;<0,05	18,6±0,77;<0,001

**Таблица 2. Изменение показателей лизоцима, комплемента и циркулирующих иммунных комплексов в крови крыс после окончания 21 дневного введения тиразола**

Показатели	Норма	5 дней	10 дней	20 дней
	M±m	M±m	M±m	M±m
ЦИК, (ед)	30,7±1,23	21±1,94; <0,001	18,5±1,45; <0,001	25±0,73; <0,05
Комплемент, (%)	53,8±1,33	56,5±4,1; >0,05	47,7±3,64; <0,05	47,7±2,43; <0,05
Лизоцим, (%)	22,1±0,38	22±3,1; >0,05	17±1,2; <0,001	21±1,7; >0,05

**Таблица 3. Показатели ЦИК, комплемента и лизоцима при введении L-тироксина животным в течении 5 и 10 дней**

Показатели	Норма	Дни опыта	
		5	10
	M±m	M±m	M±m
ЦИК, (ед.)	30,7±1,23	30±1,36; >0,05	29,75±1,94; >0,05
Комплемент, (%)	53,8±1,33	67,05±2,38; <0,001	67,25±1,77; <0,001
Лизоцим, (%)	22,1±0,38	16,5±1,02; <0,001	24,5±2,43; >0,05

уровень достигал показателей нормы (табл. 1). По сравнению с 21-ым днем введения препарата уровень этого маркера двухфазно изменился: 5 и 20 дни модели это уровень заметно увеличивается (18,3-12,9%,  $p < 0,001$ ), хотя несколько была снижена на 10 день модели гипотиреоза (8,6%). При применении препарата содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови по сравнению с нормой заметно снижается: это снижение на 5 день составляет 31,6%,  $p < 0,001$ , 10 день на 39,7%,  $P < 0,001$ , 21 днем на 18,6%,  $P < 0,001$ . При экспериментальном гипотиреозе по сравнению с 21 дню введение препарата - на 5 день несколько повысилась (12,9%), на 10 день экспериментального гипотиреоза не изменялась, однако на 20 день резко увеличивалось на 34,4%,  $p < 0,001$  (табл. 2). Анализ полученных результатов свидетельствовал о том что, недостаток тиреоидных гормонов приводит к резкому падению комплементарной активности крови, уменьшению уровня лизоцима и повышению количества циркулирующих иммунных комплексов. Можно отметить, что при дисфункции щитовидной железы (экспериментальной гипотиреоз) наблюдается заметное изменение содержания иммунных маркеров в крови. При гипотиреозе у экспериментальных животных внешний вид, характер их поведения изменялись: отмечались прогрессирующая гиподинамия, изменение волосяного покрова в виде алопеции и увеличение массы, после 3 недель моделирования составившее  $9,4 \pm 2$  г на 100 г массы тела. Данный симптомокомплекс клинических проявлений соответствует описанию других авторов [6, 10] и характеризует усиливающийся гипотиреоз.

Как следует из описания схемы развития экспериментального гипотиреоза тиразол, ингибируя активность тиропероксидазы, препятствует проявлению регуляторного действия ТТГ. Отдавая должное положению, что в подавляющем большинстве случаев гипотиреоза (90-95%) заболевание обусловлено патологическим процессом в самой щитовидной железе, при котором снижается уровень продукции тиреоидных гормонов (первичный гипотиреоз), в своей работе мы использовали соответствующий вариант экспериментальной модели. Известно, что тиразол блокирует образование тиреоидных гормонов на уровне органификации и взаимодействия моно- и дийодтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тироглобулина, формируя первичный гипотиреоз. Тиразол в дозе 5 мг/ кг массы животного, вводимый перорально в течение 21 дней, вызывал картину гипотиреоза и способствовал возникновению у животных иммунодепрессии, характеризующейся изменениями показателей клеточного и гуморального звеньев иммунного ответа.

Из данных, представленных в таблице 3 видно, что на 5 день введения L-тироксина содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови было на уровне нормы, в это время активности комплемента в сыворотке крови по сравнению с нормой на 24,6%,  $P < 0,001$  повысилась, активность лизоцима напротив, снизилась и составила 25,3%,  $p < 0,001$  (табл. 3).

Введение L-тироксина в течении 10 дней почти не отражается на показателях циркулирующих иммунных комплексов в норме (табл. 3). Активность комплемента после 10 дневного введения

**Таблица 4. Показатели ЦИК, комплемента и лизоцима после окончания введения L-тироксина животным - на 10 и 20 дни**

Показатели	Норма	Дни опыта	
		10	20
	M±m	M±m	M±m
ЦИК, (ед.)	30,7±1,23	31±3,41; >0,05	37,8±2,11; <0,05
Комплемент, (%)	53,8±1,33	78±4,43; <0,05	73,8±1,54; <0,05
Лизоцим, (%)	22,1±0,38	26,5±2,05; <0,05	37,5±0,96; <0,05

препарата остается на уровне 5 дневного введения и составляет 25%,  $p < 0,001$  и это существенно выше показателя нормы (табл. 3). Напротив этого активность лизоцима после 10 дневного введения L-тироксина повышается 10,9%,  $p < 0,001$ , хотя на 5 день введения препарата активность лизоцима была резко снижен (табл. 3). После 10 дней введения препарата L-тироксина экспериментальные животные находились в обычном режиме питания (состояние гипертиреоза). Спустя 10 и 20 дней после введения препарата изменения изучаемых нами показателей были следующие: содержание циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови по сравнению с нормой на 10 день состояния гипертиреоза практически не изменялся, однако на 20 день гипертиреоза этот уровень повышался на 23%,  $P < 0,001$ , активности комплемента в сыворотке крови по сравнению с нормой на 10 дни 45%,  $P < 0,001$ , а 20 дни 37,2%,  $P < 0,001$  повысились, активность лизоцима соответственно на - 19,9%-69,7%,  $P < 0,001$  (табл. 4). При экспериментальном гипертиреозном состоянии циркулирующие иммунные комплексы постепенно повышаются (соответственно на 4,2%-27%) (табл. 4). Активность комплемента по завершении введения препарата - при экспериментальном гипертиреозе заметно повысилась на 10 день до 16% и на 20 день 9,7% (табл. 4). На 10 и 20 дни после окончания введения L-тироксина активность лизоцима постепенно повышалась и составляла на 10 день 8,2%,  $P < 0,05$  и на 20 день - 53,1%,  $P < 0,001$  (табл. 4).

Таким образом, на концентрацию циркулирующих иммунных комплексов введение L-тироксина белым крысам на 5-ый и 10-ый дни не влияет, и показатели активность лизоцима постепенно повышалась и составляла на 10 день 8,2%,  $P < 0,05$  и на 20 день - 53,1%,  $P < 0,001$  (табл. 4). Таким образом, на концентрацию циркулирующих иммунных комплексов введение L-тироксина белым крысам на 5-ый и 10-ый дни не влияет, и показатели остаются на уровне нормы, поскольку выработка антител за этот период не происходит и комплексы антиген - антитело не образуются. Повышение кон-

центрации циркулирующих иммунных комплексов выявлено лишь на 20 день окончания введения препарата L-тироксина, при этом резко выраженное (27%). Если активность комплемента на 5-и и на 10 дни введения L-тироксина повышалась, изменения лизоцима носили волнообразный характер - снижение на 5 день введения препарата, повышение на 10 день. После окончания введения L-тироксина повышалась активность комплемента и лизоцима, причем наибольшее повышение комплемента отмечалось на 10 день окончания введения препарата, а лизоцима - на 20 день. Гипертиреоидное состояние, вызванное L-тироксинном развивалось через 10 дней (избыточная подвижность крыс, выпадение шерсти, потеря массы тела, повышенный уровень тиреоидных гормонов), прогрессивно нарастало в течение 3 недель. После 10 дней ежедневного введения L-тироксина крысы потеряли 15% массы тела.

Анализ полученных данных выявил тенденцию к снижению показателей неспецифической резистентности организма - комплемента, лизоцима и циркулирующих иммунных комплексов при введении крысам тиразола и к повышению этих показателей при получении L-тироксина: Наиболее резкое повышение отмечено со стороны комплемента при введении L-тироксина на 5, 10 дни и после окончания введения оно сохраняется и на 10, 20 дни. На концентрацию циркулирующих иммунных комплексов введение L-тироксина реагируют повышением комплекса антиген - антитело лишь на 20 день после окончания введения препарата.

Изучение механизмов и закономерностей неспецифического иммунитета может наметить пути повышения естественной самозащиты организма как дополнительной меры профилактики различных заболеваний [6, 12].

В представленном исследовании оценка корригирующего действия структуры и функции щитовидной железы проведена в условиях моделирования гипер- и гипотиреоидного состояния путем ежедневного введения в организм L-тироксина и тиразола соответственно. В связи с этим, при ана-

лизе полученных результатов учитывались конкретные патофизиологические механизмы влияния L-тироксина и тиразола на структуру и функцию щитовидной железы.

**ВЫВОДЫ:**

1. При введении тиразола содержание циркулирующих иммунных комплексов и лизоцима в сыворотке крови заметно снижается, напротив - уровень комплемента возрастает.

2. Экспериментальный гипотиреоз сопровождается закономерными отклонениями показателей неспецифических маркеров иммунитета организма.

3. Введения L-тироксина способствовало резкому повышению комплемента, хотя не влиял на уровень циркулирующих иммунных комплексов; активность лизоцима постепенно повышалась.

4. Экспериментальный гипертиреоз на активность циркулирующих иммунных комплексов влияет только к 20 дню действия препарата.

5. Экспериментальный гипо- и гипертиреоз характеризуется нарушением неспецифических показателей иммунного статуса организма.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Годовалов А.П. Адренергическая регуляция иммунной системы при тиреотоксикозе и взаимодействие антагонистов адreno-рецепторов с тироксином *in vitro*. Дис...канд.мед.наук, Пермь, 2011, 190 с.  
 2. Бахметьев Б.А., Ширшев С.В., Красных М.С. Влияние экзогенного тироксина на различные типы иммунного ответа в эксперименте // Доклады Академии наук, 2003, Т.390, с.124-125.  
 3. Красных М. Влияние экзогенного тироксина на различные типы иммунных реакций. Дис...канд.биол.наук. Челябинск, 2004, 154 с.  
 4. Бендюг Г.Д. Состояние иммунной системы крыс после тиреоидэктомии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003, Т.135, № 2, с.178-181. 3.  
 5. Modulkoc R. Effects of hyperthyroidism induce by L-thyroxin administration on lipid peroxidation in various rat tissues // Acta.biol.hung., 2006, v.57, № 2, p.157- 12  
 6. White K.L., Musgrove D.L., Brown R.D. The sheep erythrocyte T - dependent antibody response (TDAR) // Methods. Mol. Biol., 2010, v.598, p.173-184  
 7. Шагарова С.Г. К проблеме иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // Сибирский медицинский журнал. 2011, т.100, № 1, с.42-45  
 8. Шарипова З.Ф., Фархутдинова М. Показатели иммунологического и микроэлементного профиля и их взаимосвязь при заболеваниях щитовидной железы в зависимости от функциональной активности // Перм. мед. ж. 2007, т.24, № 3, с.57-61

9. Чугунова Л.Г., Рябова А.Н., Савилов К.В. Способ моделирования гипотиреоза. Патент Российской Федерации 24.01.2001.  
 10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: "Высшая школа" 1990, 352 с.  
 11. Петунина Н.А. Гипотиреоз; первичный, центральный, периферический. Подход к диагностике и лечению // Consilium medicum Ukraina, 2007, Т.1, № 3, с.26-30.  
 12. Kimura H., Tzou S.C., Rocchi R., et al. Interleukin (IL)-12-driven primary hypothyroidism: the contrasting roles of two Th1 Cytokines (IL-12 and interferon gamma // Endocrinology. 2005, Т.146, № 8, p.3642-3651.

**SUMMARY**

**Nonspecific immunity factors and circulating immune complexes in hypo- and hyperthyroidism in an experiment**  
**G.Garayev, D.Rzakuliyeva, Y.Ismayilov, Z.Veliyeva, S.Garayeva, A.Ismayilov, N.Guliyev, G.Hajiyeva**  
*Azerbaijan Medical University, Baku*

The purpose of the study was carrying out modeling hypo- and hyperthyroidism in the experiment and to reveal patterns of changes in nonspecific markers of the immune status of the organism. The experiment was carried out on 72 white male rats weighing 200-220 g. All animal experiments were carried out in accordance with the decision of the Bioethical Committee- "European Convention for the Protection of Vertebrates used for experimental and other scientific purposes", Strasbourg, March 18, 1986. Animals were divided into 5 groups. The first group consisted of 8 intact rats (control). The second and third groups of animals (16 rats in each group) were hypothyroidized. Fourth and fifth groups of animals (16 rats in each group) were modeled for hyperthyroidism. In the presented study, the evaluation of the corrective effect of the structure and function of the thyroid gland was carried out under the conditions of modeling the hyper- and hypothyroid state by daily administration of L-thyroxine and tyrazole, respectively. In this regard, when analyzing the results, specific pathophysiological mechanisms of the effect of L-thyroxine and tyrazole on the structure and function of the thyroid gland were taken into account.

Поступила 17.01.2018

## Оценка среднего объема тромбоцитов при гепатите С

Я.В.Гаджиев, У.И.Мамедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Вирус гепатита С (HCV) является серьезной глобальной проблемой человечества. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) во всем мире хронической инфекцией гепатита С страдают 170 миллионов человек, что составляет примерно 3% [1]. В Азербайджане число инфицированных составляет 3,8% (3,0-4,5) [2].

Согласно оценкам, от трех до четырех миллионов человек заражаются каждый год, и подвергаются риску развития заболеваний печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. В мире 350000 человек умирает от болезней, являющихся последствиями хронического гепатита С [1].

Мы можем так же наблюдать хроническое воздействие вируса, который способен повлиять на несколько систем органов: дерматологическую, эндокринную, неврологическую, функцию почек, а также внепеченочных проявлений, таких как: эссенциальная смешанная криоглобулинемия или мембранопротрофиеративный гломерулонефрит [3]. Имеется множество воздействий хронического гепатита С на гематологическую систему. Вирус может привести к дисфункции тромбоцитов и тромбоцитопении [4].

Средний объем тромбоцитов (mean platelet volume, MPV) параметр отражающий размер и зрелость тромбоцитов. Размер тромбоцитов связан с их функцией и активацией. Большие тромбоциты более активны и тромбогенны. В них содержится больше гранул, они быстрее агрегируют с коллагеном, производят большие уровни тромбоксана А2 и выделяют больше рецепторов гликопротеина Ib и Пб/IIIa, чем мелкие [5]. Активация и агрегация тромбоцитов играют важную роль в патофизиологии атеросклероза. MPV являющийся определяющим фактором активации тромбоцитов, может быть признан в качестве фактора риска для атеротромбоза [6]. Также было отмечено, что MPV может быть полезным в диагностике и лечении многих клинических состояний, главным образом сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

Целью этого исследования является изучение влияния вируса гепатита С на количество тромбоцитов (PLT) и средний объем тромбоцитов (MPV).

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В нашем исследова-

нии, данные были ретроспективно проанализированы у 141 пациента с диагнозом гепатита С, которые прошли обследование в Учебно-Хирургической и Учебно-Терапевтической клиниках Азербайджанского Медицинского Университета в период с января 2013 года по апрель 2015 и 130 здоровых испытуемых без каких-либо заболеваний, обратившихся в клинику в профилактических целях. Антитела к HCV (анти-HCV) в сыворотке крови были проанализированы с использованием метода электрохемилюминесценции (VIDASP Biomerieux), количество тромбоцитов (PLT) и средний объем тромбоцитов (MPV) были найдены с помощью анализа крови (Mythic22), биохимические показатели были определены с помощью анализатора COBAS INTEGRA 800 (Roshe Diagnostics, Швейцария). Информация о пациентах была получена из эпикриза больных. Было принято во внимание количество тромбоцитов сыворотки (PLT), средний уровень тромбоцитов (MPV), аспартаминотрансфераза (AST), аланинаминотрансфераза (ALT), гамма-глутамилтрансфераза (GGT) и щелочная фосфатаза (ALP).

Для статистической оценки, была использована программа Basic (для Windows).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Из 141 пациента с диагнозом HCV, 62 (44%), были мужского пола и 79 (56%) составляли женщины, средний возраст которых составлял  $37,12 \pm 2,3$  лет, в то время как контрольная группа состояла из 54 (41,5%) мужчин и 76 (58,5%) были женщины, средний возраст которых составлял  $46,36 \pm 2,63$  лет.

У пациентов с HCV, в среднем ферменты ALT и AST составляли  $67,86 \pm 14,34$  (10-70 U/L) и  $57,19 \pm 12,29$  (12-50 U/L), соответственно. Однако в контрольной группе вышеуказанные значения составляли  $32,04 \pm 3,05$  (10-70 U/L) и  $21,95 \pm 1,86$  (12-50 U/L) соответственно, что свидетельствует о значимой статистической разнице показателей ALT и AST между группой пациентов и контрольной группой ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  соответственно).

Среднее значение PLT у пациентов с HCV составило  $233,17 \pm 14,66 \cdot 10^9/L$ , в то время как показатель контрольной группы составил  $296 \pm 14,14 \cdot 10^9/L$ , что свидетельствует о существенной разнице между этими группами ( $p < 0,001$ ). Кроме того, в среднем MPV составлял  $8,32 \pm 0,17$  fL в группе HCV, в то время как показатель в группе здоровых составил  $7,7 \pm 0,13$  fL, также статистически значи-

мая разница ( $p < 0.001$ ).

Инфекции, вызываемые вирусом гепатита С, во всем мире выступает в качестве ведущей хронической вирусной инфекцией. Не смотря, на все принятые меры, даже в развитых странах, HCV несет ответственность за 70% случаев заболевания хроническим гепатитом. Для хронической инфекции вируса гепатита С в большинстве случаев характерно прогрессирующее течение на протяжении многих лет, что может привести к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме и необходимости трансплантации печени.

Связь между атеросклерозом и инфекциями была впервые описана в работе Fabricant и др. в 1978 году [8]. В последующих исследованиях была предложена вероятность того, что некоторые инфекционные агенты такие как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус гепатита А (HAV) и вирус гриппа могут являться причиной атеросклероза. Однако роль этих факторов в патогенезе атеросклероза до конца не изучена [9, 10, 23].

Обращает на себя внимание не мало исследований, изучающих связь между гепатитом С и атеросклерозом [9-17].

Средний объем тромбоцитов (MPV) является показателем функции тромбоцитов и их активации. Крупные тромбоциты более активны, чем маленькие с точки зрения ферментативных и метаболических аспектов. MPV являющийся определяющим фактором активации тромбоцитов, может быть признан в качестве фактора риска для атеротромбоза [7, 23]. Предыдущие исследования показали увеличение значения MPV в тромботических заболеваниях, таких как острой ишемии миокарда, коронарного атеросклероза и цереброваскулярных заболеваниях. Korkmaz и др. сообщают, что более высокие уровни MPV отражают атеросклероз и сердечно-сосудистый риск [18]. В то время как Yazici и др. сообщают, что MPV может быть полезен при метаболическом синдроме (синдром резистентности к инсулину) и инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [19]. Исследование Tugrul P. показало, что MPV увеличивается с фиброзом при хроническом гепатите С [20].

При HCV не редко наблюдаются внепеченочные изменения. Одной из пострадавших систем является кроветворная система. Важным действием вируса на кроветворную систему является снижение количества тромбоцитов (PLT). У анти-HCV положительных больных обычно, наблюдается легкая или умеренная тромбоцитопения. В своем исследовании Takeaki N. и др. говорят, что хроническая инфекция вируса гепатита С может привес-

ти к значительной аутоиммунной реакции на тромбоциты, что приводит к тромбоцитопении [21]. A.J. de Almeida и др. сообщают что HCV, по крайней мере, частично приводит к тромбоцитопении [22]. Наше исследование подтверждает вышесказанное. Сравнив показатели между HCV положительной и контрольной группами, мы получили статистически значимую разницу с точки зрения тромбоцитопении ( $p < 0.001$ ).

F. Demircan и др. в своих исследованиях обнаружили, что средний объем тромбоцитов (MPV) у больных с хронической инфекцией HCV был значительно выше [23]. В своем исследовании мы также получили статистически значимую разницу при сравнении результатов между группами ( $p < 0.001$ ).

MPV представляет собой простой тест, который определяется с помощью обычных анализов крови и считается фактором риска атеротромбоза. В результате нашего исследования у пациентов с хронической инфекцией гепатита С, так же, как и в прежних исследованиях значительно высокие показатели MPV, что не исключает возможность более высокого риска атеротромбоза у пациентов с хроническим гепатитом С.

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium // *J Viral Hepat.* 1999, vol.6, p.35-47.
2. Khayriyyah M.H., Justina G., Abraham D.F., Steven T.W. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence // *Hepatology*, 2013, vol.57, p.1333-1342
3. Ray S.C., Thomas D.L. Hepatitis C. In: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R., eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010, p.2157-2185.
4. Zignego A.L., Craxi A. Extra hepatic manifestations of hepatitis C virus infection // *Clin Liver Dis.*, 2008, vol.12, p.611-636
5. Turhan O., Coban E., Inan D., Yalcin A.N. Increased mean platelet volume in chronic hepatitis B patients with inactive disease // *Med Sci Monit.*, 2010, vol.16(4), p.202-5.
6. Tsiara S., Elisaf M., Jagroop I.A., Mikhailidis D.P. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? // *Clin Appl Thromb Hemost.*, 2003, vol.9(3), p.177-90.
7. Bancroft A.J., Abel E.W., McLaren M., Belch J.J. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer // *Platelets*, 2000, vol.11 (7), p.379-87.
8. Fabricant C.G., Fabricant J., Litrenta M.M., Minick C.R. Virus-induced atherosclerosis // *J Exp Med.* 1978, vol.148, p.335-340.
9. Ishizaka Y., Ishizaka N., Takahashi E. et al. Association between hepatitis C virus core protein and carotid atherosclerosis. *Circ J* 2003;67(1):26-30.
10. Aslam F., Alam M., Lakkis N.M. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis // *Atherosclerosis*, 2010, vol.209, p.340-343.
11. Oliveira C.P., Kappel C.R., Siqueira E.R., et al. Effects of hepatitis C virus on cardiovascular risk in infected patients: a comparative study // *Int J Cardiol.*, 2013, vol.164(2), p.221-226.

12. Vassalle C. Hepatitis C virus and atherosclerosis in a close and dangerous liaison // *Atherosclerosis*, 2012, vol.221(2), p.319-20.
13. Aslam F., Alam M., Lakkis N.M. Hepatitis C and carotid atherosclerosis: a retrospective analysis // *Atherosclerosis*, 2010, vol.209(2), p.340-3.
14. Tomiyama H., Arai T., Hirose K., et al. Hepatitis C virus seropositivity, but not hepatitis B virus carrier seropositivity, associated with increased pulse wave velocity // *Atherosclerosis*, 2003, vol.166(2), p.401-3.
15. Miyajima I., Kawaguchi T., Fukami A., et al. Chronic HCV infection was associated with severe insulin resistance and mild atherosclerosis: a population-based study in an HCV hyperendemic area // *J Gastroenterol.*, 2013, vol.48, p.93-100
16. Adinolfi L.E., Restivo L., Zampino R., et al. Chronic HCV infection is a risk of atherosclerosis. Role of HCV and HCV-related steatosis // *Atherosclerosis*, 2012, vol.221(2), p.496-502.
17. Petta S., Torres D., Fazio G., et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations // *Hepatology*, 2012, vol.55(5), p.1317-23.
18. Korkmaz L., Korkmaz A.A., Akyuz A.R., et al. Association between mean platelet volume and coronary artery calcification in patients without overt cardiovascular disease: an observational study // *Anadolu Kardiyol Derg.* 2012, vol.12, p.35-39.
19. Yazici H.U., Poyraz F., Sen N., et al. Relationship between mean platelet volume and left ventricular systolic function in patients with metabolic syndrome and ST-elevation myocardial infarction // *Clin Invest Med.*, 2011, vol.34, p.330.
20. Tugrul P., Sehmus O., Serkan T., et al. Mean platelet volume is increased in chronic hepatitis C patients with advanced fibrosis // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2013, vol.37, p.41-46
21. Takeaki N., Toshiyuki O., Ken T., et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection // *Journal of Hepatology*, 1996, vol.24(2), p. 135-140
22. A.J. de Almeida, M. C. de Magalhaes, O. P. de Melo Marcal, et al. Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia: a controlled prospective, virological study // *Annals of Hematology*, 2004, vol.83(7), p.434-440
23. F. Demircan, F. Kilinc, N. Gozel et al. The Evaluation of Mean Platelet Volume in Hepatitis C Infection (Hepatit C Enfeksiyonunda Ortalama Trombosit Hacminin Degerlendirilmesi) // *Viral Hepatitis Journal*, 2014, vol.20(1), p.11-14.

## SUMMARY

### Assessment of mean platelet value in hepatitis C

Y.Hajiyev, U.Mammadova

*Azerbaijan Medical University, Baku*

Hepatitis C infection is a global problem for mankind. According the World Health Organization data 170 million people worldwide have chronic hepatitis C infection (3%). There are many impacts of chronic hepatitis C infection to hematological system. Virus is able to cause platelet dysfunction and thrombocytopenia.

The main aim of this research was determination of hepatitis C virus effect on platelet number (PLT) and mean platelet value (MPV). During our research data of 141 patients with hepatitis C diagnosis and 130 healthy persons who were examined in Educational-Therapeutic and Educational-Surgical clinics of AMU were retrospectively analysed. The average MPV was  $8.32 \pm 0.17$  fL in HCV group while in healthy group this value was  $7.7 \pm 0.13$  fL, with statistically significant difference ( $p < 0.001$ ). MPV is a simple test that can be detected by routine blood tests and is considered a risk factor for atherothrombosis. In patients with chronic HCV infection significantly high MPV supports other studies linking the risk of atherothrombosis with HCV.

Поступила 23.01.2018

## Перспективный анализ чувствительности микробиоты при дерматомикозах

С.Д.Ахмедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку

Возбудителями заболеваний человека признаны около 400 видов грибов, из которых 100 встречается наиболее часто. Они отличаются необыкновенной живучестью и устойчивостью к воздействию окружающей среды. Дерматофиты, вызывающие дерматомикозы могут выживать в окружающей среде более 2 лет [1]. В связи с тем, что дерматофиты относятся к патогенным возбудителям, большая роль в развитии инфекционного процесса отводится реактивности макроорганизма, поэтому риск заболеть грибковой инфекцией многократно увеличивается в случае сочетанной грибковой инфекции, у лиц с сопутствующим заболеванием, а с возрастом [2].

Дерматомицеты (dermatophytes) представлены 39 видами, объединенными в роды *Trichophyton*, *Microsporum* и *Epidermophyton*. Кератин, входящий в состав рогового слоя эпидермиса, ногтей, волос, является основным источником питания, необходимым для существования, размножения и роста антропофильных дерматомицетов (*T. rubrum*, *T. interdigitale*). Животные и птицы являются средой обитания для зоофильных дерматомицетов (*M. canis*, *M. distortium*, *T. equinum*, *T. mentagrophytes* var. *erinacei*, *T. mentagrophytes* var. *gypseum*, *T. verrucosum*). Некоторые виды зоофильных дерматомицетов паразитируют в коже, волосах и ногтях человека, их относят к зооантропофильным дерматомицетам. Небольшую группу дерматомицетов, обитающих в почве, составляют геофильные дерматомицеты [3].

Несмотря на многочисленные исследования дерматомикозов, до сих пор сложной проблемой являются сочетанные формы микозов (микст-инфекции), которые создают дополнительные трудности для диагностики и терапии [8]. Не ясна роль микст-микробиоты, выделяемой из очагов поражения, в патогенезе, распространении и чувствительности к проводимой антимикотической терапии этой группы заболеваний.

Согласно международным клиническим рекомендациям [4], определение *in vitro* чувствительности возбудителей дерматомикозов к антифун-

гальным препаратам необходимо проводить ко всем возбудителям, а также при рецидивирующих и резистентных к стандартной терапии случаях заболевания. Референтными методами определения чувствительности возбудителей дерматомикозов являются методы серийных разведений [5,6]. Однако эти методы сложны для применения в повседневной практике лабораторий в связи их с трудоемкостью и значительной стоимостью расходных материалов.

Существует ряд коммерческих, в том числе автоматизированных систем, тест-систем для определения чувствительности возбудителей дерматомикозов к антимикотикам получил дискодиффузионный метод [7].

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** определение чувствительности возбудителей дерматомикозов к антимикотикам (гризеофульвин, тербинафин, нистатин, кетоконазол, итраконазол, флуконазол, клотримазол) в изолятах, выделенных от пациентов с грибковыми поражениями.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** *Использовали 128 изолятов, выделенных из биоматериалов пациентов с дерматомикозами в рамках многоцентрового исследования в Азербайджане (2014-2017 гг.). За этот период в Республиканский кожно-венерологический диспансер (базу Азербайджанского медицинского университета), а также в Детский кожно-венерологический диспансер №3 обратилось 293 пациента с микотическими поражениями волосистой части головы и гладкой кожи в возрасте от 3-80 лет.*

*Всем пациентам было проведено клиническое и микологическое обследование, включающее микроскопическое и культуральное исследования образцов патологического материала из очагов поражения. При сквамозной форме микоза гладкой кожи исследовали муковидные чешуйки из кожных борозд, взятые в результате поскабливания, при дисгидротической форме микотического поражения кистей и стоп брали пробы с отслаивающегося эпидермиса по периферии очагов, а при поражении ногтевых пластинок роговые массы соскабливали скальпелем, а также при трихомикозах исследовали волосы, взятые из очагов поражения. Посев производили на питательную среду Сабуро и культивировали при 28°C в термостате в течение 7 дней.*

**Таблица 1. Критерии чувствительности возбудителей дерматомикозов к антимикотикам (гризеофульвин - ГЗ, тербинафин - ТН, кетоконазол - КТ, клотримазол - КЛ, нистатин - НН, флуконазол - ФЛ, итраконазол - ИЛ) (n=114)**

Возбудители	ГЗ	Антимикотики					
		ТН	КТ	КЛ	НН	ФЛ	ИЛ
<i>Microsporium audouinii</i> (8)	+++	+++	+++	+ -	-	-	+ -
<i>Trichophyton</i> spp. (6)	+++	+++	+++	+++	+ -	-	-
<i>Trichophyton rubrum</i> (5)	+++	+++	-	+++	+++	-	-
<i>Trichophyton</i> spp. + <i>Cladosporium</i> spp. (7)	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
<i>Trichophyton</i> spp. + <i>Candida albicans</i> (4)	+++	+++	+ -	+++	+++	-	-
<i>Trichophyton</i> spp. + <i>Stafiloc.</i> (5)	+++	+++	+ -	+++	+++	-	-
<i>Epidermophyton</i> spp. (8)	+++	+++	+++	+++	+ -	-	-
<i>Cladosporium</i> spp. (8)	+++	+++	+++	+ -	+++	-	-
<i>Microsporium audouinii</i> + <i>Cladosporium</i> spp. (9)	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
<i>Cladosporium</i> spp. + <i>Penicillium</i> (3)	+++	+++	+++	+ -	+++	-	-
<i>Aspergillus</i> spp. (9)	+++	+++	+++	+++	+ -	-	-
<i>Aspergillus</i> spp. + <i>Cladosporium</i> spp. (6)	+++	+++	+++	+++	+++	-	-
<i>Aspergillus niger</i> (4)	+++	+++	-	+++	-	-	-
<i>Aspergillus versicolor</i> (6)	+++	+++	+++	+++	+ -	-	-
<i>Candida albicans</i> (11)	++	++	++	+ -	+	-	-
<i>Aspergillus</i> spp. + <i>Candida albicans</i> + <i>Penicillium</i> (7)	+++	+++	-	+++	-	-	-
<i>Cladophialofora</i> spp. (8)	+++	+++	+++	+++	+++	-	+

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты определения чувствительности возбудителей дерматомикозов к антимикотикам (гризеофульвин, тербинафин, кетоконазол, клотримазол, нистатин, флуконазол, итраконазол) в таблице 1.

При сравнении результатов чувствительности возбудителей к флуконазолу и итраконазолу, как при моно, так и при микст-инфекциях не выявлена. Выявленный при трихомикозах *Microsporium audouinii* проявил высокую чувствительность к гризеофульвину, тербинафину и кетоконазолу, сомнительную чувствительность к клотримазолу и итраконазолу, устойчивость к нистатину и флуконазолу. При микст-инфекциях *Microsporium audouinii* + *Cladosporium* spp. выявлена высокая чувствительность микс-микробиоты к гризеофульвину, тербинафину и кетоконазолу, клотримазолу и нистатину и устойчивость к флуконазолу и итраконазолу.

*Trichophyton* spp. высокочувствителен к кетоконазолу и клотримазолу и сомнительно чувствителен к нистатину. *Trichophyton rubrum* и микс-микробиоты при микст-инфекциях *Trichophyton* spp. + *Cladosporium*; *Trichophyton* spp. + *Candida albicans*; *Trichophyton* spp. + *Stafiloc.* выявили высокую чувствительность к гризеофульвину, терби-

нафину и клотримазолу и нистатину.

*Epidermophyton* spp. высокочувствителен к гризеофульвину, тербинафину и кетоконазолу и клотримазолу. *Cladosporium* spp., а также микс-микробиоты при микст-инфекциях *Cladosporium* spp. + *Penicillium* spp., *Cladosporium* spp. + *Aspergillus* spp., *Microsporium audouinii* + *Cladosporium* spp. выявили высокую чувствительность на гризеофульвин, тербинафин и кетоконазол. *Cladophialofora* spp. высоко чувствительна к гризеофульвину, тербинафину и кетоконазолу, клотримазолу и нистатину.

Возбудители *Aspergillus* spp., *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor* в виде моноинфекции, а также в виде микст-инфекции одинаково положительно чувствительны к гризеофульвину, тербинафину и клотримазолу. *Candida albicans* выявил умеренную чувствительность к гризеофульвину, тербинафину и кетоконазолу, слабую чувствительность к нистатину и сомнительную чувствительность к клотримазолу.

**ВЫВОДЫ.** Таким образом, наиболее чувствительным к возбудителям дерматомикозов противогрибковым антибиотиком является гризеофульвину, тербинафину и клотримазол, затем следует кетоконазол и на третьем месте нистатин. Флуко-

назол и итраконазол оказались устойчивыми к возбудителям и не выявили чувствительности. Несмотря на трудоемкость и длительные сроки исследования, данный метод определения чувствительности может быть рекомендован, в случаях резистентных к стандартной антимикотической терапии форм заболеваний.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Вульф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник: Пер. с англ. 2-е изд. М., 2007.
2. Елькин В. Д., Митрюковский Л. С., Седова Т. Г. Избранная дерматология. Редкие дерматозы и дерматологические синдромы. Иллюстрированный справочник по диагностике и лечению дерматозов. Пермь, 2008.
3. Сергеев А. Ю., Сергеев Ю. В. Грибковые инфекции: Руководство для врачей. 2-е изд. - М., 2008, с. 230
4. Хэбиф Т. П. Кожные болезни: Диагностика и лечение: Пер. с англ. М., 2009, с. 240-241.
5. Кочергин Н. Г., Толчина Л. В. // Клин. дерматол. и венерол., 2008, № 4, с. 17-18.
6. Хмельницкий О. К., Хмельницкая Н. М. Патоморфология микозов человека. СПб., 2015, с. 100.
7. Сергеев Ю. В., Шпигель Б. И., Сергеев А. Ю. Фармакотерапия микозов. М., 2013, с. 138.

#### **SUMMARY**

#### **Prospective analysis of microbiota during dermatomycosis**

**S.Ahmedova**

*Azerbaijan Medical University, Baku*

The given article presents the outcomes of a research that was held with the goal of identification of sensitivity of skin and its appendages mycosis agents to antimycotics (griseofulvin, terbinafin, nystatin, ketoconazole, itraconazole, fluconazole, clotrimazole) in isolates, separated from patients with dermatomycosis. Identification of sensitivity of dermatomycosis agents to antifungal drugs was held with the use of 128 isolates taken from the biomaterials of patients with dermatomycosis within the framework of multicenter research in Azerbaijan (2014-2017), where there were also observed recurrent cases, mixed infections and cases resistant to standard therapy. Despite laboriousness and long terms of sensitivity identification, this method can be recommended as it is considered a "golden standard". Terbinafin, griseofulvin and clotrimazole were found to be most sensitive to dermatomycosis agents, and are followed by ketoconazole and nystatin in the third place. Fluconazole and itraconazole did not represent sensitivity and were found to be resistant to agents.

Поступила 26.01.2018

---

## Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане

Ю.А.Ахмедов, Н.Р.Дадашева, А.А.Солтанов,  
С.Н.Джавадзаде, М.К.Мамедов, А.Ю.Магамедли

Национальный центр онкологии, Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку

Хорошо известно, что вирусы простого герпеса (ВПГ) ubiquitous, а вызываемые ими инфекции вполне обоснованно считаются самыми распространенными в мире хроническими вирусными инфекциями [1].

Неопределенно долго персистируя в организме человека, ВПГ-инфекции наиболее часто реактивируются и клинически манифестируются на фоне развития иммунологической недостаточности [2]. Вероятно из-за этого эпизоды развития поражений, обусловленных реактивацией и рецидивированием ВПГ-инфекций, очень часто встречаются у онкологических больных, большинство из которых являются в той или иной степени иммунокомпromетированными [3].

Масштабы и особенности распространения ВПГ-инфекций среди живущих в Азербайджане онкологических больных (больных раком молочной железы, желудка и матки и больных лимфомами) были впервые исследованы более четверти века назад [4]. Учитывая, что за истекшие годы широта распространения этих инфекций могла измениться, мы провели исследование, посвященное оценке современной широты распространения инфекций, вызванных обоими серотипами ВПГ среди онкологических больных и здоровых жителей Азербайджана.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено серологическое исследование сывороток крови нескольких групп онкологических больных, находившихся на обследовании и лечении в отделениях Национального центра онкологии в г.Баку на протяжении 2012-2017 гг и группы внешне здоровых лиц в возрасте от 18 до 50 лет, проходивших профилактические обследования в Мемориальной клинике Н.Туси в г.Баку в 2017 г. Число больных различными онкологическими заболеваниями указано ниже, в таблице 2.

Исследование включало определение в указанных сыворотках антител к антигенам ВПГ (anti-HSV) относящихся к классу IgG с помощью иммуноферментного метода (ИФМ) на основе коммерческих наборов реагентов "ДС-ИФА-анти-ВПГ-1,2 - G" фирмы "Диагно-

стические системы" (г. Нижний Новгород, РФ).

Далее, с помощью такого же ИФМ все серопозитивные сыворотки повторно исследовали в разведении 1:1000. Наконец, для выявления репликативной ВПГ-инфекции (по выявлению IgM-anti-HSV) все серопозитивные сыворотки были исследованы с помощью ИФМ на основе наборов для диагностики "ДС-ИФА-анти-ВПГ-1,2 - М" той же фирмы.

И, наконец, для определения серотипа вируса, вызвавшего ВПГ-инфекцию (anti-HSV 1-го серотипа и anti-HSV 2-го серотипа), все серопозитивные сыворотки были исследованы с помощью соответствующих наборов реагентов фирмы Bio-Check, Inc.

Полученные результаты математически обрабатывали традиционным методом вариационной статистики, используя известные формулы.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Среди всех обследованных 1150 сывороток суммарные anti-HSV были обнаружены в 1021 (88,7%) случае. При этом, эти антитела присутствовали в 339 (89,2±1,6%) сыворотках крови больных лимфомами (ЛФ), в 243 (90,0±1,2%) сыворотках крови больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) и в 439 (87,8±1,5%) сыворотках крови здоровых лиц из контрольной группы.

Эти данные, с одной стороны, подтвердили достаточно высокую инфицированность населения Азербайджана этим вирусом. С другой стороны, они показали, что показатель инфицированности этим вирусом у онкологических больных не имел статистически устойчивого отличия от показателя инфицированности этим же вирусом здоровых взрослых лиц. При этом, средняя частота выявления anti-HSV среди больных ЛФ оказалась очень близкой к частоте их выявления у больных СЗО. В то же время, средняя частота выявления этих антител среди всех онкологических больных практически не отличалась от таковой, определенной в г. Баку еще в 1991 г [4], а частота их выявления среди здоровых лиц оказалась близкой к частотам, определенным в г. Баку как в 1991 г [5], так и десять лет назад [6].

**Таблица 1. Частота выявления антител к ВПГ обоих типов среди онкологических больных и здоровых лиц из контрольной группы**

Антитела к:	у ОБ (n=582)	у ЗЛ (n=439)	всего (n=1021)
ВПГ 1-го типа	419 (72,0%)	352 (80,2%)	771 (75,5%)
ВПГ 2-го типа	116 (19,9%)	66 (15,0%)	182 (17,3%)
обоим типам ВПГ	47 (8,1%)	21 (4,8%)	68 (6,7%)

Сокращения: ОБ - онкологические больные; ЗЛ - здоровые лица

**Таблица 2. Частота обнаружения антител к ВПГ у больных различными типами лимфом и разными солидными злокачественными опухолями и у здоровых лиц из контрольной группы**

Группы обследованных лиц и их количество	Выявлены anti-HSV		
	всего	в титре 1:1000	IgM-anti-HSV
Больные ХЛ (180)	166 / 92,2%	94 / 52,2%	91 / 50,6%
Больные НХЛ (200)	173 / 86,5%	88 / 44,0%	81 / 40,5%
всего (380)	339 / 89,2%	182 / 47,9%	172 / 45,2%
Больные РЛ (160)	141 / 88,1%	38 / 23,8%	27 / 16,9%
Больные РЖ (110)	102 / 92,7%	32 / 29,1%	26 / 23,6%
всего (270)	243 / 90,0%	70 / 25,9%	53 / 19,6%
Здоровые (500)	439 / 87,8%	56 / 11,2%	27 / 5,4%

Сокращения: ХЛ - ходжкинские лимфомы, НХЛ - неходжкинские лимфомы, РЛ - раке легких; РЖ - рак желудка

Сопоставление частоты выявления антител к ВПГ 1-го типа и антител к ВПГ 2-го типа показало, что из 1021 сыворотки, содержащих anti-HSV, в 771 (75,5%) сыворотках присутствовали антитела к ВПГ 1-го типа, а в 182 (17,3%) сыворотках - антитела к ВПГ 2-го типа; в 68 (6,7%) сыворотках выявились антитела к обоим серотипам этого вируса. Заметим, что показатели частоты выявления антител к ВПГ 1-го и 2-го типов в Азербайджане мало отличаются от усредненных аналогичных показателей по миру в целом, которые по имеющимся в литературе данным составляют порядка 70% и 15%, соответственно [7].

Соотношение частот выявления антител к разным типам ВПГ среди обследованных онкологических больных и здоровых лиц из контрольной группы приведено в таблице 1.

Из этой таблицы следует, что в отношении частоты выявления антител к двум разным серотипам ВПГ онкологические больные также не имели заметного отличия от здоровых лиц из контрольной группы.

В таблице 2 представлены результаты серологического исследования сывороток крови больных различными типами ЛФ, различными СЗО и здоровых лиц из контрольной группы.

Полагая, что титры антител в крови способны отражать активность инфекционного процесса, мы повторно исследовали серопозитивные сыворотки в разведении 1:1000. Кроме того, учитывая, что на-

иболее информативным серологическим признаком активно текущей (репродуктивной) инфекции является наличие в крови IgM-anti-HSV, мы повторно исследовали серопозитивные сыворотки на наличие в них таких антител.

Оказалось, что частота выявления антител в титре 1000 среди здоровых лиц из контрольной группы оказалась минимальной и составила лишь 11,2±1,4%, тогда как в таком же титре антитела были выявлены в 25,9±2,7% сывороток крови больных СЗО и в 47,9±2,6% сывороток крови больных ЛФ. Очевидно, эти показатели статистически устойчиво отличались друг от друга.

И, наконец, выяснилось, что IgM-anti-HSV присутствовали в 5,4±1,0% сывороток крови здоровых лиц, 19,6±2,3% сывороток крови больных СЗО и в 45,2±2,6% сывороток крови больных ЛФ. При этом, во всех IgM-серопозитивных сыворотках суммарные антитела выявились в разведениях 1:1000 и более высокий титр антител в этих сыворотках был обусловлен именно присутствием в них IgM-антител.

Эти данные мы восприняли как указание на то, что активность вызванного ВПГ инфекционного процесса, как и частота регистрации инфекции в репродуктивной форме у здоровых лиц оказались минимальными, а у больных ЛФ - максимальными; больные СЗО в этом отношении заняли промежуточное положение.

Трактую причины этого явления, мы исходили

из того, что герпетическая инфекция, будучи своеобразным биологическим маркером иммунокомпрометации, чаще протекает в репродуктивной форме у лиц с транзитной и, особенно, персистирующей иммунологической недостаточностью [2]. Учитывая, что наличие иммунологических нарушений составляет одну из особенностей онкологических больных, можно было полагать, что эти больные представляли собой группу лиц с высокой перmissивностью в отношении ВПГ-инфекции.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баринский И.Ф., Чешик С.Г., Львов Н.Д. Инфекции, вызываемые вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов. / Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д.К.Львова. М.: МИА, 2013;
2. Львов Н.Д. Герпесвирусы - лимфопрлиферативная иммунодефицитная патология человека. / Изучение эволюции вирусов в рамках проблем безопасности и социально значимых инфекций. Под ред. Д.К. Львова и Л.В.Урываева, М., 2011, с.108-120;
3. Сторожаков Г.И., Никитин И.Г., Лепков С.В. и др. Вирусные инфекции у онкологических больных. / Энциклопедия клинической онкологии. Под ред.М.И.Давыдова. М.: ООО РЛС, 2004, с.888-894;
4. Мамедов М.К., Мамедова Т.К., Гаибов Н.Т., Гольд Э.Ю. Серологические маркеры герпетической инфекции у больных различными онкологическими заболеваниями. / Успехи современной онкологии и медиц. радиологии. Баку, 1991, с.151-153;
5. Мамедов М.К., Мамедова Т.К., Гаибов Н.Т., Джавадов С.А. Серологические маркеры инфекции, обусловленной вирусом простого герпеса у безвозмездных доноров крови и некоторых категорий больных. // Азерб. мед. Ж., 1992, N.3-4, с.22-26;
6. Абасов Э.Ш., Курбанова С.А., Мамедов М.К. Антитела к вирусу простого герпеса у больных ревматоидным артритом. // Современные достижения азербайджанской медицины, 2007, N.3, с.74-77;
7. Halms C., Prochazka A. Serotypes of herpes simplex virus in the different parts of the world. / Abstr. Int. Symposium: Viral infection and diseases. Prague, 2014, p.45-46.

#### SUMMARY

**Seropositivity to herpes simplex virus among oncological patients and healthy persons living in the Azerbaijan**  
**Y.Akhmedov, N.Dadasheva, A.Soltanov, S.Javadzadeh, M.Mamedov, A.Mahamedlei**  
*National Center of Oncology, N.Tusi Memorial Clinic, Baku*

The paper contains results of serologic examination patients with lymphomas and solid malignant tumors and healthy adult persons for detection of IgG and IgM antibodies to herpes simplex virus (anti-HSV). Data obtained demonstrated that these antibodies were detected in all investigated persons with the practically equal frequencies. In the same time high titers of anti-HSV and IgM-anti-HSV at patients with lymphoma had been detected with high frequency than patients with solid malignant tumors.

Поступила 15.02.2018