

БИОМЕДИЦИНА

Ежеквартальный научный журнал

Издается:

отделением биомедицины
Международной
Экоэнергетической
академии (МЭА) совместно
с отделением биомедицины
Российской академии
естественных наук (РАЕН)

**Журнал БИОМЕДИЦИНА
издается с 2003 года.**

Адрес редакции:

ул. М. Рагима 5, AZ1073,
г. Баку, Азербайджан
Тел: +99412 438 23 70
biomedicine.journal@inbox.ru

Номер государственной
регистрации: АВ 022260

Журнал включен в
международную базу
периодических изданий
Ulrich's Periodicals Directory
и представлен в
полнотекстовом открытом
доступе на официальном
интернет сайте журнала:
<http://www.biomedicine.az>, а
также в онлайн библиотеке
www.cyberleninka.ru

С 2004 года журнал
включен в перечень
изданий, рекомендованных
ВАК при Президенте
Азербайджанской
Республики для публикации
основных научных
результатов диссертаций.

Главный редактор:

Мамедов Мурад Кияс оглы, доктор медицинских наук,
профессор, академик МЭА и РАЕН

Редакционная коллегия:

Агаев И. А., д. м. н., проф., академик МЭА и РАЕН
Алиев Ф. Г., д. т. н., проф., академик МЭА и РАЕН
Алиева К. А. (зам. ответственного секретаря)
Гудратов Н. О., д. б. н., проф., чл.-корр. МЭА
Дадашева А. Э., д. м. н. (зам. глав. редактора)
Зуев В. А., д. м. н., проф., академик РАЕН (зам. глав. редактора)
Кадырова А. А., д. м. н., проф., чл.-корр. МЭА (зам. глав. редактора)
Малыгин Е. Н., д. м. н., проф., академик МЭА и РАЕН
Пиралиева Е. А. (ответственный секретарь)

Редакционный совет:

Абдуллаева С. Г. (Баку, Азербайджан)
Алиев Д. А. (Баку, Азербайджан)
Амброзайтис А. К. (Вильнюс, Литва)
Анджапаридзе А. Г. (Тбилиси, Грузия)
Атшабар Б. Б. (Алматы, Казахстан)
Боронь-Кочмарски А. (Варшава, Польша)
Гиясбейли С. Р. (Баку, Азербайджан)
Гончарук В. Г. (Монреаль, Канада)
Джавадов С. А. (Сан-Хуан, Пуэрто Рико)
Дробенюк Ж. А. (Атланта, США)
Ершов Ф. И. (Москва, Российская Федерация)
Жаворонок С. В. (Минск, Беларусь)
Керимов А. А. (Баку, Азербайджан)
Кребс Р. (Базель, Швейцария)
Малинникова Е. Ю. (Москва, Российская Федерация)
Михайлов М. И. (Москва, Российская Федерация)
Мусабаев Э. И. (Ташкент, Узбекистан)
Рагимов А. А. (Москва, Российская Федерация)
Рубинчик С. М. (Лондон, Великобритания)
Садыхова Ф. Э. (Баку, Азербайджан)
Семененко Т. А. (Москва, Российская Федерация)
Тупегенова А. У. (Алматы, Казахстан)
Чобанов Р. Э. (Баку, Азербайджан)

ISSN 1815-3917

BIOMEDICINE

Quarterly Scientific Journal

Publishers:

Department of Biomedicine,
International Ecoenergy
Academy (IEA) and
Department of Biomedicine,
Russian Academy of Natural
Sciences (RANS)

**BIOMEDICINE Journal is
published since 2003.**

Editorial address:

M.Rahim str. 5, AZ1073,
Baku, Azerbaijan
Tel: +99412 438 23 70
biomedicine.journal@inbox.ru

State registration number:
AB 022260

BIOMEDICINE Journal is
included to the Ulrich's
Periodicals Directory.
Full text articles available on
official web-site:
<http://www.biomedicine.az>
and at online library:
www.cyberleninka.ru

Editor in Chief:

Murad K. Mamedov, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Member of IEA and RANS

Editorial Board:

Agayev I.A. , Doct. Med. Sc., Prof., Member of IEA and RANS
Aliyev F.G., Doct. Tech. Sc., Prof., Member of IEA and RAAC
Aliyeva K.A. (Deputy Executive Secretary)
Gudratov N.O., Doct. Biol. Sc., Prof., Corr.-Member of IEA
Dadasheva A.E., Doct. Med. Sc. (Deputy Editor in Chief)
Zuev V.A., Doct. Med. Sc., Prof., Member of RANS (Deputy Editor in
Chief)
Kadyrova A.A., Doct. Med. Sc., Prof., Corr.-Member of IEA (Deputy
Editor in Chief)
Malygin E.N., Doct. Med. Sc., Prof., Member of IEA and RANS
Piraliyeva Y.A. (Executive Secretary)

Editorial Council:

Sevda G. Abdullayeva (Baku, Azerbaijan)
Jamil A. Aliyev (Baku, Azerbaijan)
Arvydas K. Ambrozaitis (Vilnius, Lithuania)
Alexander G. Andjaparidze (Tbilisi, Georgia)
Bakyt B. Atshabar (Almaty, Kazakhstan)
Anna Boron-Koczmarska (Warsaw, Poland)
Sevinj R. Giyasbeyli (Baku, Azerbaijan)
Vladimir G. Goncharuk (Montreal, Canada)
Sabzali A. Javadov (St Juan, Puerto Rico)
Jan A. Drobenuk (Atlanta, USA)
Felix I. Yershov (Moscow, Russian Federation)
Sergey V. Javoronok (Minsk, Belarus)
Azer A. Kerimov (Baku, Azerbaijan)
Roland Krebs (Basel, Switzerland)
Elena Y. Malinnikova (Moscow, Russian Federation)
Mikhail M. Mikhailov (Moscow, Russian Federation)
Erkin I. Musabayev (Tashkent, Uzbekistan)
Aliheydar A. Ragimov (Moscow, Russian Federation)
Sona M. Rubinchik (London, United Kingdom)
Farkhanda E. Sadykhova (Baku, Azerbaijan)
Tatyana A. Semenenko (Moscow, Russian Federation)
Ardak U. Tulegenova (Almaty, Kazakhstan)
Rafiq E. Chobanov (Baku, Azerbaijan)

Vol.17•N°1•2019

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Гусейнова Г.Г.
Современное представление о нейрофизиологических
механизмах электроэнцефалографии.....4

Оригинальные статьи

Мамедова Т.Н., Мамедов М.К.
Противовирусная терапия в лечении больных раком
молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом
гепатита С, и алгоритм ее применения.....9

Исаев Д.П., Ибраимова Г.Х., Ахмедова С.И.
Изменение концентрации и размера циркулирующих
иммунных комплексов в сыворотке крови у больных
гепатитом В, осложненным узелковым
полиартеритом16

Алиев М.Х., Алиева М.Б., Ибаева Ш.А.
Микробиологический мониторинг и сравнение
частоты встречаемости различных микроорганизмов
у больных с соматическими заболеваниями.....21

Нариманова Г.В.
Содержание цитокинов и антимикробных пептидов
в крови беременных при выкидышах на фоне
TORCH инфекций.....26

Шахвердиева И.Д., Исламзаде Ф.И., Керимова И.А., Алиев А.Н.
Исследование белков, участвующих в обмене
железа, у беременных женщин.....32

Краткие сообщения

Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М., Гулиева А.А.
Влияние двух методов лучевой диагностики на
фагоцитарную активность нейтрофилов.....37

История биомедицины

Мамедов М.К., Дадашева А.Э.
К 50-летию идентификации геморрагической
лихорадки Ласса / Лихорадка Ласса: успехи
изучения и борьбы за полвека.....40

Мамедов М.К., Рубинчик С.М.
О вкладе азербайджанских ученых в изучение
системного действия злокачественных опухолей.....46

Хроника

К 100-летию профессора М.А.Селимова.....51

CONTENTS

Reviews and problematic articles

Huseynov A.H., Mamedov Kh.B., Huseynova G.H.
Modern concept concerning neurophysiological
mechanisms of electroencephalography.....4

Original articles

Mamedova T.N., Mamedov M.K.
Antiviral therapy in the treatment of breast cancer
patients with hepatitis C viral infection and
algorithm of its application.....9

Isayev J.P., Ibrahimova G.H., Ahmedova S.I.
Studying the changes in quantities and dimensions
of circulating immune complexes during acute
hepatitis B complicated by polyarteritis
nodosa.....16

Aliyev M.H., Aliyeva İ.B., Ibayeva Sh.A.
Microbiological monitoring and comparison of the
frequency of meeting of different microorganisms
in patients with somatic diseases.....21

Narimanova G.V.
Nytokines and antimicrobial peptides levels in blood
of pregnant women with miscarriages with
background TORCH infections.....26

Shahverdiyeva I.J., Islamzada F.I., Kerimova I.A., Aliyev A.N.
Examination of iron metabolism proteins during
pregnancy.....32

Brief communications

Mamedov G.M., Abdullayev K.M., Guliyeva A.A.
Influence of two methods of light diagnostics to
phagocytic activity of neutrophils.....37

History of biomedicine

Mamedov M.K., Dadasheva A.E.
To the 50th anniversary of Lassa hemorrhagic fever / Lassa
fever: success in investigation and control for half
century.....40

Mamedov M.K., Rubinchik S.M.
About contribution of azerbaijanian scientists in investigation
of malignant tumors' system action.....46

Chronicle

To the 100th anniversary of professor M.A.Selimov.....51

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10001

Современное представление о нейрофизиологических механизмах электроэнцефалографии

А.Г.Гусейнов¹, Х.Б.Мамедов¹, Г.Г.Гусейнов²¹Институт физиологии им. А.И.Караева НАН Азербайджана, г. Баку, Азербайджан²Азербайджанская Государственная Академия физической культуры и спорта, г. Баку, Азербайджан

Резюме: Генерация импульсной активности корковых нейронов в норме и в условиях гипоксии регулируется группой модулирующих и пейсмекерных нейронов и внутриклеточными механизмами. Нейроны, принадлежащие к этой совокупности, расположены во всех отделах нервной системы, но главным образом собраны в филогенетически древних подкорковых структурах. В условиях дефицита кислорода, ослабление пульсовой активности корковых нейронов под воздействием вышеперечисленных факторов, отражается на ЭЭГ в усилении проявления медленных волн спектра и генерации медленных ритмов. Нарушение деятельности функциональной нейронной группы, регулирующей уровень возбуждения корковых нейронов, представляет один из механизмов развития патологической активности на ЭЭГ. Такое регулирование генерации ЭЭГ происходит как при патологических, так и при нормальных условиях. Следовательно, генерация ЭЭГ не является эпизодическим процессом, и частично или полностью регулируется самим мозгом.

Ключевые слова: электроэнцефалография, пейсмекерные нейроны, импульсная активность корковых нейронов

Для цитирования: Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б., Гусейнова Г.Г. Современное представление о нейрофизиологических механизмах электроэнцефалографии. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):4-8. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10001

Поступила в редакцию: 04.09.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Modern concept concerning neurophysiological mechanisms of electroencephalography

Huseynov A.H.¹, Mamedov Kh.B.¹, Huseynova G.H.²¹A.I.Karayev's Institute of Physiology NAS of Azerbaijan, Baku, Azerbaijan²Azerbaijan State Academy of Physical Education and Sport, Baku, Azerbaijan

Abstract: Under normal and hypoxia conditions generation of pulse activity of cortical neurons are regulated by the group of modulating and pace-making neurons and intra-cellular mechanisms of the neurons themselves. The neurons belonging this constellation, are located throughout all compartments of neural system, but mostly collected in phylogenetically ancient subcortical structures. Under oxygen deficiency weakening of pulse activity of cortical neurons under effect of above mentioned factors is reflected on EEG by strengthening of manifestation slow waves of the specter and generation of slow rhythms. Impairment of the activity functional neuronal group, regulating the level of excitation of the cortical neurons, presents one of the mechanisms of development of pathological activity on EEG. Such regulation of generation of EEG occurs both under pathological and normal conditions. Consequently, generation of the EEG is not an incidental process, and partially or completely is regulated by the brain itself.

Key words: electroencephalography, pace-making neurons, pulse activity of cortical neurons

For citation: Huseynov A.H., Mamedov Kh.B., Huseynova G.H. Modern concept concerning neurophysiological mechanisms of electroencephalography. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):4-8. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10001

Received: 04.09.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

А.Г.Гусейнов

Доктор философии по биологии, ведущий научный сотрудник лаборатории формирования факторов окружающей среды и анализаторов, Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана, г. Баку, Азербайджан
E-mail: guseynov_alipanah@mail.ru

Corresponding author:

Huseynov A.H.

PhD in biology, Leading Researcher of Environmental Factors Formation and Analyzers Laboratory, A.I.Karayev's Institute of Physiology of National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan
E-mail: guseynov_alipanah@mail.ru

Выявление механизмов генерации суммарной активности коры мозга, является одной из основных проблем нейрофизиологии. Подобные исследования имеют не только теоретическое, но и практическое значение. Можно предположить, что раскрытие механизмов генерации ЭЭГ, расширит ее диагностическую и прогностическую значимость.

В данной статье рассматриваются механизмы генерации стандартных волн спектра и ритмической активности на ЭЭГ.

В настоящее время абсолютное большинство авторов считают, что таламус играет решающую роль в генерации ЭЭГ таламокортикальными структурами и является источником всех [1] или же большинства ее волн и ритмов [2]. Предполагается, что ретикулярные ядра таламуса (РЯТ), по сравнению с другими ядрами таламуса, имеют большее значение в определении характера как нормальной, так и патологической суммарной активности коры мозга. По мнению некоторых авторов, ретикуло-таламо-корковые коммуникации играют более важную роль в генерации суммарной активности коры мозга, чем корково-корковые пути [3].

Изолированная кора мозга в целом и ее отдельные слои способны генерировать почти все волны и ритмы ЭЭГ, в том числе патологические [2, 4]. Некоторые авторы на основании подобных данных предлагают пересмотреть общепринятую точку зрения о том, что таламус является генератором ритмической активности в коре мозга [4]. Таким образом, можно считать, что роль в отдельности как таламокортикальных, а точнее ретикуло-таламо-корковых, так и корково-корковых связей в генезе ЭЭГ окончательно не выяснена.

Давно известно, что в нервной системе имеются структуры, которые активируют или ослабляют суммарную активность коры мозга. В последние годы обнаружено много подобных структур. На спектр, ритмическую активность и другие показатели ЭЭГ могут влиять базальные ганглии, верхнее двухолмие, сенсорные пути, подкорковое белое вещество, синее пятно, а также нервы [5, 6].

По мнению одних авторов, как медленные, так и быстрые волны ЭЭГ генерируются единой таламокортикальной системой [1]. Другие же считают, что только быстрые волны ЭЭГ отражают активацию коры мозга таламусом [7]. Генез медленных дельта- и тета-волн связывается с активацией коры мозга глубинными подкорковыми структурами и лимбической системой, соответственно. Не исключено, что дельта-волны формируются благодаря синхронной активности коры мозга и подкорковых

структур [8].

Предполагается, что синхронизация разрядной деятельности корковых нейронов, благодаря которым формируются волны и ритмы ЭЭГ, осуществляется ГАМК-эргическими нейронами [9], афферентами коры мозга [10], а также щелевыми контактами [11]. Исследования последних лет дают основание многим авторам считать, что тормозные нейроны играют исключительную роль в формировании волн и ритмов ЭЭГ. Они, регулируя уровень возбудимости корковых нейронов и синхронизируя их импульсацию, тем самым определяют длительность и амплитуду волн, и характер ритмики активности ЭЭГ [9, 12, 13]. Считают, что разные виды тормозных нейронов обеспечивают наличие определенного ритма в ЭЭГ [13]. В свою очередь, активность самих корковых тормозных нейронов синхронизируется путем взаимодействия внутри ГАМК-эргических сетей, а также посредством возбуждающих нейронов, тормозных нейронов I слоя и щелевых контактов. В координации функционирования тормозных нейронов, возможно, также участвуют дофаминергические и серотонинергические афференты коры мозга [13, 14].

При рассмотрении механизмов генерации суммарной активности коры головного мозга ЭЭГ, одним из ключевых вопросов является выявление связей между активностью корковых нейронов и характером ЭЭГ. В настоящее время очень мало известно о нейрональных механизмах ЭЭГ и не во всех случаях по характеру ЭЭГ можно судить об активности корковых нейронов. Предполагается, что альфа-ритм или же ритмы в альфа-диапазоне может генерировать как активированная, так и заторможенная кора мозга [15]. Тем не менее, некоторые авторы считают, что ослабление разрядной деятельности корковых нейронов приводит к усилению выраженности медленных волн в ЭЭГ [9, 12]. Это мнение подтверждают результаты многих исследований. У крыс при гипоксии начальная активация ЭЭГ по времени совпадает с усилением фоновой импульсации корковых нейронов и по мере ее подавления увеличивается выраженность медленных волн. Постсинаптическая депрессия импульсной активности корковых нейронов отражается в ЭЭГ редукцией высоких частот спектра [16]. Обнаружено, что при активации таламокортикальных нейронов в результате деполяризации их мембраны в ЭЭГ генерируются более высокие частоты [15]. У плодов овцы, исчезновение высокочастотных волн в ЭЭГ при асфиксии ассоциируется с острым повреждением корковых нейронов [17]. На основании этих данных можно предполо-

жить, что усиление выраженности медленных волн в ЭЭГ при гипоксии связано с ослаблением импульсной активности корковых нейронов и наоборот.

Анализируя влияние гипоксии на ЭЭГ, можно внести некоторую ясность о ее механизмах в нормальных условиях. Известно, что под влиянием кислородного голодания ЭЭГ-активность ослабляется, в частности, усиливается выраженность медленных волн спектра [18]. Анализ механизмов влияния гипоксии на суммарную активность коры мозга наводит на мысль о том, что эти изменения носят не случайный, а целенаправленный характер, осуществляемый внутриклеточными механизмами самих нейронов и, возможно под воздействием определенных структур мозга. Известно, что при гипоксии, морфофункциональные изменения в нервной системе посредством изменения мембранного потенциала коркового нейрона, могут активировать или подавлять ее импульсную активность. В свою очередь, это может привести к усилению или ослаблению ЭЭГ-активности. Однако, при кислородном голодании, как обычно, в суммарной активности коры мозга усиливается выраженность медленных волн, что предположительно связано с подавлением разрядной деятельности корковых нейронов.

Известно, что внутриклеточные механизмы могут контролировать генерацию нервного импульса нейрона [19], также ритмическую активность нейронов [4] посредством регуляции синаптической активности и несинаптических сигналов. Показано, что внутриклеточные несинаптические сигналы осуществляют фазную синхронизацию удаленно расположенных нейронов. Тем самым, они могут играть значительную роль в генерации разных волн и ритмов ЭЭГ [19]. Имеются данные, которые указывают на роль внутриклеточных механизмов в изменении электрической активности как у подкорковых [20], так и центральных нейронов при нехватке кислорода [21]. Обнаружено, что при аноксии у нейронов блуждающего нерва, активация K^+ -каналов мембраны не зависит от уровня АТФ [20]. На основании выше приведенных данных нельзя исключить, что при кислородном голодании гиперполяризация или сильная деполяризация мембраны нейронов, которые ведут к ослаблению или прекращению их импульсной активности, также может наступать под влиянием внутриклеточных механизмов.

Некоторые авторы считают, что отдельные корковые нейроны играют более значительную роль в генезе как нормальной, так и патологической ЭЭГ [22, 23]. В коре мозга крысы совместная

деятельность относительно небольшого количества нейронов, посредством модуляции активности остальных нейронов, может обеспечить появление тета-ритма, веретен и волн arousal и сильно влияют на остроту ЭЭГ [22]. Предполагается, что активность принципиальных нейронов коры мозга, объединенных посредством аксональных щелевых контактов, лежит в основе генерации очень быстрых осцилляций ЭЭГ [23].

По мнению ряда авторов, в подкорковых структурах имеются гипотетические пейсмекерные нейроны, способные воздействовать на активность корковых нейронов [1,8]. Обнаружено, что ослабление пейсмекерных влияний на нейроны коры мозга при гипоксии является одной из причин дезорганизации стандартного медленного комплекса ЭЭГ [8]. Считают, что корковые и подкорковые нейроны, функционирование которых регулируются эндогенными механизмами, формируют нисходящие пути, модулирующие активность сенсорных путей и рецепторов [24].

На основании вышеизложенного, можно предположить, что модулирующие и пейсмекерные нейроны, функционирование которых в основном управляется внутриклеточными механизмами, формируют функциональную группу, способную воздействовать на активность нейронов коры и других структур мозга при гипоксии. Нейроны, как возбуждающие, так и тормозные, формирующие систему, расположены во всех отделах нервной системы, но в основном сосредоточены в филогенетически древних подкорковых структурах. Восходящими и нисходящими прямыми или опосредованными путями они имеют связи со всеми структурами нервной системы, начиная от центра до периферии.

В условиях гипоксии, группа модулирующих и пейсмекерных нейронов совместно с внутриклеточными механизмами корковых нейронов способна регулировать их активность, тем самым определить характер ЭЭГ. Регуляция активности корковых нейронов может осуществляться посредством синаптических контактов и несинаптических сигналов, а также активацией эндогенных механизмов самих нейронов. Контроль возбудимости корковых нейронов может осуществляться опосредованно, регуляцией функционирования тех структур нервной системы, которые способны влиять на корковую активность.

Сигналы для включения системы могут исходить из ее нейронов. Они как некоторые нейроны продолговатого мозга, могут непосредственно реагировать на начало гипоксии [25]. Возможно, часть нейронов активируются нехваткой кислорода. По

мере развития гипоксии благодаря воздействию нейронов системы и эндогенных механизмов, рядная деятельность нейронов угнетается, тем самым, предотвращается их повреждение или гибель. Этот процесс отражается на ЭЭГ усилением выраженности медленных волн и генерацией медленных ритмов.

Предположительно кандидатами на составные элементы системы являются ГАМК-эргические нейроны РЯТ, нейроны Кахалы-Ретциуса и пирамидальные нейроны коры мозга.

Функциональное объединение модулирующих и пейсмекерных нейронов подкорковых структур играют роль в регуляции возбудимости

корковых нейронов. Нарушение работы функциональной группы нейронов в результате сильного повреждения нервной системы является одним из механизмов развития патологической активности на ЭЭГ.

Можно предположить, что функциональная группа модулирующих и пейсмекерных нейронов и внутриклеточные механизмы корковых нейронов способны регулировать генерацию ЭЭГ как при патологических, так и нормальных условиях. Если это мнение соответствует действительности, то можно считать, что генерация ЭЭГ не является случайным процессом, а частично или полностью контролируется самим мозгом.

Литература / References

1. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci.* 2005 Jun;28(6):317-24. DOI: 10.1016/j.tins.2005.03.007.
2. McCormick D.A. Cortical and subcortical generators of normal and abnormal rhythmicity. *Int Rev Neurobiol.* 2002;49:99-114. DOI: 10.1016/S0074-7742(02)49009-5.
3. Frasch M.G., Walter B., Friedrich H. et al. Detecting the signature of reticulothalamocortical communication in cerebrocortical electrical activity. *Clinical Neurophysiology.* 2007;118(9):1969-1979. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.05.071.
4. Karamah F.N., Dahleh M.A., Brown E.N. et al. Modeling the contribution of lamina 5 neuronal and network dynamics to low frequency EEG phenomena. *Biol Cybern.* 2006;95:289-310. DOI: 10.1007/s00422-006-0090-8.
5. Allers K.A., Ruskin D.N., Bergstrom D.A. et al. Multisecond periodicities in basal ganglia firing rates correlate with theta bursts in transcortical and hippocampal EEG. *J Neurophysiol.* 2002 Feb;87(2):1118-22. DOI: 10.1152/jn.00234.2001.
6. Balzamo E., Gayan-Ramirez G., Jammes Y. Pulmonary vagal sensory afferents and spontaneous EEG rhythms in the cat sensorimotor cortex. *J Auton Nerv Syst.* 1990 Jun;30(2):149-57. DOI: 10.1016/0165-1838(90)90139-A.
7. Robinson D.L. The technical, neurological and psychological significance of 'alpha', 'delta' and 'theta' waves confounded in EEG evoked potentials: a study of peak latencies. *Clin Neurophysiol.* 1999 Aug;110(8):1427-34. DOI: 10.1016/S1388-2457(99)00078-4.
8. Ginsburg D.A., Pasternak E.B., Gurvitch A.M. Correlation analysis of delta activity generated in cerebral hypoxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1977;42:445-455. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/66128>.
9. Cobb S.R., Buhl E.H., Halasy K., Paulsen O., Somogyi P. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABA-ergic interneurons. *Nature.* 1995;Nov 2;378(6552):75-8. DOI: 10.1038/378075a0.
10. Bennett M.V., Zukin R.S. Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain. *Neuron.* 2004 Feb 19;41(4):495-511. DOI: 10.1016/S0896-6273(04)00043-1.
11. de Pina-Benabou M.H., Szostak V., Kyrozis A. et al. Blockade of gap junctions in vivo provides neuroprotection after perinatal global ischemia. *Stroke.* 2005;36(10):2232-2237. DOI: 10.1161/01.STR.0000182239.75969.d8.
12. Miller R. Theory of the normal waking EEG: from single neurones to waveforms in the alpha, beta and gamma frequency ranges. *Int J Psychophysiol.* 2007;Apr;64(1):18-23 <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.009>.
13. Whittington M.A., Traub R.D. Interneuron diversity series: inhibitory interneurons and network oscillations in vitro. *Trends Neurosci.* 2003 Dec;26(12):676-82. DOI: 10.1016/j.tins.2003.09.016.
14. Keverne E.B. GABA-ergic neurons and the neurobiology of schizophrenia and other psychoses. *Brain Res Bull.* 1999 Mar 15;48(5):467-73. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00025-8.
15. Hughes S.W., Crunelli V. Just a phase they're going through: The complex interaction of intrinsic high-threshold bursting and gap junctions in the generation of thalamic α and θ rhythms. *Int J Psychophysiol.* 2007 Apr;64(1):3-17. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2006.08.004.
16. Urrestarazu E., Jirsch J.D., LeVan P. et al. High-frequency intracerebral EEG activity (100-500 Hz) following interictal spikes. *Epilepsia.* 2006 Sep;47(9):1465-76. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00618.x.
17. Keogh M.J., Drury P.P., Bennet L., et al. Limited predictive value of early changes in EEG spectral power for neural injury after asphyxia in preterm fetal sheep. *Pediatr Res.* 2012 Apr;71(4 Pt 1):345-53. DOI: 10.1038/pr.2011.80.
18. Гусейнов А.Г., Мамедов Х.Б. Влияние гипоксии в разные периоды пренатального онтогенеза на электрокортикограмму плодов кролика. *Росс физиол журн.* 2012;98:1250-1257. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272614>.

- Guseinov A.G., Mamedov Kh.B. Influence of hypoxia during the different periods of prenatal ontogenesis on electrocortikogram of rabbit's fetus. Russian Journal of Physiology. 2012;98:1250-1257. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=272614>. (In Russian).
19. Lytton W.W., Destexhe A., Sejnowski T.J. Control of slow oscillations in the thalamocortical neuron: a computer model. *Neurosci.* 1996;70:673-684. DOI: 10.1016/S0306-4522(96)83006-5.
20. Muller M., Brockhaus J., Ballanyi K. ATP-independent anoxic activation of ATP-sensitive K⁺ channels in dorsal vagal neurons of juvenile mice in situ. *Neuroscience.* 2002;109:313-328. DOI: 10.1016/S0306-4522(01)00498-5
21. Kun Zhang, Biwen Peng, Sanchez R.M. Decreased IH in hippocampal area CA1 pyramidal neurons after perinatal seizure-inducing hypoxia. *Epilepsia.* 2006;47:1023-1028. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00574.x.
22. Kitazoe Y., Hiraoka N., Ueta H., et al. Theoretical analysis on relationship between the neural activity and the EEG. *J Theor Biol.* 1983 Oct 21;104(4):667-83. DOI: 10.1016/0022-5193(83)90254-0.
23. Traub R.D., Whittington M.A., Buhl E.H., et al. A possible role for gap junctions in generation of very fast EEG oscillations preceding the onset of, and perhaps initiating, seizures. *Epilepsia.* 2001 Feb;42(2):153-70. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.26900.x.
24. Dubner R., Ren K. Endogenous mechanisms of sensory modulation. *Pain.* 1999 Aug;Suppl 6:S45-53. DOI: 10.1016/S0304-3959(99)00137-2.
25. Nolan P.C., Waldrop T.G. Ventrolateral medullary neurons show age-dependent depolarizations to hypoxia in vitro. *Brain Res Dev Brain Res.* 1996 Jan 22;91(1):111-20. DOI: 10.1016/0165-3806(95)00166-2.

Информация о соавторах:

Х.Б.Мамедов

Доктор философии по биологии, ведущий научный сотрудник лаборатории формирования факторов окружающей среды и анализаторов Институт физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана, г. Баку, Азербайджан

Г.Г.Гусейнова

Доктор философии по биологии, кафедра медицинской биологии, Азербайджанская Государственная Академия физической культуры и спорта, г. Баку, Азербайджан

Information about co-authors:

Mamedov Kh.B.

PhD in biology, Leading Researcher of Environmental Factors Formation and Analyzers Laboratory, A.I.Karayev's Institute of Physiology of National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

Huseynova G.H.

PhD in biology, Medical Biology Chair, Azerbaijan State Academy of Physical Education and Sport, Baku, Azerbaijan

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10002

Противовирусная терапия в лечении больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и алгоритм ее применения

Т.Н.Мамедова, М.К.Мамедов

Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Статья посвящена инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), исследованной с позиции онкологов. Сегодня известно, что гепатотропные инфекции, широко распространенные среди онкологических больных, могут играть роль фактора, ограничивающего возможности лечения этих больных.

Авторы анализируют все вероятные механизмы способности ВГС-инфекции ограничивать консервативное лечение больных раком молочной железы (РМЖ) и затрудняют ее применение в клинической практике. Эти механизмы реализуются путем увеличения частоты отрицательных побочных эффектов лечения.

Документ содержит материалы, которые продемонстрировали, что один из возможных способов ослабления такой способности инфекции может быть реализован с помощью противовирусной терапии пациентов с РМЖ, инфицированных ВГС, и представлен алгоритм, разработанный для оптимизации противовирусной терапии.

Ключевые слова: гепатит С, рак молочной железы

Для цитирования: Мамедова Т.Н., Мамедов М.К. Противовирусная терапия в лечении больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С, и алгоритм ее применения. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):9-15. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10002

Поступила в редакцию: 27.09.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Antiviral therapy in the treatment of breast cancer patients with hepatitis C viral infection and algorithm of its application

Mamedova T.N., Mamedov M.K.

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Abstract: The paper is dedicated to infection caused with hepatitis C virus (HCV) specially investigated from point of view of oncologists. Now it is known that hepatotropic infections widely spread among cancer patients can play role as a factor restricted possibilities of these patient's treatment.

The authors analyses all probable mechanisms of ability of HCV-infection to restrict of conservative treatment of breast cancer (BC) patients and makes difficult it application in clinical practice. These mechanisms realisation they explained by means of increasing of frequency of negative side effects of treatment.

Paper contains materials which demonstrated that one of possible ways for making weaker such ability of the infection may be realised with the help of antiviral therapy BC patients infected with HCV and presented algorithm carried out for optimization antiviral therapy.

Key words: hepatitis C, breast cancer

For citation: Mamedova T.N., Mamedov M.K. Antiviral therapy in the treatment of breast cancer patients with hepatitis C viral infection and algorithm of its application. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):9-15. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10002

Received: 27.09.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Характеризуя профессиональный интерес онкологов к такому заболеванию, как гепатит С (ГС) и к инфекции, вызванной вирусом ГС (ВГС), выделяют пять самостоятельных онкологических аспектов изучения ВГС-инфекции, два из которых прямо связаны с клиническим значением этой инфекции, которое она обретает в случаях развития у онкологических больных [1].

При этом, первый из этих аспектов связан с ныне установленной способностью инфекции отягощать течение, как минимум, 2 онкологических заболеваний (ОЗ) - рака молочной железы (РМЖ) и ходжкинской лимфомы [2, 3]. Основы второго аспекта составили данные о способности инфекции усиливать негативные побочные эффекты (НПЭ) противоопухолевой терапии (ПОТ) и, тем самым, выступать в роли фактора, прямо или опосредованно ограничивающего современные возможности ПОТ, а значит, и снижать ее эффективность [4, 5].

То обстоятельство, что широко распространенная среди онкологических больных ВГС-инфекция в ряде ситуаций может, прямо или же опосредованно, снижать эффективность ПОТ, ставит перед клиницистами задачу по поиску возможностей ослабления такого влияния и, в итоге, повышения эффективности лечения. Не трудно видеть, что эту задачу можно решить лишь обладая объективной информацией о механизмах, обеспечивающих реализацию способности ВГС-инфекции неблагоприятно влиять на течение ОЗ и их отдаленный прогноз.

Рассматривая теоретически возможные механизмы, способные реализовать такое влияние ВГС-инфекции на эволюцию ОЗ, мы вспомнили о том, что еще в 90-е гг XX в этот же вопрос обсуждался и в отношении гепатита В (ГВ) и протекавшей у онкологических больных инфекции, вызванной вирусом ГВ (ВГВ) [6].

Результаты специально проведенных тогда исследований данного вопроса показали, что в основе этих механизмов, скорее всего, лежат два, частично связанных между собой, типа процессов. Основу первого из них составляла обусловленная хронической инфекцией депрессия факторов врожденного иммунитета (ВИМ), в том числе, участвующих в обеспечении естественной противоопухолевой резистентности [7, 8]. Второй тип процессов включал сложный комплекс метаболических сдвигов, являющихся последствием гепатоцеллюлярной дисфункции, индуцированной вирусной инфекцией [9].

Предпринятое тогда изучение этих процессов показало, что их "вклад" в формирование способности ВГВ-инфекции негативно влиять на течение

ОЗ и на осложнения проводимой ПОТ по значению не равноценен, а важнейшей составляющей таковой является наличие у больных даже остающейся субклинической дисфункции печени (СДП).

На определяющее значение СДП в данном контексте и, главное, в реализации влияния инфекции на осложнения ПОТ прямо указывали данные о том, что у больных РМЖ ВГВ-инфекция, протекавшая с лабораторными признаками СДП, коррелировала с более частой регистрацией и со значительно большей выраженностью НПЭ лечения, нежели эта же инфекция, протекавшая без лабораторных признаков СДП [10]. При этом, под СДП мы понимали умеренное повышение активности аминотрансфераз в крови, при нормальном или незначительно повышенном уровне билирубина [11].

Итак, можно было полагать, что важнейшей патогенетической основой механизма негативного влияния ВГВ-инфекции на течение ОЗ является комплекс метаболических нарушений, сформировавшихся как следствие наличия у больных СДП. Это умозаключение, вместе с данными об определенном сходстве патогенеза и значительной схожести клинической патофизиологии ГВ и ГС, позволяло предполагать, что наличие у больных СДП может играть аналогичную роль и при ВГС-инфекции. Это предположение предопределило нашу попытку специально исследовать у больных с ВГС-инфекцией клиническое значение наличия у них СДП в качестве предиктора более частого развития НПЭ ПОЛ и их большей выраженности.

Заметим, что еще до начала наших наблюдений, мы нашли несколько сообщений, в которых наличие признаков СДП у больных ОЗ с вирусными гепатитами учащало и усугубляло развитие ятрогенных осложнений во время и после проведения им не только хирургических операций, но и консервативной ПОТ - химиотерапии (ХТ) и лучевого лечения [12, 13, 14].

Но поскольку эти наблюдения проводились на смешанных группах больных ОЗ, инфицированных как ВГВ, так и ВГС, мы ретроспективно проанализировали эти данные в группе больных только с ВГС-инфекцией. Оказалось, что у больных с признаками СДП, по сравнению с больными без этих признаков, отмечались более высокая частота регистрации как осложнений хирургических операций, так и побочных токсических эффектов консервативной ПОТ. Это означало, что наличие этих признаков у пациентов с ОЗ и ВГС-инфекцией действительно могло ограничивать возможности как хирургической, так и консервативной ПОТ этих больных [15, 16].

Это заключение побудило нас самим принять

Таблица. Категории больных РМЖ, серопозитивных в отношении ВГС, характеризующиеся разным риском развития побочных токсических эффектов химиотерапии

Категории больных	Наличие anti-HCV	Наличие РНК ВГС	Признаки СДП	КЛИН-ИНС признаки	Риск развития НПЭ
1-я	+	-	-	-	отсутствие
2-я	+	+	-	-	низкий
3-я	+	+	+	-	средний
4-я	+	+	+	+	высокий
Условные обозначения: anti-HCV - антитела к ВГС; СДП - субклиническая дисфункция печени КЛ-ИНС - клиничко-инструментальные					

участие в проводимом клиничко-лабораторном наблюдении, в котором оценивались побочные эффекты стандартной ХТ у имевших и не имевших биохимические признаки СДП больных РМЖ с ВГС-инфекцией. Результаты этого наблюдения также показали, что по сравнению с контрольной группой из неинфицированных ВГС женщин, у больных без признаков СДП наличие ВГС-инфекции практически не влияло на частоту и выраженность большинства токсических проявлений ХТ. Между тем, у пациенток, имевших признаки СДП, отмечалось учащение и усугубление целого ряда таких проявлений действия ХТ [17].

Итак, все изложенные выше данные окончательно укрепили нас во мнении о том, что важнейшим фактором, предопределяющим возрастание риска развития токсических эффектов ХТ у больных с ВГС-инфекцией, скорее всего, было наличие у них признаков СДП [18].

Это позволило нам вернуться к решению сформулированной выше клинической задачи о возможных путях ослабления неблагоприятного влияния ВГС-инфекции, как минимум, на осложнения ПОТ и, в первую очередь, на токсические эффекты ХТ. Мы рассмотрели лишь 3 пути, на наш взгляд, открывающие подходы к решению этой задачи.

Первым из таких путей мы считали терапевтическую оценку риска развития токсических эффектов ХТ у каждого из пациентов и отбор для проведения ХТ больных лишь с минимальным риском таких осложнений и НПЭ.

В его основу мы положили имевшиеся в литературе данные и результаты наших наблюдений, согласно которым популяция больных РМЖ, инфицированных ВГС, гетерогенна в отношении клиничко-патогенетических форм течения инфекции - она представлена несколькими неравными по численности группами больных с различными формами течения инфекции и, соответственно, различным риском осложнений ПОЛ.

Реализуя этот путь, мы взяли за основу резуль-

таты серологического, молекулярно-генетического и биохимического исследований крови больных, выделили среди них 4 категории пациентов, отличавшихся разным риском развития токсических эффектов ХТ. Эти категории пациентов кратко охарактеризованы в таблице.

Как следует из таблицы, 1-ю категорию пациентов формировали уже свободные от ВГС-инфекции реконвалесценты ГС, а 4-ю категорию - пациенты с клиничко-инструментальными признаками гепатита, т.е. по сути, лица с клинически манифестным гепатитом.

Соответственно, 2-ю и 3-ю категории пациентов составили лица с субклиническим течением инфекции, причем если лица 2-й категории не имели признаков СДП, то у лиц 3-й категории эти признаки имелись. Такое разделение больных РМЖ, инфицированных ВГС, позволяло дифференцированно решать вопрос о назначении им ХТ или отказа от ее проведения, пользуясь при этом рекомендованным нами алгоритмом назначения ПОТ [19].

Согласно этому алгоритму больные 1-й категории, не имеющие связанного с ВГС-инфекцией риска развития НПЭ ПОЛ, могут получать ХТ без каких-либо ограничений.

Проведение ХТ больным 4-й категории, имеющим максимальный риск развития НПЭ, во всех случаях, из-за угрозы развития печеночной недостаточности, должно быть отложено вплоть до полного завершения инфекционного процесса, исчезновения признаков ГС и восстановления функций печени.

Больные 2-й категории, имеющие сравнительно низкий риск развития НПЭ, практически всегда могут получать необходимое ПОЛ и, в том числе, ХТ, но при двух условиях: 1) отказе от применения препаратов с выраженной гепатотоксичностью и 2) более тщательном мониторинге функции печени.

Наконец, больным 3-й категорий, имеющим средний риск развития НПЭ, вопрос о назначении ХТ должен решаться с учетом степени необходи-

мости назначения избранной ХТ и ее соотношения с возможным риском развития осложнений.

Однако изложенный выше подход открывал возможности проведения ПОЛ лишь у части больных РМЖ - к примеру, в нашем наблюдении такие больные составили немногим более половины всех инфицированных ВГС пациентов [20]. Именно поэтому были рассмотрены еще два пути решения стоявшей перед нами задачи.

Теоретическую подоплеку второго пути решения этой задачи составляла гипотеза о возможности снижения негативно-прогностической роли имеющейся у больных СДП путем рационального применения нескольких гепатотропных препаратов с различными механизмами действия. Однако, приходится признать, что реальные возможности современной гепатотропной терапии пока остаются ограниченными, а ее эффективность все еще недостаточно высока [21].

Последнее указывает на то, что более действенным может оказаться третий путь - проведение больным РМЖ с ВГС-инфекцией противовирусной терапии (ПВТ). На такую возможность косвенно указывали результаты одного из наблюдений за больными ОЗ с ВГВ-инфекцией, у которых адекватная ПВТ позволила ослабить влияние инфекции на НПЭ проводимой ХТ [22]. Это позволяло ожидать, что такое же действие ПВТ сможет оказать и при ВГС-инфекции у больных РМЖ.

Изначально мы полагали, что ПВТ таким больным может проводиться препаратами альфа-интерферона (ИФН) или их пегилированными производными.

На такую возможность указывали, по меньшей мере, 3 соображения. Во-первых, препараты ИФН до недавнего времени считались эффективными средствами для лечения хронического ГС. Во-вторых, эти препараты обладают выраженными противоопухолевыми свойствами и более 30 лет применяются в клинической онкологии. В-третьих, ИФН могут стимулировать факторы ВИМ и, соответственно, противоопухолевую и противовирусную резистентность и, таким образом, оказывать двухкомпонентное терапевтическое действие [23].

Вместе с тем, мы не упускали из виду и три момента, отражавшие недостатки и "слабые" стороны применения препаратов ИФН при лечении ГС. Во-первых, эффективность применения этих препаратов недостаточно высока и, в среднем, не превышает 60% случаев. Во-вторых, при лечении ГС требуется продолжительное (многомесячное) и регулярное парентеральное введение

препаратов ИФН. В-третьих, введение препаратов ИФН сопровождается частым появлением широкого спектра побочных токсических эффектов, существенно ограничивающих их применение и, в первую очередь, у онкологических больных, у которых многие нарушения гомеостаза обусловлены ОЗ [24].

Приняв во внимание эти обстоятельства, мы пришли к выводу о том, что весьма привлекательной альтернативой препаратам ИФН могут стать наиболее современные программы ПВТ ГС, не включающие препараты ИФН - основу этих программ составляет назначение появившихся за последние годы таблетированных препаратов с прямым противовирусным действием.

Эти программы менее продолжительны и лучше переносятся больными, уже не говоря о том, что их эффективность значительно выше таковой при применении препаратов ИФН и превышает 90%. И хотя опыт применения этих препаратов для лечения ГС у больных ОЗ пока невелик, есть реальные основания для надежды на то, что они найдут применение и в онкологической клинике. Во всяком случае, в одном из наших собственных наблюдений удалось показать, что применение одной из таких программ оказалось достаточно эффективным и при лечении ГС у онкологических больных [25].

В заключение остановимся на вопросе о показаниях к проведению ПВТ инфицированным ВГС больным РМЖ и рассмотрим разработанный нами "рабочий" алгоритм ее назначения. При этом, в первую очередь надо коснуться вопроса о целесообразности применения такой ПВТ в лечении конкретных больных.

Очевидно, что в силу отмеченной выше гетерогенности больных ОЗ в отношении вариантов течения ВГС-инфекции назначение ПВТ больным ОЗ должно быть индивидуализированным. При этом необходимо помнить о том, что важнейшей отличительной особенностью этиотропной терапии ГС у больных ОЗ является то, что первостепенной целью такой терапии в отношении инфицированных ВГС больных ОЗ следует считать не столько остановку инфекционного процесса, а сколько максимально возможное ослабление негативного влияния ВГС-инфекции на течение ОЗ и расширение возможностей ПОЛ таких пациентов.

Используя представленную в таблице классификацию, попытаемся сформулировать общие рекомендации по вопросу о показаниях к назначению ПВТ больным РМЖ и сразу отметим, что больные 1-й категории уже по определению в проведении ПВТ не нуждаются.

Больным 2-й категории, у которых наличие инфекции не препятствует проведению ПОЛ, немедленное проведение ПВТ не является обязательным. Лишь в случаях, когда перед врачом стоит задача по снижению у больного "вирусной нагрузки" (например, перед хирургической операцией) проведение ПВТ можно считать обоснованным.

Больные 3-й категории, при отсутствии серьезных противопоказаний к этиотропной терапии, являются основным контингентом, которому следует проводить ПВТ, поскольку такое лечение может снизить выраженность признаков СДП и, тем самым, в дальнейшем расширить возможности проведения ПОТ и, главное, ХТ.

У больных 4-й категории, при отсутствии серьезных ограничений ПВТ должна начинаться

немедленно, поскольку она проводится не для ускорения процесса выздоровления от ГС, как такового, а, в первую очередь, для более быстрого появления возможности провести ПОЛ в надлежащих объеме и интенсивности. Иными словами, у таких больных ОЗ успешно проведенная ПВТ может ускорить проведение ПОЛ и, соответственно, в итоге, повысить ее эффективность.

В то же время, проводя описанную выше ПВТ больным РМЖ с ВГС-инфекцией, можно надеяться, что такая терапия сможет ослабить потенциально возможное негативное влияние ВГС-инфекции на отдаленный прогноз РМЖ. Однако, при таком подходе представленный выше алгоритм назначения ПВТ, по-видимому, должен быть модифицирован.

Литература

1. Мамедов М.К., Михайлов М.И. Оценка онкологических аспектов в изучении вирусного гепатита С. Инфекционные болезни: новости, мнения обучение. 2019;8(2):59-63. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12008.
2. Мамедов М.К., Михайлов М.И., С.Р.Гиясбейли, Дадашева А.Э. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С как неблагоприятный прогностический фактор при раке молочной железы. Мир вирусных гепатитов (М.). 2005;12:13-14.
3. Мамедов М.К., Михайлов М.И., Дадашева А.Э. Влияние субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ходжкинскими лимфомами. Мир вирусных гепатитов (М.). 2005;11:11-13.
4. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Исаев И.Г. и др. Субклиническая инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, ограничивающий возможности консервативного противоопухолевого лечения больных раком молочной железы. Азерб. мед. Ж. 2017;4:10-14.
5. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Горбунова В.А. Токсические проявления противоопухолевой химиотерапии и инфекции, вызванные вирусами гепатитов В и С. Мир вирусных гепатитов (М.). 2004;3:9-10.
6. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Онкологические аспекты вирусного гепатита В. Баку: Билик. 1992; 147 с.
7. Гамидова Н.А., Кадырова А.А., Курбанова С.А. и др. Изменения показателей неспецифической иммунологической резистентности при инфекциях, вызванных вирусами гепатитов В и С и их значение. Мир вирусных гепатитов (М.). 2008;6:13-15.
8. Гулиева А.А., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. и др. Показатели врожденного иммунитета у лиц с клиническими и субклиническими формами течения инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С. Медицинские новости Грузии. 2010;11(188):29-32. Режим доступа: <http://www.geomednews.org>
9. Мамедов М.К. Инфекция, вызванная вирусом гепатита В как прогностический фактор при злокачественных опухолях. Мир вирусных гепатитов (М.). 2000;5:3-5.
10. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Зейналов Р.С., Рагимова С.Э. Рак молочной железы и функциональное состояние печени. Баку: Знание. 1996; 99 с.
11. Алиев Д.А., Мамедов М.К. Субклиническая патология печени у онкологических больных. Баку: Элм. 2008; 324 с.
12. Джафаров Р.Д., Наджафов Т.А., Рагимова С.Э. Изменение функции печени у больных раком молочной железы в связи с радикальной мастэктомией. Азерб. Ж. онкологии. 1998;1-2:70-72. Режим доступа: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/1998.pdf
13. Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К. Возможность применения цитостатической противоопухолевой терапии у онкологических больных, инфицированных вирусами гепатитов В и С. Современные достижения азербайджанской медицины. 2008;3:198-201. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n3_2008.pdf
14. Исаев И.Г., Гулиев Э.Г., Мамедов М.К. Возможность применения лучевой терапии у онкологических больных, инфицированных вирусами гепатитов В и С. Азерб. Ж. онкологии. 2008;2:131-133. Режим доступа: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/1998.pdf
15. Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Инфекция, вызванная вирусом гепатита С, как фактор, способный ограничивать возможности хирургического лечения больных раком молочной железы. Азерб. Ж. онкологии. 2017;1:107-110. Режим доступа: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/1-128_print.pdf
16. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Оптимизация тактики ведения и лечения больных раком молочной железы, инфицированных вирусом гепатита С. Азерб. Ж. онкологии. 2014;1:50-53. Режим доступа:

http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/JURNAL_2014_N_1.pdf

17. Мамедова Т.Н., Зейналов Р.С., Гиясбеили С.Р., Мамедов М.К. Влияние инфекции, вызванной вирусом гепатита С на побочные эффекты химиотерапии больных раком молочной железы. Современные достижения азербайджанской медицины. 2017;3:30-33. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n3_2017.pdf
18. Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. О механизмах реализации негативного влияния хронической субклинической инфекции, вызванной вирусом гепатита С на течение и прогноз рака молочной железы. Медицинские новости (Минск). 2017;9:50-52. Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8124>
19. Мамедова Т.Н. Об алгоритме противоопухолевого лечения больных раком молочной железы и инфекцией, вызванной вирусом гепатита С. Азерб. Ж. онкологии. 2019;1:88-90.
20. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Возможности противоопухолевого лечения больных раком грудной железы, инфицированных вирусом гепатита С. Семейная медицина (Киев). 2017;6:29-33. Режим доступа: <http://family-medicine.com.ua/article/view/127286/122056>
21. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Экспериментальная патология печени и противоопухолевая резистентность. М.: Кристалл. 2003; 140 с.
22. Гиясбеили С.Р., Михайлов М.И., Мамедов М.К. и др. Результаты интерферонотерапии больных раком молочной железы с хроническим гепатитом В. Гепатит В, С и D - проблемы диагностики, лечения и профилактики. Тезисы докладов. М. 2007; с.80-82.
23. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Интерфероны и их применение в клинической медицине. М.: Кристалл. 2005; 288 с.
24. Мамедов М.К., Гиясбеили С.Э., Рагимзаде С.Э., Мамедова Т.Н. Перспективы применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. Биомедицина (Баку). 2016;4:5-7. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2016.pdf
25. Мамедова Т.Н., Рагимзаде С.Э., Рагимов А.А. и др. Результаты применения таргетных противовирусных препаратов для лечения хронического гепатита С у онкологических больных. Современные достижения азербайджанской медицины. 2018;2:24-26. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2018.pdf

References

1. Mamedov M.K., Mikhaylov M.I. Assessment of oncological aspects in viral hepatitis C studying. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2019; 8 (2): 59-63. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12008. (in Russian).
2. Mamedov M.K., Mikhailov M.I., S.R.Giyasbeili, Dadasheva A.E. The infection caused by hepatitis C virus as an adverse predictive factor at breast cancer. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2005;12:13-14.
3. Mamedov M.K., Mikhailov M.I., Dadasheva A.E. Influence of subclinical infection caused with hepatitis C virus on direct and long-term results of treatment of patients with Hodgkin's lymphoma. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2005;11:11-13.
4. Aliyev D.A., Mamedov M.K., Isayev I.G. et al. Subclinical infection caused with hepatitis C virus as the factor limiting possibilities of conservative antitumor treatment of patients with breast cancer. Azerb. Med. J. 2017;4:10-14.
5. Mamedov M.K., Giyasbeili S.R., Gorbunova V.A. Toxic manifestations of antitumor chemotherapy and infection caused by hepatitis B and C viruses. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2004;3:9-10.
6. Aliyev J.A., Mamedov M.K., Gudratov N.O. Oncological aspects of viral hepatitis B. Baku: Bilik. 1992; 147 p.
7. Gamidova H.A., Kadyrova A.A., Kurbanova S.A. et al. Changes of parameters of nonspecific immunological resistance at infections caused by hepatitis B and C viruses and their value. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2008;6:13-15.
8. Guliyeva A., Mamedov M., Dadasheva A. et al. Parameters of innate immunity in clinically manifested and subclinic forms of infections caused by hepatitis B and C viruses. Georgian Medical News. 2010;11(188):29-32. Available at: <http://www.geomednews.org>
9. Mamedov M.K. The infection caused by hepatitis B virus as predictive factor at malignant tumors. Mir virusnykh gepatitov (Moscow). 2000;5:3-5.
10. Aliyev J.A., Mamedov M.K., Zeinalov R.S., Ragimova S.E. Breast cancer and liver function. Baku: Znaniye, 1996, 99 p.
11. Aliyev J.A., Мамедов М.К. Subclinical pathology of the liver at oncological patients. Baku: Elm, 2008, 324 p.
12. Dzhaferov R.D., Nadzhafov T.A., Ragimova S.E. Change of liver function at patients with breast cancer of in connection with radical mastectomy. Azerb. J. Oncology. 1998;1-2:70-72. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/1998.pdf
13. Giyasbeili S.R., Mamedov M.K. Possibility of the cytostatic antitumor therapy application for treatment of oncological patients infected with hepatitis B and C. The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine. 2008;3:198-201. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n3_2008.pdf
14. Isaev I.G., Guliev E.G., Mamedov M.K. Possibility of the light therapy application for treatment of oncological patients infected with hepatitis B and C. Azerb. J. Oncology. 2008;2:131-133. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/1998.pdf
15. Ragimzade S., Mamedova T. Hepatitis C viral infection as a factor is able to limit opportunity of surgical operations application for treatment of breast cancer patients. Azerb. J. Oncology. 2017;1:107-110. Available at: <http://mom.gov.az/>

resources/content_files/pdf_jurnal/1-128_print.pdf

16. Aliyev D.A., Mamedov M.K., Ragimzade S., Mamedova T. Optimization of clinical leading and treatment breast cancer patients infected with hepatitis C viruses. *Azerb. J. Oncology*. 2014;1:50-53. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/JURNAL_2014_N_1.pdf

17. Mamedova T., Zeinalov R., Giasbeili S., Mamedov M. Subclinic hepatitis C viral infection as a factor can influence to chemotherapy toxic side effects at breast cancer patients. *The Modern Achievements of Azerbaijan Medicine*. 2017;3:30-33. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n3_2017.pdf

18. Mamedov M., Rahimzadeh S., Mamedova T. About realisation mechanisms of chronic subclinic hepatitis C viral infection negative influence to course and prognosis of breast cancer. *Meditinskije novosti (Minsk)*. 2017;9:50-52. Available at: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8124>.

19. Mamedova T. About an algorithm of antitumor treatment of patients with breast cancer and infection caused with hepatitis C virus. *Azerb. J. Oncology*. 2019;1:88-90.

20. Aliyev D.A., Mamedov M.K., Ragimzade S.E., Mamedova T.N. Possibilities if antitumor treatment of breast cancer patients infected with hepatitis C virus. *Family Medicine (Kiev)*. 2017;6:29-33. Available at: <http://family-medicine.com.ua/article/view/127286/122056>

21. Mamedov M.K., Gudratov N.O. Experimental pathology of the liver and antitumor resistance. Eds. J.A.Aliyev and T.A.Semenenko. Moscow: Crystall. 2003; 140 p.

22. Giasbeili S.R., Mikhailov M.I., Mamedov M.K et al. Results of interferonotherapy of patients with cancer of breast gland with chronic hepatitis B. Hepatitis B, C and D - problems of diagnostics, treatment and prevention. Theses of Reports. Moscow. 2007;80-82.

23. Mamedov M.K., Kadiyeva A.A. Interferons and its application in clinical medicine. Ed. T.A.Semenenko. Moscow: Crystall, 2005, 288 p.

24. Mamedov M., Giasbeili S., Ragimzade S., Mamedova T. Perspectives of target antiviral drugs application for therapy of chronic hepatitis C at oncologic patient. *Biomedicine (Baku)*. 2016;4:5-7. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2016.pdf

25. Mamedova T.N., Ragimzade S.E., Ragimov A.A. et al. Results of target antiviral drugs application for treatment of chronic hepatitis C at oncological patients. 2018;2:24-26. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n2_2018.pdf

Информация о соавторах:

Т.Н.Мамедова

Врач отделения маммологии, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

Information about co-authors:

Mamedova T.N.

Physician of Mammology Department, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10003

Изменение концентрации и размера циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом

Д.П.Исаев, Г.Х.Ибрагимова, С.И.Ахмедова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Были исследованы и оценены изменения количества и размеров циркулирующих иммунных комплексов во время острого гепатита В, осложненного узелковым полиартериитом. Для этого обследовали 61 пациента с острым гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом. Наблюдения показали значительное увеличение количества иммунных комплексов среднего и малого размера в крови у этих пациентов. Так, у этих пациентов по сравнению с несложными пациентами количество иммунных комплексов средних размеров составляло 4,7 куб.см, малых размеров - 5,8 куб.см., у пациентов с тяжелой формой эти показатели увеличились соответственно, 3,1 - 5,5 куб.см. ($P < 0,05$). Количество как малых, так и средних иммунных комплексов сравнивали с количеством крупных иммунных комплексов и получали более высокие результаты у пациентов без осложнений при узелковом полиартериите. У пациентов с легкой, средней и тяжелой формой заболевания это соотношение было равно $2,8 \pm 0,26$ - $2,8 \pm 0,21$ куб.см., но у пациентов с осложненным полиартериитом это соотношение было равно $4,0 \pm 0,32$ - $3,7 \pm 0,15$ куб.см. ($P < 0,05$). Так, результаты исследования показали, что малые и средние иммунные комплексы, которые образуются при развитии узелкового полиартериита во время острого гепатита В, играют важную роль.

Ключевые слова: острый гепатит В, циркулирующие иммунные комплексы, узелковый полиартериит

Для цитирования: Исаев Д.П., Ибрагимова Г.Х., Ахмедова С.И. Изменение концентрации и размера циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови у больных гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом.. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):16-20. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10003

Поступила в редакцию: 26.10.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Studying the changes in quantities and dimensions of circulating immune complexes during acute hepatitis B complicated by polyarteritis nodosa

Isayev J.P., Ibrahimova G.H., Ahmedova S.I.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The changes in quantities and dimensions of circulating immune complexes during acute hepatitis B complicated by polyarteritis nodosa were studied and evaluated. For this 61 patients with acute B hepatitis complicated by polyarteritis nodosa were examined. Observations showed a significant increase in the amount of medium and small size immune complexes in the blood of these patients. Thus, in these patients compared to non complicated patients the quantity of medium size of immune complexes was 4.7 c.u, small size was 5.8 c.u., in patients with difficult form this indicators increased respectively, 3.1 - 5.5 c.u. ($P < 0,05$). Quantity both small and medium sized immune complexes was compared with quantity of large sized immune complexes and occurred more high results in non complicated patients by polyarteritis nodosa. In patients with light, moderate and difficult form of disease this ratio was equal to $2,8 \pm 0,26$ - $2,8 \pm 0,21$ c.u., but in patients complicated by polyarteritis this ratio was equal to $4,0 \pm 0,32$ - $3,7 \pm 0,15$ c.u. ($P < 0,05$). Thus, the results of the study showed that small and medium-sized immune complexes, which are formed in the development of polyarteritis nodosa during acute B hepatitis plays an important role.

Key words: acute hepatitis B, circulating immune complexes, polyarteritis nodosa

For citation: Isayev J.P., Ibrahimova G.H., Ahmedova S.I. Studying the changes in quantities and dimensions of circulating immune complexes during acute hepatitis B complicated by polyarteritis nodosa. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):16-20. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10003

Received: 26.10.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

Д.П.Исаев

Доктор философии по медицине, доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1541-8974>
E-mail: celalpasa@mail.ru

Corresponding author:

Isayev J.P.

PhD in medicine, Associate Professor of Infection Diseases Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1541-8974>
E-mail: celalpasa@mail.ru

Вирусный гепатит В может сопровождаться поражением других органов и систем. Внепеченочные проявления при инфицировании ВГВ встречаются у 10%-84% больных [1, 2]. Они могут осложнять течение основного заболевания, выходить на первый план в клинической картине болезни и не только отличаться тяжестью, но и быть причиной нетрудоспособности и даже смерти больных. Одним из наиболее грозных внепеченочных проявлений гепатита В признается узелковый полиартериит (УП). В большинстве случаев он встречается при острой форме инфекции [2, 3].

Проведенные исследования дали основание предполагать, что развитие УП при остром гепатите В тесно связано с нарушениями в иммунном статусе больных. Ассоциации между аутоиммунной патологией и аллергическими заболеваниями с развитием первичного узелкового полиартериита отмечена рядом авторов [4, 5].

В настоящее время большинство авторов считает, что в повреждении сосудов при системных васкулитах задействованы одновременно несколько иммунных механизмов, хотя и не исключаются неиммунные факторы. Среди иммунных механизмов первостепенное значение уделяют иммунным комплексам [6].

Решающим фактором в патогенезе УП при гепатите В признают повреждающее действие на сосуды иммунных комплексов, состоящих из антигенов вируса и антител к ним [6, 7]. В продромальном периоде заболевания в крови больного наблюдается небольшое содержание антител к HBsAg и большое количество HBsAg. Диссоциация между количеством антигена и антител может приводить к возникновению "патогенных" иммунных циркулирующих комплексов, которые при соответствующих условиях могут откладываться в стенках сосудов [8]. Однако, условия, предрасполагающие к отложению иммунных комплексов, остаются не ясными.

В то же время, остаются не достаточно ясными патогенетические факторы, предрасполагающие к УП. На ряду с этими до сих пор не достаточно изучены иммунорегуляторные факторы, предрасполагающие к развитию УП [3]. В целом, необходимо отметить, что многие аспекты патогенеза УП до настоящего времени остаются не решенными и требуют интенсификации научных исследований.

Важное значение имеет изучение специфических и неспецифических резистентных факторов, особенно содержание иммунных комплексов, у больных острым вирусным гепатитом В, осложненных узелковым полиартериитом и без него. Сравнительный анализ этих показателей у больных ОВГ с узелковым полиартериитом позволит

оценить изменения иммунопатологических процессов в организме.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить циркулирующие иммунные комплексы и их размер в сыворотке крови у больных гепатитом В, осложненным узелковым полиартериитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Всего было обследовано 158 пациентов, из них 97 больных неосложненным острым гепатитом В (ОВГ), 61 больной ОВГ, осложненным узелковым полиартериитом и 30 практически здоровых людей. Среди больных острым гепатитом В 79 человек имели легкую степень течения заболевания и 79 - среднетяжелое течение. У 32 больных с легким течением гепатита В и у 29 пациентов со среднетяжелым течением имело место развитие узелкового полиартериита. Все пациенты были в возрасте от 18 до 65 лет.

Обследованные больные были разделены на пять групп: I группа - 30 практически здоровых лиц (контрольная группа), II группа - больные с легким течением острого гепатита В (47 больных), III группа - больные со среднетяжелым течением ОВГ (50 больных), IV группа - больные с узелковым полиартериитом, развившемся на фоне легкого течения ОВГ (32 больных), V группа - больные с узелковым полиартериитом, развившемся на фоне ОВГ средней тяжести течения (29 больных). Количество больных мужского и женского пола во всех группах было сопоставимо. Больные были обследованы в сроки от 8 недель до 5 месяцев после предполагаемого заражения при развитии клинических симптомов заболевания. В диагностике ОВГ использовали клинико-anamnestические, лабораторно-биохимические показатели и серологические тесты.

Серологическая диагностика проводилась с определением в крови больных анти-HAV суммарных и IgM, анти-HBs, HBsAg, анти-HBe, HBeAg, анти-HBcor суммарных и IgM, анти-HDV суммарных и IgM-антител, а также суммарных анти-HCV и анти-HEV антител методами иммуноферментного анализа и в анализе ПЦР на ДНК вируса ГВ, РНК HCV и РНК HDV.

Тяжесть течения ОВГ оценивали в соответствии с общепринятыми критериями.

Первоначальную диагностику УП устанавливали на основании изменений показателей клинико-лабораторных проявлений - классификационных критериев УП Американской коллегии ревматологов [9]. У всех больных с УП выявлено наличие трех и более критериев, что позволяло диагностировать УП. Концентрацию и размер циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) исследовали модифицированным нами методом преципитации в полиэтиленгликоле с молекулярной массой 6000Да (ПЭГ6000), описанным ранее [10].

Чтобы дифференцированно определять в сыворотке крови уровень циркулирующих иммунных комплексов разного размера (крупных, промежуточных и мелких) ЦИК исследовали, используя разные концентрации ПЭГ6000 с конечной концентрацией 3%, 4% и 6%, разведенного на забуференным физиологическим раствором (рН 7,4). В опытные пробы вносили 4 мл ПЭГ со-

Таблица. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов у больных острым гепатитом В с узелковым полиартериитом

Показатель (M±m)	Группа пациентов				
	I	II	III	IV	V
ЦИК кр.	7,1±0,37	8,5±0,78	8,3±0,79	8,9±0,72	8,7±0,06
ЦИК пр.	8,3±0,041	11,3±1,32	10,1±1,24	16,0±1,73*	13,2±1,36*
ЦИК мелк.	11,1±0,53	13,8±1,28	13,2±1,03	19,6±1,89***	18,7±2,15*
ЦИК(мелк.+пр.)/ЦИК кр.	2,6±0,22	2,8±0,26	2,8±0,21	4,0±0,32***	3,7±0,15****

Примечание: уровень значимости различий соответствующих показателей $P < 0,05$; * - по сравнению с контрольной группой обследованных; ** - между II и IV группами; *** - между III и V группами

ответствующей концентрации и добавляли 0,2 мл сыворотки крови. При определении мелких ЦИК сыворотку крови предварительно разводили 1:4 забуференном физиологическом растворе с pH 7,4. В контрольные пробы вносили раствор ПЭГ тех же концентраций, вместо сыворотки крови вносили 0,2 мл буферного раствора. Пробирки инкубировали при температуре 37° С в течение 1 ч. После чего исследовали оптическую плотность (ОП) опытного раствора против контрольного на спектрофотометре при длине волны, равной 420 нм при фильтре Ф. Количество крупных, промежуточных и мелких ЦИК определяли по формулам:

ЦИК крупные = (ОП 3% ПЭГ) x 100 у. ед.

ЦИК промежуточные = (ОП 4% ПЭГ - ОП 3% ПЭГ) x 100 у. ед.

ЦИК мелкие = [(ОП 6% ПЭГ у. ед. - ОП 4% ПЭГ у. ед.) x 4] x 100 у. ед.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В зависимости от условий образования, циркулирующие иммунные комплексы могут быть крупных, промежуточных и мелких размеров. Крупные циркулирующие иммунные комплексы формируются обычно при эквивалентном соотношении АГ/АТ или избытке антител по отношению к количеству антигена и удаляются из организма посредством фагоцитоза. Иммунные комплексы промежуточных и мелких размеров образуются, как правило, при избыточном количестве антигена по отношению к количеству антител либо при низкой avidности антител к причинному антигену. Мелкие иммунные комплексы элиминируются из циркуляции путем осаждения на эритроцитах с последующей транслокацией в селезенку и печень.

Наиболее патогенными считаются промежуточные иммунные комплексы, в состав которых входят комплемент-активирующие антитела, относящиеся к иммуноглобулинам. Они слабо фагоцитируются, длительно циркулируют в крови, способны активировать комплемент и часто являются причинным фактором иммунопатологических процессов в организме [11].

Иммунные комплексы могут фиксироваться в различных органах и тканях, и в зависимости от их локализации вызывать соответствующий симпто-

мокомплекс. Фиксация иммунных комплексов в тканях вызывает развитие реакции III типа гиперчувствительности, которая способствует развитию воспаления и дегенеративно-дистрофических процессов в месте поражения. Тяжесть процесса напрямую зависит от количества циркулирующих иммунных комплексов и возможности их осаждения в тканях.

В нашем исследовании количество крупных, промежуточных и мелких циркулирующих иммунных комплексов у доноров контрольной группы было минимально и составляло 7,1±0,37 у.е.д. (условная единица), 8,3±0,041 у.е.д. и 11,1±0,53 у.е.д., соответственно.

При остром вирусном гепатите В (ОГВ) легкого и среднетяжелого течения количество циркулирующих иммунных комплексов возрастало по сравнению с показателями практически здоровых лиц, причем в большей степени это касалось больных с легким течением гепатита. Так, если у больных II группы количество крупных иммунных комплексов составляло 8,5±0,78 у.е.д., то у пациентов группы III - 8,3±0,79 у.е.д. Уровень промежуточных и мелких иммунных комплексов у больных с легким течением ОГВ равнялся 11,3±1,32 у.е.д. и 13,8±1,28 у.е.д., у пациентов со среднетяжелым течением инфекции - 10,1±1,24 у.е.д. и 13,2±1,03 у.е.д., соответственно.

При развитии узелкового полиартериита наблюдалось повышение количества крупных иммунных комплексов по сравнению с больными ОГВ без узелкового полиартериита. Так, у больных II группы с легким течением гепатита крупные циркулирующие иммунные комплексы составляли 8,9±0,72 у.е.д, у пациентов IV группы - 8,7±0,56 у.е.д.

Количество промежуточных и мелких циркулирующих иммунных комплексов у больных с узелковым полиартериитом было существенно повышено по сравнению с больными соответствующей тяжести ОГВ без узелкового полиартериита. Так, при нашем исследовании уровень промежуточных и мелких иммунных комплексов у больных IV группы с легким течением гепатита равнялся

16,3±1,73 у.ед. и 13,2±1,36 у.ед., у пациентов V группы со среднетяжелым течением инфекции - 19,6±1,89 у.ед. и 18,7±2,15 у.ед. соответственно.

Наши наблюдения показали что, в целом, развитие узелкового полиартериита у больных ОГВ сопровождалось существенным возрастанием в циркуляции количества промежуточных и мелких иммунных комплексов по сравнению с контрольной группой и больными соответствующей тяжести ОГВ без узелкового полиартериита. Так, при легком течении гепатита с УП уровни промежуточных ЦИК повышались до 4,7 у.ед. по сравнению с больными без узелкового полиартериита, а количество мелких ЦИК возрастало до 5,8 у.ед. При среднетяжелом течении гепатита развитие узелкового полиартериита сопровождалось возрастанием количества промежуточных ЦИК до 3,1 у.ед., мелких иммунных комплексов - до 5,5 у.ед. по сравнению с теми же показателями больных без узелкового полиартериита.

Мы определили соотношение суммарного количества мелких и промежуточных циркулирующих иммунных комплексов к крупным - (ЦИК-мелк. + ЦИКпр.) / ЦИКкр. Этот показатель также был максимален у больных узелковым полиартериитом. Если при узелковом полиартериите он колебался в пределах 4,0±0,32 - 3,7±0,15 у.ед., то у больных гепатитом без узелкового полиартериита - в пределах 2,8±0,26 - 2,8±0,21 у.ед.

В литературных источниках нами не было обнаружено сведений о дифференцированном исследовании крупных, промежуточных и мелких циркулирующих иммунных комплексов у больных острым гепатитом В с узелковым полиартериитом.

Исследования показали что, при вирусных гепатитах, в том числе при ОГВ отмечается повышение общего количества ИК в сыворотке крови [12], что подтверждают результаты, полученные нами. Показано, что наличие маркеров гепатита В в сыворотке крови больных узелковым полиартериитом сопровождается повышением уровня ЦИК. При узелковом полиартериите найдено отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке и увеличение их количества в циркуляции [13].

По другим данным [14], ЦИК выявлены лишь у 11 из 18 HBs-положительных больных ОГВ и лишь в 4 из 8 случаев ОГВ, сопровождающегося развитием узелкового полиартериита. Такие различия могли быть связаны с активностью УП у обследованных авторами больных, а также с особенностями методики исследования иммунных комплексов.

Показано, что формирование специфических ЦИК при ОГВ зависит от тяжести течения заболевания. Наиболее эффективно иммунные комплексы формируются в случаях мягкого течения вирусного гепатита по сравнению с тяжелым течением инфекции [12], что подтверждается данными наших исследований.

Таким образом, у больных узелковым полиартериитом отмечалось существенное увеличение количества промежуточных и мелких циркулирующих иммунных комплексов. При узелковом полиартериите развившемся на фоне ОГВ, соотношение суммарного количества промежуточных и мелких циркулирующих иммунных комплексов к крупным значительно возрастает по сравнению с больными соответствующей тяжести течения гепатита без узелкового полиартериита.

Литература

1. Hernandez-Rodriguez J., Alba M.A., Prieto-Gonzalez S. et al. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun.* 2014;48-49:84-89. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.029.
2. Байкова Т.А. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Тер. архив.* 2013;4:106-110.
3. Gillevon L., Mach A., Callard P. et al. Hepatitis B virus associated with polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatment in 115 patients. *Medicine.* 2005;84(5):313-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1108735.
4. Inada C., Yoshida H., Sumino M. et al. A case of microscopic polyarteritis nodosa associated with autoimmune hepatitis complicated with rheumatoid arthritis and chronic thyroiditis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2000 Jul;97(7):925-9.
5. Naumann-Bartsch N., Stachel D., Morhart P et al. Childhood Polyarteritis Nodosa in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Pediatrics.* 2010;125(1):e169-e173. DOI: 10.1542/peds.2009-1999.
6. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону. 14-е изд. М.: Мир. 2005. 480 с.
7. Guillevin L., Lhote F., Cohen P. et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:238-253. DOI: 10.1097/00005792-199509000-00002.
8. Trepo C.G., Zucherman A.J., Bird R.C., Prince A.M. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol.* 1974 Nov;27(11):863-8. DOI: 10.1136/jcp.27.11.863.
9. Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1088-93. DOI: 10.1002/art.1780330805.
10. Немов В.В., Попкова М.И. Способ определения циркулирующих иммунных комплексов. Патент на изобретение

RU 2415430. Режим доступа: https://patents.s3.yandex.net/RU2415430C1_20110327.pdf

11. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. 6th edition. Neal S. Rote, Kathryn L., McCance. Missouri: Elsevier. 2014. 1810 p.
12. Sokolenko A.A., Shakhmanina K.L., Kurilov A.N. Immunoenzyme analysis of antigen-specific determination of HBsAG-containing circulating immune complexes (CIC HBsAG/IgM and CIC HBsAG/IgG) in blood serum of patients with HBV-infection. *Biull Eksp Biol Med.* 1992 Feb;113(2):174-6. (In Russian).
13. Склад Л.Ф., Маркелова Е.В., Ли Ю.А. и др. Иммунотропные эффекты ронколейкина на фоне противовирусной терапии хронического гепатита С. *Дальневост. мед. ж.* 2012;4:26-29. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/dmj/20124/2012407.aspx>
14. Heike Lorenz, Dieter Glebe, Wolfram H. Gerlich et al. Correlation of Virus and Host Response Markers with Circulating Immune Complexes during Acute and Chronic Woodchuck Hepatitis Virus Infection. *J Virol.* 2009 Feb; 83(4):1579-1591. DOI: 10.1128/JVI.01934-08.

References

1. Hernandez-Rodriguez J., Alba M.A., Prieto-Gonzalez S. et al. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun.* 2014;48-49:84-89. DOI: 10.1016/j.jaut.2014.01.029.
2. Baikova T.A. A variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C: basic treatment principles. *Ter Arkh.* 2013;85(4):106-10. (In Russian).
3. Gillevin L., Mach A., Callard P. et al. Hepatitis B virus associated with polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome and impact of treatment in 115 patients. *Medicine.* 2005;84(5):313-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1108735.
4. Inada C., Yoshida H., Sumino M. et al. A case of microscopic polyarteritis nodosa associated with autoimmune hepatitis complicated with rheumatoid arthritis and chronic thyroiditis. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi.* 2000 Jul;97(7):925-9.
5. Naumann-Bartsch N., Stachel D., Morhart P et al. Childhood Polyarteritis Nodosa in Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. *Pediatrics.* 2010;125(1):e169-e173. DOI: 10.1542/peds.2009-1999.
6. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Edition. Moscow: Mir. 480 p.
7. Guillemin L., Lhote F., Cohen P. et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virus. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995;74:238-253. DOI: 10.1097/00005792-199509000-00002.
8. Trepo C.G., Zucherman A.J., Bird R.C., Prince A.M. The role of circulating hepatitis B antigen/antibody immune complexes in the pathogenesis of vascular and hepatic manifestations in polyarteritis nodosa. *J Clin Pathol.* 1974 Nov;27(11):863-8. DOI: 10.1136/jcp.27.11.863.
9. Lightfoot R.W., Michel B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1990 Aug;33(8):1088-93. DOI: 10.1002/art.1780330805.
10. Nemov V.V., Popkova M.I. Method for detecting circulating immune complexes. Invention patent RU 2415430. Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2415430C1_20110327.pdf
11. Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children. 6th edition. Neal S. Rote, Kathryn L., McCance. Missouri: Elsevier. 2014. 1810 p.
12. Sokolenko A.A., Shakhmanina K.L., Kurilov A.N. Immunoenzyme analysis of antigen-specific determination of HBsAG-containing circulating immune complexes (CIC HBsAG/IgM and CIC HBsAG/IgG) in blood serum of patients with HBV-infection. *Biull Eksp Biol Med.* 1992 Feb;113(2):174-6. (In Russian).
13. Sklyar L.F., Markelova E.V., Lie Y.A. et al. Immunotropic effect of roncokoleukin at the background of chronic hepatitis C. *Far East Medical Journal.* 2012;4:26-29. Available at: <http://www.fesmu.ru/dmj/20124/2012407.aspx> (In Russian).
14. Heike Lorenz, Dieter Glebe, Wolfram H. Gerlich et al. Correlation of Virus and Host Response Markers with Circulating Immune Complexes during Acute and Chronic Woodchuck Hepatitis Virus Infection. *J Virol.* 2009 Feb; 83(4):1579-1591. DOI: 10.1128/JVI.01934-08.

Информация о соавторах:

Г.Х.Ибрагимова

Доктор философии по медицине, доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан
E-mail: kamgul@hotmail.com

С.И.Ахмедова

Доктор философии по медицине, доцент кафедры инфекционных болезней Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан
E-mail: sulduzahmedova66@mail.ru

Information about co-authors:

Ibrahimova G.H.

PhD in medicine, Associate Professor of Infection Diseases Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.
E-mail: kamgul@hotmail.com

Ahmedova S.I.

PhD in medicine, Associate Professor of Infection Diseases Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan
E-mail: sulduzahmedova66@mail.ru

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10004

Микробиологический мониторинг и сравнение частоты встречаемости различных микроорганизмов у больных с соматическими заболеваниями

М.Х.Алиев¹, М.Б.Алиева², Ш.А.Ибаева³

¹Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

²Медицинский Колледж г.Гянджи, г.Гянджа, Азербайджан

³Республиканская клиническая больница, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Во влагалищных выделениях женщин с хроническим рецидивирующим генитальным вагинозом средняя колониеобразующая способность *E.coli* и *C. albicans* составляла 7.66 ± 0.19 КОЕ и 2.27 ± 0.17 КОЕ, соответственно. А во влагалищной жидкости пробы женщин в контрольной группе установлено, что колониеобразующая способность видов *S. aureus*, *E. coli* и *Candida* равнялась нулю. В 11 из 12 случаев высокий уровень α -гемолитического стрептококка наблюдался в острой фазе бронхита, который составлял 91,7% пациентов. В биологических образцах 10 пациентов в острой фазе бронхита были обнаружены виды *Neisseria*, которые составляли 83,3% лиц с острым бронхитом. В раннем восстановительном периоде виды *Neisseria* в биологических образцах были обнаружены в идентичном количестве случаев.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий генитальный вагиноз, острый бронхит, метаболическая активность микрофлоры

Для цитирования: Алиев М.Х., Алиева М.Б., Ибаева Ш.А. Микробиологический мониторинг и сравнение частоты встречаемости различных микроорганизмов у больных с соматическими заболеваниями. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):21-25. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10004

Поступила в редакцию: 16.10.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Microbiological monitoring and comparison of the frequency of meeting of different microorganisms in patients with somatic diseases

Aliyev M.H.¹, Aliyeva M.B.², Ibayeva Sh.A.³

¹Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

²Ganja Medical College, Ganja, Azerbaijan

³Republic Clinic Hospital, Baku, Azerbaijan

Abstract: In the vaginal secretions of women with chronically recurrent genital vaginosis, the average colony-forming ability of *E. Coli* and *C. albicans* was 7.66 ± 0.19 CFU and 2.27 ± 0.17 CFU, respectively. And in the vaginal fluid samples of women in the control group, the colony-forming ability of *S. aureus*, *E. coli* and *Candida* species was found to be 0. In 11 of 12 cases, a high level of α -hemolytic streptococcus was observed in the acute phase of the disease with bronchitis, which accounted for 91.7% of patients. In biological specimens of 10 patients in the acute phase of bronchitis, *Neisseria* species were detected, which accounted for 83.3% of persons with acute bronchitis. In the early recovery period, *Neisseria* species in biological samples were detected in an identical number of cases.

Key words: chronically recurrent genital vaginosis, acute bronchitis, metabolic activity of microbiom

For citation: Aliyev M.H., Aliyeva M.B., Ibayeva Sh.A. Microbiological monitoring and comparison of the frequency of meeting of different microorganisms in patients with somatic diseases. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):21-25. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10004

Received: 16.10.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

М.Х.Алиев

Доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии и иммунологии, Азербайджанского медицинского университета, г.Баку, Азербайджан

E-mail: mehman_aliyev_1970@mail.ru

Corresponding author:

Aliyev M.H.

Doctor of Medical Sciences, Professor of Microbiology and Immunology Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

E-mail: mehman_aliyev_1970@mail.ru

Острые респираторные инфекции в современной медицине относятся к числу самых распространенных заболеваний, где к группам повышенного риска заражения относятся дети, лица пожилого возраста старше 60 лет, а также беременные женщины. Ежегодно регистрируется в среднем 30-40 млн. случаев респираторных инфекций и на их долю в структуре общей заболеваемости приходится до 30-50%, что часто объясняется многообразием этиологических факторов [1,2,3,4,5]. Частота осложнений при вовлечении в патологический процесс околоносовых пазух, слуховой трубы - острые синуситы, отиты, при респираторно-вирусных инфекциях, особенно в период эпидемической вспышки, достигает 30-40%. Развитие осложнений средней и тяжелой степени тяжести нередко характеризуется отсутствием эффекта от традиционных антибактериальных препаратов по причине иммунодефицита и резкого снижения антибактериальной резистентности организма [6, 7, 8]. Данная проблема представляет особый научный интерес с точки зрения частого выявления у детей повторных респираторных заболеваний, которые способствуют формированию у ребенка хронических заболеваний органов дыхательной системы и приводят к повышенной сенсibilизации организма и формированию функциональных нарушений со стороны различных органов и систем организма. В настоящее время внутриутробное инфицирование плода при наличии заболеваний дыхательной и мочеполовой систем рассматривается как одна из основных причин возникновения и развития осложнений беременности и внутриутробной патологии [9,10,11]. Кроме того, вышеуказанные заболевания могут быть причиной неблагоприятных исходов беременности, синдрома задержки развития плода, гипоксических поражений нервной системы, инфекций перинатального периода и др. [6,8,10]. В этом плане самыми распространенными гинекологическими заболеваниями среди женщин являются кандидоз гениталий, который составляет 24-36% в структуре инфекционных заболеваний вульвы и влагалища и бактериальный вагиноз, который встречается у 16-22% женщин репродуктивного

возраста. Исследуемые патологии существенно ухудшают качество жизни пациенток и являются одной из причин развития воспалительных осложнений беременности [11,12,13,14]. Женское репродуктивное здоровье определяется множеством факторов, наиболее важным из которых является вагинальная микрофлора, которая защищает репродуктивный тракт женщины от инфицирования многими патогенными микробами за счет конкуренции с ними и через стимуляцию местного иммунитета. Взаимосвязь патологий органов дыхания и половой системы и вызывающих их микроорганизмов предопределяет необходимость комплексного изучения количественных и качественных показателей представителей патогенной микрофлоры.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительная оценка метаболической активности микрофлоры при заболеваниях органов дыхательной и мочеполовой системы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. К исследованию были привлечены 108 женщин, обратившихся для обследования и лечения в Женскую Консультацию. Из них 20 женщин с хронически рецидивирующим генитальным кандидозом, 29 - с рецидивирующим вагинозом, 39 - с сочетанием хронически рецидивирующего кандидоза и бактериального вагиноза, а также 20 практически здоровых женщин. На начальном этапе исследования были рассчитаны количество рецидивов указанных патологий в каждой группе больных женщин ("10-12 раз", "6-9 раз", "меньше 6 раз" в году).

В связи с поставленной целью также были изучены результаты анализов больных бронхитом ($n=12$) и пневмонией ($n=10$), обратившихся для проведения микробиологического анализа в Центральную Лабораторию Республиканской Клинической Больницы имени М.А. Миркасимова. В образцах мокроты количественно и качественно были определены встречаемость и колониеобразующая единица (КОЕ).

Полученные результаты подвергались статистической обработке согласно современным требованиям. Рассчитывались среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (m), минимальное (min) и максимальное значение (max) с использованием прикладных компьютерных программ Statistica 7.0.

Таблица 1. Характер рецидивов у женщин с генитальным кандидозом и бактериальным вагинозом

Число рецидивов за год	Хронический генитальный кандидоз, $n=20$		Бактериальный вагиноз, $n=29$		Хронический генитальный кандидоз + Бактериальный вагиноз, $n=39$	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
10-12	9	45,0 $\pm$ 11,12	17	58,6 $\pm$ 9,15	14	35,9 $\pm$ 7,68
6-9	7	35,0 $\pm$ 10,67	7	24,1 $\pm$ 7,95	21	53,8 $\pm$ 7,98
Менее 6	4	20,0 $\pm$ 8,94	5	17,2 $\pm$ 7,01	4	10,3 $\pm$ 4,86

Таблица 2. Количественные показатели микроорганизмов при бактериальной урогенитальной инфекции

Бактерии	Показатель	Контроль, n = 22	Пациентки с генитальной микс инфекцией		
			кандидоз+ вагиноз, n=39	Бактериальный вагиноз, n=29	Хронический генитальный кандидоз, n=20
S. epidermidis	M±m	1,18±0,079	7,68±0,07	7,88±0,11	5,90±0,28
	p		<0,001	<0,001	<0,05
S. aureus	M±m	-	8,24±0,21	6,74±0,39	8,16±0,30
	p		-	-	-
E. coli	M±m	-	8,93±0,17	7,86±0,12	7,66±0,19
	p		-	-	-
Enterococcus spp.	M±m	0,024±0,002	1,87±0,24	1,10±0,15	1,00±0,12
	p		-	-	-
S.saprophyticus	M±m	0,014	1,96±0,22	2,21±0,38	2,16
	p		-	-	-
Candida albicans	M±m	-	5,14±0,08		2,27±0,17
	p		<0,001	-	-

Примечание: p – достоверность относительно группы контроля.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В ходе исследования установлено, что из 20 больных генитальным кандидозом рецидив в количестве 10-12 раз за год (2017 год) встречался у 9 женщин, что составило 45,0±11,12% от группы. Годовое 10-12 разовое рецидивирование заболевания отмечено у 17 из 29 больных бактериальным вагинитом, т.е. у 58,6±9,15%, а также у 14 из 39 женщин с сочетанной патологией (хронически рецидивирующий генитальный кандидоз + бактериальный вагинит), т.е. у 35,9±7,68% (таблица 1).

Рецидив заболевания 6-9 раз в году выявлен у 7 женщин с генитальным кандидозом, что составило 35,0±10,67% от всей группы. В группах больных с бактериальным вагинозом и сочетанной патологией (хронически рецидивирующий генитальный кандидоз + бактериальный вагинит) аналогичное рецидивирование встречалось соответственно у 7 (24,1±7,95%) и 21 (35,9±7,68%) женщин. Случаи рецидивирования менее 6 раз в году выявлены у 4 из 20 пациенток с хронически рецидивирующим генитальным кандидозом, у 5 из 29 пациенток с бактериальным вагинозом, а также у 4 из 39 пациенток, страдающих хронически рецидивирующим генитальным кандидозом и бактериальным вагинозом одновременно. Это составило соответственно 20,0±8,94%, 17,2±7,01% и 10,3±4,86% от указанных групп.

Сравнительный анализ полученных результатов показал, что самые нежелательные данные по количеству рецидивов отмечаются в группе больных с бактериальным вагинозом (в 58,6±9,15% случаях 10-12 рецидивов в год). В образцах вагинального секрета 20 женщин с хронически рецидивирующим генитальным вагинозом была определена

средняя колониеобразующая способность видов S. epidermidis, S. aureus, E. coli, Enterococcus, S. saprophyticus и C. albicans, которая составила соответственно 5,90±0,28 КОЕ, 8,16±0,30 КОЕ, 7,66±0,19 КОЕ, 1,00±0,12 КОЕ, 2,16 КОЕ и 2,27±0,17 КОЕ.

В образцах вагинальной жидкости 22 женщин, проходивших очередное профилактическое обследование в женской консультации и включенных нами в контрольную группу, колониеобразующая способность видов S.epidermidis, Entrococcus и S.saprophyticus оказалась соответственно 1,18±0,079 КОЕ, 0,024±0,002 КОЕ и 0,014 КОЕ, в то время как для S. aureus, E. coli и Candida этот показатель оказался равным 0 (таблица 2).

В ходе наших исследований установлено, что в образцах мокроты 12 больных бронхитом в остром периоде заболевания α-гемолитический стрептококк встречался у 11 из 12 больных, что составило 91,7% данной группы (таблица 3). Показатели встречаемости этого микроорганизма в начальном периоде выздоровления были одинаковы с таковыми в остром периоде заболевания. Выявлено, что α-гемолитический стрептококк встречался в биологических образцах 9 из 10 больных пневмонией как в остром периоде заболевания, так и в начальном периоде выздоровления, что составило 90% от всей соответствующей группы. Изучение качественных показателей стрептококков этой группы показало, что колониеобразующая способность этих микроорганизмов у 12 больных бронхитом составила 6,65±0,22 КОЕ/мл в остром периоде заболевания и несколько меньше, т.е. 6,57±0,26 КОЕ/мл в начальном периоде выздоровления. В биологических образцах 10 больных пневмонией колониеобразующая способность составила 6,32±0,30 КОЕ/мл в

Таблица 3. Количественные и качественные показатели α -гемолитического стрептококка и видов *Neisseria*

Показатели	Больные бронхитом (n=12)		Больные пневмонией (n=10)	
	Встречаемость (%)	Колониеобразующий показатель (КОЕ/мл)	Встречаемость (%)	Колониеобразующий показатель (КОЕ/мл)
<i>Streptococcus</i> (α-гемолитический)				
Острый период	11 (91,7)	6,65 $\pm$ 0,22	9 (90,0)	6,32 $\pm$ 0,30
После лечения	11 (91,7)	6,57 $\pm$ 0,26	9 (90,0)	6,42 $\pm$ 0,23
<i>Neisseria</i> spp.				
Острый период	10 (83,3)	6,62 $\pm$ 0,18	8 (80,0)	6,29 $\pm$ 0,27
После лечения	10 (83,3)	6,54 $\pm$ 0,23	7 (70,0)	6,53 $\pm$ 0,20

остром периоде и несколько выше, т.е. 6,42 $\pm$ 0,23 КОЕ/мл в начальном периоде выздоровления. В ходе наших исследований представители *Neisseria* были обнаружены у 10 из 12 больных острым бронхитом, что составило 83,3% данной группы пациентов. В начальном периоде выздоровления встречаемость этих микроорганизмов оказалась одинаковой. Несмотря на это были выявлены различия между указанными периодами заболевания в колониеобразующей способности. Так, этот показатель в остром периоде составил 6,62 $\pm$ 0,18 КОЕ/мл, тогда как в начальном периоде выздоровления он оказался несколько ниже - 6,54 $\pm$ 0,23 КОЕ/мл.

Встречаемость представителей вида *Neisseria* у больных пневмонией составила 8 человек в остром периоде заболевания и 7 человек в начальном периоде выздоровления, что составило соответственно 80% и 70%.

Колониеобразующая способность *Neisseria* в остром периоде пневмонии оказалась 6,29 $\pm$ 0,27 КОЕ/мл. В начальном периоде выздоровления этот показатель несколько повышался и был равным 6,35 $\pm$ 0,20 КОЕ/мл. Пневмония считается вызываю-

щей наибольшую смертность в мире инфекцией. С нашей стороны проведена сравнительная оценка качественных и количественных показателей α -гемолитического стрептококка и видов *Neisseria* в зависимости от степени тяжести заболевания при бронхите и пневмонии. В ходе наших исследований установлено, что в образцах мокроты 12 больных бронхитом в остром периоде заболевания α -гемолитический стрептококк встречался у 11 из 12 больных, что составило 91,7% данной группы. Представители *Neisseria* были обнаружены у 10 из 12 больных острым бронхитом, что составило 83,3% данной группы пациентов. В начальном периоде выздоровления встречаемость этих микроорганизмов оказалась одинаковой. Изучение качественных показателей видов *Neisseria* выявило различия в колониеобразующей способности этих микроорганизмов в остром периоде бронхита и в начальном периоде выздоровления. Так, колониеобразующий показатель составил 6,65 $\pm$ 0,22 КОЕ/мл в остром периоде заболевания и несколько меньше, т.е. 6,57 $\pm$ 0,26 КОЕ/мл в начальном периоде выздоровления.

Литература

1. Акимкин В.Г., Коротченко С.И., Шевцов В.А. и др. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность использования препарата Виферон, гель для профилактики гриппа и других острых респираторных инфекций в организованных воинских коллективах. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2011;1:28-36. Режим доступа: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11365>.
2. Балаболкин И.И., Терлецкая А.А., Модестов А.А. Аллергическая заболеваемость детей в современных экологических условиях. Сибирское медицинское обозрение, 2015;1:63-67. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/journal/1050_12.pdf
3. Yaqoob Al-Hamdani F., Zuheir Al-Mutawalli B. Evaluation of the Predisposing Factors for Recurrent Respiratory Tract Infections in Iraqi Pediatric Patients. AJPS. 2014;14(2):89-93. Режим доступа: <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=96610>.
4. Zhang J.A., Guo Z., Xue Z. et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. ISME J. 2015 Sep;9(9):1979-90. DOI: 10.1038/ismej.2015.11.
5. Roberts G.M., Xatzipsalti L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy. 2013 Sep;68(9):1102-16 DOI: 10.1111/all.12235.
6. Цывкина А.А., Лусс Л.В., Царев С.В. Мукозальный иммунитет при патологии верхних дыхательных путей. Российский Аллергологический Журнал. 2011;2:22-26.
7. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and

improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 Mar 8;340:c1004. DOI: 10.1136/bmj.c1004.

8. Tomassen P., Jarvis D., Newson R. et al. Staphylococcus aureus enterotoxin specific IgE and its association with asthma in the general population: a GALEN. Study Allergy. 2013 Oct;68(10):1289-97. DOI: 10.1111/all.12230.

9. Белокриницкая Т.Е., Чарторижская Н.Н., Лига В.Ф. и др. Оценка эффективности профилактики и лечения гриппа у беременных в период пандемии 2009 года. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2010;3:34-37.

10. Madappa T.S. Sharma Pulmonary Disease and Pregnancy. *US Respiratory Disease*. 2011; 7(1):36-42.

11. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 5;148(3):214-9. DOI: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00007.

12. Долго-Сабунова Ю.В., Мирзабалаева А.К., Клишко Н.Н. О проблеме резистентности возбудителей рецидивирующего вульвовагинального кандидоза. Гинекология. 2014; 16(1): 110-4. DOI: 10.26442/2079-5831_16.1.106-110

13. Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):114-20. DOI: 10.1097/01.AOG.0000247627.84791.91.

14. Balashov S.V., Mordechai E., Adelson M.E. et al. Multiplex quantitative polymerase chain reaction assay for the identification and quantitation of major vaginal lactobacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Apr;78(4):321-7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.004.

References

1. Akimkin V.G., Korotchenko S.I., Shevtsov V.A. Epidemiological and immunological efficacy of the drug viferon, gel for the prevention of influenza and other acute respiratory infections in organized military collectives. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2011;1:28-36. (In Russian). Available at: <https://epidemiology-journal.ru/ru/archive/article/11365>.

2. Balabolkin I.I., Terletskaya R.N., Modestov A.A. Allergic child morbidity in actual ecological conditions. *Siberian Medical Review*. 2015;1:63-67. Available at: https://smr.krasgmu.ru/journal/1050_12.pdf.

3. Yaqoob Al-Hamdani F., Zuheir Al-Mutawalli B. Evaluation of the Predisposing Factors for Recurrent Respiratory Tract Infections in Iraqi Pediatric Patients. *AJPS*. 2014;14(2):89-93. Available at: <https://www.iasj.net/iasj?func=fulltext&aId=96610>.

4. Zhang J.A., Guo Z., Xue Z. et al. A phylo-functional core of gut microbiota in healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities. *ISME J*. 2015 Sep;9(9):1979-90. DOI: 10.1038/ismej.2015.11.

5. Roberts G.M., Xatzipsalti L.M. et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013 Sep;68(9):1102-16 DOI: 10.1111/all.12235.

6. Tsyvkina A.A., Luss L.V., Tsarev S.V. Mucosal immunity in the upper airways dysfunction. *Russian Allergology Journal*. 2011; 2:22-25 (in Russian).

7. Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS et al. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ*. 2010 Mar 8;340:c1004. DOI: 10.1136/bmj.c1004.

8. Tomassen P., Jarvis D., Newson R. et al. Staphylococcus aureus enterotoxin specific IgE and its association with asthma in the general population: a GALEN. Study Allergy. 2013 Oct;68(10):1289-97. DOI: 10.1111/all.12230.

9. Belokrinitskaya T.E. Chartorizhskaya N.N., Liga V.F. et al. Assessment of efficiency of prevention and treatment of flu at pregnant women in the period of pandemic of 2009. Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii. 2010;3:34-37. (in Russian).

10. Madappa T.S. Sharma Pulmonary Disease and Pregnancy. *US Respiratory Disease*. 2011; 7(1):36-42.

11. Screening for bacterial vaginosis in pregnancy to prevent preterm delivery: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008 Feb 5;148(3):214-9. DOI: 10.7326/0003-4819-148-3-200802050-00007.

12. Dolgo-Saburova Yu.V., Mirzabalaeva A.K., Klimko N.N. On the resistant pathogens problem of the recurrent vulvo-vaginal candidiasis. *Gynecology*. 2014; 16(1): 110-4. DOI: 10.26442/2079-5831_16.1.106-110 (in Russian).

13. Allsworth J.E., Peipert J.F. Prevalence of bacterial vaginosis: 2001-2004 National Health and Nutrition Examination Survey data. *Obstet Gynecol*. 2007 Jan;109(1):114-20. DOI: 10.1097/01.AOG.0000247627.84791.91.

14. Balashov S.V., Mordechai E., Adelson M.E. et al. Multiplex quantitative polymerase chain reaction assay for the identification and quantitation of major vaginal lactobacilli. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Apr;78(4):321-7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.08.004.

Информация о соавторах:

М.Б.Алиева

Врач-преподаватель, Медицинский Колледж г.Гянджи, г.Гянджа, Азербайджан

E-mail: matanat.dr@mail.ru

Ш.А.Ибаева

Врач-лаборант, Республиканская клиническая больница, г.Баку, Азербайджан

E-mail: shahnisaibayeva@gmail.com

Information about co-authors:

Aliyeva M.B.

Physician-teacher, Ganja Medical College, Ganja, Azerbaijan

E-mail: matanat.dr@mail.ru

Ibayeva Sh.A.

Laboratory physician, Republic Clinic Hospital, Baku, Azerbaijan

E-mail: shahnisaibayeva@gmail.com

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10005

Содержание цитокинов и антимикробных пептидов в крови беременных при выкидышах на фоне TORCH инфекций

Г.В.Нариманова

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Цель исследования заключалась в сравнительной оценке продукции цитокинов и антимикробных пептидов (АМП) при физиологической и осложненной TORCH инфекциями беременности. Некоторые цитокины сыворотки и АМП были изучены у 40 беременных женщин с TORCH инфекциями. В 33 из них (1-я подгруппа), несмотря на угрозу выкидыша, беременность продолжалась до конца, а в 7 (2-я подгруппа) беременность спонтанно прерывалась в первом триместре. Группа сравнения состояла из 29 беременных с физиологически протекающей беременностью. Контрольная группа состояла из 16 практически здоровых небеременных женщин. Содержание IL-2, IL-4, TNF- α , β -дефензина и эндотоксина определяли иммуноферментным анализатором с использованием тест систем компании "Вектор-Бест" (Российская Федерация) и "Клауд клон" (США).

Ключевые слова: цитокины, антимикробные пептиды, беременность, TORCH инфекции

Для цитирования: Нариманова Г.В. Содержание цитокинов и антимикробных пептидов в крови беременных при выкидышах на фоне TORCH инфекций. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):26-31. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10005

Поступила в редакцию: 04.09.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Cytokines and antimicrobial peptides levels in blood of pregnant women with miscarriages with background TORCH infections

Narimanova G.V.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The aim of the study was a comparative assessment of cytokine and antimicrobial peptides (AMP) production in physiological and complicated TORCH pregnancy infections. Some serum cytokines and AMP were studied in 40 pregnant women with TORCH infections. In 33 of them (1st subgroup), despite the threat of miscarriage, the pregnancy continued until the end, and in 7 (2nd subgroup) the pregnancy was spontaneously interrupted in the first trimester. The comparison group consisted of 29 pregnant women with a physiologically proceeding pregnancy. The control group consisted of 16 practically healthy non-pregnant women. The content of IL-2, IL-4, TNF- α , β -defensin and endotoxin was determined by enzyme immunoassay using test systems from the company "Vector-Best" (Russian Federation) and "Cloud clone" (USA).

Key words: cytokines, antimicrobial peptides, pregnancy, TORCH infections

For citation: Narimanova G.V. Cytokines and antimicrobial peptides levels in blood of pregnant women with miscarriages with background TORCH infections. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):26-31. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10005

Received: 04.09.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:**Г.В.Нариманова**

Ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-526X>E-mail: narimanovagulzar@gmail.com

Corresponding author:**Narimanova G.V.**

Assistant of Biochemistry Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4265-526X>E-mail: narimanovagulzar@gmail.com

TORCH инфекции являются одним из ведущих факторов преждевременного прерывания беременности. Эти инфекции, вызывая гестоз, многоводие, плацентарную недостаточность, преждевременную отслойку плаценты и различные осложнения приводят к самопроизвольному выкидышу [1,2,3]. Актуальность проблемы влияния инфекции на течение беременности в первом триместре объясняется высоким распространением TORCH инфекций среди беременных. Самопроизвольные выкидыши на ранних сроках составляют 15-20% всех зарегистрированных случаев беременности. При этом до 80% репродуктивных потерь приходится на I триместр [4,5].

В последнее время большое внимание уделяется изучению иммунологических механизмов, которые играют важную роль, как в поддержании нормального течения беременности, так и при выкидышах [6,7,8]. При этом большое значение придается цитокинам и антимикробным пептидам (АМП). При наличии TORCH инфекций у матери смерть эмбриона (плода) обусловлена массивной воспалительной инфильтрацией, а также микронекрозами в месте непосредственного контакта хориона с материнскими тканями. В эндометрии и децидуальной оболочке присутствует огромное количество клеток иммунной системы, способных секретировать различные типы цитокинов. Цитокины - посредники в развитии воспалительных и иммунных реакций в системе мать-плацента-плод. Цитокины вырабатываются клетками иммунной системы, главным образом, Т-хелперами и мононуклеарными фагоцитами, которые играют важную роль в поддержке приобретенного и врожденного иммунитета. Цитокины регулируют межклеточные и нейроиммунно-эндокринные взаимодействия, принимают важное участие в процессе имплантации эмбриона, а также, напротив, ответственны за прерывание беременности в первом триместре [9,10].

АМП являются важными компонентами иммунной системы и играют ключевую роль в обеспечении первой линии защиты от инфекции. Более того, они могут оказывать влияние на процессы воспаления, пролиферации, продукцию цитокинов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток [11].

В зараженных вирусом клетках происходит персистенция вируса и возникновение очага воспаления/инфекции. В очаге воспаления усиливается миграция естественных киллеров, Т-хелперов, мононуклеарных фагоцитов, синтезирующих различные цитокины и АМП. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами и усиление синтеза АМП играет значительную роль в развитии патологии при бере-

менности. В последнее время установлена значимая роль дефензинов и эндотоксина в усилении синтеза провоспалительных цитокинов [12,13].

Дефензины представляют собой низкомолекулярные (3,5-6,0 кДа) катионные негликозилированные пептиды, которые способны обезвреживать широкий спектр патогенов, включающий разнообразные бактерии, грибы, а также оболочечные вирусы. Дефензины участвуют в инициации гуморального ответа против вирусных антигенов. [14,15,16,17].

Эндотоксин компонент внешней клеточной мембраны грамотрицательных бактерий, является мощным стимулятором моноцитов. Эндотоксин в моноцитах стимулирует продукцию таких цитокинов, как ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-12 [11-20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ оценка содержания некоторых цитокинов и АМП в крови беременных с TORCH инфекциями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Обследована кровь 69 беременных в I (8-12 недель) и III (28-40 недель) триместрах. Основную группу составили 40 беременных с TORCH инфекциями, у 33 из которых беременность продолжилась до конца, а у 7 - в конце I триместра произошёл выкидыш. Контрольную группу составили 16 женщин. Группа сравнения сформирована из 29 здоровых беременных с физиологически протекающей беременностью. Содержание ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α определяли с помощью иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО "Вектор-Бест" (Россия), а концентрацию β -дефензина, эндотоксина с помощью набора реактивов "Cloud clone" (АБШ).*

Отбор материала для лабораторного исследования в I триместре осуществляли до проведенной соответствующей противовирусной терапии.

Результаты выражали в виде среднего арифметического (M), его стандартного отклонения (m). Для сравнения групп по количественным переменным применяли параметрический критерий Манна-Уитни и непараметрический критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ цитокинового профиля в крови у здоровых беременных не выявил достоверных изменений по сравнению с контролем. Однако в содержании ИЛ-4 (на 39,3%) и ФНО- α (на 69,9%) выявлена тенденция к повышению по отношению к группе здоровых беременных.

В результате исследования в группе беременных с TORCH инфекциями в первом триместре выявлена тенденция к уменьшению содержания ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО по отношению к группе здоровых беременных.

Согласно полученным данным средние значения цитокинов в сыворотке крови у здоровых бере-

Таблица 1. Некоторые показатели цитокинового профиля при физиологической и осложнённой TORCH инфекциями беременности

Показатели	Контроль, n=16	Беременные нормальным течением, n=29	Группы		
			Беременные с TORCH инфекциями		
			Рожавшие, n=33		Выкидыши, n=7
			I триместр	III триместр	I триместр
ИЛ-2, пг/мл	1,46±0,29 (0-4,9)	1,76±0,25 (0,3-7,7)	1,48±0,16 (0,1-3,2)	1,64±0,16 (0,3-4,3)	0,97±0,27 (0,1-2,1)
ИЛ-4, пг/мл	0,889±0,266 (0-4,57)	1,252±0,190 (0,5-6,2)	0,986±0,093 (0,06-1,94)	1,026±0,096 (0,11 – 1,99)	0,876±0,123 (0,24-1,19)
ФНО-α, пг/мл	0,833±0,258 (0,08-4,37)	1,415±0,241 (0,04-6,7)	1,205±0,12 (0,11-2,38)	1,125±0,109* (0-2,09)	0,526 ± 0,133~ (0,16-1,03)

Примечание: * - $p <$ - по отношению к контролю; ~ $p <$ - по отношению к рожавшим беременным с TORCH инфекциями.

менных и беременных с осложнённым течением на фоне TORCH инфекций в третьем триместре не имели достоверных различий. Выявлена тенденция к снижению содержания ФНО-α на 20,5% по отношению к здоровым беременным (таблица 1).

При анализе выявлено, что у беременных с TORCH инфекциями уровень ФНО-α достоверно повышен (в 2,3 раза) по сравнению с пациентками с прервавшейся беременностью.

Следовательно, у пациенток с прервавшейся беременностью на фоне TORCH инфекций наблюдалось достоверное снижение противовоспалительного цитокина - ФНО-α в 2,7 раза по сравнению с показателями здоровых беременных.

ИЛ-2 играет важную роль в механизмах иммунного ответа организма. Выявленный нами факт возрастания уровня ИЛ-2 свидетельствует об активации клеточно-опосредованных иммунных реакций [21].

ИЛ-4 - цитокин Th2, является главным медиатором регуляции пролиферативного ответа В-лимфоцитов и ключевым сигналом дифференцировки CD4+ Т-клеток в хелперы 2 типа [13].

ФНО-α, регулируя клеточную активность, иммунные и воспалительные реакции обладает широким спектром биологической активности. Этот цитокин играет важную роль в развитии воспалительных и неопластических процессов. Понижение ФНО, ассоциировалось с возрастанием риска прерывания беременности [22,23]. Примерно 20% циркулирующих моноцитов во время беременности вырабатывают ФНО-α. ФНО-α, вместе с внеклеточным матриксом, регулирует миграцию вневорсинчатого цитотрофобласта, через интегриновый сигнал на ранних сроках беременности [24]. Слабая миграция трофобласта на фоне пониженного ФНО-α ведет к недостаточному развитию артерий и возникновению гипоксии в утробе плаценты.

тарном пространстве [25].

Гиперпродукция провоспалительных цитокинов приводит к усилению воспалительного процесса в эндометрии, что нарушает межклеточные взаимодействия и служит причиной отторжения плода. Известно, что для роста и развития эмбриона, необходимо иммуносупрессивное состояние, которое ведет к формированию защитного барьера и предотвращает отторжение плода. Понижение противовоспалительных цитокинов ИЛ-2 приводит к нарушениям защитных механизмов против TORCH инфекций и играет важную роль в прерывании беременности [21,26].

Согласно результатам у беременных наблюдалось повышение всех АМР по сравнению с контролем. В этой группе в первом триместре наблюдалось достоверное повышение дефензина на 49,2% по отношению к контролю (таблица 2).

У беременных с TORCH инфекциями в первом триместре без выкидыша выявлено достоверное повышение дефензина на 38,8% по сравнению с данными здоровых беременных. В этой группе беременных с TORCH инфекциями в третьем триместре содержание дефензина, и эндотоксина достоверно понижается на 44,4% и на 45,7%, соответственно, по сравнению с первым триместром. Снижение АМР в третьем триместре, скорее всего, объясняется проведенной противовирусной терапией. Как видно из полученных результатов понижение АМР в крови беременных предотвращает ранний выкидыш.

Наиболее высокие значения получены в группе прерывающейся беременности с TORCH инфекциями. В этой подгруппе содержание дефензина и эндотоксина достоверно повышается в 2,8 и в 3,0 раза, соответственно, по сравнению со здоровыми беременными. Согласно статистике в этой подгруппе уровень дефензина и эндотоксина была

Таблица 2. Уровень антимикробных пептидов в крови беременных с TORCH инфекциями

Показатели	Контроль, n=16	Беременные с нормальным течением, n=29	Группы		
			Беременные с TORCH инфекциями		
			Рожавшие, n=33		Выкидыш, n=7
			I триместр	III триместр	
Дефензин, пг/мл	57,3 ± 4,6 (31,4–85,6)	85,4 ± 5,4 ** (33,4–124)	118,6 ± 6,4 *# (60,4–178)	66,3 ± 3,2 (33,7–95,7)	235,6 ± 51,8*#~ (89,4–426)
Эндотоксин, пг/мл	0,213 ± 0,043 (0,02 – 0,69)	0,313 ± 0,035 (0,16 – 1,16)	0,347 ± 0,017** (0,19 – 0,55)	0,245 ± 0,011 (0,13 – 0,35)	0,949 ± 0,229*#~ (0,29 – 1,69)

Примечание: * - $p < 0$, ** - $p < 0$ по отношению к контролю; # - $p < 0$ по отношению к беременным без TORCH инфекций; ~ - $p < 0$ по отношению к рожавшим беременным с TORCH инфекций

выше в 2,0 раза и в 2,7 раза, соответственно, по отношению к беременным без выкидышей.

Дефензины индуцируют продукцию цитокинов, участвуют в регуляции генов множества цитокинов и хемокиновых рецепторов. Стимулирование дефензином CD4+ Т-клеток увеличивает ими продукцию ИФН- α и ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-8. Кроме этого дефензины стимулируют продукцию ФНО- α и ИЛ-1 β моноцитами и высвобождение ИЛ-8, что способствует миграции нейтрофилов в очаги инфекции [15,17].

Эндотоксин проникает в кровь из двух источников: при бактериальной инфекции и от бактерий, в норме обитающих в желудочно-кишечном тракте, эндотоксин которых попадает в кровоток. Повышение эндотоксина в крови указывает на развитие эндотоксикоза [20,27].

Таким образом, у беременных с TORCH инфекциями Th2 - гуморальный иммунный ответ преобладает над Th1-клеточным иммунным отве-

том. Это приводит к снижению соотношения Th1/Th2 во время беременности. Повышение продукции цитокинов у беременных с TORCH инфекциями указывает на усиление активности моноцитов и гранулоцитов. Несмотря на это у этих пациентов наблюдается снижение выработки моноцитами провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α и ИЛ-4. По-видимому, снижение выработки ФНО- α и ИЛ-4 является результатом состояния толерантности к липополисахаридам вирусных частиц. При заражении TORCH инфекциями у беременных усиливается синтез АМП, которые в свою очередь активизируют выработку провоспалительных цитокинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Преждевременные роды сопровождаются изменениями в цитокиновом статусе и в содержании АМП в крови матери. Это расценивается как высокий риск прерывания беременности, и вынуждает проводить терапию, направленную на ее сохранение.

Литература

1. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А. Программа обследования и предгестационной подготовки пациенток с привычным выкидышем (клиническая лекция). Акуш и гинекол. 2012;6:87-91. Режим доступа: <https://aig-journal.ru/articles/Programma-obsledovaniya-i-predgestacionnoi-podgotovki-pacientok-s-privychnym-vykidyshe.html>.
2. Carp H.J.A. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. Informa. 2007; 290-291. Режим доступа: http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/1_4965273251224748083.pdf
3. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Бахарева И.В., Ганковская О.А. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. М: ГЭОТАР-Медиа. 2007;168 с.
4. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М: ГЭОТАР-Медиа. 2009;196 с.
5. Баженова Л.Г., Ботвиньева И.А., Ренге Л.В., Полукаров А.Н. Динамика распространенности TORCH-инфекций у беременных. Оценка риска первичного инфицирования плода. Акушерство. 2012;1:22-26.
6. Сотникова Н.Ю. Иммунные механизмы регуляции инвазии трофобласта. Рос. иммунологический журн. 2012;6(14);2(1):9-13.
7. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунные механизмы в физиологии и патологии беременности. Иммунология. 2005;9(2):103-8.
8. Лебедева О.П., Ивашова О.Н., Пахомов С.П., Калущий П.В., Сухих Н.В. Невынашивание беременности как проблема иммунного конфликта. Проблемы репродукции. 2014;6:88-91. DOI: 10.17116/repro201420688-91
9. Mor G., Romero R., Abrahams V.M. Macrophages and pregnancy. In: Mor G, editor. Immunology of pregnancy. Georgetown: TX: Landes Bioscience. Springer. 2006;63-72.
10. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А. Оценка продукции цитокинов при беременности,

- осложненной угрозой прерывания в первом триместре. Фундаментальные исследования. 2005;5:96-98. Режим доступа: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6109>
11. Кокряков В.Н., Алешина Г.М., Шамова О.В., Орлов Д.С., Андреева Ю.В. Современная концепция об антимикробных пептидах как молекулярных факторах иммунитета. Медицинский академический журнал. 2010;10(4):149-60. Режим доступа: <http://iemspb.ru/wp-content/uploads/2017/09/МАЖ-№4-том-10-2010-стр.149.pdf>
 12. Ивашова О.Н., Лебедева О.П., Пахомов С.П., Рудых Н.А., Селиверстова М.С. Антимикробные пептиды в патогенезе инфекционных осложнений в акушерстве и гинекологии. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;5:73-78. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antimikrobnye-peptidy-v-patogeneze-infektsionnyh-oslozhneniy-v-akusherstve-i-ginekologii>
 13. Frew L., Stock S. J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*. 2011;141(6): 725-35. DOI: 10.1530/REP-10-0537
 14. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Альфа-дефензины антимикробные пептиды нейтрофилов: свойства и функции. Иммунология. 2008;5:317-20.
 15. Будихина А.С., Пинегин Б.В. Дефензины - мультифункциональные катионные пептиды человека. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2008;2:31-40. Режим доступа: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=56>
 16. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D, Lu W, Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cell. Mol. Life Sci*. 2006; 63(11):1294-1313. DOI: 10.1007/s00018-005-5540-2
 17. Writing D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204-9. DOI: 10.1182/blood-2006-06-027631
 18. Latorre D., Berlutti F., Valenti P. et al. LF immunomodulatory strategies: mastering bacterial endotoxin. *Biochem Cell Biol*. 2012 Jun;90(3):269-78. DOI: 10.1139/o11-059
 19. Legrand D. Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes. *Biochem Cell Biol*. 2012 Jun;90(3):252-68. DOI: 10.1139/o11-056
 20. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A., Moes H. et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Apr;188(4):1073-7. DOI: 10.1067/mob.2003.263
 21. Wilczynski J.R. Th1/Th2 cytokines balance - yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Oct 1;122(2):136-43. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.03.008
 22. Champion H., Innes B.A., Robson S.C. et al. Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(8):391-400. DOI: 10.1093/molehr/gas010
 23. Jovanovic M., Vicovac L. Interleukin-6 stimulates cell migration, invasion and integrin expression in HTR-8/SVneo cell line. *Placenta*. 2009;30(4):320-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.01.013
 24. Koumantaki Y., Matalliotakis I, Kyriakou D., Sifakis T. Detection of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-11 in plasma from women with spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):66-71. DOI: 10.1016/s0301-2115(01)00289-5
 25. Mosmann T. Th1/Th2 cross-regulation and discovery of IL-10. *J Exp Med*. 2007 Feb 19; 204(2): 237. DOI: 10.1084/jem.2042fta
 26. Zhang J. Yin and yang interplay of IFN-gamma in inflammation and autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2007;117(4):871-3. DOI: 10.1172/JCI31860
 27. Cutone A., Frioni A., Berlutti F. et al. Lactoferrin prevents LPS-induced decrease of the iron exporter ferroportin in human monocytes/macrophages. *Biometals*. 2014;27(5):807-13. DOI: 10.1007/s10534-014-9742-7

References

1. Tetruashvili N.K., Agadzhanova A.A. An examination and pregestational preparation program for patients with recurrent miscarriage (a clinical lecture). *Akusherstvo i ginekologiya / Obstetrics and Gynecology*. 2012;6:87-91. (in Russian). Available at: <https://aig-journal.ru/articles/Programma-obsledovaniya-i-predgestacionnoi-podgotovki-pacientok-s-privychnym-vykidyshe.html>
2. Carp H.J.A. Recurrent pregnancy loss: causes, controversies and treatment. *Informa*. 2007; 290-291. Available at: http://gynecology.sbm.ac.ir/uploads/1_4965273251224748083.pdf
3. Makarov O.V., Kovalchuk L.V., & Gankovskaya L.V., Bakhareva I.V., Gankovskaya O.A. Nevynashivaniye beremennosti, infektsiya, vrozhdennyi immunitet [Miscarriage, infection, congenital immunity]. Moscow: GEOTAR-Media. 2007;176 p. (in Russian).
4. Radzinsky V.E., Dimitrov V.I., Mayskova I.Y. Nerazvivayushchayasya beremennost. [Non-developing pregnancy]. Moscow: GEOTAR-Media 2009;196 p. (in Russian).
5. Bazhenova L.G., Botvinyeva I.A., Renge L.V., Polukarpov A.N. The dynamic of prevalence of TORCH-infections of pregnant woman. Estimation of risks in primary infections of fetus. *Akusherstvo*. 201;1:22-26. (in Russian). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-rasprostranennosti-torch-infektsiy-u-beremennyh-otsenka-riska-pervichnogo-infitsirovaniya-ploda>
6. Sotnikova N.Yu. Immunnye mekhanizmy regulatsii invazii trofoblata. *Russ J Immunol*. 2012;6(14);2(1):9-13.

7. Sukhikh G.T., Vanko LV. Immune mechanisms in the physiology and pathology of pregnancy. *Immunologiya*. 2005;9(2):103-8. (in Russian)
8. Lebedeva O.P., Ivashova O.N., Pakhomov S.P., Kalutsky P.V., Suhil UHIH N.V. Miscarriages as a result of immune conflict. *Problemy reprodukcii*. 2014;6:88-91. (In Russian). DOI: 10.17116/repro201420688-91
9. Mor G., Romero R., Abrahams V.M. Macrophages and pregnancy. In: Mor G, editor. *Immunology of pregnancy*. Georgetown: TX: Landes Bioscience. Springer. 2006;63-72.
10. Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdantseva G.A. The evaluation of cytokines production by the threatened abortion in first trimester of pregnancy. *Fundamentalnye issledovaniya [Journal of Fundamental Research]*. 2005;5:96-98. (In Russian). Available at: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=6109>
11. Kokryakov V.N., Aleshina G.M., Shamova O.V., Orlov D.S., Andreeva Yu.V. Modern concept of antimicrobial peptides as molecular factors of the immunity. *Med. Acad. Journal*. 2010;10(4):149-60. Available at: <http://iemspb.ru/wp-content/uploads/2017/09/MAЖ-№4-том-10-2010-срп.149.pdf>
12. Ivashova O. N., Lebedeva O. P., Pakhomov S. P., Rudyh N. A., Seliverstova M. S. Antimicrobial peptides in the pathogenesis of infectious complications in obstetrics and gynecology. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*. 2014;5:73-78. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antimikrobye-peptidy-v-patogeneze-infektsionnyh-oslozheniy-v-akusherstve-i-ginekologii>
13. Frew L., Stock S. J. Antimicrobial peptides and pregnancy. *Reproduction*. 2011;141(6): 725-35. DOI: 10.1530/REP-10-0537
14. Budihina A.S., Pinegin B.V. ?-defensins - antimicrobial peptides of neutrophils: properties and function. *Immunologia*. 2008; 5: 317-20 (in Russian).
15. Budikhina A.S., Pinegin B.V. Defensins - multifunctional cations peptides of human. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2008;2:31-40. Available at: <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=56>
16. Pazgier M., Hoover D.M., Yang D, Lu W, Lubkowski J. Human beta-defensins. *Cell. Mol. Life Sci*. 2006; 63(11):1294-1313. DOI: 10.1007/s00018-005-5540-2
17. Writing D.M., Andrews N.C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006;108(9):3204-9. DOI: 10.1182/blood-2006-06-027631
18. Latorre D., Berlutti F., Valenti P. et al. LF immunomodulatory strategies: mastering bacterial endotoxin. *Biochem Cell Biol*. 2012 Jun;90(3):269-78. DOI: 10.1139/o11-059
19. Legrand D. Lactoferrin, a key molecule in immune and inflammatory processes. *Biochem Cell Biol*. 2012 Jun;90(3):252-68. DOI: 10.1139/o11-056
20. Veenstra van Nieuwenhoven A.L., Bouman A., Moes H. et al. Endotoxin-induced cytokine production of monocytes of third-trimester pregnant women compared with women in the follicular phase of the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Apr;188(4):1073-7. DOI: 10.1067/mob.2003.263
21. Wilczynski J.R. Th1/Th2 cytokines balance - yin and yang of reproductive immunology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Oct 1;122(2):136-43. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.03.008
22. Champion H., Innes B.A., Robson S.C. et al. Effects of interleukin-6 on extravillous trophoblast invasion in early human pregnancy. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(8):391-400. DOI: 10.1093/molehr/gas010
23. Jovanovic M., Vicovac L. Interleukin-6 stimulates cell migration, invasion and integrin expression in HTR-8/SVneo cell line. *Placenta*. 2009;30(4):320-8. DOI: 10.1016/j.placenta.2009.01.013
24. Koumantaki Y., Matalliotakis I, Kyriakou D., Sifakis T. Detection of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-11 in plasma from women with spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;98(1):66-71. DOI: 10.1016/s0301-2115(01)00289-5
25. Mosmann T: Th1/Th2 cross-regulation and discovery of IL-10. *J Exp Med*. 2007 Feb 19; 204(2): 237. DOI: 10.1084/jem.2042fta
26. Zhang J. Yin and yang interplay of IFN-gamma in inflammation and autoimmune disease. *J Clin Invest*. 2007;117(4):871-3. DOI: 10.1172/JCI31860
27. Cutone A., Frioni A., Berlutti F. et al. Lactoferrin prevents LPS-induced decrease of the iron exporter ferroportin in human monocytes/macrophages. *Biometals*. 2014;27(5):807-13. DOI: 10.1007/s10534-014-9742-7

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10006

Исследование белков, участвующих в обмене железа, у беременных женщин

И.Д.Шахвердиева, Ф.И.Исламзаде, И.А.Керимова, А.Н.Алиев

Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: В статье представлены результаты исследования некоторых показателей метаболизма железа при анемии у беременных. Обследовали венозную кровь 39 беременных с анемией. Для этой цели исследовали сывороточное железо, ферропортин, трансферрин, сывороточный ферритин и гепсидин. Группа сравнения состояла из 19 беременных без анемии. Концентрацию гемоглобина измеряли с использованием автоматического гематологического анализатора "Mythic-18". Уровень трансферрина в сыворотке определяли с использованием иммунотурбидиметрического метода с наборами реагентов "Cormay" (Польша). Концентрации гепсидина и ферропортина определяли с использованием "Cloud-Clone Corp" (США), а концентрацию ферритина определяли с использованием реагентов "Pishtaz teb" (Иран) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Исследование выявило значительное снижение уровня сывороточного железа, ферритина, гепсидина и значительное повышение уровня ферропортина, трансферрина. Комплексное определение различных показателей метаболизма железа дает важную информацию не только для понимания патогенеза железодефицитной анемии у беременных, но и для ранней диагностики заболевания и назначения правильного лечения.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, беременность

Для цитирования: Шахвердиева И.Д., Исламзаде Ф.И., Керимова И.А., Алиев А.Н. Исследование белков, участвующих в обмене железа, у беременных женщин. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):32-36. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10006

Поступила в редакцию: 12.09.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Examination of iron metabolism proteins during pregnancy

Shahverdiyeva I.J., Islamzada F.I., Kerimova I.A., Aliyev A.N.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: This research paper presents the results of a study of some indicators of iron metabolism in anaemia in pregnant women. The venous blood of 39 pregnant women with anaemia was examined. Serum iron, ferroportin, transferrin, serum ferritin and hepcidin were investigated for this purpose. The comparison group consisted of 19 pregnant women without anaemia. The haemoglobin concentration was measured by using "Mythic-18" haematological autoanalyzer. The serum transferrin level was established by using an immunoturbidimetry method with "Cormay" (Poland) reagent kits. The concentrations of hepcidin and ferroportin were determined by using "Cloud-Clone Corp." (USA), and ferritin concentrations were determined by using "Pishtaz teb" (Iran) reagents through enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The study revealed a significant decrease in the level of serum iron, ferritin, hepcidin and a significant increase in ferroportin, transferrin level. A comprehensive definition of various indicators of iron metabolism provides important information not only for understanding the pathogenesis of iron deficiency anaemia in pregnant women but also for early diagnosis of the disease and the appointment of the correct treatment.

Key words: iron deficiency anaemia, pregnancy

For citation: Shahverdiyeva I.J., Islamzada F.I., Kerimova I.A., Aliyev A.N. Examination of iron metabolism proteins during pregnancy. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):32-36. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10006

Received: 12.09.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

И.Д.Шахвердиева

Старший лаборант Научно-Исследовательской Лаборатории при кафедре Биохимии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>

E-mail: ahashahverdiyeva@gmail.com

Corresponding author:

Shahverdiyeva I.J.

Senior laboratory assistant of Scientific Research Laboratory of Biochemistry Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3368-1124>

E-mail: ahashahverdiyeva@gmail.com

Высокая распространенность анемии беременных является чрезвычайно актуальной проблемой медицины. Железодефицитная анемия (ЖДА) является самой распространенной формой среди анемий беременных и составляет около 90%. ЖДА приводит к неблагоприятным последствиям как для беременной (тяжелое течение беременности, родов, послеродового периода; увеличение частоты преждевременных родов, плацентарной недостаточности; угроза прерывания беременности; инфекционные осложнения), так и для плода (гипотрофия плода). При повторной беременности анемия еще более усугубляется, повышая риск возникновения осложнений. В связи с этим, изучение патогенеза ЖДА у беременных имеет большое значение для разработки новых принципов лечения [1].

Механизм развития ЖДА при беременности до конца еще не выяснен, но предполагается, что в основе патологии стоит нарушение равновесия между повышенным расходом железа и его поступлением в организм, в результате чего развиваются железодефицитные состояния различной степени тяжести. При беременности сывороточное железо остается ниже нормальных величин вследствие уменьшения поступления железа в плазму из макрофагов, которые расщепляют гемоглобин (Hb) эритроцитов, а также в результате усиления блока кишечного всасывания [2].

Как известно, гомеостаз железа осуществляется целым рядом белков и является уникальным процессом, демонстрирующим природную защиту организма от самого мощного окислителя - свободной молекулы железа. Основными белками-регуляторами обмена железа являются ферропортин, трансферрин, ферритин, лактоферритин и гепсидин [3,4].

Ферропортин служит основным трансмембранным транспортером железа из тканей. Он экспортирует железо в плазму из двенадцатиперстной кишки (контроль поглощения), из макрофагов и гепатоцитов (контроль освобождения железа - продукта катаболизма эритроцитов и запаса железа в ферритине), а в плазме железо связывается с трансферрином [3].

Трансферрин относится к β -глобулинам сывотки, играет важную роль в транспортировке железа из кишечника в депо, к ретикулоцитам и его предшественникам в костном мозге. Синтез этого белка происходит в печени, в соответствии с количеством железа в организме: при уменьшении содержания железа его синтез усиливается. Одна молекула трансферрина может связать два атома железа. На этапе латентного дефицита железа в орга-

низме происходит снижение насыщения трансферрина железом [5, 6].

Ферритин - это сложный белковый комплекс, который состоит из трехвалентного железа и протеина - апоферритина; он необходим для накопления и хранения запасов железа, поэтому является главным участником метаболизма железа [7].

Ферритин играет также важную роль в переносе железа в кишечнике и плаценте, т.е. является медиатором при соединении железа с трансферрином и в переносе его от матери к плоду. Функциональное назначение резервного железа заключается в поддержании на постоянном уровне концентрации сывороточного железа. При необходимости оно в виде ферритина быстро высвобождается из депо, связывается с трансферрином и поступает в костный мозг. Истощение запасов железа без явных признаков ЖДА обычно происходит в I триместре беременности, что можно установить путем определения плазменного ферритина, содержание которого находится в равновесии с запасом железа в костном мозге [8,9].

Гепсидин считается основным регулятором обмена железа и ключевым фактором в развитии анемии. Связываясь с ферропортином, он снижает его функциональную активность, в результате чего блокируется поступление железа из разных клеток и тканей. В эритроците воздействие гепсидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению всасывания железа. Кроме этого, гепсидин блокирует высвобождение железа из макрофагов и снижает способность красного костного мозга его усваивать. Недостаточное поступление железа в эритроидные клетки приводит к нарушению их созревания и снижению синтеза гема, поэтому чрезмерное количество гепсидина в организме может привести к развитию анемии [9, 10].

Цель исследования - изучение некоторых показателей метаболизма железа при ЖДА во время повторной (2-й, 3-й и т.д) беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данной работе были обследованы 19 беременных женщин с нормальным уровнем Hb в возрасте 18-35 ($24,6 \pm 1,0$) лет и 39 беременных (повторная беременность) с ЖДА в возрасте 19-34 ($26,3 \pm 0,6$) лет. Контрольную группу составили 15 небеременных женщин с нормальным уровнем гемоглобина.

У всех женщин определяли концентрацию сывороточного железа (СЖ) и некоторых белков-регуляторов обмена железа - гемоглобина, ферропортина, трансферрина, ферритина сывотки (ФС) и гепсидина.

Содержание сывороточного железа крови определяли колориметрическим методом с помощью набора реактивов "Hitap" (Германия) на биохимическом ана-

Таблица. Показатели обмена железа при физиологической беременности и анемии беременных ($M \pm m$, min-max)

Показатели	Контроль, n=15	Беременность без анемии, n=19	Группы		
			Беременность с анемией, n=39		
			I триместр	II триместр	III триместр
Нб, г/л	122,7 $\pm$ 1,8 (111,3-135,4)	113,9 $\pm$ 1,6* (105-127)	96,9 $\pm$ 1,6* (72-116)	91,8 $\pm$ 1,6* (69-107)	86,9 $\pm$ 1,7 (63-103)
СЖ, мкмоль/л	15,31 $\pm$ 0,62 (12,1-20,3)	14,31 $\pm$ 0,81* (10,6-24,6)	7,13 $\pm$ 0,42** (2,3-11,7)	7,00 $\pm$ 0,38** (2,3-11,5)	5,08 $\pm$ 0,44** (1,0-9,4)
Ферритин, нг/мл	55,3 $\pm$ 5,2 (23,3-94,2)	49,1 $\pm$ 6,1* (12,3-117)	18,0 $\pm$ 0,9** (9-36)	14,8 $\pm$ 0,6** (9-28)	6,7 $\pm$ 0,3** (3-10)
Трансферрин, г/л	2,51 $\pm$ 0,16 (2,0-4,3)	2,87 $\pm$ 0,14* (2-4)	5,51 $\pm$ 0,38** (1,6-9,2)	10,62 $\pm$ 0,60** (3,9-17,6)	14,15 $\pm$ 0,93** (5,3-22,9)
Ферропортин, нг/мл	0,25 $\pm$ 0,02 (0,16-0,31)	0,26 $\pm$ 0,03* (0,09-0,34)	0,65 $\pm$ 0,12** (0,23-1,44)	0,77 $\pm$ 0,12** (0,3-1,59)	0,97 $\pm$ 0,12** (0,3-1,78)
Гепсидин, нг/мл	5,10 $\pm$ 0,77 (3,4-10,2)	7,16 $\pm$ 1,57* (2,2-16,6)	2,12 $\pm$ 0,18** (0,99-2,84)	2,26 $\pm$ 0,27** (1,03-3,36)	3,34 $\pm$ 0,29** (1,74-4,6)

Примечание: * - уровень значимости по сравнению с контролем, ** - по сравнению с беременными без анемии

лизаторе Stat Fax 1904+ (США).

Измерение концентрации гемоглобина проводилось на гематологическом автоанализаторе "Mythic18". Уровень трансферрина в сыворотке устанавливали методом иммунотурбидиметрии с использованием наборов реагентов "Cortay" (Польша). Концентрацию гепсидина и ферропортина определяли с помощью наборов реагентов "Cloud Clone Corp." (США), а ферритина - реагентов фирмы "Pishtaz teb" (Иран) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 303+ (США).

Согласно протоколу ВОЗ, беременные с анемией в течение двух месяцев (конец 2-го начала 3-го триместра) ежедневно принимали 1 таблетку препарата Сорбифер Дурулес (100 мг двухвалентного железа).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрического критерия *t* - Student. Данные представлены как $M \pm m$ (M - средняя величина показателя, m - ошибка средней). Статистическая обработка данных выполнялась при помощи компьютерных программ "Microsoft Excel XP". Статистически достоверным считали уровень значимости различий средних показателей при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Концентрация Нб у беременных с анемией (повторная беременность) составила в первом триместре 96,9 $\pm$ 1,6 г/л, во втором триместре - 91,8 $\pm$ 1,6 г/л, в третьем триместре - 86,9 $\pm$ 1,7 г/л, в то время как у беременных без анемии - 113,9 $\pm$ 1,6 г/л, а в контроле - 122,7 $\pm$ 1,8 г/л (таблица).

СЖ - является важным лабораторным показателем, на основании которого возможно проведение дифференциальной диагностики анемий [3, 11]. В проведенном исследовании у беременных с анемиями в первом триместре уровень СЖ составил - 7,13 $\pm$ 0,42 мкмоль/л, во втором триместре - 7,00 $\pm$ 0,38 мкмоль/л, в третьем триместре - 5,08 $\pm$ 0,44 мкмоль/л. Это оказалось в 2,0 раза ($p < 0,001$) в

первом и во втором триместре и в 2,8 раза ($p < 0,001$) в третьем триместре ниже соответствующего показателя у беременных без анемии - 14,31 $\pm$ 0,81 мкмоль/л (контроль - 15,31 $\pm$ 0,62 мкмоль/л).

Очевидно, что делать выводы о содержании железа в организме лишь по уровню СЖ нельзя. Снижение уровня сывороточного железа наряду со снижением ФС свидетельствует о железодефицитной этиологии анемии.

Концентрация ФС у беременных с ЖДА была статистически достоверно ниже, чем у беременных без анемии. Так в первом триместре концентрация ФС составила - 18,0 $\pm$ 0,9 нг/мл (в 2,7 раза; $p < 0,001$), во втором триместре - 14,8 $\pm$ 0,6 нг/мл (в 3,3 раза; $p < 0,001$), в третьем триместре - 6,7 $\pm$ 0,3 нг/мл (в 7,4 раза; $p < 0,001$). Значительное понижение ФС указывает на наличие абсолютного дефицита железа у беременных женщин с ЖДА. Снижение уровня ферритина в сыворотке крови при дефиците железа в организме может быть связано как с недостаточным поступлением железа с пищей, так и с нарушениями его всасывания при патологических изменениях слизистой оболочки тонкой кишки.

Результаты наших исследований показали, что уровень трансферрина у беременных с ЖДА в первом триместре увеличивается в 1,9 раза (5,51 $\pm$ 0,38 мкг/л; $p < 0,01$), во втором триместре в 3,7 раза (10,62 $\pm$ 0,60 мкг/л; $p < 0,001$), а в третьем триместре в 4,9 раза (14,15 $\pm$ 0,93 мкг/л; $p < 0,001$) по сравнению с результатами беременных без анемии (2,87 $\pm$ 0,14 мкг/л, контроль - 2,51 $\pm$ 0,16 мкг/л).

В результате исследования также выявлено значительное снижение уровня гепсидина в сыво-

ротке крови беременных с ЖДА. Средний уровень гепсидина у этих пациенток в первом триместре составил $2,12 \pm 0,18$ нг/мл (в 3,4 раза; $p < 0,01$), во втором триместре - $2,26 \pm 0,27$ нг/мл (в 3,2 раза; $p < 0,01$), а третьем триместре - $3,34 \pm 0,29$ нг/мл (в 2,1 раза; $p < 0,05$).

Было отмечено повышение концентрации гепсидина в ходе беременности, особенно в третьем триместре. Это, скорее всего, связано с пероральным применением препаратов железа и резистентностью к проводимой ферротерапии [12]. Увеличение уровня гепсидина в крови может быть также естественной реакцией организма на увеличение кишечного всасывания железа. В этом периоде повышенное содержание этого белка приводит к недостатку железа для синтеза Hb [8,13].

По результатам наших исследований, в сыворотке крови беременных с ЖДА наблюдается значительное повышение содержания ферропортина по сравнению с данными беременных без анемии. В первом триместре уровень ферропортина составил $0,65 \pm 0,12$ нг/мл (в 2,6 раза; $p < 0,01$), во втором триместре - $0,77 \pm 0,12$ нг/мл (в 3,0 раза; $p < 0,01$), а в третьем триместре - $0,97 \pm 0,12$ нг/мл (в 3,8 раза;

$p < 0,001$) в то время как у беременных без анемии - $0,26 \pm 0,03$ нг/мл (контроль - $0,25 \pm 0,02$ мкг/г). Повышение ферропортина является компенсаторным, и оно приводит к увеличению всасывания железа и усилению высвобождения железа из макрофагов.

ВЫВОДЫ. Таким образом, выявленные у беременных с анемией нарушения обмена железа (умеренное снижение уровня СЖ, выраженное снижение уровня ферритина и гепсидина в сочетании с повышением концентрации ферропортина) указывают на железодефицитный характер анемии. Снижение уровня железа в крови приводит к снижению его содержания в транспортных формах и его внутриклеточных запасов с последующим снижением уровня Hb, показателей его содержания в эритроцитах и ответным увеличением синтеза транспортного белка трансферрина. Отметим, что нарушения в обмене железа у беременных усугубляются с возрастанием сроков беременности. Комплексное определение различных показателей обмена железа дает важную информацию не только для понимания патогенеза ЖДА у беременных, но и для ранней диагностики заболевания и назначения правильного лечения.

Литература

1. Извекова Е.В. Влияние дефицита железа на течение беременности и состояние новорожденных. Успехи современного естествознания. 2008;2:98-99.
2. Виноградова М.А., Фёдорова Т.А. Железодефицитная анемия во время беременности - профилактика и лечение. Медицинский Совет. 2015;9:78-82. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/250/250>.
3. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии. Клиническая онкогематология. 2015;8(4):355-361.
4. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I. C., Peyrin-Biroulet, L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
5. Бобров С.А., Репина М.А., Клиценко О.А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин. Журнал акушерства и женских болезней. 2011;3:49-55. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/v/syvorotochnyy-ferritin-kak-faktor-prognoza-razvitiya-zhelezodefitsitnoy-anemii-u-beremennyh-zhenschin>.
6. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Патогенез и лечение анемий беременных. М.: Практическая медицина, 2015; 224 с.
7. Аиари М., Демихов В.Г., Миров И.М. и др. Роль гепсидина при основных железодефицитных синдромах у беременных. Российский медико-биологический вестник имени академика. И.П.Павлова. 2016;24(4):96-103. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2016496-103.
8. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A., He A. et al. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. Am J Hematol. 2013 Feb;88(2):97-101. DOI: 10.1002/ajh.23354.
9. Петров Ю.А., Горяева А.Э. Железодефицитная анемия у беременных. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018;5:240-244. Режим доступа: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12251>.
10. Рахманова Р.Т., Зайцева О.Е., Шигаев Н.И. и др. Железодефицитная анемия и беременность. MIR. 2012;2(99):74-77.
11. Sahverdiyeva I.C., Islamzade F.I., Əliyev Ə.N. Hamiləlik anemiyaları zamanı dəmir mübadiləsi zülallarının səviyyəsi. ATJ. 2018;3:64-68.
12. Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet. 2010 Nov;282(5):577-80. DOI: 10.1007/s00404-010-1532-z.
13. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L. et al. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. Nutrients. 2014 Aug 4;6(8):3062-83. DOI: 10.3390/nu6083062.

References

1. Izvekova E.V. Influence of iron deficiency on the course of pregnancy and condition of newborns. Uspekhi sovremenno-go estestvoznaniya. 2008;2:98-99. (In Russian). Available at: <https://www.natural-sciences.ru/ru/article/view?id=9470>.
2. Vinogradova M.A., Fedorova T.A. Influence of iron deficiency on the course of pregnancy and condition of newborns. Meditsinsky Sovet. 2015;9:78-82. (In Russian). Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/250/250>.
3. Lukina E.A., Dezhenkova A.V. Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions. Klin. Onkogematol. 2015;8(4):355-361. (In Russian). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/metabolizm-zheleza-v-norme-i-pri-patologii>.
4. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I. C., Peyrin-Biroulet, L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016 Feb 27;387(10021):907-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
5. Bobrov S.A., Repina M.A., Klitschenko O.A. Serum ferritin as a factor in the prognosis of the development of iron deficiency anemia in pregnant women. Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei. 2011;3:49-55. (In Russian). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/v/syvorotochnyy-ferritin-kak-faktor-prognoza-razvitiya-zhelezodefitsitnoy-anemii-u-beremennyh-zhenshin>.
6. Demikhov V.G., Morshchakova E.F., Rummyantsev A.G. Patogeneza i lechenie anemii beremennykh [Pathogenesis and treatment of pregnant women with anemia]. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2015;224. (In Russian).
7. Ayari M., Demikhov V.G., Mirov I.M. et al. The role of hepcidin in the main iron-deficiency syndromes in pregnancy. I.P.Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2016;24(4):96-103. (In Russian). DOI: 10.23888/PAVLOVJ2016496-103.
8. Bregman D.B., Morris D., Koch T.A., He A. et al. Hepcidin levels predict non-responsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anaemia. Am J Hematol. 2013 Feb;88(2):97-101. DOI: 10.1002/ajh.23354.
9. Petrov Yu.A., Goryaeva A.E. Iron deficiency anemia at pregnant women. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2018;5:240-244. (In Russian). Available at: <https://applied-research.ru/ru/article/view?id=12251>.
10. Rakhmanova R.T., Zaitseva O.E., Shigaev N.I. Anemia resulting from iron deficiency and pregnancy. MIR. 2012;2(99):74-77. (In Russian).
11. Shahverdiyeva I.C., Islamzade F.I., Aliyev A.N. Level of iron oxide proteins during pregnancy anemia. Az Med J. 2018;3:64-68 (In Azeri).
12. Breyman C., Honegger C., Holzgreve W., Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. Arch Gynecol Obstet. 2010 Nov;282(5):577-80. DOI: 10.1007/s00404-010-1532-z.
13. Koenig M.D., Tussing-Humphreys L. et al. Hepcidin and Iron Homeostasis during Pregnancy. Nutrients. 2014 Aug 4;6(8):3062-83. DOI: 10.3390/nu608306.

Информация о соавторах:

Ф.И.Исламзаде

Доктор философии по медицине, доцент, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории при кафедре биохимии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

E-mail: fuad.islamzade@mail.ru

И.А.Керимова

Доктор философии по медицине, ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

А.Н.Алиев

Доктор философии по медицине, докторант кафедры биохимии, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

Information about co-authors:

Islamzade F.I.

PhD in medicine, Associate Professor, Head Researcher of Biochemistry Chair' Research Laboratory, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

E-mail: fuad.islamzade@mail.ru

Kerimova I.A.

PhD in medicine, Assistant of Biochemistry Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Aliyev A.N.

PhD in medicine, Doctoral Resercher of Biochemistry Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10007

Влияние двух методов лучевой диагностики на фагоцитарную активность нейтрофилов

Г.М.Мамедов¹, К.М.Абдуллаев², А.А.Гулиева³¹НИИ травматологии и ортопедии, г.Баку, Азербайджан²Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан³Медицинский центр "Yenimed", г.Баку, Азербайджан

Резюме: Целью исследования было сравнение характера влияния рентгеноскопии (РС) и рентгеновской компьютерной томографии (КТ) на содержание в периферической крови пациентов метаболически активных нейтрофилов (ма-НФ). В этой связи было проведено двукратное исследование крови 2-х групп пациентов (в каждой по 20 больных), у которых до лучевого обследования и после него определялось содержание в крови ма-НФ. Было показано, что показатели, отражавшие среднее содержание ма-НФ в крови после лучевого обследования в обеих группах пациентов не имели существенного отличия от аналогичных показателей, определенных до проведения их лучевого обследования. Данный факт указывал на то, что воздействие на человека доз ионизирующего облучения, связанного как РС, так и КТ не вызывало заметного снижения содержания в крови ма-НФ.

Ключевые слова: рентгеноскопия, компьютерная томография, фагоцитарная активность нейтрофилов, врожденный иммунитет

Для цитирования: Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М., Гулиева А.А. Влияние двух методов лучевой диагностики на фагоцитарную активность нейтрофилов. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):37-39. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10007

Поступила в редакцию: 13.09.2018. Принята в печать: 14.02.2019.

Influence of two methods of light diagnostics to phagocytic activity of neutrophils

Mamedov G.M.¹, Abdullayev K.M.², Guliyeva A.A.³¹Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedic, Baku, Azerbaijan²National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan³YeniMed Medical Center, Baku, Azerbaijan

Abstract: The aim of investigation was comparing of influence character of X-ray testing (XT) and computed tomography (CT) to quantity of metabolically active neutrophils (a-NP). In this connection blood of 2 groups patients (each contained 20 persons) were obtained and analysed 2 times - before and after light diagnostics. It was demonstrated that indexes reflected quantity of a-NP in the blood after light diagnostics in both groups of patients was not substantial difference of analogous indices determine before light investigation. This fact indicated that ionizing irradiation connected as XT as CT influenced to humans did not cause noticeable decreasing of a-NP percentage in the blood.

Key words: X-ray testing, computed tomography, metabolically active neutrophils, innate immunity

For citation: Mamedov G.M., Abdullayev K.M., Guliyeva A.A. Influence of two methods of light diagnostics to phagocytic activity of neutrophils. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):37-39. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10007

Received: 13.09.2018. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

Г.М.Мамедов

Кандидат медицинских наук, НИИ травматологии и ортопедии, г.Баку, Азербайджан

E-mail: giyasmgm@mail.ru

Corresponding author:

Mamedov G.M.

PhD, Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedic, Baku, Azerbaijan

E-mail: giyasmgm@mail.ru

Ранее мы отмечали, что изучая характер воздействия ионизирующего облучения на иммунную систему и, в частности, на показатели врожденного иммунитета (ВИМ) при обычной рентгенографии (РС) и компьютерной томографии (КТ) на процентное содержание в периферической крови естественных киллерных клеток и на концентрацию в сыворотке крови альфа-интерферона, мы установили, что средние величины этих показателей, определенные у пациентов после их обследования с помощью как РС, так и КТ, не имели статистически устойчивого отличия от средних величин соответствующих показателей, определенных у этих же больных до проведения им лучевого обследования [1, 2].

Однако оставалось неизвестной ответная реакция других клеток, принимающих участие в обеспечении функций ВИМ - нейтрофилов (НФ), которые, обладая большим эффекторным потенциалом, участвуют в процессах фагоцитоза объектов, нарушающих структурный гомеостаз [3].

С учетом последнего обстоятельства мы поставили перед собой цель сравнить характер влияния РС и КТ на содержание в периферической крови пациентов метаболически активных НФ (ма-НФ). В частности, было осуществлено двукратное исследование крови тех же 2-х групп пациентов, у которых определялось процентное содержание в крови ма-НФ.

Для определения процентного содержания в крови ма-НФ использовали тест восстановления тетразолия нитросинего (НСТ-тест), оценивающий способность НФ восстанавливать фагоцитированные ими частицы названного красителя. Используя этот тест, мы определяли не только активность участия НФ в фагоцитозе, но и состояние в НФ внутриклеточного кислородзависимого метаболизма [3].

Итак, было осуществлено двукратное исследование крови двух групп пациентов, проходивших обследование с помощью этих методов лучевой диагностики: половина пациентов обследова-

лась с помощью РС, а вторая половина - с помощью КТ. Процентное содержание в крови ма-НФ определяли с помощью воспроизводимого на предметном стекле симплифицированного метода, рекомендованного для применения в практических наблюдениях Минздравом Азербайджанской Республики [4].

Сравнив полученные при этом результаты определения количества в крови ма-НФ у пациентов первой и второй группы, мы пришли к заключению о том, что средние величины показателей, отражающих содержание ма-НФ в крови и определенные у пациентов после их обследования с помощью как одного, так и другого метода лучевой диагностики, не имели статистически устойчивого отличия от средних величин этих же показателей, определенных у этих же больных до проведения их лучевого обследования.

Исходя из известной роли НФ в обеспечении ВИМ, полученные результаты можно было трактовать как свидетельство того, что дозовые характеристики облучения пациентов при выполнении КТ на современном оборудовании обеспечивало лучевую нагрузку на них, которая по воздействию на фагоцитарную активность НФ, как на показатель ВИМ, не имели существенно значимых отличий от дозовых характеристик облучения при РС [5].

Данный вывод мы расценили как еще одно подтверждение обоснованности представления о том, что единичные КТ не приводят к депрессии ВИМ не только количества в крови естественных киллерных клеток и концентрации в ней альфа-интерферона, но и процентного содержания в периферической крови НФ.

Таким образом, проанализировав полученные результаты, мы пришли к общему заключению о том, что воздействие на человека доз ионизирующего облучения, связанное с указанными выше медицинскими диагностическими процедурами не влекло за собой развития реально опасной для здоровья депрессии ВИМ.

Литература

1. Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М., Тагизаде Р.К. Влияние двух методов лучевой терапии на содержание в крови естественных киллерных клеток. Современ. достижения азерб. медицины. 2018;3:24-25.
2. Мамедов Г.М., Абдуллаев К.М., Гулиева А.А. Влияние двух методов лучевой терапии на содержание в сыворотке крови альфа-интерферона. Современ. достижения азерб. медицины. 2018;4:38-39.
3. Kadyrova A. The application of simplified neutrophils activity quantitation test for detecting depression of non-specific immuno-mediated resistance. Azerb. J. oncology. 2004;2: 214..
4. Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Кадырова А.А. и др. Комплекс лабораторных методов оценки состояния неспецифической иммунологической резистентности для использования в практических наблюдениях и клинико-экспериментальных исследованиях. Методические рекомендации. Баку, 2005, 18 с.

5. Мамедов Г.М. Используемое в диагностике ионизирующее излучение и неспецифическая иммунологическая резистентность. Азербайдж. Ж. онкологии. 2007;1:80-82.

References

1. Mamedov G.M., Abdullayev K.M., Tagizade R.K. Influence of two methods of light diagnostics to contents of natural killer cells in the blood. Modern Achievements of Azerb. Med. 2018;3:24-25.
2. Mamedov G.M., Abdullayev K.M., Guliyeva A.A. Influence of two methods of light diagnostics to contents of alpha-interferon in the blood serum. Modern Achievements of Azerb. Med. 2018;4:38-39.
3. Kadyrova A. The application of simplified neutrophils activity quantitation test for detecting depression of non-specific immuno-mediated resistance. Azerb. J. oncology. 2004;2: 214.
4. Mamedov M.K., Giyasbeili S.R., Kadyrova A.A. et al. [Kompleks labopatornykh metodov otsenki sostoyaniya nespetsificheskoi immunologicheskoi rezistentnosti dlya ispolzovaniya v prakticheskikh nablyudeniyaх i kliniko-eksperimentalnykh issledovaniyakh]. Metodical recommendations. Baku. 2005;18 p.
5. Mamedov G.M. Ionizing irradiation applied in diagnostics and non-specific immunologic resistance. Azerb. J. oncology. 2007;1:80-82.

Информация о соавторах:

Абдуллаев К.М.

Кандидат медицинских наук, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

Гулиева А.А.

Кандидат медицинских наук, медицинский центр "Yenimed", г.Баку, Азербайджан

Information about co-authors:

Abdullayev K.M.

PhD in medicine, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

Guliyeva A.A.

PhD in medicine, YeniMed Medical Center, Baku, Azerbaijan

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10008

К 50-летию идентификации геморрагической лихорадки Ласса

Лихорадка Ласса: успехи изучения и борьбы за полвека

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева

Республиканская противочумная станция, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Эссе посвящено 50-летию открытия новой геморрагической лихорадки - лихорадки Ласса. Статья содержит основную информацию о врачах и ученых, которые первыми занимались этим заболеванием. Авторы подчеркивают, что лихорадка Ласса остается проблемой для ряда стран Западной Африки и что ее изучение продолжается в настоящее время.

Ключевые слова: лихорадка Ласса

Для цитирования: Мамедов М.К., Дадашева А.Э. К 50-летию идентификации геморрагической лихорадки Ласса / Лихорадка Ласса: успехи изучения и борьбы за полвека. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):40-45. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10008

Поступила в редакцию: 09.01.2019. Принята в печать: 14.02.2019.

To the 50th anniversary of Lassa hemorrhagic fever

Lassa fever: success in investigation and control for half century

Mamedov M.K., Dadasheva A.E.

Republic Anti-plague Station, Baku, Azerbaijan

Abstract: The essay is dedicated 50-th anniversary of discovering of a new hemorrhagic fever - Lassa fever. Paper contains main information concerning physicians and scientists who were the first persons deal with this disease. The authors emphases that Lassa fever is remain problem of several Western Africa' countries and its investigation is continued at the present.

Key words: Lassa fever

For citation: Mamedov M.K., Dadasheva A.E. To the 50th anniversary of Lassa hemorrhagic fever / Lassa fever: success in investigation and control for half century. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):40-45. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10008

Received: 09.01.2019. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

Дадашева А.Э.

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
Республиканской противочумной станции Министерства
здравоохранения Азербайджанской Республики
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>
E-mail: aibeniz@inbox.ru

Corresponding author:

Dadasheva A.E.

PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the
Republic Anti-plague Station of the Ministry of Health of the
Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>
E-mail: aibeniz@inbox.ru

Вирусная геморрагическая лихорадка Ласа представляет собой одно из наиболее опасных инфекционных заболеваний, характеризующихся существованием природного очага в Африке и способностью передаваться человеку не только от животных, но и от других людей. Весной текущего года исполняется 50 лет со времени первого медицинского описания этого заболевания, что и побудило нас вспомнить важнейшие события, связанные с изучением этой болезни.

Начиная с середины 50-х гг XX века в странах Западной Африки все чаще стали регистрироваться эпизодические случаи лихорадочного заболевания, часто сопровождавшегося геморрагическими симптомами и имевшего значительное сходство с рядом известных к тому моменту вирусных геморрагических лихорадок. Однако, в большинстве случаев эти заболевания рассматривали как случаи атипически протекавшей желтой лихорадки. Самостоятельность этого заболевания, как и его контагиозность, была признана лишь в 1969 г.

История началась с того, что весной 1969 г сходная с упомянутым выше заболеванием лихорадка обнаружилась у медсестры Лоры Уайн из госпиталя американской христианской миссии, открытом в г. Джос в Нигерии. Оказалось, что заражение произошло при уходе за пациенткой из небольшого города Ласса (штат Борно), расположенного в северо-западной части Нигерии. Болезнь протекала тяжело и медсестра умерла, успев заразить еще двух сотрудников госпиталя.

Серьезное внимание на ситуацию обратил врач госпиталя г. Джос Джон Фрейм (J.Frame). Предположив, что медики встретились с ранее неизвестным заболеванием, Фрейм организовал транспортировку заболевших в США (одна из заболевших выжила) и доставку крови этих больных в Йельский университет, на базе которого функционировал Научный центр по изучению арбовирусных инфекций. В образцах крови, присланных Фреймом, были выявлены антитела к ранее неизвестному инфекционному агенту, предположительно вирусной природы.

Заметим, что доктор Фрейм считается первооткрывателем данного заболевания, названного им "лихорадкой Ласса" (ЛЛ) - публикация Фрейма и его коллег о ЛЛ, как о новой вирусной болезни, вышла в Американском журнале тропической медицины и гигиены летом 1970 г. [1]. В дальнейшем Д.Фрейм (1917-2008) вернулся в США и был профессором тропической медицины в Колумбийском университете.

Тем временем, уже летом 1969 г началась работа по идентификации возбудителя ЛЛ. Эта работа проводилась в Йельском университете

(США) в лаборатории, руководимой широко известным в мире вирусологом профессором Йорди Казальсом (J.Casals i Ariet).

Последний был известен как крупный специалист в области изучения арбовирусных инфекций.

Заметим, что это именно с его участием в 60-х г была разработана первая серологическая классификация этих вирусов и предложено их разделение на группы А и В. Более того, Казальс внес заметный вклад в изучение целого ряда арбовирусов и в разработку таксономии и современной номенклатуры арбовирусов.

Гипотеза о вирусной этиологии болезни подтвердилась. Вскоре, Казальс и известный специалист по культивируемым *in vitro* клеточным системам Сонья Бакли (S.M.Buckley) не только идентифицировали новый РНК-содержащий вирус, но и сумели воспроизвести его репродукцию в культуре клеток Vero и охарактеризовать его основные свойства. Статья с описанием этого вируса - вируса ЛЛ (ВЛЛ) появилась в 1970 г в том же американском журнале, что и статья Фрейма [2, 3].

Нельзя не отметить, что в процессе этого исследования произошло лабораторное заражение двух сотрудников, одним из которых оказался Й.Казальс, который к этому моменту не был молодым человеком. Одного из заболевших спасти не удалось, а Казальса удалось вырвать из лап смерти лишь благодаря тому, что для его лечения были использованы инъекции альфа-интерферона и введение сыворотки крови той заразившейся в Африке медсестры, которая выжила и находилась в США. После выздоровления Казальс продолжил свою исследовательскую работу и, в том числе, по изучению ВЛЛ.

Выяснение деталей строения вириона и изучение свойств ВЛЛ показало, что частицы ВЛЛ имеют диаметр от 70 до 150 нм и сферическую конфигурацию. Они покрыты липопротеиновой оболочкой, на которой расположены небольшие "шипики". Вирус оказался патогенным для некоторых видов обезьян, белых мышей и морских свинок.

По ряду морфологических свойств и иных характеристик ВЛЛ оказался близким к нескольким уже известным вирусам и, в первую очередь, к вирусу лимфоцитарного хориоменингита, в 1934 г впервые выделенного в США К.Аромстронгом и Р.Лилли у больного энцефалитом Сент-Луис, а в 1935 г Т.Риверсом и Т.Скоттом у больного асептическим менингитом. ВЛЛ оказался близок и к вирусам - возбудителям южно-американских вирусных геморрагических лихорадок (ГЛ): "аргентинской" ГЛ (АГЛ) и "боливийской" ГЛ (БГЛ).



**Йорди Казальс / Jordi Casals i Ariet
(1911-2005)**



**Сонья Бакли / Sonja M. Buckley
(1918-2005)**

АГЛ впервые была описана еще в 1943 г в северо-западной части провинции Буэнос-Айрес, а в 1955 г была описана вспышка этого заболевания. Возбудителем АГЛ оказался вирус, выделенный у больного в 1958 г А.Пароди (A.S.Parodi) и его коллегами в г.Хунин (провинции Буэнос-Айрес) и названный вирусом Хунин (Junin). Заметим, что в 1963 г на Тринидаде у летучих мышей У.Даунс (W.Downs) выделил вирус, названный Такарибе и имеющий определенное сходство с вирусом Хунин и, соответственно, с ВЛЛ.

Другим вирусом, близким к ВЛЛ, был признан возбудитель ГЛ, впервые выявленной в Боливии в 1959 г и названной БГЛ. Им оказался вирус, выделенный в 1963 г у больных в северо-восточной части Боливии в поселке вблизи г.Сан-Хоакин (у реки Мачупо).

Названный вирусом Мачупо агент был открыт известным американским вирусологом Карлом М.Джонсоном (K.M.Johnson), который позднее открыл вирус Эбола в Африке и хантаан вирус в Корее.

Сходство ВЛЛ с вирусами Хунин и Мачупо привело к тому, что среди ГЛ стали выделять лихорадки "Нового света", к которым отнесли АГЛ и БГЛ (а позднее и венесуэльскую и бразильскую ГЛ) и лихорадки "Старого света", к числу которых отнесли ЛЛ, лихорадки Марбурга, Эбола и ГЛ с почечным синдромом [4].

Заметим, что определенное сходство свойств с

ВЛЛ было отмечено и у нескольких других вирусов, описанных до 1970 г, но не патогенных для человека. Таким образом, к моменту описания ВЛЛ был известен ряд вирусов, имевших с ним более или менее выраженное сходство.

Интересно, что именно в этот момент шла разработка международной классификации вирусов, первое издание которой было опубликовано лишь в 1971 г [5]. Группа исследователей, решавшая вопрос о классификации ВЛЛ, руководимая У.Роу (W.Rowe) в 1970 г пришла к выводу о том, что наиболее характерным общим свойством всех этих вирусов является включение в состав вирионов имеющих клеточное происхождение рибосом, которые на ультрамикротографиях выглядят как своеобразные песчинки. Поэтому ученые согласились с работавшим в составе этой группы Казальсом, предложившим временно объединить все эти вирусы в один род и назвать их "аренавирусами" (от греч. arenous - песчаный). Этот род был выделен уже в первом издании В силу этого, уже в первом издании Международной классификации вирусов ВЛЛ и другие сходные с ним вирусы, оказались в составе одного рода - Arenavirus [6]. Название прижилось и легло в основу названия выделенного в последующих изданиях классификации семейства вирусов - Arenaviridae. И хотя в нем пока выделен лишь один род, в его состав сегодня включены более 20 вирусов, из которых несколько считаются потенциально патогенными для человека.

Кратко характеризуя успехи, достигнутые в области изучения эпидемиологии ЛЛ, отметим, что уже к началу 70-х гг XX в был установлен зоонозный и природно-очаговый характер этого заболевания и идентифицирован основной природный носитель возбудителя - им оказались экологически полусинантропные многососковые крысы (*Mastomys natalensis*), хотя ВЛЛ был выделен и у некоторых других грызунов.

У этих грызунов ВЛЛ вызывает хроническую бессимптомную инфекцию и передается внутриутробно потомству. У значительной части популяции грызунов (до 80%) выявляются антитела к ВЛЛ. Инфицированные крысы выделяют вирус в окружающую среду с мочой, фекалиями и слюной. При этом насекомые в распространении вируса и его сохранении существенной роли не играют.

В силу последнего, в одной из самых первых классификаций ГЛ (М.П.Чумаков, 1977) отмечалось, что ЛЛ не относится к числу известных ГЛ, передаваемых насекомыми: комарами (как желтая лихорадка, лихорадка Денге и др.) или клещами (как Крымская ГЛ, Омская и др.). ЛЛ, как и лихорадки Марбурга и Эбола, была отнесена к числу зоонозных инфекций, передаваемых при контакте с животными.

От грызунов, играющих роль первичного источника инфекции, вирус может передаваться посредством 3 механизмов: респираторного (воздушно-пылевым путем), фекально-орального (алиментарным и водным путями) и контактного (прямой контакт с кровью животных). Выделенный ВЛЛ в окружающей среде устойчив и долго сохраняет инфекционность после высыхания содержащих его биоматериалов.

Заражение человека может происходить через продукты и воду, загрязненные фекалиями или мочой крыс, а также вдыхании пыли, содержащей высохшие частицы экскрементов животных и при соприкосновении с их кровью (мясо крыс употребляют в пищу и его обработка может послужить фактором передачи вируса). Максимальные показатели заболеваемости отмечаются в сухое время года, в период подготовки земли к вспашке, когда крысы устремляются к домам людей. Тем не менее, считается, что при ЛЛ сезонность выражена слабо и заболеваемость на протяжении года меняется незначительно.

Заболевший ЛЛ человек также может стать источником инфекции поскольку ВЛЛ может находиться в организме (и выделяться из него) на протяжении нескольких недель. Заражение людей от человека может происходить воздушно-капельным

и контактным путями, при соприкосновении с кровью, другими физиологическими жидкостями и с фекалиями больного.

Факторами передачи инфекции могут стать кровь и выделения больного, попавшие на имеющую микротравмы кожу и, даже медицинские инструменты, контаминированные этими объектами. Описаны случаи заражения медицинского персонала через контаминированные вирусом медицинские инструменты при выполнении операций и вскрытии трупов. Известны случаи и внутрилабораторного заражения людей. Поэтому заболевшие незамедлительно помещаются в специальные изоляторы, а уход за ними и лечение проводятся в специальной одежде.

Следует иметь ввиду, что респираторная передача ВЛЛ от человека человеку может приводить к появлению вторичных (семейных и нозокомиальных) вспышек заболевания, сопровождающихся высокой летальностью.

Первоначально считалось, что эндемичность ЛЛ ограничивается лишь Нигерией, Либерией и Сьерра-Леоне. Однако опасность эпидемического распространения инфекции побудила ВОЗ организовать несколько международных эпидемиологических экспедиций, в течение ряда лет, направленных в регионы для оценки границ природного очага инфекции. В составе одной из таких экспедиций в свое время работал и один из авторов этих строк. В итоге, деятельность этих экспедиций показала, что природный очаг ЛЛ захватывает территорию большинства стран Зарядной Африки и, в том числе, Мозамбика, Сенегала, Мали и др. Небольшой географически изолированный природный очаг ЛЛ выявлен и в Центральной Африке.

Международные организации, ведущие мониторинг заболеваемости ЛЛ в эндемичных регионах приводят данные о том, что в таких регионах Африки ежегодно заболевает от 300 до 500 тыс человек, из которых около 5 тыс умирает.

За минувшие 50 лет отмечено несколько десятков случаев вывоза инфекции за пределы природного очага и, в том числе, а США и страны Западной Европы. Известны случаи завоза ЛЛ в неэндемичные страны и возникновения там очага заболевания при контактной передаче возбудителя.

Восприимчивость людей к ЛЛ высокая независимо от возраста и пола. Естественно приобретенный (постинфекционный) иммунитет напряженный и длительный, а повторные случаи заболевания ЛЛ пока не описаны.

При этом обстоятельные проспективные эпидемиологические наблюдения показали, что почти у 80% инфицированных местных жителей зараже-

ние приводит к развитию бессимптомной инфекции - соответственно, в эндемичных районах у 10-15% населения выявляются антитела к ВЛЛ. В то же время, у остальных 20% инфицированных лиц развивается клинически манифестная ЛЛ, характеризующаяся тяжелым течением и достаточно высокой летальностью.

К настоящему моменту детально исследован и патогенез заболевания. В его основе лежит политропность ВЛЛ к различным системам органов человека и его способностью вызывать некротические изменения в печени, миокарде, почках, эндотелии мелких сосудов. Это и предопределяет клиническое "лицо" и течение болезни, в целом.

В тяжелых случаях отмечается повреждение эндотелиоцитов в сочетании с нарушением функций тромбоцитов, что приводит к повышенной "ломкости" и проницаемости стенок сосудов. Возникают глубокие расстройства гемостаза с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и "коагулопатии потребления" (тромбогеморрагический синдром).

По истечении инкубационного периода, который длится от 1 до 3 нед, у инфицированных лиц начинаются продромальный период, который достаточно быстро переходит в период разгара. У абсолютного большинства больных, помимо лихорадки и шейного лимфаденита, отмечается типичная триада симптомов: фарингит, протеинурия и загридинная боль. Нарастает выраженность интоксикации и главное геморрагического синдрома - появляются петехии и признаки внутренних кровотечений и поражения внутренних органов.

У многих отмечаются симптомы поражения ЦНС. Часто развивается сильная диарея, которая влечет опасное для жизни обезвоживание организма. Но чаще всего больные погибают от инфекционно-токсического шока и почечной недостаточности. Смерть наступает на 7-15 сутки. Наиболее тяжело болезнь протекает у беременных. Летальность колеблется от 20% до 30%, но при тяжелых

формах может превышать 50%. У выживших пациентов в течение нескольких недель сохраняется общая слабость, а у части из них появляется глухота.

За минувшие десятилетия разработаны и испытаны надежные серологические и молекулярно-генетические методы диагностики не только ЛЛ, но и латентной инфекции, вызванной ВЛЛ.

В то же время, эффективные средства для лечения ЛЛ все еще не найдены. Еще в 80-е гг XX были опубликованы данные о том, что для лечения ЛЛ может использоваться парентеральное введение рибавирина. Однако, оказалось, что его эффект реально проявляется лишь при его введении в первые 5-6 дней болезни. Поэтому современные рекомендации ограничиваются мерами по борьбе с симптомами заболевания, интоксикацией и обезвоживанием.

Нет и сегодня вакцины, которая бы защищала от ЛЛ. Изложенное выше не оставляет сомнений в том, что за минувшие полвека в изучении ЛЛ достигнуты немалые успехи. Тем не менее, как известно, несмотря на усилия национальных и ряда международных организаций по борьбе с инфекцией в ее природном очаге, уровень заболеваемости ЛЛ в эндемических регионах Африки все еще остается высоким, что сопряжено с вполне реальной опасностью выхода инфекции далеко за пределы природного очага. Именно поэтому в 2016 г ВОЗ включила ЛЛ в список приоритетных инфекций с высоким эпидемическим потенциалом, требующих дополнительных исследований.

Год назад, в марте 2018 г созданная Коалиция инноваций в области эпидемической готовности (Coalition for epidemic preparedness innovations) выделила первый грант на разработку вакцины против ЛЛ, который получила австрийская биотехнологическая компания Themis Bioscience. Остается надеяться, что вакцина против ЛЛ будет получена и действенный контроль над этой инфекцией наконец станет реальным.

Литература / References

1. Frame J., Baldwin J., Gocke D., Troup J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. Clinical description and pathological findings. *Amer J Trop Med Hyg.* 1970 Jul;19(4):670-6. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1970.19.670>
2. Buckley S., Casals J. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. Isolation and characterization of virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1970 Jul;19(4):680-91. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1970.19.680>
3. Speir R., Wood O., Liebhaver H., Buckley S. Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. Electron microscopy of Vero cell cultures infected with Lassa virus. *Am J Trop Med Hyg.* 1970 Jul;19(4):692-4. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1970.19.692>
4. Чумаков М.П. Вирусные геморрагические лихорадки. Научный обзор. М.: ВНИИМИ. 1979;190 p.
Chumakov M.P. [Virusnye gemorragicheskie likhoradki]. Scientific review. M.: VNIIMI. 1979;190 p. (In Russian)

5. Мамедов М.К. Классификация вирусов - эволюция подходов за первые 50 лет. Биомедицина (Баку). 2008;4:38-46. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2008.pdf
Mamedov M.K. Classification of viruses - evolution of approaches for the first 50 years. Biomedicine (Baku). 2008;4:38-46. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2008.pdf (In Russian)
6. Rowe, W. P., Murphy, F. A., Bergold, G. H., Casals, J., Hotchin, J., Johnson, K. M., Lehmann-Grube, F., Mims, C. A., Traub, E., and Webb, P. A. (1970) Arenoviruses: Proposed name for a newly defined virus group. J. Virol. 5:651-652. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC376052/>

Информация о соавторах:

Мамедов М.К.

Профессор, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Information about co-authors:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10009

О вкладе азербайджанских ученых в изучение системного действия злокачественных опухолей

М.К.Мамедов¹, С.М.Рубинчик²

¹Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

²Госпиталь Святого Фомы, г.Лондон, Великобритания

Резюме: Обзор посвящен Сабиру Таги-заде и Рене Оруджли - азербайджанским ученым, которые много лет работали в области экспериментальной онкологии и биохимии и открыли один из главных механизмов реализации системного действия злокачественной опухоли на организм.

Ключевые слова: азербайджанские ученые, системное действие злокачественных опухолей

Для цитирования: Мамедов М.К., Рубинчик С.М. О вкладе азербайджанских ученых в изучение системного действия злокачественных опухолей. Биомедицина (Баку). 2019;17(1):46-50. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10009

Поступила в редакцию: 13.01.2019. Принята в печать: 14.02.2019.

About contribution of azerbaijani scientists in investigation of malignant tumors' system action

M.K.Mamedov¹, S.M.Rubinchik²

¹National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

²St. Thomas Hospital, London, United Kingdom

Abstract: The essay is dedicated to Sabir Tagi-zadeh and Rena Orujly - azerbaijani scientists who many years worked in field of experimental oncology and biochemistry and discovered one of principal mechanisms with realized systemic action of malignant tumor to organism.

Key words: azerbaijani scientists, system action of malignant tumors

For citation: Mamedov M.K., Rubinchik S.M. About contribution of azerbaijani scientists in investigation of malignant tumors' system action. Biomedicine (Baku). 2019;17(1):46-50. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10009

Received: 13.01.2019. Accepted: 14.02.2019.

Для корреспонденции:

Мамедов М.К.

Профессор, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Одной из важнейших теоретических основ клинической онкологии является концепция об особых, формально "квазиконкурентных", взаимоотношениях организма и возникшей и растущей в нем злокачественной опухоли (ЗО), поскольку именно на этой концепции построена современная докторина основ патогенеза и патогенетически обоснованного лечения онкологических заболеваний [1].

На заре развития онкологии и даже после исследований О. Варбурга характерную для большинства онкологических заболеваний "раковую кахексию" и "паранеопластические синдромы" пытались объяснить лишь "субстратным обкрадыванием" организма или/и продукцией клетками ЗО неких гипотетических "онко-токсинов" [2, 3]. Однако уже к началу второй половины XX в стали высказываться более конкретные, хотя и менее убедительные теории.

Основу одной из таких теорий составило представление, о так называемом, "системном" действии ЗО на организм онкологического больного (ОБ), в основе которого лежит прогрессирующее дезинтегрирующее влияние жизнедеятельности ЗО на метаболизм у ОБ.

Эта, ныне признанная теория была развита в трудах нескольких ученых в числе которых были и наши соотечественники.

В связи с тем, что 19 февраля 2019 г исполнилось 90 лет со дня рождения одного из них - замечательного азербайджанского ученого-биохимика профессора Сабира Баба оглы Таги-заде, мы попытались вспомнить о вкладе наших ученых в исследование данной научной проблемы.

Окончив в 1954 г лечебный факультет Азербайджанского медицинского института, он проработал хирургом в г. Ахсу, в 1958 г поступил в очную аспирантуру в НИИ рентгенологии и радиологии (НИИ РИР) в г. Баку.

Работая в качестве аспиранта в клиничко-биохимической лаборатории НИИ РИР, он установил, что в организме онкологических больных (ОБ) регулярно отмечался дефицит витамина С, выраженность которого зависела не только от локализации и степени распространенности ЗО, но и характера проводимого лечения. Более того, он сумел обосновать рекомендации по дозовой коррекции дефицита витамина С у ОБ. Эти результаты были отражены в кандидатской диссертации ученого, защищенной им в 1962 г [4].

Впоследствии эти данные получили подтверждение в исследованиях других ученых. После защиты он становится сотрудником клиничко-биохимической лаборатории НИИ РИР, а с 1963 г до

конца жизни возглавляет эту лабораторию.

Именно в этой лаборатории он начал и почти 10 лет систематически изучал особенности углеводного обмена у ОБ. Проведя многочисленные клиничко-лабораторные наблюдения и обстоятельные экспериментальные исследования на сотнях лабораторных животных, он установил ряд интересных закономерностей.

В частности, он продемонстрировал, что одним из важнейших иницилирующих моментов прогрессирующего расстройства углеводного обмена является наличие в организме с растущей ЗО постоянной субкомпенсированной гипогликемии, обусловленной способностью растущей ЗО быстро утилизировать значительные количества глюкозы. Иначе говоря, он установил, что именно гипогликемия, сопровождающая рост ЗО, выступает в роли одного из триггеров, запускающих механизмы нарастающего нарушения углеводного обмена и, в итоге, такого извращения процессов энергообеспечения в организме ведет к "раковой" кахексии. Эти данные он обобщил в докторской диссертации, защищенной им в 1971 г [5]. Эта работа стала одной из основ концепции о системном действии опухолей на организм.

Надо особо отметить, что за эти исследования С.Б. Таги-заде получили высокую оценку международного научного сообщества. В середине 80-х гг XX в руководитель лаборатории биохимии Все-



С.Б. Таги-заде
(1929-1997)

союзного онкологического научного центра в г.Москве член-корреспондент АМН СССР профессор В.С.Шапот, признанно считавшийся одним из основоположников учения о "системном действии" опухоли, вполне определенно отметил, что научные работы С.Б.Таги-заде в этой области носили пионерский характер и вывели их автора в ряд ведущих в мире ученых, исследовавших данную проблему [6].

Более того, в беседе с одним из авторов этого очерка он с определенностью высказался о том, что данные С.Б.Таги-заде о механизмах гликогенолиза при росте ЗО в организме носят характер фундаментального открытия. Поэтому сегодня мы можем с гордостью говорить о том, что С.Б.Таги-заде внес заметный вклад в изучение патогенеза онкологических заболеваний и, в частности, в раскрытие одного из биохимических механизмов реализации системного действия ЗО на организм [7].

Однако, к сожалению многолетние дискуссии и переписка по этому вопросу, которую С.Б.Таги-заде вел с Госкомитетом по делам изобретений и открытий СССР продолжилась вплоть до распада Советского Союза и вопрос об официальной регистрации этого открытия в итоге так и не нашел справедливого положительного решения.

Неудивительно, что продемонстрировав значение первичных отклонений в катаболизме углеводов у онкологических больных и тесно сопряженных с ним цепных реакций, приводящих к нарастающему нарушению сопряженных с ними метаболических процессов, ученый сосредоточил внимание на других звеньях метаболизма, затрагиваемых ЗО, растущей в организме. В частности, в конце 80-х гг XX в в руководимой им лаборатории началось систематическое изучение у ОБ особенностей изменений обмена липидов.

Сложилось так, что в этих исследованиях участие приняла Рена Наджаф кызы Оруджли (1946-2003) [8]. Ученица известного патофизиолога онколога-теоретика профессора С.А.Гулиевой, сама ставшая доктором медицинских наук и удостоенная звания профессора Международной экоэнергетической академии.

Окончив в 1969 г лечебный факультет Азербайджанского медицинского института им. Н.Нариманова и проработав врачом поликлиники в г.Баку, с 1971 г по 1981 г она была ассистентом кафедры общей клинической патологии Азербайджанского института усовершенствования врачей им.А.Алиева. За это время она подготовила и в 1980 г в г.Москве защитила кандидатскую диссертацию на тему "Активность некоторых ферментов гликолиза и переаминирования в органах, трансплантированных опухолях и метастатических уз-



Р.Н.Оруджли
(1946-2003)

лах животных в динамике злокачественного роста". Результаты этой работы раскрыли особенности метаболизма присущие различным видам ЗО и, вместе с тем, выявили черты, характерные для каждой из них.

В 1981 г она была избрана младшим, а в 1983 г - старшим научным сотрудником клинко-биохимической лаборатории НИИ РИР (с 1995 г - Национального центра онкологии).

Включившись в проводимые здесь исследования, она за несколько лет провела значительный по объему и важный по значимости цикл изысканий, результаты которого позволили углубить и расширить существовавшие представления об особенностях изменений метаболизма жиров, описываемый концепцией о системном действии опухоли на организм. И хотя нарушение катаболизма жиров под действием ЗО носит вторичный характер, он сопровождается дальнейшим усугублением энергетических нарушений, связанных с активацией глюконеогенеза и пероксидации жиров и др. Понимание химизма этих процессов позволяло находить и обосновывать патогенетические подходы к коррекции нарушений как обмена липидов, так и метаболизма, в целом.

Таким образом, ею были получены новые данные о функционировании метаболических путей синтеза и мобилизации липидов в организме при росте ЗО. Эти данные легли в основу ее докторской диссертации, защищенной ею в 1999 г в НЦО в г.Баку [9].

Результаты ее исследований показали пути нарушений метаболизма липидов при развитии опухоли в организме и дали возможность обосновать необходимость коррекции глюкозой сдвигов в показателях липидного обмена. На клиническом материале было установлено, что коррекция липидного обмена при злокачественных опухолях возможна коррекция не только "глюкозной", но и "липидной" системы энергообеспечения, которая может способствовать нормализации, наряду с другими показателями также содержания фосфолипидов, триглицеридов и суммы жирных кислот.

Возглавив клиничко-биохимическую лабораторию после смерти С.Б.Таги-заде, она сумела сохранить сложившиеся в ней традиции и продолжить и расширить научные исследования в направлениях, намеченных С.Б.Таги-заде, которого она считала своим учителем.

И надо сказать, что во многом ее усилия увенчались успехом. Р.Н.Оруджли была превосходным специалистом, влюбленным в свою работу и автором более сотни опубликованных работ. Много сил она отдавала работавшим с ней молодым исследователям, среди которых посчастливилось быть и одному из авторов этих строк [10].

И хотя ученых, памяти которых посвящен этот очерк, давно нет среди нас, значение их вклада в

развитие фундамента современной теоретической и клинической онкологии сохраняется и сегодня [8]. Это обусловлено тем, что без объективных сведений о механизмах реализации системного действия ЗО на организм было бы невозможно сформировать и развивать современное представление об особенностях биохимии опухолевого роста и характерных сдвигах метаболического гомеостаза в организме ОБ и, соответственно, о метаболической основе патогенеза онкологических заболеваний [1, 6].

Более того, полученная ими информация послужила основой, на которой позднее были разработаны научные рекомендации по рациональной корригирующей терапии онкологических больных и использованию методов парентерального питания этих пациентов.

Нас, знавших С.Б.Таги-заде и Р.Н.Оруджли лично и работавших с ними в одном коллективе, остается все меньше. Между тем, завеса времени может навсегда закрыть то, что остается важным для последующих поколений ученых. Поэтому мы убеждены в том, что молодые специалисты, работающие в области онкологии и биохимии, должны знать о своих соотечественниках и гордиться заметным вкладом этих ученых в развитие науки.

Литература

1. Мамедов М.К. Системное действие злокачественной опухоли на организм как основа патогенеза онкологических заболеваний. Биомедицина (Баку). 2007;1:3-10.
2. Злокачественные опухоли. Под ред. Н.Н.Петрова.Л.: Медгиз. 1947;109-112.
3. Deighton K. Cancer - a systemic disease with local manifestation. Medical hypotheses. 1975;1:37-41. doi.org/10.1016/S0306-9877(75)80013-2
4. Таги-заде С.Б. Обмен витамина С при злокачественных новообразованиях. Дисс. канд. мед. наук. Баку. 1962.
5. Таги-заде С.Б. Взаимосвязи углеводного обмена опухоли и организма. Экспериментально-клиническое исследование. Дисс...доктора мед. наук. Баку. 1971.
6. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина. 1975;304 р.
7. Бекирзаде Г.М. О научном наследии профессора С.Б.Таги-заде. Азерб. Ж. онкологии. 1997;1:87-88. Режим доступа: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/Jurnal-1997-1-2.pdf
8. Бахшалиева Н.А. Вклад азербайджанских ученых в развитие онкологии. Дисс....канд. биол. наук. Баку. 2004;179 р.
9. Оруджли Р.Н. Липидный обмен при злокачественном росте опухоли и возможный механизм его нарушения. Дисс...доктора мед. наук. Баку. 1998.
10. Памяти Р.Н.Оруджли. Азерб. Ж. онкологии. 2003;1:98.

References

1. Mamedov M.K. Systemic action of the malignant tumor to host organism as a basis of the natural history of oncologic diseases. Biomedicine (Baku). 2007;1:3-10. (In Russian).
2. Malignant tumors. [Zlokachestvennye opukholi]. Eds. Petrov N.N. L.: Medgiz. 1947;109-112. (In Russian).
3. Deighton K. Cancer - a systemic disease with local manifestation. Medical hypotheses. 1975;1:37-41. doi.org/10.1016/S0306-9877(75)80013-2

4. Tagi-zade S.B. [Obmen vitamina C pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh]. Diss... Cand. Med. Sciences. Baku. 1962. (In Russian).
5. Tagi-zade S.B. [Vzaimosvyazi uglevodnogo obmena opukholy i organizma. Eksperimentalno-klinicheskoe issledovanie]. Diss...Doct. Med. Sciences. Baku. 1971. (In Russian)
6. Shapot V.S. [Biokhimicheskie aspekty opukholevogo rosta]. M.: Meditsina. 1975;304 p. (In Russian).
7. Bekirzade G.M. [O nauchnom nasledii professora S.B.Tagi-zade]. Azerb J Oncology. 1997;1:87-88. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/Jurnal-1997-1-2.pdf (In Russian).
8. Bakhshaliyeva N.A. [Vklad azerbaidzhanskikh uchenykh v razvitie onkologii]. Diss... Cand. Biol. Sciences. Baku. 2004;179 p. (In Russian).
9. Orujli R.N. [Lipidnyi obmen pri zlokachestvennom roste opukholy i vozmozhnyi mekhanizm ego narusheniya]. Diss...Doct. Med. Sciences. Baku. 1998. (In Russian).
10. For memory of Orujli R.N. Azerb J Oncology. 2003;1:98. (In Russian).

Информация о соавторах:**Рубинчик С.М.**

Доктор философии, вирусолог, лаборатория Виопас,
Госпиталь Святого Фомы, г.Лондон, Великобритания
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-4828>
E-mail: sona_rubinchik@yahoo.co.uk

Information about co-authors:**Rubinchik S.M.**

PhD, virologist, Viapath Laboratory, St. Thomas Hospital,
London, United Kingdom
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-4828>
E-mail: sona_rubinchik@yahoo.co.uk

ХРОНИКА

К 100-ЛЕТИЮ ПРОФЕССОРА М.А.СЕЛИМОВА

В декабре прошлого года исполнилось 100 лет со дня рождения крупного советского крымско-татарского ученого-вирусолога, доктора медицинских наук, профессора Мидата Абдурахмановича Селимова (1918-2001), одного из наиболее известных и признанных международным научным сообществом российских специалистов в области борьбы с бешенством.

М.А.Селимов родился в Крыму, в селе Джермай Ленинского района. Окончив школу в г.Феодосии, он поступил в Крымский мединститут - закончив его в 1940 г, он был направлен на работу в Нижегородскую районную больницу, а в дальнейшем, обзаведясь семьей, жил и работал в Москве. Во время войны служил врачом на Дальнем Востоке - командовал медсанбатом; став майором медицинской службы, он несколько лет возглавлял военный госпиталь.

В феврале 1948 г демобилизовался и, вернувшись в Москву, попытался поступить в аспирантуру в НИИ вирусологии им.Д.Ивановского АМН СССР. Однако, даже успешно сдав экзамены, он не был зачислен в институт из-за принадлежности к депортированному из Крыма в 1944 г народу крымских татар. Лишь благодаря помощи одного из однополчан, работавшего в аппарате НКВД, и вмешательству заместителя министра здравоохранения М.Д.Ковригиной, М.А.Селимова в аспирантуру в конце концов все же приняли.

Став аспирантом, он под руководством лауреата Сталинской премии профессора А.К.Шубладзе исследовал вирус паротита. Эту работу он завершил уже работая в НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова - здесь, с 1951 г до 1961 г он прошел путь от младшего научного сотрудника до заведующего лабораторией. В 1953 г он защитил кандидатскую диссертацию "Эпидемический паротит" и в 1955 г издал книгу с таким же названием.

Вскоре он занялся проблемой создания антирабического гаммаглобулина и в итоге сумел создать очень хороший препарат, который в дальнейшем позволил спасти десятки тысяч жизней. В стенах НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова М.А.Селимов сформировался как известный ученый, глубоко и широко знающий проблему бешенства - с 1958 г (и до 1995) М.А.Селимов был экспертом ВОЗ по бешенству.

В 1961 г по приглашению академика АМН СССР М.П.Чумакова Селимов и вся его лаборатория была переведена в НИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР. Здесь им были проведены исследования по бешенству, принесшие ему мировую славу и известность. Уже в 1963 г он защитил докторскую диссертацию, а в 1967 г ему было присвоено ученое звание профессора вирусологии.

Ученый опубликовал более 400 научных работ, и в том числе 8 монографий, из которых "Бешенство" и "Пути ликвидации гидрофобии" были переведены не только на английский, но и ряд других языков. Под его руководством были защищены 4 докторские и 24 кандидатские диссертации.

При непосредственном участии М.А.Селимова была создана и успешно функционировала многие годы первая в мире антирабическая лаборатория. В ее стенах были изготовлены антирабические вакцины,



которые продолжают быть востребованными до сих пор, соответствуя по своим качествам мировым стандартам. Разработанная здесь вакцина безопасна, обладает высокой иммуногенностью и удобна в применении, поскольку позволяет значительно сократить число инъекций. В настоящее время она применяется для превентивного лечения бешенства и его экстренной профилактики.

Автору этих строк посчастливилось несколько лет работать с М.А.Селимовым в одном институте. Более того, в конце 1982 г Селимов был председателем Ученого совета во время апробации нашей кандидатской диссертации и запомнился как очень мягкий человек, но принципиальный и справедливый исследователь. Сегодня с большой теплотой вспоминаю не только добрые советы этого мудрого человека, но и нашу, однажды имевшую место очень короткую, но незабываемую, беседу с ним, которая велась на тюркском языке.

М.А.Селимов бесменно руководил лабораторией более 35 лет, а став ее консультантом в 1998 г, несмотря на возраст, до последних дней жизни активно участвовал в ее работе. Неудивительно, что даже сегодня, его коллеги и ученики, став известными учеными, бережно хранят память о своем учителе. Среди них и дочери ученого, которые став врачами, пошли по стопам отца и продолжают изучение инфекционной патологии. Память о М.А.Селимове, как об ученом и враче, равно как и гордость за славного представителя своего народа, сохраняются и многими его образованными соотечественниками.

Главный редактор, профессор М.К.Мамедов