

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
(индекс Хирша - 3).

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 РААС
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)
Лобзин Ю. В. (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Малинникова Е. Ю. (Москва, Российская Федерация)
Михайлов М. И. (Москва, Российская Федерация)
Мусабаев Э. И. (Ташкент, Узбекистан)
Нордер Х. (Гётеборг, Швеция)
Рагимов А. А. (Москва, Российская Федерация)
Рубинчик С. М. (Лондон, Великобритания)
Садыхова Ф. Э. (Баку, Азербайджан)
Семененко Т. А. (Москва, Российская Федерация)
Тулегенова 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 the online library:
www.cyberleninka.ru
(h-index - 3).

Since 2004, the journal has
been included in the list of
editions recommended by the
Supreme Attestation
Commission under the
President of the Republic of
Azerbaijan for publishing the
main scientific results of
dissertations.

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)
Yuri V. Lobzin (Saint Petersburg, Russian Federation)
Elena Y. Malinnikova (Moscow, Russian Federation)
Mikhail M. Mikhailov (Moscow, Russian Federation)
Erkin I. Musabayev (Tashkent, Uzbekistan)
Helene Norder (Gothenburg, Sweden)
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.19•N°2•2021

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

- Дадашева А.Э., Мамедов М.К.*
Урсодезоксихолевая кислота: клиническая
востребованность, предопределенная
фармакологическими свойствами.....4

Оригинальные статьи

- Гасимова К.Ф., Маммадов А.М., Керимова И.А.,
Шахвердиева И.Дж.*
Оценка функционального состояния
гепатобиллярной системы и иммунного
статуса при эхинококкозе.....11

- Мамедли Г.Х., Бабаева Г.И., Азизова М.Э.,
Сираджлы У.М., Гаджизаде Г.Г.*
Гомология антигенов HLA II класса, как
причина ранних репродуктивных
потерь.....18

История биомедицины

- Кадырова А.А., Мамедов М.К.*
К 100-летию применения противотуберкулезной
вакцины БЦЖ: Живая вакцина, как важнейшее
средство борьбы с туберкулезом.....24

- Михайлов М.И., Мамедов М.К.*
К 40-летию разработки в СССР первых тест-систем
для лабораторной диагностики вирусного гепатита А:
Об успехах в разработке методов лабораторной
диагностики вирусного гепатита А в бывшем
Советском Союзе.....29

CONTENTS

Reviews and problematic articles

- Dadasheva A.E., Mamedov M.K.*
Ursodeoxycholic acid: clinical claiming
predetermined with pharmacological
features.....4

Original articles

- Gasimova K.F., Mammadov A.M., Kerimova I.A.,
Shahverdiyeva I.J.*
Assessment of functional status of hepatobiliary
system and immune status in liver
echinococcosis.....11

- Mamedli G.Kh., Babaeva G. I., Azizova M.E.,
Sirajly U.M., Gajizade G.G.*
Homology of HLA CLASS II antigens as a cause
of early reproductive losses.....18

History of biomedicine

- Kadiyova A.A., Mamedov M.K.*
To the 100th anniversary of anti-tuberculoses
BCG vaccine: Live vaccine, as a most important
mean for struggle with tuberculosis.....24

- Mikhailov M.I., Mamedov M.K.*
On the 40th anniversary of the development in the
USSR of the first test systems for laboratory diagnostics
of viral hepatitis A: Concerning successes in elaboration
methods of viral hepatitis A laboratory diagnostics
in the former Soviet Union.....29

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-4-10.

Урсодезоксихолевая кислота: клиническая востребованность, предопределенная фармакологическими свойствами

А.Э.Дадашева, М.К.Мамедов

Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан

Резюме: В статье рассматриваются вопросы, связанные с механизмом действия и клиническими эффектами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Приводятся результаты наиболее значимых рандомизированных контролируемых исследований, определяющих в настоящее время доказательную базу эффективности и безопасности применения УДХК в клинике внутренних болезней и клинической онкологии.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, УДХК.

Для цитирования: Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Урсодезоксихолевая кислота: клиническая востребованность, предопределенная фармакологическими свойствами. Биомедицина (Баку). 2021;19(2):4-10. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-4-10.

Поступила в редакцию: 11.02.2021. Принята в печать: 23.04.2021.

Ursodeoxycholic acid: clinical claiming predetermined with pharmacological features

Dadasheva A.E., Mamedov M.K.

International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan

Abstract: The paper considers the issues associated with the mechanism of action and with the clinical effects of ursodeoxycholic acid (UDCA). It gives the results of the most important randomized controlled trials determining currently the evidence base for the efficiency and safety of using UDCA in the clinical picture of internal diseases and clinical oncology.

Key words: ursodeoxycholic acid, UDCA.

For citation: Dadasheva A.E., Mamedov M.K. Ursodeoxycholic acid: clinical claiming predetermined with pharmacological features. Biomedicine (Baku). 2021;19(2):4-10. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-4-10.

Received: 11.02.2021. Accepted: 23.04.2021.

Для корреспонденции:

А.Э.Дадашева

Доктор медицинских наук, руководитель отделения биомедицины, Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>

E-mail: aibeniz@inbox.ru

Corresponding author:

Dadasheva A.E.

Doctor of Medical Sciences, Head of Biomedicine Department, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>

E-mail: aibeniz@inbox.ru

В следующем году исполнится ровно 120 лет с момента первой идентификации вещества, которое лишь через несколько десятилетий ляжет в основу ныне широко известного лекарственного препарата - урсодезоксихолевой кислоты, и найдет повсеместное применение не только в лечении заболеваний гепатобилиарной системы, но и в ряде смежных области медицины. Именно целый ряд интересных свойств, присущих этому веществу и предопределили его большую востребованность в клинической и даже профилактической медицине.

Вероятно, в силу этого периодически появляются публикации, посвященные этому препарату, которые, однако из-за недостаточной конкретности представляемых материалов и, возможно, перегруженности научной информацией, не всегда однозначно трактуются читателями. Это порой препятствует формированию у читателей объективного представления о "сильных и слабых" сторонах этого препарата, как фармакотерапевтического средства.

Более того, в такой ситуации нельзя полностью исключить возможности формирования у врачей неких искаженных представлений об основных свойствах этого препарата, как "в одну ту, так и в другую сторону". Очевидно, что следствием этого могут стать досадные ошибки при недостаточно корректном применении препарата и вытекающие из них последствия для пациентов.

Стремясь избежать такой возможности и имея многолетний личный опыт ее применения не только в гепатологии, но и в поддерживающей терапии онкологических больных и, предполагая, что возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в качестве лекарственного препарата исчерпаны не до конца, мы посчитали целесообразным составить небольшой обобщающий обзор, посвященный применению урсодезоксихолевой кислоты. Мы стремились не перегружать этот обзор высокими деталями и построить его так, чтобы читатель и, главное, практикующий врач, смог почерпнуть те сведения, которые позволят ему составить объективное суждение об этом лекарственном препарате и при необходимости в своей практической работе сумеет рационально воспользоваться его фармакотерапевтическими преимуществами.

Строго говоря, история этого препарата началась в 1901 г, когда группа шведских и датских ученых, возвратившись из экспедиции в Гренландии, привезли оттуда несколько желчных пузырей белого медведя и передали их ученым для исследования. Уже в 1902 г известный шведский биохимик Олаф Хаммарстен (О. Hammarsten) сообщил об идентификации в этих материалах ранее неизвестной желчной кислоты, названной им "урсохолеино-

вой кислотой" (термин включал латинское слово *ursus* - "медведь") [1].

Но в чистом виде это вещество выделили японский химик А.Шода (А. Shoda), который в 1927 г дал ему современное название - урсодезоксихолевая кислота (УДХК). В 1936 г Ш.Ивасаки (S. Iwasaki) из университета Окаямы определил химическую структуру УДХК [2, 3].

В 1954 г сотрудники японской фирмы Tokyo Tanabe Pharmaceutical Т.Каназава (Т. Kanazawa) и его коллеги впервые осуществили синтез УДХК, а уже в 1957 г эта компания зарегистрировала первый препарат на основе УДХК, названный "Urso" [2]. С тех пор он, как его химическая субстанция, экспортируются из Японии и ныне является основой препаратов, выпускаемых во многих странах [4].

И хотя первое опубликованное сообщение японского исследователя М.Ишида (М. Ishida) о терапевтическом (желчегонном) действии этого препарата, полезном при болезнях печени, было датировано еще 1961 г, его широкое применение началось лишь спустя 20 лет, в 1972 г, когда в печати появились данные с доказательствами эффективности применения УДХК при калькулезном холецистите для растворения небольших камней [5].

Очевидно, что с тех пор прошло 50 лет, на протяжении которых взгляды на терапевтические возможности УДХК менялись. Уже в 1985 г появились данные о способности УДХК оказывать терапевтическое действие при хроническом гепатите [6]. И надо признать, что именно упомянутое сообщение заложило основу дальнейшего многолетнего интенсивного изучения биологических, физиологических и фармакологических свойств УДХК.

В частности, уже в 1986 г появилось сообщение об успешном применении ее для лечения холестатической болезни печени [7], а в 1987 г - о ее использовании при лечении больных первичным билиарным циррозом [8]. В дальнейшем стали появляться сообщения об обнаружении у УДХК все новых типов биологической активности, что создавало надежды на увеличение списка индикаций этих препаратов и, соответственно, на расширение сферы его применения.

Заметим, что японские ученые, проследившие "эволюцию" УДХК как лекарственного препарата, еще в 1998 г отметили, что менее, чем за 30 лет он прошел путь от "желчегонного средства до иммуномодулятора" [4].

Однако, чередой "открытий" продолжилась. В 2002 г появилось сообщение о терапевтическом эффекте УДХК при лечении аутоиммунного панкреатита [9], а в 2005 г - об превентивном эффекте УДХК в отношении профилактики гепатоцеллю-

лярного рака печени у больных циррозом печени, обусловленном гепатитом С [10]. Более того, и сегодня можно встретить сообщения о тех или иных качествах УДХК, сулящих надежды на повышение эффективности ее применения.

Ниже мы приведем краткую информацию о важнейших физиологических свойствах, а также о фармакокинетических и фармакотерапевтических характеристиках УДХК, на основе которых можно будет обсудить обоснованность ее применение при основных, с нынешней точки зрения, показаниях.

Говоря о биохимических свойствах УДХК, напомним читателю лишь основополагающие уже хорошо известные моменты [11,12].

УДХК, будучи эфиром хенодезоксихолевой кислоты, представляет собой гидрофильную и не обладающую цитотоксичностью желчную кислоту (ЖК), но обладающую способностью эмульгировать жиры кишечного содержимого. Она составляет около 3% в общем пуле желчи у человека и синтезируется в тонкой кишке с участием соответствующей микрофлоры.

Будучи более гидрофильной, нежели другие ЖК, в организм она может проникать только пероральным путем. Для растворимости УДХК оптимальной является щелочная среда - при pH менее 7,8 растворимость УДХК резко снижается, образование метаболитов с таурином и глицином угнетается, а всасывание УДХК замедляется, УДХК всасывается в проксимальной части тонкой кишки и дистальной части подвздошной кишки. В кровотоке переносится в связи с альбумином, но может связываться и с липопротеидами (чаще, с высокой, низкой и реже с липидами очень низкой плотности).

Из кровяного русла УДХК, как и другие ЖК, захватывается гепатоцитами и конъюгируется с таурином или глицином - последние с помощью специальной "помпы желчных солей" экспортируются в желчные протоки, накапливаются в желчном пузыре, выделяются в кишечник и снова реабсорбируются в систему воротной вены посредством специфических для ЖК натрий-зависимых транспортных белков.

УДХК из организма экскретируется кишечкой, а полупериод ее выведения из организма колеблется от 3 до 5 суток. Ее выделение почками незначительно, но может приобретать большее значение при холестазе, когда концентрация УДХК в крови увеличивается.

Выше мы отвечали, что хотя УДХК свободна от большинства токсических эффектов, присущих другим ЖК, недавно были получены данные о том, что УДХК все же в какой-то степени обладает "непредвиденной" токсичностью, способной выз-

вать ряд негативных эффектов и, в том числе, опасных для пациента [13]. Однако, судя по многочисленным наблюдениям, такие эффекты отмечаются казуистически редко и не оказывают серьезного влияния на результаты лечения.

Как уже отмечалось, механизмы биологического действия УДХК разнообразны, как и неоднозначны фармакологические эффекты, отмечаемые у людей при ее приеме внутрь. Опираясь на известные данные можно говорить о нескольких типах таких механизмов, которые наиболее изучены [14, 15, 16].

1. Холеретическое действие. Оно реализуется за счет: а) вытеснения токсичных гидрофобных ЖК при конкурентном захвате в тонкой кишке; б) стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации протеинкиназы, что снижает концентрацию гидрофобных ЖК; в) индукции гидрокарбонатного холереза, приводящей к усилению экскреции гидрофобных ЖК в кишечник.

2. Антиапоптотическое действие. Оно обеспечивается снижением концентрации ионизированного кальция в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий и блокирует активацию каспаз и, в итоге, препятствует включению апоптоза.

3. Цитопротективное действие носит многокомпонентный характер. Во-первых, оно связано со способностью УДХК образовывать смешанные мицеллы с токсичными ЖК. Кроме того, оно частично обусловлено воздействием УДХК на апоптоз и клеточное деление. И наконец, оно реализуется при встраивании молекулы УДХК в фосфолипидный слой цитомембран - это приводит к стабилизации последних и повышению их устойчивости к повреждающему действию внешних факторов.

4. Иммуномодулирующее действие. Оно также носит сложный характер, но упрощая можно говорить о том, что оно сводится к снижению интенсивности экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах) и к подавлению продукции несбалансированных между собой цитокинов типов Th1 и Th2, что в итоге влияет на направление и на характер иммунного ответа.

5. Гипохолестеринемическое действие. Оно сводится к уменьшению всасывания холестерина в кишечнике и к снижению его синтеза в печени и экскреции в желчь.

6. Литолитическое действие выражается в снижении литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина. Это предотвращает образование и, напротив, ускоряет растворение холестериновых камней.

Помимо перечисленных выше механизмов действия УДХК, продолжается обсуждение вопроса

о выделении еще нескольких, менее исследованных типов воздействия УДХК как на организм, в целом, так и на его отдельные системы. Среди них указываются, как минимум, еще два механизма - антиоксидативный и противоопухолевый (а также, антиканцерогенный). Однако, несмотря на интенсивность исследований в области биоактивности УДХК, говорить о них пока представляется преждевременным.

Далее, не вдаваясь в клинические детали, ниже назовем основные направления, в которых препараты УДХК применяются сегодня.

В первую очередь, отметим, что в настоящее время из-за низкой эффективности и высокой частоты рецидивов (до 50% в течение 5 лет) препараты УДХК для лечения желчнокаменной болезни применяется ограниченно. Пероральная литолитическая терапия считается обоснованной лишь при невыраженной клинической симптоматике, сохраненной двигательной функции пузыря и небольшом размере камней.

Напротив, одна из обширных областей применения препаратов УДХК сегодня формируется больными хроническими вирусными гепатитами В (ГВ) и С (ГС). К настоящему времени накоплен значительный клинический материал об определенном положительном терапевтическом влиянии УДХК при лечении пациентов с хроническими ГВ и ГС, которые получали препараты УДХК в дополнение к интерферонотерапии. В частности, в наших наблюдениях у больных, получавших эти препараты, признаки улучшения отмечались быстрее, чем у больных из контрольной группы [17].

Постепенно пополняется и массив данных о результатах аддитивного приема препаратов УДХК пациентами, получавшими пероральные противовирусные препараты прямого действия. Однако эти данные, не будучи рандомизированными, пока не позволяют с достаточной уверенностью говорить о том, что добавление УДХК существенно ускоряет репарацию повреждений печени. Кроме того, при хроническом ГС значение препаратов УДХК снижается за счет высокой эффективности самих противовирусных препаратов, позволяющих завершать лечение за несколько недель. Лишь у больных хроническим ГВ, которые длительное время принимают лечение пероральными противовирусными препаратами, назначение препаратов УДХК пока можно признать оправданным, но до проведения широкомасштабных клинических наблюдений, которые позволят объективно оценить их терапевтическое значение.

Что же касается пациентов с остаточными явлениями дисфункции печени, после перенесенного ГС и пациентов с торпидно протекающими гепатитами, не имеющих прямых показаний к немедлен-

ному проведению противовирусной терапии, то назначение им препаратов УДХК вполне оправдано, тем более, что на положительный эффект такой терапии указывается во многих источниках [18].

Вопреки прежним представлениям о том, что назначение препаратов УДХК больным первичным билиарным циррозом печени (ПБЦ) замедляло прогрессирование болезни и даже снижало потребность в пересадке печени, ныне считается, что такое лечение ведет лишь к улучшению некоторых биохимических показателей, а реальное влияние на выживаемость и потребность в трансплантации не выявились. При этом, сегодня считается, что эффективность терапии препаратами УДХК неоднозначна и прямо зависит от клинического фенотипа ПБЦ [14].

Препараты УДХК применяются и при лечении больных первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), хотя в настоящее время отношение к этому препарату при лечении ПСХ неоднозначно. Во всяком случае, считается, что в мультицентровых плацебо-контролируемых исследованиях реальная польза от назначения этих препаратов больным ПСХ, как и их вред, не обнаружился.

Несколько наблюдений было посвящено изучению вопроса о целесообразности применения препаратов УДХК при лечении пациентов с алкогольной болезнью печени. При этом, у некоторых из них, получавших лечение как в режиме монотерапии, так и в сочетании с препаратами силимарина, было отмечено положительное влияние этих препаратов на биохимические показатели крови, а в некоторых случаях, на показатели холестерина и на плотность печени.

Отдельного рассмотрения требуют и данные о применении УДХК для лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), протекающей с "хронической гипераминотрансфераземией". Касаясь значения этой патологии, надо подчеркнуть, что она не только формирует своеобразный плацдарм для развития и, особенно, для прогрессирования проявлений метаболического синдрома, но и выступает в роли фактора риска прогрессирования атеросклероза и развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Поскольку результаты применения препаратов УДХК при лечении этого заболевания видятся обнадеживающими, при назначении этих препаратов таким больным должна ставиться задача по снижению кардиоваскулярного риска, обусловленного высоким атерогенным потенциалом.

Более того, назначение препаратов УДХК больным, у которых имеются признаки НАЖБП, принимающих статины - препараты, считающиеся золотым стандартом в борьбе с атерогенной дисли-

пидемией, может стать важным элементом патогенетически обоснованного лечения данного контингента больных.

Особое место препараты УДХК заняли в клинической онкологии, где они нашли применение, как одно из средств поддерживающей терапии больных, получающих противоопухолевую химиотерапию (ХТ).

Это место предопределено тем, что современная ХТ, основанная на применении высоких доз цитостатических препаратов, сопровождается развитием побочного токсического действия на печень. Развитие же токсического поражения печени в процессе проведения ХТ вынуждает сокращать дозы вводимых препаратов, что снижает эффективность ХТ. Выраженное поражение печени нередко становится причиной прекращения ХТ.

Для коррекции гепатотоксического действия ХТ широко применяются разные препараты. Однако, данные о применении с этой целью препаратов УДХК представлены единичными сообщениями. Это побудило нас провести клиническое наблюдение за получавшими ХТ больными, которым назначали один из препаратов УДХК. Оказалось, что прием этого препарата обеспечил заметное снижение частоты регистрации и выраженности гепатотоксичности ХТ [19]. Этот эффект был воспроизведен нами в наблюдениях за несколькими группами больных, получивших ХТ. Это позволило считать, что препараты УДХК пригодны для ослабления токсического воздействия ХТ на печень, а данное свойство УДХК мы сочли охраноспособным и защитили его соответствующим патентом [20].

Итак, выше мы упомянули несколько важнейших областей внутренней патологии, в которых продолжающееся почти 50 лет применение препаратов УДХК принесло ожидаемый, хотя и более или менее выраженный, лечебный эффект, а сам препарат привлекает к себе все большее внимание клиницистов.

Вместе с тем, совершенно очевидно, что УДХК обладает плеiotропным многокомпонентным действием, исследованным далеко не в полной мере. Поэтому для того чтобы расширить и конкретизировать представление о механизмах

действия УДХК, ее эффективности и безопасности, возможности увеличивать или уменьшать диапазон лечебного воздействия, необходимо и в дальнейшем проводить крупные многоцентровые контролируемые исследования.

Другое дело, что за эти годы препараты УДХК так и не нашли свое, четко соответствующее им место в фармацевтических формулярах. Клиницисты эмпирически относят его к числу "гепатотропных" препаратов, что однако не находит какого-либо официального выражения, согласующегося с существующими правилами.

Однако, интересно, что в большинстве случаев он, по уже сложившейся традиции, так и остается в ряду желчегонных средств, хотя в таком качестве он ныне не применяется.

Правда, продолжают призывы отнести УДХК к числу "гепатопротекторов"- совершенно искусственно выделенной группе препаратов, не имеющих ни определенных происхождения и структуры, ни четкой дефиниции по фармакологическим или иным свойствам [21].

Но и эти, формально удобные и "понятные" (пациентам) предложения не могут быть приняты без оговорок, поскольку термин "гепатопротекторы" не включен в официальную фармакологическую документацию из-за отсутствия у него должной смысловой определенности.

Кроме того, очевидно, что этот термин не только не конкретен, но и некорректен по сути, и, даже, не созвучен профессиональной лексике врачей XXI века, когда вся фармакология перестраивается на "таргетные" задачи [13].

По всей вероятности, сложившаяся ситуация является прямым следствием наличия у УДХК уже упоминавшейся плеiotропной фармакологической активности, в условиях которой идентифицировать и признать основное и важнейшее свойства совсем не просто. Но поскольку аналогичные ситуации порой возникали и с другими лекарственными препаратами, можно надеяться на то, что по мере углубления и расширения знаний о свойствах и особенностях УДХК, вопрос о месте ее лекарственных препаратов в современной фармакологии найдет свое решение.

Литература

1. Hammarsten O. Ursocholeinsäure über die Gallen einiger Polarthiere. Hoppe-Seyler's Zh. Physiol. Chem., 1902, B.36, S. 525-555.
2. Poupon R, Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C. Gut. 2007;56(12):1652-1653. doi:10.1136/gut.2007.130484
3. Kanazawa T., Shimazake A., Sao T., Hoshino T. Synthesis of ursodeoxycholic acid and its conjugated bile acid. Proc Jpn Acad 30(5):391-392. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab1945.30.391>

4. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Jun;13(6):659-64. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00707.x.
5. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med.* 1972 Jan 6;286(1):1-8. DOI: 10.1056/NEJM197201062860101.
6. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, Kurtz W, Hubner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig Dis Sci.* 1985 Jul;30(7):642-9. DOI: 10.1007/BF01308413.
7. Fisher MM, Paradine ME. Influence of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biochemical parameters in cholestatic liver disease (abstr). *Gastroenterology* 1986;90:1725.
8. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet.* 1987 Apr 11;1(8537):834-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)91610-2.
9. Tsubakio K, Kiriyama K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med.* 2002 Dec;41(12):1142-6. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.1142.
10. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, Masaki T, Tanaka K. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):164-9. PMID: 15668491.
11. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени. Симферополь: ИТ "Ариал". 2013;67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mezhdunarodnyh-issledovaniy-po-preparatam-gruppy-a05-lekarstva-dlya-pecheni>
12. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nov 15;18(10):963-72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
13. Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *Int J Mol Sci.* 2012;13(7):8882-914. DOI: 10.3390/ijms13078882.
14. Драпкина О.М., Буеверова Е.Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста. *Терапевтический архив.* 2015;87(4):84-90. Режим доступа: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31756/ru_RU.
15. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol.* 2001 Jul;35(1):134-46. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00092-7.
16. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002 Feb;4(1):37-44. DOI: 10.1007/s11894-002-0036-9.
17. Ахмедбейли Х.Ф., Оруджли Р.Н., Дадашева А.Э. и др. Опыт применения урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с альфа-интерфероном при лечении хронического гепатита С. Мат-лы конференции, посвященной 50-ти летию Объединенной больницы нефтеразведчиков. Баку, 2001;188-191.
18. Ахмедбейли Х.Ф., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Использование комбинации гепатотропных препаратов в качестве поддерживающего лечения больных хроническими вирусными гепатитами, не имеющих прямых показаний для противовирусной терапии. *Соврем. достижения азерб. мед.* 2007;1:53-55. Режим доступа: https://maamjournal.az/download/dost_n1_2007.pdf
19. Алиев Д.А., Мамедов М.К., Гиясбейли С.Р., Ватанха В.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты в качестве средства для коррекции токсического поражения печени, вызванного противоопухолевой терапией. *Азерб. Ж. онкологии.* 2006;2:94-95. Режим доступа: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/jurnal-2-2006.pdf
20. Алиев Д.А., Гиясбейли С.Р., Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Средство для ослабления токсического действия противоопухолевых препаратов при лечении онкологических больных. Патент Азербайджанской Республики на изобретение No.I 2006 0051 (15.05.2006).
21. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. СПб.: ВМА. 2006;80 с.

References

1. Hammarsten O. Ursocholeinsiiure uber die Gallen einiger Polarthiere. *Hoppe-Seyler's Zh. Physiol. Chem.,* 1902, B.36, S. 525-555.
2. Poupon R, Serfaty L. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C. *Gut.* 2007;56(12):1652-1653. DOI: 10.1136/gut.2007.130484
3. Kanazawa T, Shimazake A., Sao T., Hoshino T. Synthesis of ursodeoxycholic acid and its conjugated bile acid. *Proc Jpn Acad* 30(5):391-392. DOI: <https://doi.org/10.2183/pjab1945.30.391>

4. Makino I, Tanaka H. From a choleric to an immunomodulator: historical review of ursodeoxycholic acid as a medicament. *J Gastroenterol Hepatol.* 1998 Jun;13(6):659-64. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1998.tb00707.x.
5. Danzinger RG, Hofmann AF, Schoenfield LJ, Thistle JL. Dissolution of cholesterol gallstones by chenodeoxycholic acid. *N Engl J Med.* 1972 Jan 6;286(1):1-8. DOI: 10.1056/NEJM197201062860101.
6. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, Kurtz W, Hubner K. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig Dis Sci.* 1985 Jul;30(7):642-9. DOI: 10.1007/BF01308413.
7. Fisher MM, Paradine ME. Influence of ursodeoxycholic acid (UDCA) on biochemical parameters in cholestatic liver disease (abstr). *Gastroenterology* 1986;90:1725.
8. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE, Ballet F, Calmus Y, Darnis F. Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet.* 1987 Apr 11;1(8537):834-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)91610-2.
9. Tsubakio K, Kiriyama K, Matsushima N, Taniguchi M, Shizusawa T, Katoh T, Manabe N, Yabu M, Kanayama Y, Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern Med.* 2002 Dec;41(12):1142-6. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.1142.
10. Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, Masaki T, Tanaka K. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Jan;14(1):164-9. PMID: 15668491.
11. Matveev A.V. [Gepatoprotekty. Analiz mezhdunarodnyh issledovaniy po preparatam gruppy lekarstv dlya pecheni]. Simferopol: "Arial". 2013;67. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-mezhdunarodnyh-issledovaniy-po-preparatam-gruppy-a05-lekarstva-dlya-pecheni>. (In Russian).
12. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Nov 15;18(10):963-72. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2003.01792.x.
13. Kotb MA. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode. *Int J Mol Sci.* 2012;13(7):8882-914. DOI: 10.3390/ijms13078882.
14. Drapkina O.M., Bueverova E.L. [Ursodeoxycholic acid: A therapeutic niche in an internist's practice]. *Terapevticheskii arkhiv.* 2015;87(4):84-90. Available at: https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31756/ru_RU. (In Russian).
15. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol.* 2001 Jul;35(1):134-46. DOI: 10.1016/s0168-8278(01)00092-7.
16. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2002 Feb;4(1):37-44. DOI: 10.1007/s11894-002-0036-9.
17. Ahmedbeyli H.F., Orudzhli R.N., Dadasheva A.E. et al. [Opyt primeneniya ursodezoksiholevoy kisloty v sochetanii s alfa-interferonom pri lechenii khronicheskogo gepatita C]. Abstr. Materials of the conference dedicated to the 50th anniversary of the United Oil Exploration Hospital. Baku, 2001;188-191. (In Russian).
18. Ahmedbeyli H.F., Mamedov M.K., Dadasheva A.E. [Application of hepatotropic drugs combination as a supportive treatment of chronic viral hepatitis patients had no direct indications to antiviral therapy]. *Modern Achievm. Azerb. Med.* 2007;1:53-55. Available at: https://maamjournal.az/download/dost_n1_2007.pdf (In Russian).
19. Aliyev J., Mamedov M., Giyasbeyli S., Vatankhah V. [Application of ursodeoxycholic acid as a mean of correction of toxic damage of the liver due to antitumor chemotherapy]. *Azerb. J. Oncology.* 2006;2:94-95. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/jurnal-2-2006.pdf (In Russian).
20. Aliyev J., Mamedov M., Giyasbeyli S., Dadashova A.E. [Mean for reduction of toxic influence to the liver caused by anti-tumor preparations during treatment of oncological patients]. Patent of the Republic of Azerbaijan for invention No.I 2006 0051 (15.05.2006). (In Russian).
21. Okovityi S.V., Shulenin S.N. [Klinicheskaya farmakologiya gepatoprotektorov]. SPb.: VMA. 2006;80 p. (In Russian).

Информация о соавторах:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины, Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан.

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

Information about authors:

Mamedov M.K.

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Biomedicine Department, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan.

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-11-17

Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы и иммунного статуса при эхинококкозе**К.Ф.Гасимова, А.М.Мамедов, И.А.Керимова, И.Дж.Шахвердиева**

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Целью исследования явилось комплексное изучение функционального состояния гепатобилиарной системы и иммунного статуса у пациентов с эхинококкозом печени. Обследовано 19 пациентов с диагнозом эхинококкоз. Состояние гепатобилиарной системы оценивали по содержанию общего белка, альбумина, билирубина и его фракций, а также активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, γ -КТ, амилазы и липазы в сыворотке крови. Для оценки состояния иммунной системы определяли концентрацию цитокинов (IL-6 и TNF- α) в сыворотке крови и антимикробных пептидов (зонулина, кальпротектина и лактоферрина) в копрофильtrate больных. В сыворотке крови больных эхинококкозом выявлено повышение активности АЛТ, АСТ, γ -КТ, α -амилазы, липазы и снижение активности эластазы-1 в копрофильtrate. Исследование иммунного статуса показало увеличение сыровоточного уровня IL-6, TNF- α , а также содержания зонулина, кальпротектина и лактоферрина в копрофильtrate. Таким образом, разрастание и увеличение эхинококковых кист у больных эхинококкозом вызывает серьезные деструктивные изменения со стороны поджелудочной железы, а дисфункция гепатобилиарной системы приводит к развитию гипоальбуминемии и гипербилирубинемии. Метаболические изменения, наблюдаемые при эхинококкозе, а также активация иммунной системы организма в ответ на разрушение эхинококковых кист, сопровождаются серьезными нарушениями иммунного статуса и усилением синтеза цитокинов и антимикробных пептидов.

Ключевые слова: эхинококкоз печени; гепатобилиарная система; цитокины; антимикробные пептиды.

Для цитирования: Гасимова К.Ф., Маммадов А.М., Керимова И.А., Шахвердиева И.Дж. Оценка функционального состояния гепатобилиарной системы и иммунного статуса при эхинококкозе. Биомедицина (Баку). 2021;19(2):11-17. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-11-17.

Поступила в редакцию: 25.01.2021. Принята в печать: 23.04.2021.

Assessment of functional status of hepatobiliary system and immune status in liver echinococcosis**Gasimova K.F., Mammadov A.M., Kerimova I.A., Shahverdiyeva I.J.**

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The purpose of the study was a comprehensive study of the functional status of the hepatobiliary system and the immune status of patients with liver echinococcosis. Examined 19 patients with a diagnosis of echinococcosis. The state of hepatobiliary system was assessed for total protein, albumin, bilirubin and its fractions, as well as the activity of enzymes ALT, AST, SHF, γ -QT, amylase and lipases in blood serum. To assess the state of immune system the concentration of cytokines (IL-6 and TNF- α) in blood serum and antimicrobial peptides (zonulin, calprotectin, and lactoferrin) in coprofiltrate was determined. Echinococcosis patients blood serum showed elevated ALT, AST, γ -GT, α -amylase, lipase, and decreased elastase-1 activity in coprofiltrate. The study of immune status showed an increase serum levels of IL-6, TNF- α , as well as the content of zonulin, calprotectin and lactoferrin in coprofiltrate. Thus, the growth and enlargement of echinococcal cysts in patients with echinococcosis, leading to impairment of the function of the liver and bile ducts, causes serious destructive changes in pancreas. Dysfunction of hepatobiliary system leads to development of hypoalbuminemia and hyperbilirubinemia. Metabolic changes observed in echinococcosis, as well as the activation of immune system in response to the destruction of echinococcal cysts, are accompanied by serious dysfunctions of immune status and enhancement of cytokines and antimicrobial peptides synthesis.

Key words: echinococcosis of the liver, hepatobiliary system, cytokines, antimicrobial peptides.

For citation: Gasimova K.F., Mammadov A.M., Kerimova I.A., Shahverdiyeva I.J. Assessment of functional status of hepatobiliary system and immune status in liver echinococcosis. Biomedicine (Baku). 2021;19(2):11-17. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-11-17

Received: 25.01.2021. Accepted: 23.04.2021.

Для корреспонденции:**К.Ф.Гасимова**

Докторант кафедры общей хирургии, Хирургическая клиника Азербайджанского Медицинского Университета, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5615-9251>
e-mail: gasimova.kml@gmail.com

Corresponding author:**Gasimova K.F.**

Doctotal Student, General Surgery Chair, Surgical Clinic of Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5615-9251>
e-mail: gasimova.kml@gmail.com

ВВЕДЕНИЕ. Эхинококкоз остается актуальной проблемой медицины ввиду его высокой распространенности, клинических осложнений, диагностических ошибок и высокой летальности при множественном эхинококкозе. Это тяжелое паразитарное заболевание, вызываемое *Echinococcus granulosus*, которое передается человеку в основном через промежуточных домашних животных. Эхинококковые кисты могут обнаруживаться в любом органе, включая костную и мышечную ткань. Однако, в основном, они развиваются в печени (50-85%), реже в легких и других органах и тканях (12-53%), вызывая тяжелое хроническое заболевание. Эхинококковые везикулы за 3-5 месяцев могут вырасти до 40-50 мм и их разрыв приводит к клиническому обострению заболевания и развитию анафилактического шока [1,2,3].

При эхинококкозе печени прогрессирование иммунного ответа на внедрение паразита может вызвать серьезные повреждения пищеварительной системы, особенно со стороны кишечника. Одним из осложнений, вызванных эхинококком в функциональной активности гепатобилиарной системы и сопровождающихся серьезными метаболическими нарушениями в организме, является синдром мальабсорбции (МС). Он характеризуется нарушением переваривания, всасывания и транспорта одного или нескольких питательных веществ в тонком кишечнике. Установлено, что в формировании МС наряду с биохимическими механизмами важное значение имеет развитие воспалительного процесса вследствие нарушения синтеза и секреции медиаторов воспаления в организме, в том числе цитокинов и антимикробных пептидов (АМП). Антигены эхинококка стимулируют секрецию ряда цитокинов и АМП, вызывая образование воспалительных очагов [3,4,5].

Несмотря на достижения в хирургическом лечении эхинококкоза и современные методы диагностики, до сих пор существуют трудности с ее ранним выявлением и эффективной терапией. Так, летальность таких пациентов после операции достигает 10-15% [6]. В связи с этим изучение патогенеза иммунных нарушений и вторичной МС может иметь большое научно-практическое значение при диагностике данного заболевания и внедрении новых методов лечения.

Целью исследования явилось комплексное изучение функционального состояния гепатобилиарной системы и иммунного статуса (уровня некоторых цитокинов и АМП) у пациентов с эхинококкозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Пациенты, участвовавшие в исследовании, были отобраны из числа тех,

кто был обследован и прооперирован по поводу эхинококкового паразита в печени в Учебно-Хирургической Клинике Азербайджанского Медицинского Университета. Обследовано 19 пациентов (7 мужчин, 12 женщин) в возрасте 35-65 лет с диагнозом эхинококкоз. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей соответствующего возраста. Диагноз пациентов подтвержден методами инструментального исследования УЗИ, МРТ, КТ и определением антител IgG к эхинококку в сыворотке крови. Размер эхинококковых кист был определен в пределах 10-16 см с помощью УЗИ и компьютерной томографии. Только одна киста наблюдалась у 14 пациентов, а 3-4 кисты наблюдались у 5 пациентов.

Предоперационные уровни антител IgG к эхинококку в сыворотке крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов "Эхинококк-IgG-IFA-BEST". Состояние гепатобилиарной системы оценивали по содержанию общего белка, альбумина, билирубина и его фракций, а также активности ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, γ -ГТ, амилазы и липазы в сыворотке крови, взятой из локтевой вены натощак. Данные параметры были определены колориметрическими и кинетическими методами с использованием набора реактивов фирмы "Human" (Германия).

Для оценки состояния иммунной системы определяли концентрации цитокинов (IL-6 и TNF- α) в сыворотке крови и АМП (зонулина, кальпротектина и лактоферрина) в копрофильtrate иммуноферментным методом анализа на анализаторе Stat Fax 303 Plus (США) (λ = 450 нм, дифференциальный фильтр 650 нм). При этом использовали наборы реагентов фирмы "Vector Best" (РФ) для определения цитокинов и "Immun Diagnostic" (Германия) для определения АМП.

Все расчеты проводились в компьютерных программах Microsoft Excel XP, электронной таблице EXCEL-MSOFFICC-2013 и пакетной программе SPSS-20 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Известно, что внедрение эхинококкового паразита в печень приводит к серьезным нарушениям функции печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы и способствует развитию синдрома МС [3,7]. Исходя из этого мы провели оценку метаболизма белков и желчных пигментов, определили активность печеночных ферментов, а также изучили функции желчеобразования и желчеотделения, оценили экзокринную активность поджелудочной железы.

Чтобы получить первоначальное представление о функциональном состоянии печени часто определяют активность ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ и γ -ГТ. Аспартат- и аланинаминотрансферазы (АСТ и АЛТ) являются ключевыми ферментами гепатоцитов и их самая высокая активность обнаруживается в печени. В результате повреждения клеток

Таблица 1. Активность ферментов, отражающих функциональное состояние печени и желчных протоков у больных эхинококкозом ($M \pm m$)

Группы	Показатели			
	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	γ -ГТ, Ед/л	ЩФ, Ед/л
Больные эхинококкозом (n=13)	49,0 $\pm$ 3,7* (35,7-80,5)	41,3 $\pm$ 3,5* (29,3-71,8)	35,8 $\pm$ 2,3* (20-50)	238,0 $\pm$ 18,6* (138-406)
Контрольная группа (n = 18)	23,5 $\pm$ 1,3 (12,5-30,4)	20,8 $\pm$ 1,7 (14,7-40,8)	20,3 $\pm$ 1,7 (9,1-37,5)	164,5 $\pm$ 9,2 (87-218)

Примечание: * - $p < 0,001$ По сравнению с контрольной группой.

печени АЛТ и АСТ высвобождаются и попадают в периферическую кровь, и в результате их активность в крови начинает возрастать. Поскольку эти ферменты не специфичны для разных органов, их активность в сыворотке крови не коррелирует с повреждением органа. При поражении печени активность фермента АЛТ колеблется в большей степени, чем активность АСТ [8,9].

Наши исследования показали значительное возрастание активности АЛТ и АСТ в сыворотке крови больных эхинококкозом по сравнению с контролем. Так, активность АЛТ и АСТ в этой группе статистически значимо увеличилась соответственно в 2,1 раза ($p < 0,001$) и 2,0 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и составила 49,0 $\pm$ 3,7 Ед/л и 41,3 $\pm$ 3,5 Ед/л.

Несомненно, что одной из основных причин повышения активности трансаминаз в крови у больных эхинококкозом является секреция этих ферментов в периферическую кровь из-за тяжелого повреждения клеток печени. Нарушение функции печени у этих пациентов является основным гепатогенным фактором синдрома МС.

В диагностике заболеваний печени и гепатобилиарного тракта большое значение имеет также изучение активности ферментов γ -ГТ и ЩФ. В сыворотке крови γ -ГТ имеет преимущественно печеночное происхождение, поэтому активность этого фермента возрастает при заболеваниях печени и желчных протоков [10]. В нашем исследовании активность γ -ГТ и ЩФ в сыворотке крови пациентов с эхинококкозом составила в среднем соответственно 35,8 $\pm$ 2,3 Ед/л и 238,0 $\pm$ 18,6 Ед/л, что статистически значимо превысило контрольные значения на 76,3% ($p < 0,001$) и 44,7% ($p = 0,001$) (таблица 1).

Фермент γ -ГТ более чувствителен к разрушению клеток печени, чем АЛТ, АСТ, ГФ и др. Он чаще встречается в клетках печени, поджелудочной железы, почек и предстательной железы (в связи с

этим активность этого фермента у мужчин по сравнению с женщинами около 50% выше). Определение активности γ -ГТ является важным показателем при определении гепатотоксичности и дает положительный результат при 90% заболеваний печени. Одновременное повышение этого фермента с ЩФ указывает на развитие патологии печени [7].

Фермент ЩФ встречается в различных тканях организма, особенно в слизистой оболочке кишечника, остеобластах, плаценте, стенке желчных протоков. Обнаруживаемая в сыворотке крови ЩФ имеет, в основном, печеночное происхождение. ЩФ, присутствующая в гепатоцитах и желчи, отличается от других изоферментов по своим свойствам. При эхинококкозе в результате поражения и разрушения гепатоцитов нарушается синтез, секреция и транспорт желчи, что приводит к повышению активности печеночного изофермента ЩФ в сыворотке крови. Повышение активности ЩФ параллельно с другими ферментами печени может быть связано с разрушением секреторной ткани печени [9].

Для изучения непосредственного влияния дисфункции печени на метаболизм белков при эхинококкозе нами были проанализированы концентрации общего белка и альбумина.

У пациентов с эхинококкозом концентрации альбумина и общего белка были статистически значимо ниже, чем в контрольной группе: на 6,7% ($p = 0,003$) и 13,1% ($p = 0,001$) соответственно. При этом средние уровни общего белка и альбумина в этой группе составили 69,0 $\pm$ 0,8 г/л и 37,9 $\pm$ 0,8 г/л (таблица 2).

Снижение общего белка у исследуемых пациентов связано с уменьшением фракции альбумина, который составляет 60% от общего количества белков сыворотки крови. Поскольку он синтезируется в клетках печени (15 г в сутки), его количество может быть индикатором функциональной активности гепатоцитов. Гипоальбуминемия приво-

Таблица 2. Показатели белкового и пигментного обмена у больных эхинококкозом ($M \pm m$)

Группы	Показатели				
	Белок, г/л	Альбумин, г/л	Билирубин, мкмоль/л		
			Общий	Связанный	Свободный
Больные эхинококкозом	69,0±0,8* (63,4-72,5)	37,9±0,8* (30,2-41,6)	16,7±0,5* (13,5-20,9)	4,4±0,4* (2,7-7,5)	12,3±0,7* (7,9-17,8)
Контрольная группа	73,9±1,0 (68,3-82,5)	43,6±0,7 (36,4-46,8)	11,8±0,3 (10,2-14,7)	3,3±0,1 (2,6-4,1)	8,5±0,3 (6,8-11,7)

Примечание: * - $p < 0,001$ – по сравнению с контрольной группой.

дит к нарушению способности плазмы объединять и инактивировать экзогенные и эндогенные токсины, а, следовательно, и к ослаблению антисептической резистентности [4,9].

Нарушение функции печени при эхинококкозе напрямую влияет на метаболизм пигментов в крови, и особенно билирубина. Так, у 4,8-55% этих пациентов отмечается поражение желчевыводящих путей. Средняя концентрация общего билирубина в сыворотке крови больных эхинококкозом повысилась на 41,3% (13,5-20,9 мкмоль/л; $p < 0,001$), связанного билирубина - на 31,5% (2,7-7,5 мкмоль / л; $p = 0,013$), а свободного билирубина - на 45,2% (12,3±0,7 мкмоль/л; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

Нарушение функции печени и желчевыводящих путей приводит к попаданию в просвет двенадцатиперстной кишки структурно-измененного желчного мицелля. В результате недостаточности желчи в двенадцатиперстной кишке нарушается эмульгирование жиров и изменяется функциональная активность поджелудочной железы. Клинические и биохимические исследования показывают, что в зависимости от степени и этиологии функциональных нарушений в печени в поджелудочной железе может развиваться панкреатит [3,7].

С целью изучения биохимических механизмов дисфункции поджелудочной железы у пациентов с эхинококкозом нами была изучена активность некоторых ферментов поджелудочной железы - α -

амилазы, липазы и эластазы-1. Наблюдалось статистически значимое увеличение активности - амилазы и липазы в сыворотке у пациентов с эхинококкозом по сравнению с контрольными группами на 63,7% ($p < 0,001$) и 33,8% ($p = 0,020$), соответственно. При этом средняя активность этих ферментов составила 89,4±5,1 Ед/л и 39,5±3,2 Ед/л (табл. 3).

Повышенная липазная активность при синдроме МС, сопровождающем эхинококкоз, свидетельствует о тяжелых нарушениях липидного обмена. Совместное определение липазы и амилазы позволяет определить поражение поджелудочной железы с точностью до 98%. С клинической точки зрения при заболеваниях поджелудочной железы активность липазы имеет более высокую чувствительность и специфичность, чем амилазы. Катализируя гидролиз жиров и жирных кислот, а также жирорастворимых витаминов (витаминов А, D, Е, К), липаза вместе с желчью участвует в образовании тепловой энергии. Этот фермент может оказывать гидролитическое действие на триацилглицерины, находящиеся в форме эмульсий в тонком кишечнике. В триацилглицеринах липаза гидролизует жирные кислоты в положениях α_1 - и α_2 , в результате чего образуются два остатка жирных кислот - диацилглицерин, а затем моноацилглицерин [7].

Панкреатическая эластаза-1 - протеолитический фермент с молекулярной массой 28 кДа, рас-

Таблица 3. Активность ферментов, отражающих функциональное состояние поджелудочной железы у больных эхинококкозом ($M \pm m$)

Группы	Показатели		
	α -Амилаза, Ед/л	Липаза, Ед/л	Эластаза-1, мкг/г
Больные эхинококкозом (n=13)	89,4±5,1* (40,8-105,3)	39,5±3,2* (23,2-60,3)	158,2±7,8* (108,0-192,0)
Контрольная группа (n=18)	54,6±3,2 (34,8-8,7)	29,6±2,1 (14,2-40,8)	238,5 ±9,8 (176,0-299,0)

Примечание: * - $p < 0,001$ – по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4. Концентрация некоторых цитокинов и антимикробных пептидов у больных эхинококкозом ($M \pm m$)

Группы	Показатели				
	IL-6, пг/мл	TNF- α , пг/мл	Зонулин, мкг/г	Кальпротектин, мкг/г	Лактоферрин, мкг/г
Больные эхинококкозом (n=9)	17,0 $\pm$ 3,1* (3,8-34,5)	10,6 $\pm$ 1,8* (3,4-21,9)	1,83 $\pm$ 0,34* (0,5-2,9)	89,6 $\pm$ 15,4* (38,4-149,0)	34,4 $\pm$ 3,4* (18,8-46,8)
Контрольная группа (n=14)	3,2 $\pm$ 0,3 (0,8-4,7)	4,6 $\pm$ 0,5 (1,9-7,2)	0,93 $\pm$ 0,12 (0,4-1,7)	19,8 $\pm$ 2,0 (10,0-29,6)	0,9 $\pm$ 0,1 (0,2-1,5)

Примечание: * - $p < 0,001$ – по сравнению с контрольной группой.

щепляющий пептиды и белки. Он синтезируется в ацинарных клетках поджелудочной железы в форме проэластазы и вместе с другими ферментами выводится в двенадцатиперстную кишку, где под действием трипсина превращается в эластазу. Эластазу поджелудочной железы называют эластазой-1, чтобы отличить ее от эластазы лейкоцитов. Этот фермент не изменяется при прохождении через кишечник, благодаря чему определяется в кале как важный стандартный маркер для оценки внешнесекреторной активности поджелудочной железы. В целом специфичность фермента в кале составляет 94%, чувствительность – 93%. Главной особенностью эластазы является разрыв пептидных связей между аминокислотами и гидрофобными радикалами (глицин, валин, лейцин, изолейцин и серин). Кроме того, эластаза может расщеплять эластин, который не может быть гидролизован трипсином и хемотрипсином [10].

Наши исследования показали, что активность фермента эластазы-1 в кале больных эхинококкозом снизилась на 33,7% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и составила в среднем $158,2 \pm 7,8$ мкг/г.

Данные свидетельствуют о том, что чем выше сывороточный уровень ферментов печени и поджелудочной железы, тем ниже уровень эластазы-1 в кале. Эти ферменты попадают в кровоток из поврежденных клеток через лимфатическую систему, и их активность может использоваться в диагностических целях как индикатор степени повреждения секреторных тканей железы. Дефицит фермента эластазы-1 у этих пациентов в первую очередь может объясняться снижением его синтеза или инактивацией в желудочно-кишечном тракте, то есть в печени и сосудах, или же ослаблением активности рецепторов, чувствительных к этим ферментам [8].

Нарушения обмена веществ и процессов детоксикации при эхинококкозе печени приводят к ослаблению иммунной системы и антимикробной

защиты. Развитие воспаления приводит к увеличению синтеза и секреции медиаторов воспаления, в том числе цитокинов и АМФ. Известно, что при синдроме МС, сопровождающем эхинококкоз, условно-патогенные бактерии и продукты их размножения в кишечнике вызывают местные и системные воспалительные реакции в стенке кишечника и активацию врожденной иммунной системы. У этих пациентов в результате снижения активности макрофагов и вовлечения дефектных нейтрофилов синтез провоспалительных цитокинов в специфичных макрофагах и Т-клетках увеличивается. Цитокины представляют собой медиаторы пептидной природы, которые синтезируются различными клетками организма и устанавливают связи между клетками и системами. При развитии синдрома МС наиболее изучена роль таких цитокинов, как IL-6 и TNF- α [3].

IL-6 является одним из важнейших медиаторов острой фазы воспаления. Он синтезируется в Т-лимфоцитах, макрофагах, фибробластах и эндотелиальных клетках и к индукторам его синтеза относятся бактерии, полиэлектrolиты, митогены, IL-1, TNF- α , интерфероны и т. д. IL-6 активирует антигенпрезентирующие клетки и T(CD4+) лимфоциты в иммунной системе и является свободным кофактором для дифференцировки и пролиферации Т- и В-лимфоцитов и других иммунокомпетентных клеток. IL-6 – многофункциональный цитокин, он участвует в развитии воспаления и иммунных реакций, является фактором роста плазматических клеток, обеспечивает межсистемные взаимодействия, активирует моноциты и макрофаги, вызывая воспалительный ответ [2,3].

Концентрация IL-6 в сыворотке крови больных эхинококкозом статистически увеличилась в 5,3 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой и составила $16,98 \pm 3,09$ пг/мл (таблица 4).

Наряду с IL-6, важную роль в активации воспалительного процесса у этих пациентов играет TNF- α . Он является основным провоспалитель-

ным цитокином, синтезируемым в основном в макрофагах и Т-киллерах под действием вирусов, эндотоксинов и других цитокинов. Основными мишенями TNF- α являются нейтрофилы. TNF-стимулирует синтез других провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, IL-12 и IL-18. Он индуцирует апоптоз, активируя Т-лимфоциты и нейтрофилы в очаге воспаления, а также оказывает повреждающее действие на молекулу ДНК в клетке, ускоряя синтез активных радикалов кислорода [3].

В сыворотке крови у пациентов с эхинококкозом наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации TNF- α в 2,3 раза ($p = 0,003$) по сравнению с контрольной группой. При этом среднее значение цитокина составляло $10,6 \pm 1,78$ пг/мл.

При изучении воспалительных процессов в кишечнике особое значение имеет исследование АМП. АМП относятся к неспецифическим гуморальным факторам врожденной иммунной системы, которые обеспечивают защиту от широкого спектра бактерий, грибов и вирусов. Они обладают цитотоксической, иммуномодулирующей, хемотаксической активностью, активируют воспалительный процесс, обеспечивая хемотаксис макрофагов, нейтрофилов, незрелых дендритных клеток. АМП также косвенно участвует в регуляции защитно-адаптационных реакций организма, проявляя антиэндотоксическую и иммунопротекторную активность под влиянием инфекций, стресса и других неблагоприятных факторов окружающей среды [2].

Среди АМП наибольший интерес в патогенезе синдрома МС при эхинококкозе представляют зонулин, лактоферрин и кальпротектин [2]. В нашем исследовании содержание этих АМП мы изучали в копрофильtrate пациентов с эхинококкозом.

Исследование показало, что концентрация зонулина в копрофильtrate больных статистически значимо увеличивалась в 2,0 раза ($p = 0,035$) по сравнению с контрольной группой и составила в среднем $1833 \pm 0,336$ мкг/г.

Относящийся к группе гаптоглобинов зонулин синтезируется в печени и внутренних эпителиальных тканях. Он выводится из слизистой оболочки кишечника, обеспечивая тесную связь между клетками слизистой оболочки тонкой кишки и участвуя в регуляции проницаемости кишечника. Гиперпродукция зонулина приводит к увеличению кишечной проницаемости и расширению межклеточных связей, что можно считать показателем диареи -

одного из основных симптомов МС любого генеза. В результате повышенной кишечной проницаемости в кровоток попадают чужеродные соединения, антигены, токсичные вещества и т. д., что вызывает активацию клеток иммунной системы [10].

У обследованных нами пациентов с эхинококкозом выявлено повышение концентрации другого АМП - кальпротектина в 4,5 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, что в среднем составило $89,6 \pm 15,4$ мкг/г.

Кальпротектин участвует в воспалительных процессах, высвобождаясь из нейтрофилов и тканевых макрофагов во время их активации и разрушения. При воспалении в пищеварительном тракте вследствие миграции гранулоцитов из стенки кишечника кальпротектин также может быть обнаружен в кале. Фекальный кальпротектин считается маркером воспаления кишечника, а повышение фекального кальпротекта - ключевым показателем усиления воспалительного процесса в желудочно-кишечном тракте [10].

В копрофильtrate больных эхинококкозом установлено статистически значимое увеличение концентрации лактоферрина в 38,6 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой, что в среднем составило $34,39 \pm 3,40$ мкг/г.

Лактоферрин представляет собой гликопротеин, обнаруживаемый в определенных гранулах нейтрофилов и обладающий иммуномодулирующей активностью. Он относится к белкам острой фазы, является компонентом иммунной системы организма, участвует в неспецифических гуморальных иммунных реакциях, обладает способностью влиять на активность иммунокомпетентных клеток. Этот АМП усиливает воспаление, индуцируя синтез провоспалительных цитокинов [4].

Таким образом, разрастание и увеличение эхинококковых кист у больных эхинококкозом, приводя к нарушению функции печени и желчевыводящих путей, вызывает серьезные деструктивные изменения со стороны поджелудочной железы. У этих пациентов дисфункция гепатобилиарной системы приводит к развитию гипоальбуминемии и гипербилирубинемии. Метаболические изменения, наблюдаемые при эхинококкозе, а также активация иммунной системы организма в ответ на разрушение эхинококковых кист, сопровождаются серьезными нарушениями иммунного статуса и усилением синтеза провоспалительных цитокинов и антимикробных пептидов.

Литература / References

1. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Вальшева И.В. Роль лактоферрина в противoinфекционной защите. Успехи современной биологии. 2011;131(2):135-144.
2. Bukharin O.V., Valyshev A.V., Valysheva I.V. [The role of lactoferrin in anti-infective protection]. Successes of Modern Biology. 2011;131(2):135-144. (in Russian).
3. Джаббаров Ш.Р., Киргизов И.В., Кобылов Е.Е. и др. Биохимические показатели крови у больных осложненным эхинококкозом печени. Материалы XVI съезда педиатров России "Актуальные проблемы педиатрии". Москва. 2009, С.107.
4. Dzhabbarov Sh.R., Kirgizov I.V., Kobilov E.E. et al. [Biochemical parameters of blood in patients with complicated liver echinococcosis]. Materialy XVI syezda pediatrov Rossii "Aktualnye problemy pediatrii". Moscow, 2009, p.107. (in Russian).
5. Resnick E, Shteingart S, Melamud B, et al. Enzyme pattern of biliary colic: A counterintuitive picture. World J Hepatol. 2016;8(36):1629-1636. doi:10.4254/wjh.v8.i36.1629.
6. Варфоломеев Э., Вучич Д. Внутриклеточная регуляция активности TNF при здоровье и болезни. Цитокин. 2018 Янв; С. 101: 26-32.
7. Varfolomeev E., Vucic D. [Intracellular regulation of TNF activity in health and disease]. Tsitokin. 2018;101: 26-32. (in Russian).
8. Dosmagambetov S.P. Echinococcosis epidemiological situation analysis in Kazakhstan. Medicine and ecology. 2010;2:49-52.
9. Pakala T, Molina M, Wu GY. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. J Clin Transl Hepatol. 2016 Mar 28;4(1):39-46. DOI: 10.14218/JCTH.2015.00036.
10. Wu CD, Zuo D. [Changes in liver function and immune function following laparoscopic and traditional open cholecystectomy: a comparative study]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2009 Dec;29(12):2495-6. (in Chinese). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20034911/>
11. Singal R, Singal RP, Sandhu K, Singh B, Bhatia G, Khatri A, Sharma BP. Evaluation and comparison of postoperative levels of serum bilirubin, serum transaminases and alkaline phosphatase in laparoscopic cholecystectomy versus open cholecystectomy. J Gastrointest Oncol. 2015 Oct;6(5):479-86. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.058.
12. Zarnescu NO, Costea R, Zarnescu Vasiliu EC, Neagu S. Clinico-biochemical factors to early predict biliary etiology of acute pancreatitis: age, female gender, and ALT. J Med Life. 2015;8(4):523-526. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4656965/>
13. Zare M, Kargar S, Akhondi M, Mirshamsi MH. Role of liver function enzymes in diagnosis of choledocholithiasis in biliary colic patients. Acta Med Iran. 2011;49(10):663-6.

Информация о соавторах:

А.М.Маммадов

Доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии, Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7011-700X>

И.А.Керимова

Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии, Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-131X>

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>

Information about co-authors:

Mammadov A.M.

Doctor of Medical Sciences, Professor of General Surgery Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7011-700X>

Kerimova I.A.

PhD in Medicine, Assistant of Biochemistry Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0665-131X>

Shahverdiyeva I.J.

Senior Laboratory Assistant of Biochemistry Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

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

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-18-23

Гомология антигенов HLA II класса, как причина ранних репродуктивных потерь

Г.Х.Мамедли, Г.И.Бабаева, М.Э.Азизова, У.М.Сираджлы, Г.Г.Гаджизаде

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан

Резюме: В статье представлен анализ иммуногенетических данных 60 супружеских пар с ранними репродуктивными потерями. Полное несовпадение HLA-генотипов благоприятно для развития беременности. У супружеских пар, имеющих общие аллели системы HLA класса II, возникает риск ранних репродуктивных потерь, связанный с отсутствием блокирующих антител, образующихся в начале беременности к отцовским антигенам HLA. Совместимость супругов более чем по 3 антигенам системы HLA считается фактором, повышающим риск ранних потерь беременности.

Анализ клинической эффективности показал, что проведение лимфоцитотерапии позволяет увеличить частоту наступления и вынашивания беременности у супружеских пар с высокой степенью HLA-совместимости. Полученные данные позволят акушерам-гинекологам проводить целенаправленную предгравидарную подготовку женщин с привычным невынашиванием беременности и сохраняющую терапию последующих беременностей.

Ключевые слова: ранние репродуктивные потери, HLA-совместимость супругов, лимфоцитотерапия.

Для цитирования: Мамедли Г.Х., Бабаева Г.И., Азизова М.Э., Сираджлы У.М., Гаджизаде Г.Г. Гомология антигенов HLA II класса, как причина ранних репродуктивных потерь. Биомедицина (Баку). 2021;19(2):18-23. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-18-23.

Поступила в редакцию: 29.01.2021. Принята в печать: 23.04.2021.

Homology of HLA CLASS II antigens as a cause of early reproductive losses

Mamedli G.Kh., Babaeva G. I., Azizova M.E., Sirajly U.M., Gajizade G.G.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Abstract: The article presents an analysis of the immunogenetic data of 60 married couples with early pregnancy loss. Complete incompatibility of HLA genotypes is conducive for the development of pregnancy. Married couples who share HLA class II alleles are at risk of early reproductive loss due to the lack of blocking antibodies formed early in pregnancy to the paternal HLA antigens. The compatibility of couples for more than 3 antigens of the HLA system is considered a factor that increases the risk of early pregnancy loss. Analysis of clinical efficacy showed that lymphocytoimmunotherapy can increase the frequency of pregnancy and gestation in married couples with a high degree of HLA compatibility.

Key words: early reproductive loss, HLA compatibility of couples, lymphocytoimmunotherapy.

For citation: Mamedli G.Kh., Babaeva G. I., Azizova M.E., Sirajly U.M., Gajizade G.G. Homology of HLA CLASS II antigens as a cause of early reproductive losses. Biomedicine (Baku). 2021;19(2):18-23. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-18-23.

Received: 29.01.2021. Accepted: 23.04.2021.

Для корреспонденции:

Г.Г.Гаджизаде

Доктор философии по медицине, Ассистент кафедры, Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан.
e-mail: gulnar16.87@mail.ru

Corresponding author:

Gajizade G.G.

PhD in Medicine, Assistant of Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.
e-mail: gulnar16.87@mail.ru

Одним из приоритетных направлений в социальной политике правительства Азербайджанской Республики является увеличение рождаемости населения. Однако до сих пор ведущее значение в структуре заболеваемости беременных женщин занимают потери плода неясной этиологии. Репродуктивные потери - частая проблема супружеских пар. В настоящее время практически у каждой 5-й женщины беременность заканчивается самопроизвольным выкидышем или преждевременными родами. Несмотря на успехи в совершенствовании способов диагностики, методов лечения и профилактических мероприятий у женщин во время беременности, отмечается тенденция к увеличению частоты ее спонтанного прерывания. Известно, что к основным причинам гибели эмбриона, кроме анатомических, эндокринных и инфекционных, относятся генетические и иммунные аномалии.

Большинство исследователей сходятся во мнении, что привычные ранние репродуктивные потери имеют иммунологическую природу [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Сегодня значительное число иммунных механизмов, регулирующих беременность, неизвестны. Это связано не только с их сложностью, но и с пренебрежением ими в клинике. После исключения генетических, анатомических, гормональных причин невынашивания беременности остаются случаи неясной этиологии, около 80% из них расценивают как следствие влияния иммунологических факторов [2].

К репродуктивным потерям вследствие нарушенной экспрессии иммунологических факторов во время беременности имеют отношение гены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA), поскольку они играют критическую роль во время беременности. В настоящее время ассоциации HLA у женщин с привычными ранними потерями плода активно изучаются. Имеются ссылки на то, что наличие у партнеров супружеской пары общих HLA-антигенов является одной из причин невынашивания беременности, так как слабое распознавание материнским организмом антигенных детерминант плода препятствует нормальной имплантации. Актуальным остается вопрос о степени совместимости фенотипов партнеров, т.е. наличие какого числа общих антигенов является критическим для наступления беременности [1, 3, 5].

На сегодняшний день для преодоления привычного невынашивания беременности у супругов на фоне высокой HLA-идентичности предложен и используется до и во время беременности метод лечения: активная иммунизация аллогенными лимфоцитами партнера - лимфоцитоиммунотера-

пия (ЛИТ). Проведение ЛИТ активизирует лимфоциты матери, повышая их способность распознавать антигены эмбриона; повышает уровень антиотцовских антилейкоцитарных антител [7, 8].

Таким образом, в области нарушения фертильности открываются перспективы для продолжения исследований этой важной социальной и научной проблемы.

Целью исследования явился анализ привычных ранних репродуктивных потерь, обусловленных наличием совместимых HLA - аллелей в супружеской паре и определение эффективности лимфоцитоиммунотерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. *Фенотип HLA исследовали у 60 женщин в парах с HLA-совместимостью с супругом по двум и более антигенам, с диагнозом "привычное невынашивание" на ранних сроках беременности. Группу контроля составили 35 супружеских пар, имеющих здоровых детей и не имеющих совпадений в системе HLA.*

Все супружеские пары были клинически обследованы. Проведен сбор и анализ анамнестических данных, общий осмотр, гинекологическое бимануальное исследование, УЗИ, кариотипирование супругов. У всех женщин с потерями плода в ранние сроки беременности (до 15 недель) были исключены анатомические, инфекционные и гормональные аномалии, а также нарушения в спермограмме супруга. Основанием для включения в исследовательскую группу женщин с привычным невынашиванием явилось также отсутствие у них гормональных, инфекционных и анатомических нарушений, тормозящих формирование беременности, и наличие нормальных показателей спермограммы у мужчин.

Определение антигенов HLA-II класса (DRB1, DQA1*, DQB1*) проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). У всех обследованных забирали образцы венозной крови. Геномную ДНК выделяли из периферической крови с помощью метода фенол-хлороформной экстракции, образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1 EDTA, pH 8.0 и хранили при 4°C. Для титрования генов HLA-DRB1*, HLA-DQA1* и HLA-DQB1* использовали коммерческую тест-систему HLA-ДНК-ТЕХ (НПФ ДНК-технология, Россия). Двухэтапную ПЦР проводили на амплификаторе "Терцик" (НПФ ДНК-технология, Россия) по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов ПЦР-реакции проводили при помощи горизонтального электрофореза в 3% агарозном геле.*

Процедуру ЛИТ проводили вне беременности с периодичностью 1 раз в месяц за 2 цикла до предполагаемой беременности. Введение лимфоцитов осуществлялось на 6-9 дни менструального цикла 1 раз в течение двух циклов подряд. Взвесь аллогенных лимфоцитов супруга в количестве 100 млн. клеток вводили подкожно на переднюю часть предплечья в 8-10 точек. Производилась визуальная оценка местной реакции организма на введение клеточной взвеси и трехсуточная термометрия. При наступлении беременности введение аллоген-

ных лимфоцитов было продолжено на 5-й и 12-й неделях в комплексе с традиционной сохраняющей терапией. Все манипуляции осуществляли с информированного согласия обоих супругов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы "Medcalc" и табличного редактора Microsoft Excel. Соответствие с равновесием Харди-Вайнберга частот генотипов изучаемых полиморфизмов в основной и контрольной группах проверяли с помощью критерия χ^2 . Проверку гипотезы о равенстве относительных частот аллелей HLA-DRB1*, HLA-DQA1* и HLA-DQB1* в исследуемых группах проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (RR). Для RR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости. Если RR был равен 1, то считали, что ассоциация отсутствует. Если RR был меньше 1, считали ассоциацию отрицательной; если RR был больше 2, то ассоциацию считали положительной.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ качественного состава аллелей HLA-комплекса в исследованных супружеских парах позволил выявить аллели HLA, приводящие к ранним репродуктивным потерям. Сопоставление распределения аллелей HLA-DRB1* у супружеских пар основной и контрольной группы показало, что у женщин с привычным невынашиванием достоверно реже по сравнению с контролем встречался аллель DRB1*01 ($p < 0,001$), DRB1*07 ($p < 0,05$), DRB1*17 ($p < 0,05$) и чаще - аллель DRB1*04 ($p < 0,001$) и DRB1*11 ($p < 0,001$). У мужчин достоверно реже по сравнению с контролем встречался аллель DRB1*01 ($p < 0,05$), DRB1*13 ($p < 0,001$), DRB1*15 ($p < 0,05$) и достоверно чаще - DRB1*04 ($p < 0,001$) и DRB1*11 ($p < 0,001$).

Повышенная частота встречаемости аллелей DRB1*04 и DRB1*11, как у женщин, так и мужчин из супружеских пар с привычными ранними потерями беременности может служить предрасполагающим фактором в развитии данной патологии репродукции. Эти аллели имели статистически значимо высокий показатель величины относительного

риска заболевания. Для DRB1*04 ($RR = 2,4$; $CI = 0,8-6,2$; $\chi^2 = 4,82$, $p = 0,029$), для DRB1*11 ($RR = 2,2$; $CI = 0,9-6,4$; $\chi^2 = 4,76$, $p = 0,031$).

По локусу DQA1 как у женщин с привычным невынашиванием, так и у партнеров достоверно реже встречались аллели DQA1*0201 ($p < 0,05$) и достоверно чаще - DQA1*0501 ($p < 0,001$), а у мужчин еще и DQA1*0301 ($p < 0,001$) по отношению к контрольной группе. Показатель величины относительного риска заболевания для носителей аллеля DQA1*0501 составил 4,5 ($CI = 2,1-8,2$).

Сравнение распределения аллелей HLA-DQB1, показало достоверно низкую частоту встречаемости DQB1*0501 и DQB1*0601 и достоверно высокую - DQB1*0201, и DQB1*0301 среди супружеских пар с репродуктивными потерями ($p < 0,001$). Можно отметить, что наиболее высокий показатель величины относительного риска заболевания 2,9 ($CI = 1,1-5,8$) был присущ для аллеля HLA-DQB1*0301 у супругов с привычными потерями плода.

В случае наличия HLA-гомологии и при анализе данных учитывали число совпадений аллелей. Супруги с привычными ранними репродуктивными потерями имели совпадение по трем, четырем, пяти и даже шести аллелям. Необходимо отметить, что в контрольной группе фертильных супругов ни одного из названных вариантов совпадений не наблюдалось (таблица 1).

Как видно из полученных результатов, среди супругов с привычными ранними репродуктивными потерями преобладали пары с 3 общими аллелями - в 63,3% наблюдений. Совместимость по 4 аллелям отмечалась у 14 супружеских пар (23,3%), 5 совместных аллелей - у 6 пар (10,0%) и 6 совместных аллелей - у 2 супружеских пар (3,3%).

Известно, что гомозиготность часто является неблагоприятным показателем развития болезни, поэтому далее исследовали распределение гомозиготных генотипов по локусам DRB1, DQA1 и DQB1 у супружеских пар с привычным невынашиванием беременности. Оказалось, что по локусу DRB1 была отмечена гомозиготность по аллелям 04/04 у 3,3% женщин и мужчин, а по аллелям 11/11 только у женщин (6,7%). По локусу DQA1 гомозиготность наблюдалась по аллелям 0301/0301 у

Таблица 1. Количество совпадений аллелей по локусам DRB1, DQA1 и DQB1 системы HLAII класса у супружеских пар с привычными ранними репродуктивными потерями

Количество совпадений аллелей DRB1, DQA1 и DQB1	абс.	%
По 3 аллелям	38	63,3
По 4 аллелям	14	23,3
По 5 аллелям	6	10,0
По 6 аллелям	2	3,3

3,3% женщин и мужчин, а по аллелям 0501/0501 - у 13,3% женщин и 6,7% мужчин. По локусу DQB1 гомозиготность отмечалась по аллелю 0201/0201 у 6,7% женщин и 3,3% мужчин; по аллелю 0301/0301 - у 10,0% женщин и 3,3% мужчин и по аллелю 0302/0302 - у 3,3% женщин и мужчин.

Таким образом, при обследовании супружеских пар с привычным ранним невынашиванием беременности в анамнезе, обусловленным совпадением аллелей системы HLA-II класса, нами были установлены следующие особенности. Среди супругов преобладали пары, имеющие совместимость по 3 аллелям системы HLA-II класса в 63,3% наблюдений. В остальных 36,7% случаев совпадения были более 3 аллелей. Установлено, что наиболее часто встречающимися гомологичными аллелями у супружеских пар с привычными ранними потерями беременности являются: по локусу DRB1- *04 и DRB1*11, по локусу DQA1 - *0501, по локусу DQB1- *0201 *0301.

Полученные нами данные подтверждают гипотезу, согласно которой полное несовпадение HLA-генотипов благоприятно для развития беременности [1, 2, 3]. У супружеских пар, имеющих общие аллели системы HLA класса II, возникает риск невынашивания беременности, вероятно, связанный с отсутствием блокирующих антител, образующихся в начале беременности к отцовским антигенам HLA [4]. Результаты исследования согласуются с данными авторов, согласно которым совместимость супругов по 3-м и более аллелям системы HLA-II класса чаще всего приводит к привычному ранним репродуктивным потерям [7, 8]. Исходя из вышепредставленного, HLA-типирование может выступать как основной метод ранней диагностики иммунных форм репродуктивных потерь.

С момента первого применения методов активной и пассивной иммунизации для лечения больных с привычным невынашиванием беременности не утихают споры по поводу эффективности и целесообразности их использования в клинической практике. Попытки оценивать эффективность этих методов лечения с позиций доказательной медицины дают разнонаправленные результаты [8]. Тем не менее, учитывая отсутствие альтернативных способов терапии пациентов с высокой антигенной идентичностью по системе HLA, иммунотерапия продолжает использоваться в клинической практике.

С целью профилактики гестационных осложнений у пациенток с ранним привычным невынашиванием беременности, в предгравидарную подготовку включали аллоиммунизацию лимфоцитами партнера методом лимфоцитоиммунотерапии.

После проведения обследования все женщины с привычным ранним невынашиванием беременности были разделены на две группы. В первую группу вошли 38 (63,3%) женщин с привычным невынашиванием ранних сроков, которым при подготовке к беременности была проведена ЛИТ аллогенными лимфоцитами супруга. Показаниями для проведения ЛИТ являлись совместимость супругов по антигенам системы HLA по 3 и более аллелей и гомозиготность супругов по локусам HLA - DRB*1, DQA1* и DQB1*. Во вторую группу были включены 22 (36,7%) женщины с привычным невынашиванием беременности и совместимостью антигенов системы HLA у супругов, которым лимфоцитоиммунотерапия не проводилась. Этим пациенткам в первом триместре проводилась общепринятая медикаментозная терапия, которая включала в себя спазмолитические средства, седативные препараты, витамины, антиагреганты. С ранних сроков беременности всем пациенткам назначался препарат Дюфастон (дидрогестерон) в дозе 10 мг 2 раза в день до 16 недель беременности.

В течение 6 месяцев после проведенной подготовки из 38 супружеских пар первой группы беременность наступила у 29 (76,3%) женщин. Во второй группе, где ЛИТ не проводилась только у 8 (36,4%) женщин из 22 супружеских пар.

Самым частым осложнением в первом триместре беременности у женщин исследуемых групп был угрожающий выкидыш. При анализе особенностей течения беременности обращал на себя внимание факт, что у всех женщин второй группы, не получавших ЛИТ, развитие угрозы прерывания в первом триместре завершилось самопроизвольным выкидышем. На фоне комплексного медикаментозного лечения и ЛИТ удалось пролонгировать беременность у всех женщин первой группы.

Исходы настоящей беременности у женщин после ЛИТ отличались от женщин группы сравнения достоверным повышением числа своевременных родов (82,7% и 0,0% соответственно, $p < 0,001$) и снижением числа самопроизвольных выкидышей на ранних сроках беременности (13,8% и 100,0% соответственно, $p < 0,001$). Всего у женщин первой группы, получавших ЛИТ, в 82,7% наблюдений отмечены своевременные роды, в 3,4% - преждевременные роды и в 13,8% случаев - ранние самопроизвольные выкидыши (рисунок 1).

В этой группе женщин все случаи ($n=4$) самопроизвольных выкидышей были диагностированы на ранних сроках беременности - от 5 до 7 недель. Среди них 2 женщины были гомозиготами 0501/0501 по локусу DQA1 и 2 женщины - гомозиготами 0301/0301 по локусу DQB1. Все пациент-

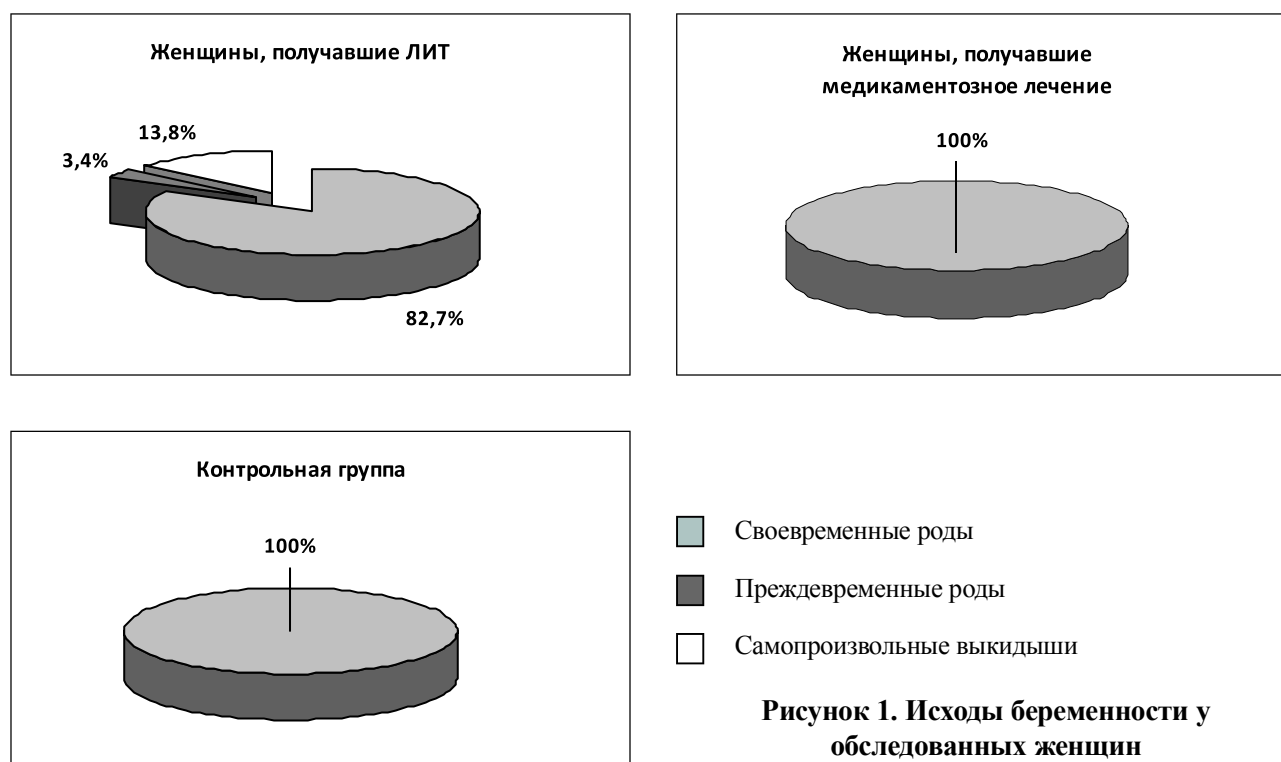


Рисунок 1. Исходы беременности у обследованных женщин

ки имели совпадения с супругом по данным аллелям одного локуса. Кроме того, в одной из супружеских пар муж был также гомозиготен 0501/0501 по локусу DQA1 и имел совпадения с женой по аллелю 0501 в этом локусе. Вероятно, такое сочетание гомозиготных родителей по антигенам системы HLA и служит причиной появления гомозиготности у эмбриона, что приводит к его дальнейшей гибели. По нашим данным, в случаях спонтанного прерывания беременности в первом триместре кроме совпадения у супругов 3-х и более аллелей системы HLA II класса, также отмечалась гомозиготность, как у женщины, так и у мужчины, что еще более ухудшило ситуацию по невынашиванию.

Таким образом, применение в комплексном лечении метода лимфоцитоиммунотерапии способствовало снижению частоты привычного раннего невынашивания беременности и, соответственно, увеличению доношивания беременности до своевременных родов. Необходимо отметить, что использование только медикаментозной терапии у женщин с HLA-совместимостью с супругом ни в одном случае не способствовало сохранению беременности. Полученные данные позволят акушерам-гинекологам проводить целенаправленную предгравидарную подготовку женщин с привычным невынашиванием беременности и сохраняющую терапию последующих беременностей.

Литература

1. Анохова Л.И., Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А. Полиморфизм генов HLAII-DRB1 у пациенток с преждевременными родами. Забайкальский медицинский вестник. 2017;1:24-27. Режим доступа: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2017-god/polimorfizm-genov-hlaili-drb1-u-pacientok-s-prezhdevremennymi-rodami>
2. Беляева М.А., Бобров С.А., Лапин С.В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015;7(3):118-123. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-vzaimosvyazi-pri-privychnom-nevynashivanii-beremennosti-i-metody-ih-korreksii-obzor>
3. Беспалова О. Н., Аганаева О.А. Ранние эмбриональные потери при HLA-совместимости супругов. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(3):69-80. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64369-80>
4. Скрыбина В.В., Зарубская И.В. Случай благополучного исхода беременности у пары с высокой антигенной идентичностью по системе HLA на фоне назначения иммуномодуляторов до и при беременности

ти. Пермский медицинский журнал. 2017;3:100-108. Режим доступа: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/6830>

5. Халимова Ф.Т. Эпигенетические факторы в диагностике нарушений репродукции. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2017;3:91-97. Режим доступа: <http://medacad.tj/medacad/uploads/2017/11/AN-ZHurnal-3-2017.pdf>

6. Халимова Ф.Т. Кластерный подход к оценке репродуктивного здоровья женщин. Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. 2017;2:72-76. Режим доступа: <http://medacad.tj/medacad/uploads/2017/09/2017-2.pdf>

7. Carolyn B.C. Does the immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births. American journal of reproductive immunology? 2019;37:296-303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01111.x>

8. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 21;2014(10):CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub3.

References

1. Anokhova L.I., Belokrinskaya T.E., Tarbaeva D.A., Smolyakov Y.N. [Polymorphism of genes HLA II-DRB1 in preterm labor]. Transbaikalian Med. Bulletin. 2017;1:24-27. Available at: <http://zabmedvestnik.ru/arhiv-nomerov/nomer-1-za-2017-god/polimorfizm-genov-hla-ii-drb1-u-pacientok-s-prezhdevremennymi-rodami> (in Russian).

2. Belyaeva M.A., Bobrov S.A., Lapin S.V. [Clinical and immunological interactions in the recurrent miscarriage and their correction methods]. Herald of the Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov. 2015;7(3):118-123. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-immunologicheskie-vzaimosvyazi-pri-privychnom-nevynashivani-beremennosti-i-metody-ih-korreksii-obzor> (in Russian).

3. Agnaeva A.O., Bepalova O.N. [Early embryonic losses at HLA compatibility in married couples]. Journal of obstetrics and women's diseases. 2015;64(3):69-80. DOI: 10.17816/JOWD64369-80 (in Russian).

4. Skryabina V.V., Zarubskaya I.V. [The case of successful pregnancy termination in a couple with antigen identity by HLA system against the background of administration of immunomodulators before and during pregnancy]. Perm Med. J. 2017;3:100-108. Available at: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/6830> (in Russian).

5. Khalimova F.T. [Epigenetic factors in diagnostics of reproduction disorders]. Bulletin of Med. Science Acad. Tajikistan. 2017;3:91-97. Available at: <http://medacad.tj/medacad/uploads/2017/11/AN-ZHurnal-3-2017.pdf> (in Russian).

6. Khalimova F.T. [Cluster approach to assessment of reproductive health of women]. Bulletin of Med. Science Acad. Tajikistan. 2017;2:72-76. Available at: <http://medacad.tj/medacad/uploads/2017/09/2017-2.pdf> (in Russian).

7. Carolyn B.C. Does the immunotherapy for treatment of reproductive failure enhance live births. American journal of reproductive immunology? 2019;37:296-303. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2012.01111.x>

8. Wong LF, Porter TF, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 21;2014(10):CD000112. DOI: 10.1002/14651858.CD000112.pub3.

Информация о соавторах:

Г.Х.Мамедли

Доктор философии по медицине, Ассистент кафедры, Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан.

Г.И.Бабаева

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

М.Э.Азизова

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

У.М.Сираджлы

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

Information about co-authors:

Mamedli G.Kh.

PhD in Medicine, Assistant of Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Babaeva G. I.

PhD in Medicine, Assistant of Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Azizova M.E.

PhD in Medicine, Assistant of Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Sirajly U.M.

PhD in Medicine, Associate Professor of Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-24-28

К 100-летию применения противотуберкулезной вакцины БЦЖ

Живая вакцина, как важнейшее средство борьбы с туберкулезом

А.А.Кадырова¹, М.К.Мамедов²

¹НИИ легочных заболеваний, г.Баку, Азербайджан;

²Отделение биомедицины Международной экоэнергетической академии, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Авторы статьи рассмотрели проблему туберкулеза и наиболее эффективные средства борьбы с этим заболеванием. Особое внимание уделено вакцине БЦЖ: кратко описана история создания этой вакцины и показано ее современное значение.

Ключевые слова: туберкулез, вакцина БЦЖ, вакцины.

Для цитирования: Кадырова А.А., Мамедов М.К. К 100-летию применения противотуберкулезной вакцины БЦЖ: Живая вакцина, как важнейшее средство борьбы с туберкулезом. Биомедицина (Баку). 2021;19(2):24-28. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-24-28.

Поступила в редакцию: 02.02.2021. Принята в печать: 23.04.2021.

To the 100th anniversary of anti-tuberculoses BCG vaccine

Live vaccine, as a most important mean for struggle with tuberculosis

Kadiyova A.A.¹, Mamedov M.K.²

¹Research Institute of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan;

²Department of Biomedicine, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan

Abstract: The author considers the tuberculosis problem and most effective means for struggles with this disease. Particular attention was given to BCG vaccine: they briefly described history of creation of the vaccine and demonstrated its modern significance.

Key words: tuberculosis, BCG vaccine, vaccines.

For citation: Kadiyova A.A., Mamedov M.K. To the 100th anniversary of anti-tuberculoses BCG vaccine: Live vaccine, as a most important mean for struggle with tuberculosis. Biomedicine (Baku). 2021;19(2):24-28. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-24-28.

Received: 02.02.2021. Accepted: 23.04.2021.

Для корреспонденции:

А.А.Кадырова

Профессор, доктор медицинских наук, директор НИИ легочных заболеваний, г. Баку, Азербайджан

E-mail: dr.kadyrovah@mail.ru

Corresponding author:

Kadyrova A.A.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of Research Institute of Lung Diseases, Baku, Azerbaijan

E-mail: dr.kadyrovah@mail.ru

В июле 2021 г исполняется сто лет со времени первого введения человеку живой вакцины против туберкулеза, ныне широко известной в мире под названием BCG (в русском варианте - БЦЖ), означающим аббревиатуру от "bacillus Calmette-Guerin", сформированной из первых букв фамилий французских ученых А.Кальметта (A.Calmette) и К.Герена (C.Guerin), сумевших создать такую вакцину.

Посвящая этот очерк событию, ознаменовавшему появление одного из наиболее действенных средств борьбы с туберкулезом, мы сочли уместным начать его с кратких комментариев, адресованных читателям, не имеющим прямого отношения к этой проблеме. Эти комментарии касаются самой проблемы борьбы с туберкулезом и содержат краткую информацию о других средствах, применяемых в этой борьбе.

Туберкулезом сегодня называют широко распространенное в мире тяжелое и длительно текущее инфекционное заболевание, известное врачам с незапамятных времен под несколькими именами. Среди латинизированных названий этого заболевания наиболее известны - phthisis, lupus, scrofulus и rhuma. В русском языке его чаще всего называли "чахоткой". Термин "туберкулез" (ТБ) был предложен известным немецким врачом Иоганом Л.Шенлейном лишь в 1839 г.

Как в далеком прошлом, так и вплоть до середины XX в ТБ оставался неизлечимым, а природа самого заболевания долгие годы являлась предметом безрезультатных и бесплодных дискуссий.

24 марта 1882 г немецкий бактериолог Роберт Кох сделал доклад об открытии возбудителя ТБ. Эти бактерии позднее назвали "палочками Коха", а ныне именуют "микобактериями ТБ" (МБТ). Открытие МБТ, высоко оцененное научной общественностью в форме присуждения Р.Коху в 1905 г Нобелевской премии по медицине, положило начало новому этапу развития борьбы с ТБК. Неудивительно, что день, когда Кох сделал свой известный доклад, - 24 марта отмечается как Всемирный день борьбы с ТБ[1].

Вместе с тем, надо признать, что все основные успехи в борьбе с ТБ пришлось лишь на XX в. Эти успехи были связаны с появлением 3 основных средств, успешно использованных в этой борьбе. Таковыми оказались: 1) разработка методов диагностики ТБ, 2) появление лекарственных средств, эффективных при ТБ и 3) создание вакцины, пригодной для иммунопрофилактики этого заболевания. Ниже мы кратко остановимся на этих средствах борьбы с ТБ.

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ. Исключая пря-

мую бактериоскопию МБТ в окрашенных мазках и рентгенологический метод, созданный в конце XIX в и сыгравший исключительную роль в диагностике ТБ, и в первую очередь, его легочных и костных форм, методы надежного выявления ТБ были разработаны уже в XX в. Еще одно исключение составило только получение Кохом в 1890 г препарата "туберкулин", который он позиционировал как средство для лечения ТБ, но который позднее сыграл важную роль в развитии диагностики ТБ.

В 1907 г австрийский педиатр Клеменс фон Пирке, который за год до этого ввел понятие "аллергия", предложил использовать туберкулин Коха для постановки накожной пробы, выявляющей наличие в организме туберкулезной инфекции. Эту пробу стали называть по имени ее автора - пробой Пирке и использовали многие годы.

В 1908-1910 гг французский врач Шарль Манту, совместно со своей супругой Дорой Манту, разработали более чувствительную внутрикожную пробу на туберкулезную инфекцию. Хотя эта проба именуется пробой Манту, следует иметь в виду, что одновременно с Манту, эту пробу описал и немецкий врач Феликс Мендель.

Совершенствование кожно-аллергических проб на ТБ продолжалось, на смену туберкулину пришли новые и более совершенные реагенты. В 1934 г для постановки аллергических проб в США Ф.Зайберт и Дж.Глен предложили препарат PPD-S (purified protein derivate), позднее признанный ВОЗ международным стандартом (он противопоставлялся препарату "старого" туберкулина - альт-туберкулина Коха) [2]. В 1952 г в России М.Линникова предложила другой вариант PPD, названный PPD-L.

Проба Манту в диагностике ТБ продолжает широко применяться и в наши дни. Однако, в 1999 г С.Поттумарти и его коллеги предложили дополнить ее более точным иммуноферментным методом выявления в крови индуцированного туберкулезной инфекцией гамма-интерферона - этот метод назвали "квантефероновым тестом".

И, наконец, на смену прямой визуализации МБТ в мазках и получению их культуры, пришел несравненно более точный, чувствительный и специфичный метод выявления в материале ДНК МБТ с помощью полимеразной цепной реакции.

Разумеется, что исключительно важное значение в борьбе с ТБК сыграло широкое внедрение в медицину рентгенологического метода, применение которого имело неоценимое значение в своевременной и точной диагностике ТБК, как минимум, его легочных и костных форм, имеющих наи-

большее распространение. Нельзя не отметить и тот особо ценный вклад в борьбу с ТБК, который внес метод рентгеновской флюорографии, разработанный итальянцами А.Бателли и А. Карбассо почти сразу после открытия рентгеновских лучей (первый аппарат был изготовлен Дж.Блейером в США уже в 1896 г). Этот метод начал широко применяться во многих странах и позволил проводить поистине массовые профилактические обследования населения и в ранние сроки выявлять случаи ТБК легких.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ. Первые два противотуберкулезных препарата появились к середине 40-х гг прошлого века. Первым из них стал "стрептомицин", предложенный в 1943 г американским почвенным микробиологом С.Ваксманом, который за это открытие в 1952 г был удостоен Нобелевской премии по медицине.

В 1945 г шведский химик Йерген Леман установил, что соли парааминосалициловой кислоты (ПАСК) тормозят размножение МБТ не только *in vitro*, но в организме животных. Изучив свойства ПАСК, он предложил применять ПАСК для лечения ТБ - ПАСК стал вторым противотуберкулезным препаратом (в 1952 ученый был номинирован на Нобелевскую премию, но в конце его кандидатура была отклонена).

Третьим препаратом стал "изониазид", впервые синтезированный в Чехии Г.Майером и Й.Малли еще в 1912 г, но исследован как препарат против ТБ в 1952 г немецким химиком П.Домагом, ранее удостоенным Нобелевской премии за открытие сульфаниламидов. Этот препарат изначально был назван "фтивазидом".

Надо подчеркнуть, что начиная с середины 50-х гг, комбинация трех препаратов - стрептомицина, ПАСК и изониазида широко применялась во фтизиатрии и позволила спасти огромное число больных.

Еще одним противотуберкулезным препаратом стал пиразинамид. Впервые его синтезировали в США Дальмер и Уолтер еще в 1936 г. В 1945 французский исследователь В.Шорин показал, что его дериваты обладают выраженным подавляющим действием на рост МБТ. С 1951 г началось изучение этого свойства пиразинамида и с начала 70-х гг XX в он стал применяться для лечения больных ТБ.

В 1957 г итальянцы П.Сенси, П.Маргалит и М.Тимбал обнаружили антибиотик и назвали его "рифампицином". Он оказался активным в отношении МБТ и с 1967 г он стал применяться для лечения ТБ [3].

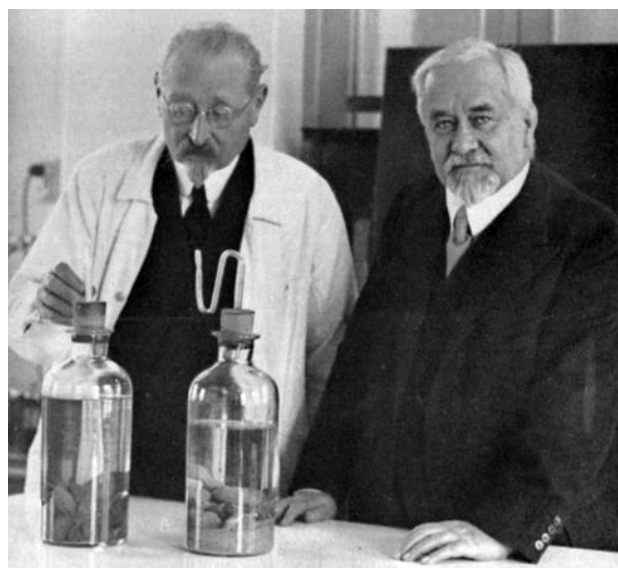
И наконец, в 1961 в США Дж.Томас и его коллеги испытали еще один синтетический препарат - "этамбутол". Вскоре он стал активно применяться

во фтизиатрии.

Названные выше препараты широко применялись, обеспечивая излечение большинства больных ТБК. Однако, в начале 90-х гг, когда после длительного перерыва, заболеваемость ТБ в мире резко увеличилась, обнаружилось, что эффективность этих препаратов снизилась. Причиной этого явления стало распространение множественной лекарственной устойчивости МБТ к лекарственным препаратам. Для ее преодоления стали испытывать и использовать другие лекарства.

Это привело к тому, что применяемые уже в XXI в для лечения ТБ препараты были разделены на 3 группы. Первую или основную группу составили все перечисленные выше препараты, ныне применяемые для лечения больных с впервые выявленным ТБ. Препараты второй группы используют для лечения лекарственно-устойчивых форм ТБ, а препараты третьей группы применяются лишь в случаях множественной лекарственной устойчивости ТБ [4, 5]. Иначе говоря, сегодня лечение ТБ усложнилось, а его стратегия и тактика зависят не только от формы болезни, но и свойств МБТ.

ВАКЦИНА. К началу XX в медицина обогатилась несколькими высокоэффективными вакцинами, успешно использованными в борьбе с рядом инфекционных заболеваний. Воцарилось мнение о том, что создание вакцины становится наиболее перспективным путем борьбы с инфекциями. И уже через 20 лет обоснованность этого мнения подтвердилась и в отношении ТБ - против него была создана вакцина. Как уже отмечалось, создание такой вакцины было связано с именами А.Кальметта и К.Герена [6].



А.Кальметт и К.Герен

Альбер Кальметт (1863-1933) - известный микробиолог, который окончив в 1885 г медицинский факультет в г.Бресте, служил морским военным врачом и работал в ряде зарубежных экспедиций. В 1890 г он начал работу в Пастеровском институте в Париже, а в 1891 г был направлен Л.Пастером во Вьетнам. Организовав первый зарубежный филиал института Пастера в г.Сайгоне, он стал его директором. В 1895 г вернулся во Францию и по инициативе Пастера он возглавил институт Пастера в г.Лилль. Именно здесь он начал поиски способа иммунизации человека и домашних животных против ТБК. В этих поисках принял участие и К.Герен.

Камил Герен (1872-1961) - ветеринарный врач и бактериолог, который вскоре после окончания ветеринарной школы в 1897 г поступил на работу в институт Пастера в г. Лилль, как сотрудник, занятый подготовкой сывороток в изготовлении змеиных противоядий. В 1900 г он возглавил одну из лабораторий института, а с 1905 г совместно с Кальметтом вплоть до 1928 г интенсивно занимался исследованиями, связанными с созданием и совершенствованием живой вакцины против ТБ.

Эти исследования начались после того, как в предварительных опытах выяснилось, что инактивированные МБТ не обладают достаточной способностью модулировать иммунную систему и не могут быть основой вакцинного препарата. Из этого следовало, что эффективной может быть лишь живая и ослабленная вакцина. Поэтому ученые воспользовались классическим методом аттенуации бактерий, в частности, бычьего типа МБТ, часто вызывавшего у быков субклиническую инфекцию, после которой эти животные приобретали резистентность к повторному заражению.

Для аттенуации бактерий был использовано обнаруженное Кальметтом свойство желчи снижать вирулентность МБТ. В публикации о промежуточных результатах наблюдения, изданной в 1908 г, использованный в работе штамм МБТ, ученые условно обозначили символом BCG. В итоге, многократно пассируя этот штамм в желчно-глицериновой питательной среде, ученые смогли добиться ожидаемого результата - после 230 пассажей (с двухнедельными интервалами) на протяжении 13 лет произошла устойчивая утрата вирулентности исходных МБТ - их введение животным и людям не приводило к заболеванию.

В 1919 г, уже перейдя на работу в институт Пастера в Париже, Кальметт и Герен доказали, что полученные ими МБТ сохранили выраженные антигенные и, соответственно, иммуногенные свойства. Это означало, что штамм, способный стать

основой вакцины против ТБК, получен - вакцину на его основе также называли "BCG".

18 июля 1921 г Кальметт и Герен, вместе с доктором Б.Вайлль Алле, в парижской больнице "Шарите" впервые ввели эту вакцину новорожденной девочке, мать которой умерла от ТБ. К 1924 г во Франции с хорошими результатами были провакцинированы еще три сотни таких новорожденных.

Начиная с 1924 г, ученые передали штамм BCG медикам из целого ряда стран и вскоре получили от них данные, подтверждавшие высокую эффективность и безвредность вакцины. Это позволило начать ограниченную, а позднее и массовую вакцинацию против ТБ [7].

В 1928 г вакцина была одобрена миссией Лиги Наций. Однако, общественное признание вакцины проходило не просто, в том числе, из-за случаев ее некорректного применения. К примеру, фтизиатры помнят "любекскую трагедию", когда в г.Любеке в 1930 г ТБ заболели дети, которым по ошибке вместо вакцины ввели суспензию вирулентных МБТ, хранившуюся в том же холодильнике.

Во всяком случае, широкое распространение применение BCG получило лишь после окончания второй мировой войны. Заметим, что только за три послевоенных года только в восточной Европе было привито более 8 миллионов детей. С середины 50-х гг XX в вакцинацию стали применять в большинстве европейских стран. В дальнейшем она была поддержана благожелательной позицией экспертов ВОЗ и ее масштабы приобрели глобальный характер [8].

Итак, вакцина БЦЖ пока остается единственной признанной в мире общедоступной противотуберкулёзной вакциной с доказанными эффективностью и относительно безопасностью - все испытанные до сих пор альтернативные вакцины по основным характеристикам уступали БЦЖ. И, несмотря на отдельные недостатки, применение БЦЖ в большинстве эндемичных по ТБ стран рассматривается в качестве жизнеспасающего и неотъемлемого элемента стандартных мер по борьбе с ТБ, позволяющего сдерживать развитие пандемии [9].

Разумеется, вакцина БЦЖ не является панацеей и не предотвращает первичного инфицирования и эпидемиологически исключительно важную реактивацию латентной лёгочной инфекции. Вместе с тем, применение вакцины в популяционном масштабе внесколько раз снижает заболеваемость ТБ детей и защищает привитых детей в отношении туберкулёзного менингита и диссеминированного ТБ.

Нельзя не отметить, что у вакцины БЦЖ обнаружены не предполагаемые свойства - она оказалась пригодной для профилактики лепры и некоторых других микобактериозов. Более того, являющаяся сильнейшим модулятором иммунной системы, вакцина БЦЖ нашла неожиданное применение в онкологии - в оказавшейся весьма эффективной иммунотерапии рака мочевого пузыря [10].

Однако, в своем главном предназначении - в качестве средства для борьбы с распространением ТБ вакцина БЦЖ применяется во всех странах, но по-разному и в зависимости от эпидемиологической обстановки по ТБ в каждой стране. Согласно современным рекомендациям ВОЗ, в странах с высоким бременем ТБ все новорожденные должны вакцинироваться как можно раньше после рождения. В странах с низким бременем ТБ вакцинация может носить ограниченные масштабы и охватывать лишь новорожденных из групп с высоким риском или детей старшего возраста с отрицательными кожной пробой и квантифероновым тестом [11].

В развитых странах с низкой заболеваемостью ТБ вакцинацию проводят лишь выезжающим в эпидемически неблагополучные регионы. Заметим, что ряд стран, которые из-за снижения заболеваемости в конце XX в отказались от всеобщей неонатальной вакцинации, через некоторое время её ввели вновь, реагируя либо на рост заболеваемости ТБ, либо на запросы населения.

В заключение надо подчеркнуть, что сегодня в мире обстановка в отношении ТБ остается непростой. Только за 2019 г ТБ заболело около 10 млн человек и от него умерло почти 1,4 млн человек. Есть данные о том, что ныне МБТ инфицировано не менее трети населения земного шара, а примерно каждую секунду появляется новый случай инфекции [11]. Поэтому и сейчас значение вакцинации против ТБ трудно переоценить. И хотя считается, что вакцинация не может пока радикально решить проблему ТБ, она по-прежнему единодушно рассматривается как одно из важных и весьма действенных средств в борьбе с туберкулезом.

Литература / References

1. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017 Mar;58(1):E9-E12. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432783/pdf/2421-4248-58-E9.pdf>
2. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified protein derivatives of tuberculin - past, present, and future. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;66(3):273-280. DOI:10.1111/j.1574-695X.2012.01002.x
3. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006 Nov;100(11):1862-70. DOI: 10.1016/j.rmed.2006.08.006.
4. Mitchison DA. The diagnosis and therapy of tuberculosis during the past 100 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 1;171(7):699-706. DOI: 10.1164/rccm.200411-1603OE.
5. Murray JF, Schraufnagel DE, Hopewell PC. Treatment of Tuberculosis. A Historical Perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2015 Dec;12(12):1749-59. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-632PS.
6. Wang J, Xing Z. Tuberculosis vaccines: the past, present and future. *Expert Rev Vaccines.* 2002 Oct;1(3):341-54. DOI: 10.1586/14760584.1.3.341.
7. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present. *Life Sci.* 2020 Jul 1;252:117594. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.
8. Comstock GW. The International Tuberculosis Campaign: a pioneering venture in mass vaccination and research. *Clin Infect Dis.* 1994 Sep;19(3):528-40. DOI: 10.1093/clinids/19.3.528.
9. Li J, Zhao A, Tang J, et al. Tuberculosis vaccine development: from classic to clinical candidates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(8):1405-1425. DOI: 10.1007/s10096-020-03843-6
10. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur).* 2013 Mar;8(1):53-8. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749764/pdf/maed-08-53.pdf>
11. Global Tuberculosis Report 2020. WHO, 2020;232. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240013131>

Информация о соавторах:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины, Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан.

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

Information about authors:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Biomedicine Department, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan.

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

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-29-35

К 40-летию разработки в СССР первых тест-систем для лабораторной диагностики вирусного гепатита А

Об успехах в разработке методов лабораторной диагностики вирусного гепатита А в бывшем Советском Союзе

М.И.Михайлов¹, М.К.Мамедов²

¹НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, г.Москва, Российская Федерация;

²Отделение биомедицины Международной экоэнергетической академии, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Статья посвящена первым успехам в области лабораторной диагностики вирусного гепатита А, достигнутых к 1981 г в бывшем СССР. Авторы вспоминают об исследованиях, проведенных в Институте вирусологии им.Д.И.Ивановского АМН СССР и в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им.М.П.Чумакова АМН СССР. Здесь были разработаны радиоиммунологический и иммуноферментный методы выявления специфических маркеров инфекции, вызванной вирусом гепатита А.

Ключевые слова: вирусный гепатит А, лабораторная диагностика.

Для цитирования: Михайлов М.И., Мамедов М.К. К 40-летию разработки в СССР первых тест-систем для лабораторной диагностики вирусного гепатита А: Об успехах в разработке методов лабораторной диагностики вирусного гепатита А в бывшем Советском Союзе. Биомедицина (Баку). 2021;19(2):29-35. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-29-35.

Поступила в редакцию: 11.02.2021. Принята в печать: 23.04.2021.

On the 40th anniversary of the development in the USSR of the first test systems for laboratory diagnostics of viral hepatitis A

Concerning successes in elaboration methods of viral hepatitis A laboratory diagnostics in the former Soviet Union

Mikhailov M.I.¹, Mamedov M.K.²

¹I.I.Mechnikov's Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation;

²Department of Biomedicine, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan

Abstract: The article is devoted to first successes in the field of laboratory diagnostics of viral hepatitis A achieved in former USSR in 1981. The authors recollected investigations performed in D.Ivanovsky's institute of virology of USSR Academy of medical sciences and in M.Chumakov's institute of poliomyelitis and viral encephalitis of USSR Academy of medical sciences. There radioimmunoassay and enzymeimmunoassay for detection of specific markers of infection caused with hepatitis A virus were carried out.

Key words: viral hepatitis A, laboratory diagnostics.

For citation: Mikhailov M.I., Mamedov M.K. On the 40th anniversary of the development in the USSR of the first test systems for laboratory diagnostics of viral hepatitis A: Concerning successes in elaboration methods of viral hepatitis A laboratory diagnostics in the former Soviet Union. Biomedicine (Baku). 2021;19(2):29-35. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-2-29-35.

Received: 11.02.2021. Accepted: 23.04.2021.

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины, Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан.

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

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Biomedicine Department, International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan.

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

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Этот очерк мы посвятили нашим коллегам по совместной работе, которые занимаясь проблемой лабораторной диагностики вирусного гепатита А (ГА), еще 40 лет назад сумели разработать и приспособить для применения в тогдашних условиях самые современные в то время лабораторные методы обнаружения антигена вируса ГА (ВГА) в фекалиях и в объектах окружающей среды, а также антител к этому вирусу (anti-HAV) в сыворотках крови.

Дело в том, что факт идентификации ВГА в 1973 г с помощью иммуноэлектронной микроскопии (ИЭМ), мало пригодной для широкого применения в практике, стал стимулом для разработки более доступных методов обнаружения этого вируса и антител к нему.

Уже в 1975 г F.Hollinger с соавторами разработали первую лабораторную тест-систему радиоиммунологического метода (РИМ) [1]. На ее основе уже в 1976 г фирма Abbott Lab (США) начала производство коммерческих наборов реагентов "HAVAB", позволяющих диагностировать ГА путем выявления anti-HAV. Вскоре аналогичные наборы стали производиться и в странах западной Европы.

Однако, такие наборы имели достаточно высокую стоимостью и не приобретались медицинскими учреждениями бывшего СССР (небольшое их количество закупалось лишь для оснащения крупных научных центров). Между тем, в конце 70-х гг почти 80% всех заболеваний вирусными гепатитами в СССР связывалось именно с ГА, что повышало значимость вопроса об обеспечении здравоохранения доступными методами лабораторной диагностики этого заболевания [2].

Поэтому на повестке стояла задача по разработке соответствующих лабораторно-диагностических тест-систем и их использованию, как основы для начала производства в стране необходимого количества реагентов для диагностики ГА, доступных для широкого применения в клинической работе и в эпидемиологических наблюдениях.

Такие разработки в СССР начались в 1978 г в двух крупнейших в то время и находящихся в Москве научных центрах вирусологического профиля Академии медицинских наук СССР: в Институте вирусологии им. Д.И.Ивановского (ИВ) и в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов (ИПВЭ).

В ИВ работала лаборатория, занимавшаяся исследованиями по проблеме вирусного гепатита В и в то время возглавляемая профессором В.А.Ананьевым. По личной инициативе директора ИВ академика В.М.Жданова именно здесь с 1978 г Н.В.До-

рошенко и доктор медицинских наук В.М.Стаханова разрабатывали тест-систему РИМ, способную выявлять антиген ВГА в фекалиях и anti-HAV в крови. В этой работе участвовали Г.К.Заиров, Д.М.Брагинский и другие сотрудники ИВ.

Лабораторию оснастили нужным оборудованием и, в том числе, счетчиком гамма-излучения Quantum фирмы Abbott, а ученых снабдили ранее аттестованными в научных лабораториях США образцами антигена ВГА и препаратами IgG, содержащими anti-HAV в высоком титре.

"Конъюгат" anti-HAV и радиоактивного изотопа йод-125 был получен хлораминовым методом. Внутренние поверхности поливиниловых пробирок сенсибилизировали антителами, заполняя их раствором IgG, содержащим anti-HAV. Итак, тест-систему РИМ воспроизводили по классической схеме лигандного иммуноанализа с использованием антител, связанных с радиоактивной "меткой" [3].

Многokrатно воспроизведя эту тест-систему в модельных опытах по индикации в исследуемых материалах как ВГА, так и anti-HAV, ученые ее оптимизировали, а затем испытали в процессе проведения клинико-диагностических и эпидемиологических исследований. Полученные при этом данные, легшие в основу диссертации Н.В.Дорошенко, показали, что метод способен выявлять антиген ВГА и "суммарные" anti-HAV в сыворотке крови. Используя предварительную обработку сывороток дитиотреитолом (разрушающим молекулы IgM) метод приспособили и для детекции в крови anti-HAV, относящихся к IgM и являющихся маркером наличия у обследуемых лиц острого ВГА [4].

Было продемонстрировано, что по важнейшим характеристикам тест-система приближалась к коммерческой тест-системе HAVAB. Это позволяло на ее основе начать производство диагностических наборов, укомплектованных основными реагентами, которыми можно будет снабжать учреждения, способные вести исследования на ГА.

В 1981 г была подготовлена соответствующая техническая документация, и было решено такие наборы производить в среднеазиатском регионе, где заболеваемость ГА была наиболее высокой. В 1982 г в г.Ташкенте на предприятии "Изотоп", с участием сотрудников ташкентского филиала ИВ, началось экспериментальное производство наборов, которое, однако, вскоре остановилось в силу ряда моментов.

Во-первых, использованный изотоп 125-I имел период полураспада около месяца и срок пригодности наборов быстро истекал. Во-вторых, эти наборы могли применяться лишь в учреждениях, оснащенных лабораторными гамма-счетчиками,

которые в СССР не производились. И, в-третьих, работа с радиоактивным изотопом требовали специальных условий и обеспечения защиты персонала, а также правильной утилизации загрязненных им материалов. Все это требовало дополнительных расходов, признанных недостаточно обоснованными.

В последующие годы сотрудники лаборатории гепатита ИВ использовали этот метод при проведении целого ряда эпидемиологических наблюдений [5, 6]. Часть полученных при этом результатов, как и описание самого РИМ, была отражена в известной монографии ученых ИВ, изданной в 1986 г [7]. Разумеется, что разработка РИМ в ИВ имела важное научное значение и этот метод еще много лет использовался сотрудниками лаборатории гепатита как эталонный метод выявления ВГА и anti-NAV. В то же время, разработанный в ИВ РИМ, к сожалению, не нашел широкого применения в практике и, так и не смог "выйти" за пределы ИВ.

В то же время авторы этого метода продолжали заниматься проблемой ГА. Позже Н.В.Дорошенко защитил докторскую диссертацию и работал в ИВ, а В.М.Стаханова стала профессором и в последние годы жизни возглавляла лабораторию гепатитов.

В силу изложенных выше обстоятельств решающее значение для разработки в СССР методов лабораторной диагностики ГА, а также дальнейшего изучения этой инфекции имело создание в 1977 г в ИПВЭ хорошо оснащенной лабораторией, которой предстояло заниматься проблемой ГА.

Для работы в этой лаборатории в качестве старших научных сотрудников были приглашены кандидат медицинских наук А.Г.Анджапаридзе, ранее занимавшийся изучением онкогенных вирусов и С.С.Савинская, защитившая в ИПВЭ диссертацию по проблеме полиомиелита.

Руководитель лаборатории доктор медицинских наук М.С.Балаян, посетив ряд научных центров США, ведущих исследования по ГА, пришел к мысли о том, что самым перспективным для лабораторной диагностики ГА является иммуноферментный метод (ИФМ).

Тест-система ИФМ, выявляющая антиген ВГА и anti-NAV, была разработана в 1976 г в одном из Национальных институтов здоровья США [8].

Вскоре именно такую тест-систему ИФМ, С.С.Савинская и А.Ф.Сито воспроизвели в лаборатории ИПВЭ, используя реагенты и материалы, в основном, привезенные из США. Одновременно, уже в 1978 г А.Г.Анджапаридзе наладил в ИПВЭ использование методики ИЭМ, а через год начал

применение новой модификации этого метода [9].

Располагая этими двумя методами обнаружения ВГА, ученые ИПВЭ поставили перед собой цель - на основе отечественных материалов и реагентов разработать тест-систему ИФМ, пригодную для диагностики ГА, причем доступную для использования в типовой вирусологической лаборатории. За основу такой тест-системы была взята более специфичная методика постановки ИФМ, разработанная W.Duermeier, работавшим в лаборатории голландской компании Organon Int [10].

Для достижения этой цели предстояло решать ряд конструктивных задач: получить достаточное количество ВГА; найти отечественные носители "твердой фазы" (ТФ); наладить метод выделения IgG из сывороток, содержащих anti-NAV, и изготовления из него иммуноферментного конъюгата (ИФК) и т.д.

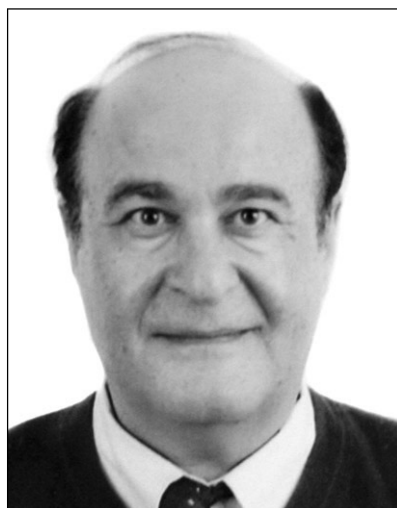
В 1979 г в ИПВЭ была воспроизведена устойчивая репродукция ВГА в клеточной системе *in vitro* [11]. Однако для оптимизации ИФМ были нужны достаточно большие количества антигена ВГА. Поэтому, с помощью разработанного ИФМ и параллельно с помощью ИЭМ был проведен скрининг ВГА в фекалиях его потенциальных носителей. В итоге, был найден образец с очень высоким содержанием вируса (в дальнейшем он более 10 лет использовался в лаборатории как "стандартный" антиген ВГА) [12].

Первоначально в качестве носителей ТФ использовали лунки микротитраторных поливинилхлоридных планшетов, закупленных в ЧССР - в них проводили все этапы ИФМ. Только для оценки интенсивности окраски конечных растворов их из лунок переносили в кюветы спектрофотометра и определяли экстинкцию этих растворов. Отметим, что производство планшетов с плоскодонными лунками специально для постановки ИФМ в СССР было начало лишь через несколько лет, одновременно с появлением вертикальных "ридеров", позволяющих оценивать результаты ИФМ (путем фотометрирования растворов) непосредственно во всех 96 лунках и печатать их на бумажной ленте.

Используя указанный ИФМ, исследователи провели скрининг сывороток крови с высоким титром anti-NAV - из них методом гель-фильтрации в сефадексе выделяли IgG, который периодатным методом связывали с пероксидазой, получая ИФК. Эту работу вела Т.А.Насташенко, а позднее и проходивший в ИПВЭ научную стажировку выпускник 1-го московского мединститута А.Е.Анненков. В начале ИФК получали, используя пероксидазу фирмы "Sigma" (США), но позднее последнюю заменили ферментом, полученным на отечественном



**Вера Михайловна
Стаханова**



**Александр Георгиевич
Анджапаридзе**



**Светлана Степановна
Савинская**

предприятия "Олайне" в Латвии.

Интересно, что помимо ИФМ, в лаборатории разрабатывался и вариант РИМ, который воспроизводился на сеточках электронного микроскопа с иммобилизованным на них вирусом. Такой подход позволял не только просматривать материал с помощью ИЭМ, но и регистрировать специфичность результата с помощью РИМ [13].

Сотрудники лаборатории показали, что сыворотки крови реконвалесцентов ГА содержат очень высокий титр anti-HAV [14]. Это позволило сенсibilизировать ТФ антителами не из раствора IgG, а из сывороток, путем их приведения в контакт с ТФ на протяжении 16-18 часов. Лишь лунки, предназначенные для выявления anti-HAV, относящихся к IgM сенсibilизировали противовидовыми антителами к мю-цепям молекул IgM из, так называемых, "анти-мю" сывороток.

Интересно, что при сравнении результатов исследования на ВГА с помощью ИФМ и ИЭМ одних и тех же материалов обнаружилось, что ИФМ "давал" позитивный результат при исследовании образцов фекалий, в которых ИЭМ не всегда выявлял частицы ВГА.

Оказалось, что подобные неспецифические реакции были связаны с неким компонентом фекалий и устранялись добавлением в ИФК сыворотки крови лиц, ранее не болевших ГА [15].

Хотя разработанный ИФМ по характеристикам оказался сопоставимым с уже упоминавшимися коммерческими наборами, он мог использоваться лишь в специализированной лаборатории. Между тем был нужен методически упрощенный вариант ИФМ, который мог бы применяться в типовой лаборатории практического профиля.

Такая модификация ИФМ в ИПВЭ была разработана уже в 1981 г [16]. Ее основу составили сенсibilизированные антителами полистироловые шарики, способность которых адсорбировать IgG была специально оценена [17]. Эти шарики помещали в небольшие стеклянные пробирки - это позволяло учитывать результаты исследования визуально, с помощью цветного компаратора-колориметра, состоящего из ряда таких же пробирок с окрашенными растворами 2,3-диаминофеназина (в который "превращается" о-фенилендиамина, использованный в качестве субстрата пероксидазы) [18, 19]. Более того, оказалось, что "покрытые" антителами шарики в растворе сывороточного альбумина сохраняют иммуносorbентные свойства не менее месяца. Это позволило их сенсibilизировать заранее и, таким путем, сократить длительность самого исследования до нескольких часов [20, 21].

Надо иметь ввиду, что разработанный в ИПВЭ ИФМ и его модифицированный вариант, нашли научно-практическое применение. Так, их использовали при выявлении ВГА в сточных водах и при определении титра anti-HAV в разных сериях коммерческого препарата сывороточного IgG человека [21], при этиологической "расшифровке" случаев групповой заболеваемости гепатитом в нескольких городах [22, 23], а также при оценке возрастной иммуноструктуры населения г.Москвы и других городов и регионов СССР [24, 25, 26, 27].

Сопоставление результатов сочетанного применения разных методов выявления ВГА и anti-HAV привело сотрудников лаборатории к выводу о том, что оптимальным из них является именно ИФМ [28].

Нельзя не отметить и то, что именно благода-

ря этим методам, стало возможным успешное осуществление в ИПВЭ исследований, которые дополнили ряд важных патогенетических особенностей ГА (динамику экскреции вируса, закономерности продукции anti-HAV различных классов, частоты течения в субклинических формах и др.) и привели к идентификации вариантов ВГА, отвечавших за развитие ГА у обезьян. Особое значение эти методы имели и в дальнейшем в процессе проведенной в стенах ИПВЭ большой работы, завершившейся созданием вакцины против ГА [29].

Благодаря наличию этих методов лаборатория в СССР несколько лет выполняла функции методического центра, в который для освоения этих методов сюда приезжали исследователи из других городов СССР и, даже, из некоторых социалистических стран.

Нельзя не отметить и то, что наличие в лаборатории хорошо налаженных методов ИЭМ и ИФМ и соответствующих навыков у ее сотрудников позволило впервые осуществить визуализацию и идентификацию вируса, не являвшегося ВГА, но передающегося энтеральным путем. Здесь же за короткое время была разработана первая тест-система ИФМ для диагностики инфекции, вызванной этим вирусом, который в 1990 г был признан вирусом гепатита Е [25].

Вскоре лаборатория ИПВЭ получила между-

народную известность и статус Центра, сотрудничающего с ВОЗ, а ее руководитель выдвинулся в ряд наиболее авторитетных и признанных в мире ученых в области изучения энтеральных вирусных гепатитов. Оставаясь заместителем директора ИПВЭ, он до конца жизни руководил лабораторией.

Однако за эти годы состав ее сотрудников изменился - вскоре после описанных событий ушла из жизни С.С.Савинская. В 1987 г А.Г.Анджапардзе защитил докторскую диссертацию и на протяжении более 20 лет работал в азиатском бюро ВОЗ, занимая руководящие позиции в ряде стран. В 1990 г Т.А.Насташенко защитила диссертацию и переехала в США. А.Е.Анненков, закончил стажировку в ИПВЭ и занялся иммунологией. Защитив диссертацию, он получил приглашение на работу и уехал в Великобританию.

В заключение хотелось бы отметить, что изложенное выше составляет лишь одну из страниц в истории развития медицинской вирусологии в бывшем СССР. Но именно они позволяют молодым исследователям сегодня лучше представить себе те, далекие от идеальных, условия, в которых, вопреки изолированности от мировой науки и, несмотря на ограниченность оснащения научным оборудованием, успешно работали наши соотечественники, порой добиваясь международного признания значимости своих научных изысканий.

Литература / References

1. Hollinger F.B., Bradley D.W., Maynard J.E., Dreesman G.R., Melnick J.L. Detection of hepatitis A viral antigen by radioimmunoassay. J. Immunol. 1975;115(5):1464-6. PMID: 51893.
2. Жданов В.М., Пакторис Е.А. Вирусные гепатиты. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 1979;1:26-31. PMID: 218401.
- Zhdanov V.M., Paktoris E.A. [Viral hepatitis]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1979;(1):26-31. PMID: 218401. (In Russian).
3. Чард Т. Радиоиммунологические методы. М.:Мир, 1981; 248 с.
- Chard T. [Radioimmunological methods]. М.: Mir, 1981; 248 p. (In Russian).
4. Дорошенко Н.В. Радиоиммунологический метод определения специфических маркеров гепатита А. Автореф....дисс. кандидата медицинских наук. М.1980:25 с.
- Doroshenko N.V. [Radioimmunologicheskiiy metod opredeleniya specificheskikh markerov gepatita A]. Avtoref....diss. kandidata medicinskih nauk. M.1980:25 p. (In Russian).
5. Дорошенко Н.В., Алексеева И.Л., Заиров Г.К. и др. Определение вируса гепатита А в фекалиях больных в динамике инфекционного процесса. Вопросы вирусологии. 1982;27(3):308-11. PMID: 6289528.
- Doroshenko N.V., Alekseeva I.L., Zairov G.K., et al. [Determination of hepatitis A virus in the feces of patients in the dynamics of the infectious process]. Vopr Virusol. 1982;27(3):308-11. PMID: 6289528. (In Russian).
6. Дорошенко Н.В., Стаханова В.М., Коломиец Ф.Ф. Распространенность антител к вирусу гепатита А среди здорового населения различных регионов СССР. Мат-лы V Всероссийского съезда микробиологов и эпидемиологов. М. 1985;317-318.
- Doroshenko N.V., Stakhonova V.M., Kolomiec F.F. [Rasprostranennost antitel k virusu gepatita A sredi zdorovogo naseleniya razlichnykh regionov SSSR]. Mat-ly V Vserossiyskogo syezda mikrobiologov i epidemiologov. M. 1985;317-318. (In Russian).
7. Жданов В.М., Ананьев В.А., Стаханова В.М. Вирусные гепатиты. М.: Медицина, 1986; 256 с.
- Zhdanov V.M., Ananyev V.A., Stakhonova V.M. [Virusnye gepatity]. М.: Medicina, 1986; 256 p. (In Russian).

8. Mathiesen L.R., Feinstone S.M., Wong D.C., Skinhoj P., Purcell R.H. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of hepatitis A antigen in stool and antibody to hepatitis A antigen in sera: comparison with solid-phase radioimmunoassay, immune electron microscopy, and immune adherence hemagglutination assay. *J Clin Microbiol.* 1978;7(2):184-193. DOI: 10.1128/jcm.7.2.184-193.1978
9. Анджапаридзе А.Г., Тольская Е.А., Балаян М.С. Новая модификация метода иммуноэлектронной микроскопии для выявления вируса гепатита А. *Вирусные гепатиты.* М. 1980; 10-13.
- Andjaparidze A.G., Tolskaya Y.A., Balayan M.S. [Novaya modifikaciya metoda immunoelektronnoy mikroskopii dlya vyuyavleniya virusa gepatita A]. *Virusnye gepatity.* М. 1980; 10-13. (In Russian).
10. Duermeyer W. Application of ELISA in the diagnosis and epidemiology of hepatitis A. Amsterdam: Rodopi. 1980; 218 p.
11. Балаян М.С., Анджапаридзе А.Г., Тольская Е.А., Колесникова М.С. О возможности воспроизведения инфекции вируса гепатита А в клеточных системах. *Вопросы вирусологии.* 1979;6:675-6. PMID: 230649.
- Balaian MS, Andzhaparidze AG, Tol'skaia EA, Kolesnikova MS. [Possibility of reproducing hepatitis A viral infection in cell systems]. *Vopr Virusol.* 1979;6:675-6. PMID: 230649. (In Russian).
12. Анджапаридзе А.Г., Савинская С.С., Мамедов М.К. и др. Вирусологические находки в материалах от больных с диагнозом инфекционный гепатит. *Вирусы и вирусные инфекции человека.* М. 1981; с.217.
- Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., Mamedov M.K. et al. [Virusologicheskie nakhodki v materialakh ot bol'nykh s diagnozom infekcionnyy gepatit]. *Virusy i virusnye infekcii cheloveka.* М. 1981; p.217. (In Russian).
13. Анджапаридзе А.Г., Балаян М.С., Насташенко Т.А. Комбинация радиоиммунологического и иммуноэлектронномикроскопического методов для обнаружения вируса гепатита А. *Вопросы вирусологии.* 1983;28(4):65-9. PMID: 6314673.
- Andzhaparidze AG, Balaian MS, Nastashenko TA. [Combination of radioimmunological and immunoelectron microscopic methods for detecting hepatitis A virus]. *Vopr Virusol.* 1983;28(4):65-9. PMID: 6314673. (In Russian).
14. Andjaparidze AG, Tolskaya EA, Kolesnikova MS, Balayan MS. Antibody response in hepatitis A and some other enteroviral infections: quantitative comparison. *Acta Virol.* 1984;28(1):53-5. PMID: 6143497.
15. Tolskaya EA, Savinskaya SS, Balayan MS, Andzhaparidze AG, Kolesnikova MS. Enzyme-immunoassay in the diagnosis of human hepatitis A: specific and non-specific reactions. *Acta Virol.* 1983;27(1):43-50. PMID: 6133430.
16. Мамедов М.К., Анджапаридзе А.Г., Балаян М.С. Разработка упрощенной модификации энзимоиммуносорбентного метода обнаружения вируса гепатита А и антигена к нему. *Вирусные гепатиты.* Под ред. В.М.Жданова и Е.М.Кетиладзе. М. 1983; с.17-22.
- Mamedov M.K., Andjaparidze A.G., Balaian M.S. [Razrabotka uproshhennoy modifikatsii enzimoimmunosorbentnogo metoda obnaruzheniya virusa gepatita A i antigena k nemu]. *Virusnye gepatity.* Eds. V.M.Zhdanov and E.M.Ketiladze. М. 1983; p.17-22. (In Russian).
17. Мамедов М.К. Некоторые закономерности адсорбции иммуноглобулина G поверхностью полистироловых шариков. *Иммунология.* 1985;1:19-21.
- Mamedov M.K. [Nekotorye zakonomernosti adsorbtsii immunoglobulina G poverkhnost'yu polistirolovykh sharikov]. *Immunologiya.* 1985;1:19-21. (In Russian).
18. Мамедов М.К., Савинская С.С., Балаян М.С. Simplified ELISA for detection of hepatitis A virus antigen and its antibodies. *Hepatitis Scientific Memoranda.* 1984;6:6-8.
19. Мамедов М.К., Анджапаридзе А.Г. Ускоренное обнаружение специфических иммуноглобулинов класса М против вируса гепатита А энзимоиммуносорбентным методом. *Эпидемиология, специфическая диагностика и профилактика вирусных гепатитов.* Таллин. 1983; 89-90.
- Mamedov M.K., Andjaparidze A.G. [Uskorennoe obnaruzhenie specificheskikh immunoglobulinov klassa M protiv virusa gepatita A enzimoimmunosorbentnym metodom]. *Epidemiologiya, specificheskaya diagnostika i profilaktika virusnykh gepatitov.* Tallin. 1983; 89-90. (In Russian).
20. Мамедов М.К., Балаян М.С., Анджапаридзе А.Г. Способ обнаружения вируса гепатита и антител к нему. Авторское свидетельство СССР на изобретение N.1076121; Бюлл. ВНИИ ГПЭ N.8 от 28.02. 1984. Режим доступа: <https://patentimages.storage.googleapis.com/a5/54/f5/bd38e9cd5e0b01/SU1076121A1.pdf>
- Mamedov M.K., Balaian M.S., Andjaparidze A.G. [Method of detecting hepatitis virus a and antibodies to the latter]. USSR' Patent for Invention N.1076121; Bull. VNIIGPE N.8 from 28.02.1984. Available at: <https://patentimages.storage.googleapis.com/a5/54/f5/bd38e9cd5e0b01/SU1076121A1.pdf>
21. Мамедов М.К. Модифицированный энзимоиммуносорбентный метод для ускоренного обнаружения вируса гепатита А и антител против него. Автореф....дисс. кандидата мед. наук. М. 1983; 22 с.
- Mamedov M.K. [Modificirovanniy enzimoimmunosorbentniy metod dlya uskorenno obnaruzheniya virusa gepatita A i antitel protiv nego]. *Avtoref....diss. kandidata med. nauk.* М. 1983; 22 p. (In Russian).
22. Савинская С.С., Анджапаридзе А.Г. Балаян М.С. и др. Опыт обследования больных инфекционным гепатитом с применением методов обнаружения вируса. *Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.*

1979;7:96-100. PMID: 224627.

Savinskaia SS, Andraparidze AG, Balaian MS, et al. [Experience in examining infectious hepatitis patients by using a viral detection method]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1979;7:96-100. PMID: 224627. (in Russian).

23. Савинская С.С., Анненков А.Е. Анджапаридзе А.Г. и др. Водная вспышка гепатита А на севере Якутской АССР. Вопр. региональной гигиены, санитарии и эпидемиологии. Якутск. 1981, 81-85.

Savinskaia S.S., Annenkov A.E. Andzhaparidze A.G. et al. [Vodnaya vspyshka gepatita A na severe Yakutskoy ASSR]. Vopr. regional'noy gigieny, sanitarii i epidemiologii. Yakutsk. 1981, 81-85. (In Russian).

24. Савинская С.С., Мамедов М.К., Анненков А.Е., Горкина З.А. Антитела к вирусу гепатита А у заболевших гепатитом лиц из организованного трудового коллектива. / Современные проблемы эпидемиологии кишечных инфекций. Мат-лы научн. конференции филиала ЦНИИ эпидемиологии. Астрахань. 1983; 61-65.

Savinskaia S.S., Mamedov M.K., Annenkov A.E., Gorkina Z.A. [Antitela k virusu gepatita A u zabolevshikh hepatitom lic iz organizovannogo trudovogo kollektiva]. Sovremennye problemy epidemiologii kishhechnykh infekciy. Materials of the Scientific conference of Central Scientific Research Institute of Epidemiology branch. Astrakhan. 1983; 61-65. (In Russian).

25. Савинская С.С., Тольская Е.А., Балаян М.С. Антитела к вирусу гепатита А у здорового населения Москвы. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1982;5:34-37. PMID: 6285646.

Savinskaia SS, Tolskaia EA, Balaian MS. [Antibodies to the hepatitis A virus in the healthy population of Moscow]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1982;5:34-7. PMID: 6285646. (in Russian).

26. Мамедов М.К., Алиев Г.З., Бадырханова А.С. и др. Частота выявления антител к вирусу гепатита А у группы взрослых жителей г.Баку. Перспективы иммунопрофилактики эпидемических заболеваний. Под ред. Б.Х.Вафакулова. Мат-лы научн. конферен. Узбекского НИИ вакцин и сывороток. Ташкент. 1983; 38-40.

Mamedov M.K., Aliyev G.Z., Badyrkhanova A.S. et al. [Chastota viyavleniya antitel k virusu gepatita A u gruppy vzroslykh zhitel'ey g.Baku]. Perspektivy immunoprofilaktiki epidemicheskikh zabolevaniy. Eds. B.Kh.Vafakulov. Materials of the scientific conference of Uzbekistan Scientific Research Institute of vaccines and serums. Tashkent. 1983; 38-40. (In Russian).

27. Савинская С.С., Балаян М.С., Вакар Е.И. и др. Показатели популяционного иммунитета к вирусу гепатита А в разных географических регионах. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1986;1:55-58. PMID: 3010605.

Savinskaia SS, Balaian MS, Vakar EI, Zak MR, Martinez S. [Indices of collective immunity to the hepatitis A virus in different geographical regions]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1986;1:55-8. PMID: 3010605. (In Russian).

28. Мамедов М.К., Балаян М.С., Анджапаридзе А.Г. Современные методы обнаружения вируса гепатита А и антител против него. Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1982;10:3-10. PMID: 6295031.

Mamedov MK, Balaian LS, Andzhaparidze AG. [Current methods of detecting the hepatitis A virus and its antibodies]. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 1982 Oct;(10):3-10. PMID: 6295031. (In Russian).

29. Мамедов М.К., Михайлов М.И. К 40-летию идентификации вируса гепатита А. В мире вирусных гепатитов. 2014;1:6-13. Режим доступа: https://mirvirgepatitov.ru/download/mir-vir-hep_2014_n.1.pdf

Mamedov M.K., Mikhailov M.I. [To 40-th anniversary of hepatitis A virus identification]. V mire vipusnykh gepatitov. 2014;1:6-13. Available at: https://mirvirgepatitov.ru/download/mir-vir-hep_2014_n.1.pdf (In Russian).

30. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты. М.: ВУНМИЦ Росзда. 2007; 349 с.

Mikhailov M.I., Shahgil'dian I.V., Onishhenko G.G. [Enterallye virusnye gepatity]. M.: VUNMC Roszdava. 2007.

Информация о соавторах:

М.И.Михайлов

Член-корреспондент Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией вирусных гепатитов, НИИ вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова, г.Москва, Российская Федерация.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>

Information about authors:

Mikhailov M.I.

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Chief of Viral Hepatitis Laboratory, I.I.Mechnikov's Scientific Research Institute of Vaccines and Serums, Moscow, Russian Federation.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6636-6801>