

# 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](mailto: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](http://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](http://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°3•2021**

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзоры и проблемные статьи

- Мамедов М.К.*  
Отличительные признаки злокачественных опухолей:  
новые ориентиры на пути развития онкологии.....4

### Оригинальные статьи

- Бабаева Р.Э.*  
Морфологические особенности структур  
интрамуральных сплетений толстой кишки.....11

- Алиева И.Д.*  
Возрастная динамика уровня распространенности  
сахарного диабета среди мужчин и женщин в  
городе Баку.....16

- Гусейнова С.А., Расулова Л.Т., Рагимова Н.Д.*  
Возможности диагностики заболеваний желудочно-  
кишечного тракта у детей.....18

- Садыхова Ф.Э., Муталибова Н.Ф., Ахмедова Л.М.,  
Байрамова Ш.Ш., Кожевникова Д.А., Алиева А.М.,  
Дадашев Э.А., Керимов С.Г., Маринченко Е.В.*  
К вопросу чувствительности буккальных клеток  
к вирусу полиомиелита.....24

### История биомедицины

- Рубинчик С.М., Дадашева А.Э., Мамедов М.К.*  
Твердофазные иммуноферментные методы:  
50 лет от разработки до повсеместного  
применения в мире.....28

- Мамедов М.К., Кадырова А.А.*  
HeLa: опухолевые клетки, размножение которых  
70 лет служит науке.....34

## CONTENTS

### Reviews and problematic articles

- Mamedov M.K.*  
Hallmarks of malignant tumours: new indicators on  
way to oncology development.....4

### Original articles

- Babaeva R.E.*  
Morphological features of the structures of intramural  
plexuses of large intestine.....11

- Aliyeva I.J.*  
Age dynamics of diabetes mellitus among men and  
women in Baku city.....16

- Huseynova S.A., Rasulova L.T., Ragimova N.J.*  
Approach to the diagnosis of diseases of the  
gastrointestinal tract in children.....18

- Sadikhova F.E., Mutalibova N.F., Akhmedova L.M.,  
Bairamova Sh.Sh., Kozhevnikova D.A., Aliyeva A.M.,  
Dadashev E.A., Kerimov S.G., Marinchenko E.V.*  
To the question of the sensitivity of buccal cells  
to the polio virus.....24

### History of biomedicine

- Rubinchick S.M., Dadasheva A.E., Mamedov M.K.*  
Solid-phase immunoferment methods: 50 years  
from creation till every-where application in  
the world.....28

- Mamedov M.K., Kadyrova A.A.*  
HeLa: tumor cells whose reproduction 70 years  
serves science.....34

## ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-4-10

### Отличительные признаки злокачественных опухолей: новые ориентиры на пути развития онкологии

**М.К.Мамедов**

Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан

**Резюме:** Обзор посвящен 20-ти летию номинации перечня отличительных признаков злокачественных опухолей (ЗО) и концепции, описывающей их роль в канцерогенезе и опухолевой прогрессии. Автор назвал 10 отличительных признаков ЗО и кратко охарактеризовал каждый из них и кратко охарактеризовал вклад каждый из них и указал из вклад в фомирование и эволюцию ЗО.

**Ключевые слова:** злокачественные опухоли, отличительные признаки рака, канцерогенез.

**Для цитирования:** Мамедов М.К. Отличительные признаки злокачественных опухолей: новые ориентиры на пути развития онкологии. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):4-10. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-4-10

*Поступила в редакцию: 02.06.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

### Hallmarks of malignant tumours: new indicators on way to oncology development

**Mamedov M.K.**

National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The review is dedicated to 20 yearly anniversary of nomination of the list with hallmarks of malignant tumours (MT) and the concept described their role in carcinogenesis and tumour progression. The author named all 10 hallmarks of MT and briefly characterized each of them and indicated its contribution in process of forming and evolution of MT.

**Key words:** malignant tumours, hallmarks of cancer, carcinogenesis.

**For citation:** Mamedov M.K. Hallmarks of malignant tumours: new indicators on way to oncology development. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):4-10. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-4-10

*Received: 02.06.2021. Accepted: 15.09.2021.*

---

#### Для корреспонденции:

**М.К.Мамедов**

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

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

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

---

---

#### Corresponding author:

**Mamedov M.K.**

Professor, Doctor of Medical Sciences, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan.

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

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

---



Настоящий очерк приурочен к важной вехе в развитии теоретической онкологии - более 20 лет назад был впервые опубликован перечень наиболее важных отличительных признаков всех злокачественных опухолей, а 10 лет назад этот список был дополнен. Этот перечень был составлен двумя американскими учеными, много лет успешно работавшими в области молекулярной онкологии - Дугласом Ханаханом (D.Hanahan), профессором Института экспериментальных исследований рака в г Лозанне (Швейцария) и Робертом Вайнбергом (R.Weinberg), профессором Массачусетского технологического института (США). Сегодня этих ученых считают одними из наиболее авторитетных специалистов в области теоретической онкологии.

Чтобы по достоинству оценить значение вклада, внесенного ими в науку, мы должны охарактеризовать состояние науки в период, непосредственно предшествующий моменту составления ими названного выше отличительных признаков злокачественных опухолей (ЗО).

Начнем с того, что вторая половина XX в ознаменовалась многими открытиями в биологии, которые, в итоге, привели к коренным изменениям не только в теоретической, но и клинической медицине и, в итоге, привели к революционному прорыву в области диагностики и лечения многих заболеваний.

Подобные открытия были сделаны и в области онкологии. Так, к началу 90-х гг XX в были накоплены обширные сведения о биологических свойствах ЗО и опухолевых клеток (ОК) и установлены многие закономерности канцерогенеза и детально исследована генетическая детерминация этого процесса, связанная с различными группами генов и продуктами их экспрессии [1, 2]. Более того, были раскрыты механизмы контроля клеточного цикла и выяснены возможные способы дистантной регуляции клеточного деления и особенности ее реализации на основе секреции и рецепции носителей митогенных сигналов и принципа обратной отрицательной связи функций [3]. Это послужило поводом для надежд на то, что на этой основе в ближайшем будущем удастся окончательно раскрыть "тайны" рака [4,5].

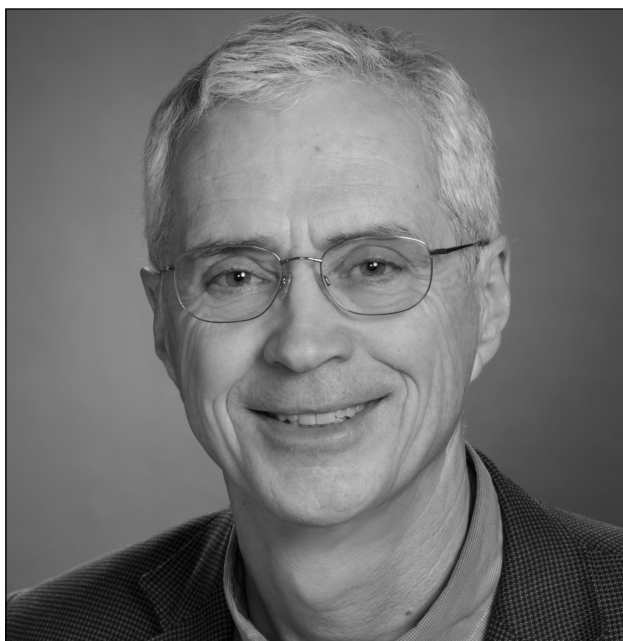
Однако, вопреки обнадеживающим высказываниям и несмотря на обширность накопленных данных об ЗО, свести эти данные в единую теорию не удавалось [6]. Именно в такой ситуации первый шаг в направлении создания универсальной концепции ЗО был сделан осенью 1999 г во время встречи Р.Вайнберга и Д.Ханахана на конференции по биологии рака, проходившей на Гавайях.

Во время этой встречи ученые детально обсудили положение, сложившееся в теоретической онкологии. С большим разочарованием они признали, что накопленная за минувшие 30 лет информация о свойствах ЗО, как и о разнородных факторах, способствующих их возникновению, носит настолько многообразный и беспорядочный характер, что не поддается какой-либо систематизации и осмыслению. Более того, варианты функционирования и взаимодействия генов, участвующих в регуляции деления ОК, равно как и "поведение" разных ЗО и их взаимоотношения с организмом также отличаются невероятным разнообразием, что не позволяет трактовать эти данные в рамках какой-либо общей концепции.

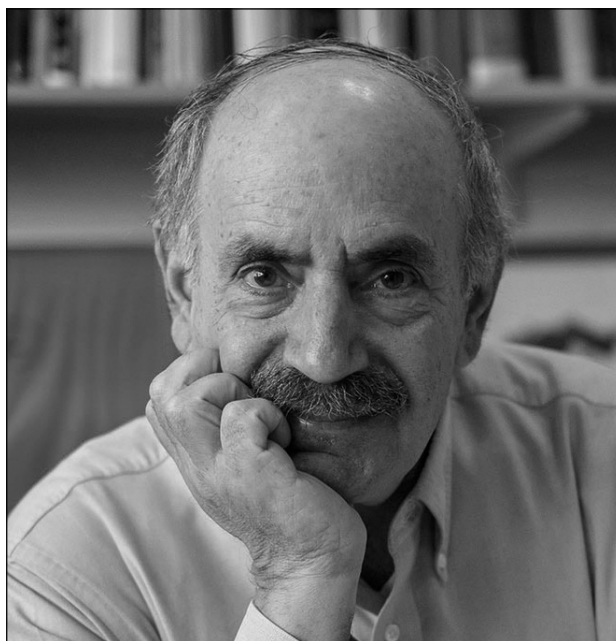
Между тем, было ясно, что именно отсутствие возможности все накопленную информацию о канцерогенезе, возникновении и развитии ЗО осмыслить с единых идеологических позиций сильно тормозило создание единой концепции, базируясь на которой, теоретическая онкология могла бы и дальше динамически развиваться и приближаться к решению проблемы рака, в целом.

Эти обстоятельства, по всей вероятности, побудили этих ученых начать поиск выхода из идеологического тупика, в котором оказалась теоретическая онкология. После упомянутой конференции они проанализировали все известные сведения о биологических особенностях и вместе вновь признали, что появление ЗО - это универсальный биологический процесс, обусловленный динамическим процессом нарастающих изменений в геноме клеток.

Поэтому они пришли к заключению о том, что несмотря на многообразную феноменологию опухолевого роста, должны существовать некий "набор общих правил", отражающий общие закономерности течения этого процесса при всех типах ЗО. Однако, они признали, что дать единую исчерпывающую характеристику своеобразия как ЗО, так и ОК, весьма затруднительно. Поэтому прежние попытки дать одно конкретное определение этим категориям не увенчались успехом, поскольку каждое из таких определений сущности ЗО неизбежно концентрировало внимание лишь на одних качествах опухолей, оставляя другие, порой не менее важные их качества, на втором плане. В то же время, в силу неоднозначности природы и многообразия форм ЗО отразить их в одной-двух фразах практически невозможно. Отсутствие же общего определения ЗО не позволяло рассматривать все опухоли с единых идеологических позиций, что затрудняло постижение специфики биологического феномена опухолевого роста.



**Дуглас Ханахан**  
родился в 1951 г



**Роберт Вайнберг**  
родился в 1942 г

Это вынуждало исследователей использовать различные "рабочие" дефиниции ЗО, которые лишь частично отражали существующие представления о ЗО и опухолевом росте. Такая ситуация была связана с неравноценностью различных свойств ЗО - поскольку некоторые из них имеют критериальную значимость, именно они, в первую очередь, должны быть включены в такое определение.

Осознавая невозможность на данном этапе развития науки сформулировать универсальное определение опухолей привело Ханахана и Вайнберга к идее о том, что функцию такого определения на какое-то время может взять на себя "перечень" нескольких важнейших признаков ЗО, которые в комплексе могут достаточно полно отразить все своеобразие природы опухолевого роста и наиболее общие свойства всех ЗО.

Итогом этих размышлений стало появление в январе 2000 г в авторитетном международном журнале "Cell" совместной статьи этих ученых, названной "Hallmarks of cancer" [7]. Учитывая, что в название этой статьи авторы включили слово "hallmark", используемое ювелирами для обозначения "пробы (клеймо) чистоты" драгоценных металлов, на русском языке название статьи соответствовало "Отличительные признаки рака" [8].

Авторы статьи сформировали собственную доктрину на основе развитой еще в 50-е гг XX в "теории прогрессии ЗО", по которой развитие ЗО происходит в соответствии с принципами биологи-

ческой эволюции, модулируемой, с одной стороны, изменчивостью (и, главное, мутациями), а с другой стороны, естественным отбором (естественной селекцией, выделяющей наиболее жизнеспособные ОК).

Поэтому нормальная клетка (НК) может "превратиться" в ОК только в процессе длительного развития и череды последовательно происходящих генетических процессов и влияющих на фенотип эпигенетических изменений, после каждого из которых клетка приобретает определенные преимущества в отношении размножения и роста. В частности, эти процессы обеспечивают обретение клеткой: а) все большей степени автономности от организма; б) все большего потенциала к выживанию в организме и преодолению его факторов, препятствующих размножению и росту такой клетки и в) все более выраженной способность выступать как дезинтегратор структурно-метаболического гомеостаза организма. Только в итоге этих процессов происходит прогрессирующее "превращение" НК в клетки ЗО.

При этом, авторы высказали мысль о том, что для течения описанных процессов наиболее важное значение имеют лишь 8 отличительных свойств, в итоге, обеспечивающих процесс эволюцию НК в ОК. Авторы полагали, что приобретение именно этих признаков предопределяет знаменует появление у ОК способности образовывать ЗО.

Выход в свет этой статьи большинством современных исследователей, работавших в обла-

ти теоретической онкологии, как и развитая авторами докторина, были расценены как самый заметный, за минувшие десятилетие, шаг вперед к постижению биологического своеобразия ЗО и опухолевого роста [9].

Однако, уже осенью 2011 г в том же журнале появилась вторая статья этих авторов, названная "Отличительные признаки рака; следующее поколение" [10]. В ней авторы продолжили развивать свои оригинальные идеи уже в форме стройной концепции и увеличили число отличительных признаков до 10.

Учитывая, что эти отличительные признаки сегодня уже рассматриваются во многих изданиях, ниже мы лишь назовем их (придерживаясь последовательности авторов) и ограничимся лишь краткими комментариями по каждому из них.

1. Обретение способности самостоятельно, путем автономной генерации митогенных сигналов, стимулировать свое деление и поддерживающих пролиферацию вне зависимости от сигналов организма.

2. Утрата чувствительности к внешним сигналам, тормозящим деление клеток и пролиферацию из-за усиления негативного контроля деления и нарушением контактного ингибирования пролиферации.

3. Угнетенность и замедление апоптоза, обеспечивающие увеличение выживаемости пула ОК и, в итоге, способствующее опухолевому росту и его генерализации.

4. Высокий потенциал репликации и отсутствие "репликативного старения, обеспечивающих эти клетки способностью к неопределенно продолжительному делению и непрерывной пролиферации, т.е. иммортализация ОК.

5. Обретение способности модифицировать свое "микроокружение", соседние НК, ткани и даже межклеточное вещество и адаптировать и направлять их на формированию условий, благоприятствующих выживанию ОК, размножению и росту ОК и распространению ЗО.

Оказалось, что ОК могут направленно изменять и метаболизм НК и "перепрограммировать" его в своих интересах [11].

6. Обретение способности стимулировать неоангиогенез в прилежащих тканях и улучшать условия для своего размножения (за счет васкуляризации) и распространения по организму (за счет миграции в кровяном русле).

7. Обретение способности к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, составляющих основу "асоциального" поведения ОК, которое, в итоге, обеспечивает развитие многостадийного про-

цесса распространения ОК по всему организму.

8. Генетическая нестабильность генома ОК, вызванная дисфункцией генов, обеспечивающих работу систему распознавания и репарации повреждений генома и контролирующую течение клеточного цикла и являющаяся главным условием опухолевой прогрессии.

9. Обретение способности уклоняться от иммунологического надзора, обусловленное особыми свойствами ОК и угнетающим системным воздействием ЗО на иммунную систему. Кроме того, в ходе прогрессии возникают все новые клоны ОК с пониженной иммуногенностью или обладающих выраженной иммуносупрессивной активностью.

10. Способность инициировать и поддерживать развитие воспаления, продукты которого могут выступать как промотор канцерогенеза и стимулирующий пролиферацию ОК и инвазивную активность.

Рассмотренные нами отличительные признаки отражают разные, не всегда следующие друг за другом, моменты длительного процесса эволюции первично измененной НК в ОК и далее, в клетку ЗО обладающую всем набором отличительных признаков ЗО.

Следует иметь в виду, что авторы полагали, что основу, на которой происходит обретение всех остальных отличительных признаков составляет нестабильность генома, часто начинающая формироваться в момент первой мутации или незадолго до нее.

Нестабильность генома, в итоге, облегчает возникновение мутаций и обеспечивает закрепление в ряду клеточных поколений большого числа генетических и эпигенетических изменений, влияющих на фенотип клетки.

И хотя этот признак авторы концепции проместили лишь на 8 мест списка, они считают, что именно нестабильность генома создает предтечу для появления генетического разнообразия, в условиях которого случайно возникает НК, претерпевшая первую мутацию в направлении эволюции этой клетки в ОК. При этом, каждая последующая мутация усиливает нестабильность генома и, тем самым, повышает риск возникновения последующих мутаций [12].

Следует иметь в виду и то, что этот риск возрастает еще больше после обретения клетками еще 2 свойств: 1) способности уклонения от иммунологического контроля организма и 2) способности инициировать и поддерживать сопутствующее воспаление, на фоне которого частота мутационного процесса увеличивается.

Характеризуя роль остальных отличительных

признаков на важнейших этапах формирования ЗО, следует полагать, что первым событием становится мутация, усиливающая генетическую нестабильность и повышающая риск возникновения других мутаций. В итоге, формируется первичный быстро пролиферирующий клон клеток, которые пока не являются ОК, отличаются лишь прекоmittацией к перерождению.

В процессе пролиферации этих клеток происходит первичная естественная селекция, которая "оставляет" в живых лишь клетки: 1) способные стимулировать собственное деление; 2) имеющие пониженную чувствительность к внешним сигналам, тормозящим пролиферацию и 3) отличающиеся замедлением апоптоза.

В процессе пролиферации таких клеток в их поколениях возникают дочерние клетки, имеющие все новые мутации. Позднее в их среде формируются иммортализованные клетки, преодолевшие репликативное старение [13]. Параллельно с этим происходит и блокирование дифференцировки этих клеток и пролиферирующие клетки по фенотипу все более приближаются к ОК, которые однако, обладая лишь частью отличительных признаков, пока отличаются от клеток, формирующих ткани ЗО.

Далее, на определенном этапе в ходе селекции появляются новые клетки, способные модифицировать микроокружение и, в том числе, стимулировать неопластический рост. Это создает предпосылки для появления клеток, способных выходить за пределы собственной ткани и размножаться и расти в других тканях [14, 15].

Именно такие клетки поддерживают дальнейшую пролиферацию, причем, на этом этапе преимуществ появляются у тех из этих клеток, которые в ходе эволюции обрели способность: 1) к инвазии соседних тканей; 2) к уклонению от иммунологического надзора и 3) к подавлению факторов противоопухолевой резистентности. Дальнейший рост таких клеток, в итоге указанных выше процессов обретают способность: 1) формировать метастазы и 2) выступать как реализаторы дезинтегрирующего действия на организм.

Такие клетки, обладающие всем "набором" перечисленных признаков, уже могут рассматриваться не как ОК, а как клетки уже сформировавшейся ЗО, способной расти, развиваться и распространяться в живом организме [16].

Изложенное демонстрирует как череда мутаций, с высоким риском возникающих на фоне гене-

тической нестабильности, вместе с естественной (опосредуемой как иммунологической, так и общей резистентностью организма) селекцией ведет к неуклонному отбору из быстро пролиферирующего первичного клона тех клеток, которые отличаются нарастающей степенью автономности и обладающие все возрастающей агрессивностью [17].

Весь описанный выше процесс онкологии называют "опухолевой прогрессией" - именно он демонстрирует как из первичного неопластического клона в результате длительной эволюции появляются клетки, с многими свойствами ОК и, далее, как из последних образуются клетки, формирующие ЗО, возникновение которой приводит к развитию заболеваний, в итоге, приводящих организм к гибели [18].

Итак, рассмотрев сформулированные в 2011 г позитивно воспринятые международным сообществом онкологов как концепция о важнейших отличительных свойствах ЗО, так и перечень этих свойств уместно отметить, что они даже сегодня не могут считаться абсолютными, так как часть этих свойств присуща не только ЗО, но и доброкачественным опухолям. Кроме того, очевидно, что по мере углубления знаний как о ЗО, так и в области клеточной биологии, в целом, перечень этих свойств ЗО в дальнейшем, скорее всего, будет дополнен.

Вместе с тем, высказана мысль о том, что номинация этих свойств ЗО, сама по себе, имеет важное идеологическое значение и, уже играет роль инструмента, заметно облегчающего дальнейшее целенаправленное изучение молекулярных механизмов возникновения и эволюции ЗО и даже патогенеза онкологических заболеваний [19].

Надо отметить и то, что признание широкой применимости концепций Ханаха и Вайнберга будет все больше влиять на разработку новых средств лечения онкологических заболеваний человека. Уже сегодня перечень отличительных свойств ЗО становится неким указателем принципиально новых и возможно достаточно перспективных молекулярных мишеней для таргетной терапии этих заболеваний [19].

Эти обстоятельства позволяют полагать, что современная дефиниция ЗО действительно способна служить идеологической основой для поиска и разработки новых методов и средств для диагностики и лечения онкологических заболеваний.

## Литература

1. Сейц И.Ф., Князев П.Г. Молекулярная онкология. Л.: Медицина. 1986; 352 с.
2. Киселев Ф.Л., Павлиш О.А., Татосян А.Г. Молекулярные основы канцерогенеза у человека. М.: Медицина. 1990; 317 с.
3. Waxman J., Sikora K. Molecular biology of cancer. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1989; 652 p.
4. Общая онкология. Под ред. Н.П.Напалкова. Л.: Медицина. 1989; 646 с.
5. Гудратов Н.О., Мамедов М.К. Введение в экспериментальную онкологию. Баку: Элм. 1995; 198 с.
6. Klein-Szanto A., Anderson M., Barrett C. Comparative molecular carcinogenesis. N.Y.: J.Wiley & Sons. 1992; 385 p.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.
8. Мамедов М.К. Современная дефиниция злокачественных опухолей, как идеологическая основа для создания новых методов терапии онкологических заболеваний. Азерб. Ж. онкологии. 2021;2:8-14. Режим доступа: [http://mom.gov.az/resources/content\\_files/pdf\\_jurnal/2021no2.pdf](http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/2021no2.pdf)
9. Лекции по фундаментальной и клинической онкологии. Под ред. В.М.Моисеенко, Е.Н.Имянитов, К.М.Пожарисский. СПб: Н-Л. 2004; 701 с.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.
11. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. Cell Metab. 2016 Jan 12;23(1):27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
12. Мамедов М.К. Злокачественные опухоли как болезни генетической нестабильности. Современные достижения азербайджанской медицины. 2010, N.5, с.9-18.
13. Мамедов М.К. Репликативное старение клеток: итоги полувекового изучения. Биомедицина. 2010;3:34-38. Режим доступа: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_3\\_2010.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2010.pdf)
14. Мамедов М.К. Апоптоз: роль в обеспечении гомеостаза и значение в патологии. Азерб. Ж. онкологии. 2007;2:135-145.
15. Мамедов М.К. Воздействие на неоангиогенез в опухолях: сорокалетний путь от гипотезы до реализации в клинической онкологии. Биомедицина. 2010;2:34-36. Режим доступа: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_2\\_2010.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_2_2010.pdf)
16. Weinberg R.A. The biology of cancer. Second ed. NY: WW Norton & Company, 2013, 960 p.
17. Harrington L., Tannock I., Hill R., Cescon D. The basic science of oncology. 6-th ed. N.Y.: McGraw-Hill Professional publ., 2021, 560 p.
18. Киселев Ф.Л., Имянитов Е.Н., Киселева Н.П., Левина Е.С. Молекулярная онкология: от вирусной теории к лечению. М.: Геос. 2013; 151 с.
19. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста. Онкогематология. 2012;3:165-185. Режим доступа: <https://inlnk.ru/LANayj>

## References

1. Seits I.F., Knyazev P.G. [Molekulyarnaya onkologiya]. L.: Meditsina. 1986; 352 p.
2. Kiselev F.L., Pavlish O.A., Tatosyan A.G. [Molekulyarnye osnovy kancerogeneza u cheloveka]. M.: Medicina. 1990; 317 p. (In Russian).
3. Waxman J., Sikora K. Molecular biology of cancer. Oxford: Blackwell Sci. Publ. 1989; 652 p.
4. [Obshhaya onkologiya]. Eds. Napalkova H.P. L.: Medicina. 1989; 646 p. (In Russian).
5. Gudratov N.O., Mamedov M.K. [Vvedenie v eksperimentalnuyu onkologiyu]. Baku: Elm. 1995; 198 p. (In Russian).
6. Klein-Szanto A., Anderson M., Barrett C. Comparative molecular carcinogenesis. N.Y.: J.Wiley & Sons. 1992; 385 p.
7. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81683-9. PMID: 10647931.
8. Mamedov M.K. Modern definition of malignant tumours as a ideological basis for creation of novel methods for treatment of oncological diseases. Azerb J Oncology. 2021;2:8-14. (In Russ.) Available at: [http://mom.gov.az/resources/content\\_files/pdf\\_jurnal/2021no2.pdf](http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/2021no2.pdf)
9. [Lekcii po fundamentalnoy i klinicheskoy onkologii]. Eds. Moiseenko V.M., Imyanitov E.H., Pozharisskiy

K.M. SPb: N-L. 2004; 701 p. (In Russian).

10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

11. Pavlova NN, Thompson CB. The Emerging Hallmarks of Cancer Metabolism. Cell Metab. 2016 Jan 12;23(1):27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.

12. Mamedov M.K. Malignant tumors as diseases caused with genetic instability. Modern Achiev. of Azerb. Med. 2010, N.5, c.9-18.

13. Mamedov M.K. Replicative aging of cells: results of semicentennial studying. Biomedicine. 2010;3:34-38. (In Russ.) Available at: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_3\\_2010.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2010.pdf)

14. Mamedov M.K. [Apoptoz: rol v obespechenii gomeostaza i znachenie v patologii]. Azerb. J Oncology. 2007;2:135-145. (In Russian).

15. Mamedov M.K. Influence on neoangiogenesis in tumors: a forty-year way from a hypothesis to realization in clinical oncology. Biomedicine. 2010;2:34-36. (In Russian) Available at: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_2\\_2010.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_2_2010.pdf)

16. Weinberg R.A. The biology of cancer. Second ed. NY: WW Norton & Company, 2013, 960 p.

17. Harrington L., Tannock I., Hill R., Cescon D. The basic science of oncology. 6-th ed. N.Y.: McGraw-Hill Profesion publ., 2021, 560 p.

18. Kiselev F.L., Imyaninov E.N., Kiseleva N.P., Levina E.S. [Molekulyarnaya onkologiya: ot virusnoy teorii k lecheniyu]. M.: Geos. 2013; 151 p. (In Russian).

19. Kopnin B.P. Modern conceptions of malignant growth mechanisms: similarities and differences of solid tumors and leukosis. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2012;5(3):165-83. (In Russ.) Available at: <https://inlnk.ru/LANayj>

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-11-15

**Морфологические особенности структур интрамуральных сплетений толстой кишки****Р.Э.Бабаева**

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан

**Резюме:** Целью исследования является получение комплексных морфологических данных о структурных особенностях энтеральной нервной системы толстой кишки. Изучено 32 препарата толстой кишки, полученных после резекции и биопсии. Для достижения поставленной цели использован универсальный метод, базирующийся на классических импрегнационных методах: интрасудистом Ранье-Гойера и иммерсионном - Бильшовского-Грос. Результаты исследования показали, что в толстой кишке энтеральная нервная система была представлена ганглиями и нервными отростками. Субмукозные ганглии были больше в проксимальном отделе ободочной кишки, чем в дистальном. Межмышечное сплетение толстой кишки имеет вид сети с ячейками разной формы и состоит из нервных узлов. В подслизистых и мышечных сплетениях толстой кишки между нейронами существуют прямые синцитиальные связи.

**Ключевые слова:** энтеральная нервная система, толстая кишка, миентеральное сплетение, универсальный метод импрегнации.

**Для цитирования:** Бабаева Р.Э. Морфологические особенности структур интрамуральных сплетений толстой кишки. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):11-15. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-11-15

*Поступила в редакцию: 10.06.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

**Morphological features of the structures of intramural plexuses of large intestine****Babaeva R.E.**

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The aim of the study is to obtain complex morphological data on the structural features of the enteral nervous system of the large intestine. 32 colon preparations obtained after resection and biopsy were studied. To achieve the goal, a universal method based on classical impregnation methods was used: intravascular Ranier-Goyer and immersion - Bilshovsky-Gros. The results of the study showed that in the large intestine, the enteral nervous system was represented by ganglia and nerve processes. There were more submucous ganglia in the proximal colon than in the distal. The intermuscular plexus of the colon has the form of a network with cells of different shapes and consists of nerve nodes. In the submucous and muscle plexuses of the colon, there are direct syncytial connections between neurons.

**Key words:** enteric nervous system, large intestine, myenteric plexus, universal method of impregnation.

**For citation:** Babaeva R.E. Morphological features of the structures of intramural plexuses of large intestine. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):11-15. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-11-15

*Received: 10.06.2021. Accepted: 15.09.2021.*

**Для корреспонденции:**

Р.Э.Бабаева

Ассистент кафедры Анатомии человека и медицинской терминологии. Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0582-0337>

E-mail: [ramilababayeva@mail.ru](mailto:ramilababayeva@mail.ru)

**Corresponding author:**

Babaeva R.E.

Assistant at the Department of Human Anatomy and Medical Terminology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0582-0337>

E-mail: [ramilababayeva@mail.ru](mailto:ramilababayeva@mail.ru)

**ВВЕДЕНИЕ.** Одним из отделов вегетативной нервной системы является энтеральная нервная система (ЭНС). Эта система объединяет все интрамуральные ганглии различных органов, обладающие относительно автономной сократительной способностью. Начало изучению ЭНС было положено немецким анатомом и физиологом Георгом Мейснером и немецким невропатологом Леопольдом Ауэрбахом. Несмотря на более чем 150-летнюю историю изучения, она остается одной из наименее исследованных структур периферической нервной системы [1].

ЭНС представлена на всем протяжении желудочно-кишечного тракта двумя основными сплетениями - миентеральным (межмышечным) и субмукозным (подслизистым). Эти сплетения образованы интрамуральными ганглиями, которые содержат нейроны, глиальные клетки и нейропилы, нервными трактами, соединяющими ганглии, и нервными волокнами в мышечной оболочке, подслизистой основе и собственной пластинке слизистой оболочки [2]. Энтеральные нейроны характеризуются гетерогенностью и представлены афферентными, интер- и мотонейронами [3,4,5]. Энтеральные глиальные клетки различаются по морфологии и локализации, они располагаются в ганглиях и по ходу нервных волокон. Среди них выявляются прогениторные клетки, способные к глиогенезу и, возможно, нейрогенезу [6,7,8,9].

Нервная регуляция функций кишки является одной из наименее исследованных проблем физиологии желудочно-кишечного тракта. Ганглии желудочно-кишечного тракта отличаются от других внутриорганных и внеорганных ганглиев рядом структурных и физиологических особенностей, что поддерживает неослабевающий интерес многих исследователей [10]. До последнего времени основное внимание уделялось изучению бульбарных механизмов регуляции моторной деятельности верхних отделов желудочно-кишечного тракта, которые реализуются с участием блуждающих нервов [11]. Точная пространственная локализация и морфологические особенности нейронов, иннервирующих разные участки толстой кишки, остаются неясными [12].

Принимая во внимание вышеуказанное, нами поставлена цель: получить комплексные морфологические данные о структурных особенностях энтеральной нервной системы толстой кишки.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Изучено 32 препарата толстой кишки, полученных после резекции и биопсии. Для достижения поставленной цели использован универсальный метод, базирующийся на классических импрегнационных методах: интрасосудистом Ранье-Го́йе-

ра и иммерсионном - Бильшовского-Грос. Этот метод основан на способности разработанной технологии электроноповышать аргирофилию кровеносных, лимфатических сосудов и нервных элементов. Она определяется уровнем pH осаждения гидроокиси серебра из раствора его азотнокислой соли. Забор материала - через 3 - 5 минут с последующей фиксацией его в 10% аметанальном формалине, нейтрализованном тетраборнокислым натрием (0,5 г на 1,0 л раствора). Замороженные срезы толщиной 25,0 - 30,0 мкм и площадью 6,0 x 8,0 см ополаскивают дистиллированной водой, сушатся на фильтре и помещаются в раствор азотнокислого серебра (1,0 - 10,0%). Благодаря гидроокисям Mg, Ca и Ba кровеносные и лимфатические микрососуды приобретают такую же аргирофилию, как нейроны и вегетативные нервные приборы [13].

Исследование проводилось согласно договору "О научно-техническом сотрудничестве" между Медицинским университетом "Реавиз" (Российская Федерация, город Самара) и Азербайджанским медицинским университетом (Азербайджан, город Баку).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.** Результаты исследования показали, что в толстой кишке ЭНС была представлена ганглиями и нервными отростками.

На препаратах миентеральное сплетение имело вид сети, образованной ганглиями и соединяющими их нервными тяжами (рисунок 1).

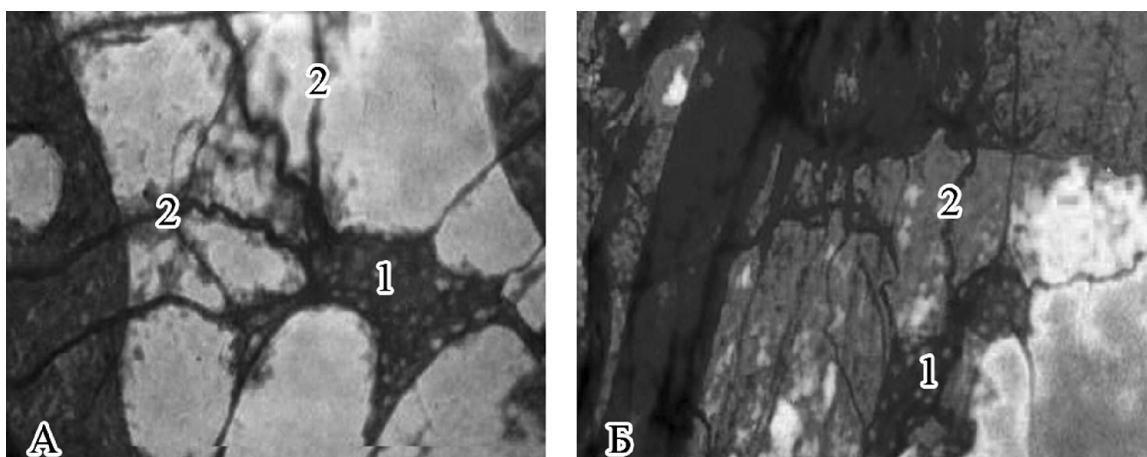
В ганглиях располагались нейроны и глиальные клетки. В толще мышечной оболочки выявлялись нервные волокна и сопровождающие их глиальные клетки. Количество миентеральных ганглиев не различалось между отделами ободочной кишки. Субмукозных ганглиев было больше в проксимальном отделе ободочной кишки, чем в дистальном, где они были единичными. Это связано с гистофизиологическими различиями указанных отделов ободочной кишки - в проксимальном отделе слизистая оболочка образует складки, а в



**Рис.1. Миентеральное сплетение толстой кишки.**

1. Ганглии; 2. Межузельковые тяжи. Универсальный метод импрегнации. Ув. X 400.





**Рис. 2. А - миентеральное сплетение толстой кишки. А - подслизистое сплетение толстой кишки.**

1. Ганглии; 2. Нервные отростки. Универсальный метод импрегнации. Ув. X 200.

дистальном они не выражены.

Нервные отростки определялись во всех оболочках ободочной кишки. Их количество было наибольшим в циркулярном слое мышечной оболочки по сравнению с продольным слоем, подслизистой основой и собственной пластинкой слизистой оболочки (рисунок 2).

Миентеральное нервное сплетение было более массивным, чем субмукозное. Нервные волокна занимали около 1.2 (1.1;1.2)% площади собственной пластинки слизистой оболочки. Продольный слой мышечной оболочки, серозная оболочка и подслизистая основа были иннервированы сравнительно слабо.

Количество глиальных клеток на миентеральный ганглий зависело от отдела толстой кишки - в проксимальном отделе их было больше чем в дистальном.

По нашим данным, толстая кишка обладает внутриорганные ганглии, расположенных в межмышечном и подслизистом сплетениях. Межмышечное сплетение (Ауэрбаха) толстой кишки имеет вид сети с ячейками разной формы и состоит из нервных узлов, содержащих клетки I и II типов Догеля (рисунок 3), однако последние численно значительно преобладают (20-25 клеток и более).

В интрамуральных узлах толстой кишки имеется большое количество чувствительных нервных окончаний. При этом значительное число этих окончаний в узлах образовано отростками клеток 2-го типа Догеля. Большинство отростков этих нейронов очень длинные, которые уходят за пределы узла, проходят в составе межузловых тяжей.

По периферии узла эти нейроны имеют униполярную, псевдоуниполярную или биполярную форму, тогда как в центре встречаются и мультипо-

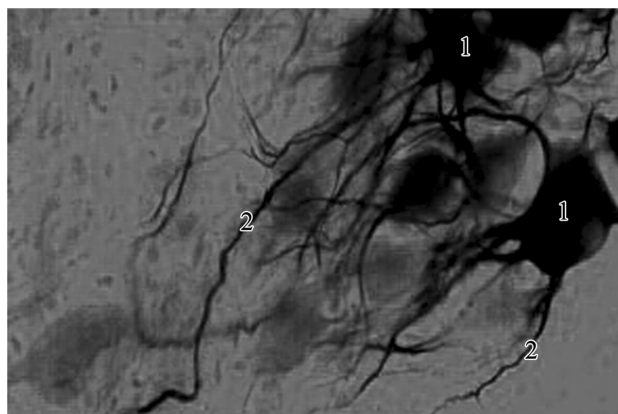
лярные клетки. Количество отростков у этих клеток колеблется от 2 до 6.

Исследования показали, что в подслизистых и мышечных сплетениях толстой кишки между нейронами существует прямые синцитиальные связи. Синцитиальные связи нейронов в вегетативных ганглиях кишечника обнаруживались постоянно. Эти были синцитиальные связи отростков и тел двух нейроцитов (рисунок 4).

По нашим данным, как и остальные отделы желудочно-кишечного тракта, толстая кишка обладает собственным нервным аппаратом, который представлен нейронами внутриорганных ганглиев, расположенных в узлах межмышечного сплетения Ауэрбаха и подслизистого сплетения Мейснера. Согласно литературным данным, подслизистое сплетение представляет собой два тесно связанных между собой сплетения, так называемое поверхностное между циркулярным мышечным слоем и подслизистым, и глубокое - в толще подслизистого слоя. Поверхностное сплетение имеет широкопетлистый характер. В ганглии межмышечных и подслизистых нервных сплетений кишки имеется хорошо выраженная соединительная капсула [14].

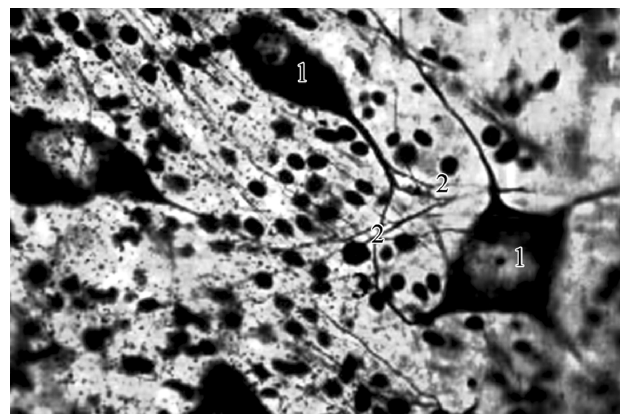
По нашим данным 27.5 (23.9;27.9)% всех миентеральных нейронов дистального отдела ободочной кишки - нитергические. По P. Gamageetal. (2013) доля нитергических нейронов при исследовании тотальных препаратов у мышей достигает 41,7 %. Несоответствие полученных нами результатов данным P. Gamageetal. (2013) может быть связано с тем, что авторы проводили исследование ЭНС на тотальных препаратах, а в нашем исследовании использованы гистологические срезы ободочной кишки [15].

Следует отметить, что в целом нейроны интра-



**Рис. 3. Ганглий подслизистой основы толстой кишки.**

1. Клетки Догеля; 2. Отростки клетки Догеля.  
Универсальный метод импрегнации. Ув. X 600.



**Рис. 4. Синцитиальные связи двух клеток Догеля в ганглиях межмышечного нервного сплетения толстой кишки.**

1. Клетки Догеля; 2. Отростки клетки Догеля.  
Универсальный метод импрегнации. Ув. X 900.

муральных ганглиев характеризуются значительной изменчивостью формы и числа отростков, что хорошо выявляется в исследованиях, выполненных на культуре ткани и в наблюдениях на живом нейроне [14].

Согласно полученным данным, чувствительные нервные окончания в интрамуральных узлах толстой кишки образованы отростками клеток 2-го типа Догеля. Считается, что клетки Догеля 2-го типа выполняют сенсорную функцию. Не исклю-

чено так же, что между нейронами межмышечного и подслизистого сплетений существуют специальные функциональные связи [16].

Таким образом, в результате проведенного исследования получены данные, которые могут существенно расширить знания о энтеральной нервной системе толстой кишки, что позволит раскрыть ранее неизвестные вопросы, касающиеся этих важнейших образований, обеспечивающих процессы нервной регуляции этого органа.

### Литература

1. Furness J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 9(5):286-94. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32.
2. Sadlinski V.B., Rahimov Z.X. Bezi laborator heyvanların toxumdasiyici axacaqlarının xolinergik ve nora-drenergik innervasiyası. *Azerbaycan Tibb Jurnalı*, 2002;2:70-72.
3. Фоканова О. А., Румянцева Т. А. Изменения NADPH-D-позитивных нейронов интрамуральных ганглиев прямой кишки под влиянием капсаицина. *Успехи современной науки*. 2017; 2(2): 207-10
4. Wood J.D. Enteric Nervous System: Neuropathic Gastrointestinal Motility. *Dig Dis Sci*. 2016;61(7):1803-16. DOI: 10.1007/s10620-016-4183-5.
5. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. *Principles of Neural Science*, 5th edition. McGraw-Hill Education. 2012; 1760.
6. Joseph N.M., He S., Quintana E., Kim Y.G., Nunez G., Morrison S.J. Enteric glia are multipotent in culture but primarily form glia in the adult rodent gut. *J Clin Invest*. 2011; 121(9):3398-411. DOI: 10.1172/JCI58186.
7. Brown I., Gulbransen B. The antioxidant glutathione protects against enteric neuron death in situ, but its depletion is protective during colitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2018; 314(1):G39-G52. DOI: 10.1152.
8. Belkind-Gerson J., Hotta R., Nagy N. et al. Colitis induces enteric neurogenesis through a 5-HT4-dependent mechanism. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):870-8. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000326.
9. Kulkarni S., Micci M.A., Leser J. et al. Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(18):E3709-E3718
10. Ноздрачев А.Д. Вегетативная рефлекторная дуга. Санкт-Петербург: Наука, 2018:232.
11. Пантелеев С.С., Багаев В.А., Ноздрачев А.Д. Кортикальная модуляция висцеральных рефлексов. Санкт-Петербург: Издательство СПб университета. 2014:208.

12. Changfeng Tai., August M Booth., William C de Groat., James R Roppolo. Bladder and urethral sphincter responses evoked by microstimulation of S2 sacral spinal cord in spinal cord intact and chronic spinal cord injured cats. *Exp Neurol.* 2004;190(1):171-83. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.07.001..
13. Марков И.И. Петров Е.С., Маркова В.И. Универсальный метод элективного выявления аргирофильных структур. *Морфологические ведомости.* 2016;1:116-119.
14. Сотников О.С. К дискуссии о синцитиальных связей в нервной системе. *Морфология.* 2010;3:76-83.
15. Gamage P.P., Ranson R.N., Patel B.A., Yeoman M.S., Saffrey M.J. Myenteric neuron numbers are maintained in aging mouse distal colon. *NeurogastroenterolMotil.* 2013;25(7):e495-e505. DOI: 10.1111/nmo.12114.
16. Costa M. Memories and Promises of the Enteric Nervous System and Its Functions. *AdvExp Med Biol.* 2016;891:1-9. DOI: 10.1007/978-3-319-27592-5\_1.

## References

1. Furness J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology.* 9(5):286-94. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32.
2. Shadlinski V.B., Rahimov Z.X. Cholinergic and noradrenergic innervation of the seminal vesicles of some laboratory animals. *Azerbaijan Medical Journal.* 2002;2:70-72. (in Azerbaijani)
3. Fokanova O.A., Rumyantseva T.A. Modification of NADPH-D-positive neurons by intramural rectal ganglia under the action of capsaicin. *Uspekhi sovremennoi nauki.* 2017; 2(2): 207-10 (in Russian).
4. Wood J.D. Enteric Nervous System: Neuropathic Gastrointestinal Motility. *Dig Dis Sci.* 2016;61(7):1803-16. DOI: 10.1007/s10620-016-4183-5.
5. Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessell T.M. Principles of Neural Science, 5th edition. McGraw-Hill Education. 2012; 1760.
6. Joseph N.M., He S., Quintana E., Kim Y.G., Nunez G., Morrison S.J. Enteric glia are multipotent in culture but primarily form glia in the adult rodent gut. *J Clin Invest.* 2011; 121(9):3398-411. DOI: 10.1172/JCI58186.
7. Brown I., Gulbransen B. The antioxidant glutathione protects against enteric neuron death in situ, but its depletion is protective during colitis. *Am J PhysiolGastrointest Liver Physiol.* 2018; 314(1):G39-G52. DOI: 10.1152.
8. Belkind-Gerson J., Hotta R., Nagy N. et al. Colitis induces enteric neurogenesis through a 5-HT4-dependent mechanism. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(4):870-8. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000326.
9. Kulkarni S., Micci M.A., Leser J. et. al. Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(18):E3709-E3718
10. Nozdrachev A.D. Vegetative reflex arch. *Sankt-Peterburg: Nauka,* 2018:232 (in Russian).
11. Panteleev S.S., Bagaev V.A., Nozdrachev A.D. Cortical modulation of visceral reflexes. *Sankt-Peterburg: Izdatel'stvo SPb universiteta.* 2014:208 (in Russian).
12. Changfeng Tai., August M Booth., William C de Groat., James R Roppolo. Bladder and urethral sphincter responses evoked by microstimulation of S2 sacral spinal cord in spinal cord intact and chronic spinal cord injured cats/ *Exp Neurol.* 2004;190(1):171-83. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.07.001.
13. Markov I.I. Petrov E.S., Markova V.I. A universal method for the elective detection of argyrophilic structures. *Morfologicheskievedomosti.* 2016;1:116-119 (in Russian).
14. Sotnikov O.S. Towards a discussion about syncytial connections in the nervous system. *Morfologiya.* 2010;3:76-83 (in Russian).
15. Gamage P.P., Ranson R.N., Patel B.A., Yeoman M.S., Saffrey M.J. Myenteric neuron numbers are maintained in aging mouse distal colon. *NeurogastroenterolMotil.* 2013;25(7):e495-e505. DOI: 10.1111/nmo.12114.
16. Costa M. Memories and Promises of the Enteric Nervous System and Its Functions. *Adv Exp Med Biol.* 2016;891:1-9. DOI: 10.1007/978-3-319-27592-5\_1.

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-16-19

## Возрастная динамика уровня распространенности сахарного диабета среди мужчин и женщин в городе Баку

Алиева И.Д.

Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан

**Резюме:** Целью исследования было определение особенностей возрастной динамики сахарного диабета (СД) среди мужского и женского населения города Баку. Пациенты были разделены на группы по возрасту, полу и типу диабета, уровень распространенности диабета был рассчитан на соответствующие группы населения. Уровень распространенности СД II типа в зависимости от возраста был статистически корректным во всех возрастных группах среди мужчин и женщин. Существует гендерный фактор при уровне распространенности СД I и СД II типов в зависимости от возраста. Возрастание риска СД I типа в зависимости от возраста, преобладает среди женщин (12,3 - женщины, 9,2 - мужчины), а риск развития СД II типа выше среди мужчин (286,7 и 285,7, соответственно). СД I типа преобладает среди женщин во всех возрастных группах, а СД II типа - среди женщин старше 30 лет.

**Ключевые слова:** сахарный диабет I и II типа, мужское и женское население, динамика распространенности.

**Для цитирования:** Алиева И.Д. Возрастная динамика уровня распространенности сахарного диабета среди мужчин и женщин в городе Баку. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):16-19. DOI:10.24412/1815-3917-2021-3-16-19

*Поступила в редакцию: 14.06.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

## Age dynamics of diabetes mellitus among men and women in Baku city

Aliyeva I.J.

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The purpose of the study was determination of diabetes mellitus (DM) age dynamics features among male and female population in Baku city. Patients were divided into groups by age, gender and type of diabetes, the prevalence rate of diabetes was calculated per corresponding population groups.

The prevalence rate of DM II depending on age was statistically correct at all age groups among men and women. There is a gender factor at prevalence rate of DM I and DM II depending on age. Age depending risk of DM I prevails among women (12,3 - women, 9,2 - men population), but the II type DM age depending risk is high among men population (286,7 and 285,7, correspondingly). At all age groups I type DM prevails among women, II type DM - among women older than 30 years.

**Key words:** type I and II diabetes mellitus, male and female population, prevalence dynamics.

**For citation:** Aliyeva I.J. Age dynamics of diabetes mellitus among men and women in Baku city. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):16-19. DOI: DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-16-19

*Received: 14.06.2021. Accepted: 15.09.2021.*

### Для корреспонденции:

Алиева И.Д.

Доктор философии по медицине, кафедра внутренних болезней, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Email: mirmmms@mail/ru

### Corresponding author:

Aliyeva I.J.

PhD, Internal Diseases Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

Email: mirmmms@mail/ru

**ВВЕДЕНИЕ.** Сахарный диабет (СД) хроническая, широко распространенная патология имеет тяжелое медико-социальное последствие, бремя которого с каждым годом увеличивается [1-9]. Принимая во внимание пандемический характер распространения СД 2-го типа (СД2) Организация Объединенных Наций в 2006 году приняла резолюцию, призывающую создать национальные программы по его профилактики и организации лечения. Во многих странах функционируют регистры СД, что позволяет четко определить истинные размеры распространенности этой патологии и уточнить эпидемиологические характеристики в зависимости от пола и возраста. В Азербайджане создание Государственного регистра СД начато недавно и пока в основном охватывает контингент больных в городе Баку (более 70 тысяч). Использование материала государственного регистра СД для получения полноценной эпидемиологической характеристики является актуальным и представляет научно-практический интерес.

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** выявление особенности возрастной динамики распространенности СД1 и СД2 среди мужчин и женщин в городе Баку.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В работе использованы материалы диабетического регистра по городу Баку за 2016 год, где содержатся сведения о 70279 пациентов. Вся совокупность была распределена по полу (28173 мужчины, 42102 женщины) и типу СД (1942 СД1 и 68333 СД2). По этим группам в отдельности определялось количество больных в возрастах 0 - 15, 15 - 19, 20 - 24, 25 - 29, 30 - 34, 35 - 39, 40 - 44, 45 - 49, 50 - 54, 55 - 59, 60 - 64, 65 - 69, 70 и более лет. На основе данных о возрастном составе населения, публикуемые Гос-

комстатом Азербайджана были рассчитаны уровни распространенности СД1 и СД2 среди населения выделенных возрастных групп в расчете на 100 тыс. Достоверность различия уровня распространенности СД1 и СД2 среди мужчин и среди женщин оценивалась критерием  $\chi^2$ . Возрастная динамика уровня распространенности СД1 и СД2 изучалась методом наименьших квадратов, линия тренда определялась уравнениями регрессии с высокой аппроксимацией [10].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Данные об уровне распространенности СД1 среди мужчин и женщин в городе Баку в зависимости от возраста приведены в таблице 1. Из этих данных очевидно, что уровень распространенности СД1 среди мужчин и женщин сходный в возрастном интервале 0-34 лет, 40-49 и 60-64 лет. Статистически значимое различие выявлено при сравнении показателей в возрастах: 35-39, 50-54, 55-59, 65-69 лет ( $P < 0,05$ ).

С возрастом как в группе мужчин, так и в группе женщин уровень распространенности СД1 изменяется хаотично, но в основном синхронно, криволинейный тренд динамики практически одинаковый. Изменение уровня распространенности СД1 среди мужчин ( $Ум$ ) и среди женщин ( $Уж$ ) с возрастом можно описать следующими полиномиальными уравнениями регрессии:

$$Уж = -0,0256x^6 + 0,9958x^5 - 14,967x^4 + 109,31x^3 - 393,67x^2 + 606,68x - 161,43 \quad (R^2 = 0,8794)$$

$$Ум = -0,0203x^6 + 0,7822x^5 - 11,621x^4 + 83,727x^3 - 295,89x^2 + 434,5x - 68,41 \quad (R^2 = 0,9599)$$

Относительный возрастной риск распространности СД1 (по сравнению с возрастным периодом с наименьшим уровнем показателя) как в мужской, так и в женской группе был максималь-

**Таблица 1. Уровень распространенности СД1 среди мужчин и женщин в зависимости от их возраста (‰)**

| Возраст, годы | Мужчины    | Женщины     | Относительный возрастной риск |          | Соотношения уровня распространенности СД1 среди женщин и мужчин |
|---------------|------------|-------------|-------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------|
|               |            |             | Мужчины                       | Женщины  |                                                                 |
| 0 – 15        | 140,2±7,6  | 145,5±7,7   | 5,0                           | 5,2      | 1,04                                                            |
| 15 – 19       | 139,9±12,1 | 153,7±12,7  | 5,0                           | 5,5      | 1,10                                                            |
| 20 – 24       | 36,1±5,7   | 48,1±6,6    | 1,3                           | 1,7      | 1,33                                                            |
| 25 – 29       | 62,7±7,7   | 75,1±8,4    | 2,2                           | 2,7      | 1,20                                                            |
| 30 – 34       | 29,3±5,7   | 43,9±6,9    | 1,1                           | 1,6      | 1,50                                                            |
| 35 – 39       | 53,1±8,4   | 88,3±10,8*  | 1,9                           | 3,2      | 1,66                                                            |
| 40 – 44       | 34,9±6,8   | 34,8±6,8    | 1,3                           | 1,2      | 1,01                                                            |
| 45 – 49       | 50,8±8,1   | 84,6±10,4   | 1,8                           | 3,0      | 1,67                                                            |
| 50 – 54       | 68,7±9,4   | 120,2±12,5* | 2,5                           | 4,3      | 1,75                                                            |
| 55 – 59       | 127,9±15,7 | 179,0±18,5  | 4,6                           | 6,4      | 1,40                                                            |
| 60 – 64       | 194,0±23,8 | 193,8±23,8  | 6,9                           | 6,9      | 1,00                                                            |
| 65 – 69       | 257,7±40,8 | 343,4±47,1* | 9,2                           | 12,3     | 1,33                                                            |
| 70 +          | 27,9±7,7   | 27,9±7,7    | Контроль                      | Контроль | 1,0                                                             |

\*  $P < 0,05$

Таблица 2. Уровень распространенности СД2 среди мужчин и женщин в зависимости от их возраста (‰)

| Возраст, годы | Мужчины       | Женщины        | Относительный возрастной риск |          | Соотношения уровня распространенности СД2 среди женщин и мужчин |
|---------------|---------------|----------------|-------------------------------|----------|-----------------------------------------------------------------|
|               |               |                | Мужчины                       | Женщины  |                                                                 |
| 0 – 15        | 51,2±4,6      | - *            | Контроль                      |          | -                                                               |
| 15 – 19       | 265,9±16,7    | - *            | 5,2                           |          | -                                                               |
| 20 – 24       | 228,7±14,4    | 138,8±11,2*    | 4,5                           | Контроль | 0,61                                                            |
| 25 – 29       | 238,2±14,9    | 144,6±11,7*    | 4,7                           | 1,0      | 0,61                                                            |
| 30 – 34       | 278,9±17,5    | 338,6±19,3*    | 5,4                           | 2,4      | 1,21                                                            |
| 35 – 39       | 336,3±21,1    | 1021,0±36,7*   | 6,6                           | 7,4      | 3,04                                                            |
| 40 – 44       | 2154,4±52,6   | 2616,2±57,8*   | 42,0                          | 18,8     | 1,22                                                            |
| 45 – 49       | 3865,3±68,9   | 5280,6±79,9*   | 75,4                          | 38,0     | 1,37                                                            |
| 50 – 54       | 4410,6±73,9   | 9323,5±104,6*  | 86,0                          | 67,1     | 2,11                                                            |
| 55 – 59       | 6812,3±110,7  | 18908,7±172,0* | 132,8                         | 136,1    | 2,78                                                            |
| 60 – 64       | 13279,4±183,5 | 20157,2±217,0* | 258,9                         | 145,1    | 1,52                                                            |
| 65 – 69       | 14702,2±285,1 | 25788,5±352,1* | 286,7                         | 185,7    | 1,75                                                            |
| 70 +          | 5850,5±107,8  | 9687,9±135,8*  | 114,1                         | 69,7     | 1,66                                                            |

\* P&lt;0,05

ный в возрастном интервале 65 - 69 лет (9,2 и 12,3). Минимальный уровень относительного риска наблюдался в возрасте 30 - 34 лет в группе мужчин, в возрасте 40 - 44 лет в группе женщин (соответственно 1,1 и 1,2).

Сравнение уровней распространенности СД1 среди женщин и мужчин в одних и тех же возрастных интервалах показывает, что их отношение колеблется в интервале от 1,0 до 1,75.

Показатели распространенности СД2 в возрастных подгруппах мужчин и женщин приведены в таблице 2. Наименьший уровень показателя отмечен в возрасте 0 - 15 лет, а наибольший - в возрасте 65 - 69 лет. С возрастом как среди мужчин, так и среди женщин увеличивается распространенность СД2, более заметный темп роста наблюдается в возрасте 40 - 44 лет у мужчин (по сравнению с возрастом 35 - 39 лет - 6,4 раза), в возрасте 35 - 39 лет (по сравнению с возрастом 30 - 34 лет - 3,0 раза). Линия тренда описывается следующими полиномиальными уравнениями регрессии:

$$U_M = -0,7508x^6 + 28,39x^5 - 414,76x^4 + 296,7x^3 - 10572x^2 + 17212x - 9300,4 \quad (R^2 = 0,9848)$$

$$U_{\text{ж}} = -0,5196x^6 + 17,365x^5 - 223,37x^4 + 1440x^3 - 4764,9x^2 + 7382,9x - 3925,9 \quad (R^2 = 0,9827)$$

Все возрастные подгруппы мужчин и женщин по величине уровня распространенности СД2 друг от друга существенно отличались. В возрастном интервале 0 - 29 лет показатель больше в мужской группе, а в остальных возрастах - в женской группе. Относительный возрастной риск распространенности СД2 колебался в интервале от 4,5 до 286,7 в мужской группе, в интервале 1,0 - 185,7 в

женской группе. Соотношение показателей среди женщин и мужчин в зависимости от возраста изменялась в интервале от 0 до 3,04.

Таким образом, возрастной тренд уровня распространенности СД1 и СД2 в женской и мужской популяции имеет определенные отличительные особенности.

С возрастом распространенность СД и СД2 (дети и взрослые) увеличилась, по данным Российского Государственного регистра, соответственно 2,9 и 2322 раза [1]. По нашим данным, рост распространенности СД1 и СД2 с возрастом колебался в интервалах от 5,0 - 12,3 и 1,0 - 286,7 раза. В Китае распространенность СД2 среди мужчин и женщин была практически одинакова [9], а по нашим данным у женщин в возрасте старше 30 лет показатель больше среди женщин. Наибольшая распространенность СД2 в Китае была в возрасте 50 - 60 лет (8,07%), а по нашим данным в возрасте 65 - 69 лет. Соотношение распространенности СД2 в возрастах 50 - 60 и 30 - 40 лет составляло в Китае 1:2,2, по нашим данным 1:2,5 в мужской и 1:1,8 в женской популяции.

В Мексике [8], также как в нашем наблюдении в возрастах 25 - 34, 35 - 44, 45 - 45 лет распространенность СД2 была существенно больше среди женщин.

Соотношение уровня распространенности СД2 в возрастах 55 - 64 и 25 - 34 лет составляло 10,9 в мужской и 4,5 в женской популяции в Мексике. По нашим данным эти соотношения составляли соответственно: 28,6 и 55,7. Очевидно, была выраженность возрастного риска распространен-

ности СД2 в городе Баку.

В Monastir City выявили СД2 у 30,1% мужчин и 24,7% женщин в возрасте 70 лет и старше. По нашим данным, показатели относительно меньше (соответственно 5,85 и 9,68%) [6].

В Бангладеш среди женщин старше 35 лет СД2 1,1 раз больше выявлен по сравнению с мужчинами. Наши данные о гендерной особенности распространенности СД2 соответствуют с данными ученых Бангладеша [7].

Таким образом, несмотря на отсутствие в литературе однотипных сообщений о возрастном - половых особенностях распространенности СД наши данные в основном сходны с результатами ряда авторов [1, 6-8].

## ВЫВОДЫ:

1. Возрастная динамика СД1 и СД2 имеет гендерные особенности, относительный возрастной риск распространенности СД1 больше в женской популяции (12,3 при уровне в мужской популяции 9,2), а СД2 - в мужской популяции (286,7 при уровне в женской популяции 185,7).

2. Возрастное изменение уровня распространенности СД1 имеет криволинейный характер с двумя пиками (0 - 19 лет и 60 - 69 лет), а СД2 прямолинейный в возрастном интервале 0 - 70 лет.

3. Во всех возрастах уровень распространенности СД1 больше среди женщин, СД2 среди женщин преобладает только после 30 лет.

## Литература / References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. И перспективы развития. Сахарный диабет. 2015;18(3):5-23. DOI: doi.org/10.14341/DM201535-22
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. Diabetes mellitus. 2015;18(3):5-22. (In Russian). DOI: doi.org/10.14341/DM201535-22
3. Sreedharan J., Muttappallymyalil J., Sharbatti Sh. et.al. Incidence of type 2 diabetes mellitus among Emirati population in Ajman, UAE. Gulf medical journal, 2013;2(S2):58-63. DOI: https://doi.org/10.4082/kjfm.2015.36.5.253
4. Bastawrous A., Mathenge W., Wing K. et.al. The incidence of diabetes mellitus and diabetic retinopathy in a population - based cohort study of people age 50 years and over in Nakuru, Kenya. BMC Endocrine Disorders. 2017;17:9. DOI:10.1186/s12902-017-0170-x
5. Huber C.A., Schwenkglenks M., Rapold R. and Reich O. Epidemiology and costs of diabetes mellitus in Switzerland: an analysis of health care claims data, 2006 and 2011. Bul Endocrine Disorders. 2014;14:44. DOI: 10.1186/1472-6823-14-44
6. Simeno C., Kho S., Matawaran B. Et.al. Prevalence of diabetes Mellitus and pre-diabetes in the Philippines: A sub-study of the National Nutrition and Health Survey (2008). Philippines journal of internal medicine. 2015;53(2):1-8. Available at: https://www.herdin.ph/index.php/component/herdin/?view=research&cid=63596
7. Hammami S., Mehri S., Hajem S. et al. Prevalence of diabetes mellitus among non-institutionalized elderly in Monastir city. BMC Endocrine Disorders. 2012;12:15. DOI: 10.1186/1472-6823-12-15
8. Akter S., Rahman M., Abe S., Sultana P. Prevalence of diabetes and prediabetes and their risk factors among Bangladeshi adults: a nationwide survey. Bull. World Health organ. 2014;92:204-213. doi: http://dx.doi.org/10.2471/BLT.13.128371
9. Pena J., Granados L., Martinez J. et al. Diabetes in Mexico. CARMELA city. CirCir. 2011;79:374-401. Available at: http://www.globalizationandhealth.com/content/9/1/3
10. Xia Z., Wang Z., Cai Q. et.al. Prevalence and risk factors of type 2 diabetes in the adults in Haikou City, Hainan Island, China. Iranian J Public Health. 2013;42(3):222-230. Available at: https://ijph.tums.ac.ir/index.php/ijph
10. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва. Изд. Практика. 1999. 459 с. Stenton G. [Mediko-biologicheskaya statistika]. Moskva. Izd. Praktika. 1999. 459 p. (In Russian).

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-20-23

## Возможности диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей

С.А.Гусейнова<sup>1</sup>, Л.Т.Расулова<sup>1</sup>, Н.Д.Рагимова<sup>2</sup><sup>1</sup>Азербайджанский Медицинский Университет, г.Баку, Азербайджан;<sup>2</sup>НИИ Педиатрии им.К.Я.Фараджевой, г. Баку, Азербайджан

**Резюме:** В статье представлены современные диагностические методы дифференциальной диагностики воспалительных и функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Отмечена роль определения фекального кальпротектина в постановке диагноза воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** дети, функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта, воспалительные заболевания кишечника, фекальный кальпротектин.

**Для цитирования:** Гусейнова С.А., Расулова Л.Т., Рагимова Н.Д. Возможности диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):20-23. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-20-23

*Поступила в редакцию: 17.06.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

## Approach to the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract in children

Huseynova S.A.<sup>1</sup>, Rasulova L.T.<sup>1</sup>, Ragimova N.J.<sup>2</sup><sup>1</sup>Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan<sup>2</sup>K.Y.Farajov's Scientific Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The article presents modern diagnostic methods for the differential diagnosis of inflammatory and functional diseases of the gastrointestinal tract in children. The role of the determination of fecal calprotectin in the diagnosis of inflammatory bowel disease is noted.

**Key words:** children, functional diseases of the gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, fecal calprotectin.

**For citation:** Huseynova S.A., Rasulova L.T., Ragimova N.J. Approach to the diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract in children. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):20-23. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-20-23

*Received: 17.06.2021. Accepted: 15.09.2021.*

### Для корреспонденции:

Гусейнова С.А.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры I Детских болезней, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

Email: quseynovas@gmail.com

### Corresponding author:

Huseynova S.A.

PhD, Associate Professor of Pediatrics-I Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Email: quseynovas@gmail.com



Несмотря на успехи современной гастроэнтерологии, внедрение высокоточных диагностических тестов и клинических рекомендаций по лечению функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по-прежнему сохраняют лидирующее положение в структуре заболевания органов пищеварения у детей. Более того, частота их существенно увеличивается к периоду гормональной перестройки в подростковом возрасте [1]. Болезни органов пищеварения относятся к наиболее распространенным заболеваниям детского возраста занимая второе место после болезней органов дыхания. Постановка диагноза функционального гастроэнтерологического расстройства как нозологической единицы до настоящего времени вызывает определенные затруднения. Отмечено увеличение ранее неизвестных и малоизученных инфекций, выявлен риск так называемых "болезней цивилизации" который в педиатрической практике встречались крайне редко и рассматривались как казуистические - язвенная болезнь, хронический панкреатит, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздражительной кишки [2].

Мощным стимулом в развитии гастроэнтерологического направления в педиатрии послужило широкое внедрение в медицинскую практику новых в технологическом отношении диагностических методов, таких как эндоскопические, ультразвуковые, рентгенологические, функциональные, морфологические, иммунологические, энзимологические и др. Использование современных методов диагностики коренным образом помогло изменить прежние представления об этиопатогенезе болезней органов пищеварения в детском возрасте и установить ряд их особенностей на современном этапе.

- Выраженные нейровегетативные и психоэмоциональные изменения у детей с гастроэнтерологической патологией.

- Большое участие аллергических и иммунологических факторов в формировании заболевания.

- Высокая синтропия поражения органов пищеварения.

- Все более возрастающее действия неблагоприятных экологических факторов.

- Значительное "омоложение" многих гастроэнтерологических заболеваний.

Каковы направления диагностики заболеваний ЖКТ:

- Воспалительные заболевания.
- Онкологические заболевания.
- Инфекционные заболевания.

Актуальность изучения воспалительных забо-

леваний кишечника (ВЗК) обусловлена разнообразием клинической картины поражения кишечника, стертой клиникой заболевания, влиянием болезни на физическое и половое развитие ребенка, большим спектром возможных внекишечных проявлений, что крайне затрудняет первичную диагностику. Диагностика этих заболеваний основана на клинических, радиологических, эндоскопических и гистологических исследованиях. Общими симптомами воспалительных заболеваний кишечника являются абдоминальная боль, диарея, лихорадка, потеря веса. Наличие неспецифических симптомов удлиняет время постановки диагноза воспалительных заболеваний кишечника. Так, например, при язвенном колите латентный период до постановки диагноза колеблется от 2 недель до 2-х лет, в среднем 6-7 месяцев; при болезни Крона он гораздо дольше от 1 месяца до 7 лет, в среднем 9-22 месяцев, у 25% детей постановка диагноза возможна лишь через 1 год, а медиана - 5 месяцев от начальных симптомов до установления диагноза. Каковы внекишечные проявления ВЗК?

Это:

- полиартрит в виде поражения крупных суставов;

- поражение кожи в виде узловых эритемы, пустулезных и уртикарных высыпаний гангренозной пиодермии;

- поражение глаз - развитие иридоциклита, увеита, ирита, эписклерита, кератита;

- поражение печени и желчных путей - от жировой дистрофии до прогрессирующего гепатита, с развитием цирроза печени;

- поражение внепечочных желчных путей - склерозирующий холангит;

- поражение слизистой оболочки полости рта - афтозный стоматит, глоссит, гингивит;

- анемический синдром - железодефицитная анемия.

Помимо этого, широкая урбанизация во всем мире привела к росту заболеваний "западного" мира, в частности синдром раздраженной кишки, которой страдают почти 20% общей популяций. Из-за схожести симптомов это создало проблему для врачей в дифференциальной диагностике между органическими ВЗК и СРК [3]. Какие методы обследования практическому врачу дадут боли правильную оценку: лабораторные тесты: оценка состава кала или эндоскопия? Так, показатели С-реактивного белка, СОЭ (скорость оседания эритроцитов) - неспецифичны в дифференциальной диагностике. Высоко специфичным, но с очень высокой стоимостью исследования является метод регистрации экскреции с фекалиями меченых изотопов

111 индий нейтрофилов в течении 4 дней; интестинальная эндоскопия с биопсией-инвазивный метод. На сегодняшний день без эндоскопического и радиологического исследования получить первые результаты дает на возможность определение фекального кальпротектина (ФК).

Данные мета анализа скрининга пациентов с предполагаемым воспалительным заболеванием кишечника - чувствительность 93%, специфичность - 96 % [4].

Интересен факт, что если результаты ФК были выше 50 мкг/г и колоноскопия была отрицательной, то при повторной гастроуденоскопии или колоноскопии в течении 10 дней находки составили 57% [5].

Пациенты с уровнем ФК больше 50мкг/г (норма 30мкг/г) имели 13-кратный риск обострения ЯК и БК, причем ФК может повышаться за 2,4 и 6 месяцев до эндоскопического рецидива. При ЯК и БК чувствительность для прогноза составляет 83%, а специфичность 90%.

Перспективным является определение ФК при некротизирующем энтероколите новорожденных. Так, в исследованиях показано что высокая концентрация ФК более 350мкг/г обнаруживается при последующей перфорации кишечника, кровавом стуле и других признаках НЭК. А комбинация ФК и кишечной формы белка, связывающего жирные кислоты (iFABP) улучшает диагностическую точность у новорожденных с предполагаемым НЭК: чувствительность 94%, специфичность 79% [6].

Интерпретация результатов анализа ФК проводится следующим образом: ниже 50мкг/г - нормальные значения-отсутствие ВЗК и вследствие этого нет необходимости в дальнейших инвазивных процедурах; серая зона 30-70 мкг/г (соответствует 2,5-97,5 процентилям в интервале cut off 50 мкг/г) -рекомендуется повторно тестировать образцы при первичном анализе; уровень ФК от 50-200 мкг/г возможно органическое заболевание, вызванное НРВС, дивертикулитом и ВЗС; в фазе ремиссии - рекомендуется проведение повторное обследования. Значения выше 200 мкг/г свидетельствует об активно развивающемся органическом заболевании с воспалением ЖКТ требующем дальнейшего исследования и лечения.

В зависимости от условий использования ФК зависит уровень cutoff. Представляем практический алгоритм Университет Нью-Йорка:

- При уровне <50 дальнейшее эндоскопическое исследование не проводится;

- При уровне >50-250 - проводится эндоскопическое исследование (ЭИ);

- При уровне >250 - исключение кишечной инфекции и затем ЭИ;

- Значение cutoff 250 мг/г предлагается как подтверждающий тест для эскалации терапии с объединенной чувствительностью 80% и специфичностью 82%.

- Из-за высокой межиндивидуальной вариации для принятия решения по лечению используются одновременно ЭИ, ФК и CRP.

Каковы ограничения теста:

- На результаты анализа могут влиять препараты, богатые Zn, Mg.

- Существование серой зоны;

- Нет определенного значения для подтверждения ремиссии;

- Повышенные уровни у больных с нормальной эндоскопией;

- ФК не может различить БК и ЯК, или отличить их от инфекционной или ишемической формы колита;

- Плохая корреляция с некоторыми формами БК-41 фенотип (терминальный илеит) [7].

Повышение ФК может быть при следующих заболеваниях: ВЗК, БК и ЯК; колоректальном раке (Ч - 37%, С - 63%); при заболеваниях, сопровождающихся поражением слизистой-аутоиммунном гастрите, муковисцидозе, туберкулезе, дивертикулите, лактазной недостаточности, целиакии. Кроме того, высокие значения ФК бывает при реакции отторжения трансплантата, НПВП-энтеропатиях, бактериальных энтероколитах.

Легкая интерпретация данного исследования, экономические аспекты, связанные с уменьшением числа ЭИ, стоимость которых намного выше стоимости теста - ФК [8] дает возможность практическому врачу проведения дифференциальной диагностики ВЗК и функциональных гастроинтестинальных расстройств.

## Литература / References

1. Урсова Н.И. Нарушение функции ЖКТ у детей раннего возраста: проблема, анализ обобщенных данных. Вопросы совр. Педиатрии. 2009;8(6):7854. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-funktsii-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-detey-rannego-vozrasta-problema-analiz-obobschennyh-dannyh>

Ursova N.I. Disorders of gastrointestinal tract function in infants: the problem and the analysis of general-

ized data. Current Pediatrics. 2009;8(6):7854. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-funktsii-zheludochno-kishechnogo-trakta-u-detey-rannego-vozrasta-problema-analiz-obobshchennykh-dannykh>

2. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Филин В.А., Сафанов А.Б., Цветкова Л.Н., Щербанова П.П. Достижения отечественной детской гастроэнтерологии истоки, современное состояние, перспективы. Педиатрия. 2008;6(87):8-13. Режим доступа: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10864>

Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Haritonova L.A., Bogomaz L.V., Yudina T.M. Problems and perspectives of modern pediatric gastroenterology. (In Russian). Available at: <https://www.gastroscan.ru/literature/authors/10864>

3. Усачева Е.В., Печугина В.В. Фекальный кальпротектин как диагностический маркер степени тяжести воспалительного процесса в слизистой оболочке кишечника. Sovremennaya Pediatriya. 2018.3(91):70-73; DOI: 10.15574/SP.2018.91.70

Usacheva O.V., Pechugina V.V. Faecal calprotectin as a diagnostic inflammatory marker of severity in the intestinal mucous membrane. Sovremennaya Pediatriya. 2018.3(91):70-73; doi 10.15574/SP.2018.91.70.

4. van Rhee PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ. 2010 Jul 15;341:c3369. DOI: 10.1136/bmj.c3369.

5. Manz M, Burri E, Rothen C, Tchanguizi N, Niederberger C, Rossi L, Beglinger C, Lehmann FS. Value of fecal calprotectin in the evaluation of patients with abdominal discomfort: an observational study. BMC Gastroenterol. 2012 Jan 10;12:5. DOI: 10.1186/1471-230X-12-5

6. Синдром раздраженного кишечника: глобальная перспектива. April 20, 2009; 8-9.

Irritable bowel syndrome: a global perspective. April 20, 2009; 8-9

7. Lin SF, Chen JM, Zuo SH, Yu A, Xiao ZI, Deng FH, Nie B, Siang B, Metaanalysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. Inflamm Bowel Dis. 2014. Aug;20(8):1407.

8. LiKok, S.G.Elias, B.J.M.Witteham, J.G.Goedhard, J.W.M.Muris, K.G.M.Moons, N.J. deWit. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Faecal calprotectin and Immunochemical Occult Blood Tests for Diagnosis of Organic Bowel Disease I Primary Care: The Cost-Effectiveness of a Decision Rule for Abdominal Complaints in Primary Care (Cedar) study. June 2012. [www.clinchem.org/cgi/content/article/58/6/989.full](http://www.clinchem.org/cgi/content/article/58/6/989.full)

#### Информация о соавторах:

##### Л.Т.Расулова

Ассистент кафедры I Детских болезней, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

##### Н.Д.Рагимова

Доктор медицинских наук, доцент, Заместитель директора по научной работе, НИИ педиатрии им. Фараджева, г. Баку, Азербайджан

#### Information about co-authors:

##### Rasulova L.T.

Assistant of Pediatrics-I Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan.

##### Ragimova N.J.

Doctor of Medical Sciences, Deputy Director of K.Y.Farajov's Scientific Research Institute of Pediatrics, Baku, Azerbaijan.

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-24-27

## К вопросу чувствительности буккальных клеток к вирусу полиомиелита

Ф.Э.Садыхова<sup>1</sup>, Н.Ф.Муталибова<sup>1</sup>, Л.М.Ахмедова<sup>1</sup>, Ш.Ш.Байрамова<sup>2</sup>,  
Д.А.Кожевникова<sup>2</sup>, А.М. Алиева<sup>3</sup>, Э.А.Дадашев<sup>1</sup>, С.Г.Керимов<sup>1</sup>, Е.В.Маринченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Азербайджанский институт усовершенствования врачей им А.Алиева, г.Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup>НАН Азербайджанской Республики, институт геологии и геофизики, г. Баку, Азербайджан;

<sup>3</sup>Республиканский центр гигиены и эпидемиологии, г. Баку, Азербайджан

**Резюме:** Эта работа посвящена оценке популяции полиовирусов по количеству ядерных аномалий в буккальных эпителиальных клетках человека. Использовали восемь микроскопов и сканирующий избирательный микроскоп SEM, JEOL Japan Electron Optics Laboratory для анализа количества ядерных аномалий в буккальном эпителии человека, возникающих под воздействием полиовирусов (1 и 3 типы) по сравнению с нормальным состоянием клеток.

В ходе работы установлено количество ядерных аномалий в буккальных эпителиальных клетках человека с использованием теста Micronucleus.

**Ключевые слова:** буккальные эпителиальные клетки, световая микроскопия, сканирующий электронный микроскоп, SEM, микроядерный тест, вирусы полиомиелита.

**Для цитирования:** Садыхова Ф.Э., Муталибова Н.Ф., Ахмедова Л.М., Байрамова Ш.Ш., Кожевникова Д.А., Алиева А.М., Дадашев Э.А., Керимов С.Г., Маринченко Е.В. К вопросу чувствительности буккальных клеток к вирусу полиомиелита. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):24-27. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-24-27

*Поступила в редакцию: 22.06.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

## To the question of the sensitivity of buccal cells to the polio virus

Sadikhova F.E.<sup>1</sup>, Mutalibova N.F.<sup>1</sup>, Akhmedova L.M.<sup>2</sup>,  
Bairamova Sh.Sh.<sup>2</sup>, Kozhevnikova D.A.<sup>2</sup>, Alieva A.M.<sup>3</sup>,  
Dadashev E.A.<sup>1</sup>, Kerimov S.G.<sup>1</sup>, Marinchenko E.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku, Azerbaijan;

<sup>2</sup>Academy of Sciences of the Azerbaijan Republic, Institute of Geology and Geophysics, Baku, Azerbaijan;

<sup>3</sup>Republican Center for Hygiene and Epidemiology, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** This work is devoted to assessing the polioviruses population on the number of nuclear abnormalities in human buccal epithelial cells. Eight microscopes were used and the Scanning Election Microscope SEM, JEOL Japan Electron Optics Laboratory to analyze the Number of nuclear abnormalities in human buccal epithelial that occur after viruses (Polio 1 and 3 types) influence in comparison with the normal cells state.

During the work it was established the number of nuclear abnormalities in human buccal epithelial cells with using Micronucleus Test.

**Key words:** Buccal epithelial cells, light microscopy, scanning electron microscope, SEM, micronucleus Test, poliomyelitis viruses.

**For citation:** Sadikhova F.E., Mutalibova N.F., Akhmedova L.M., Bairamova Sh.Sh., Kozhevnikova D.A., Alieva A.M., Dadashev E.A., Kerimov S.G., Marinchenko E.V. To the question of the sensitivity of buccal cells to the polio virus. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):24-27. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-24-27

*Received: 22.06.2021. Accepted: 15.09.2021.*

**Для корреспонденции:**

Садыхова Ф.Э.

Д.м.н., з.д.н., профессор кафедры микробиологии и эпидемиологии АзГИУВ им.А.Алиева

Email: piraliyevayegana@mail.ru

**Corresponding author:**

Sadikhova F.E.

Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist, Professor, Microbiology and Epidemiology Chair, ASATID

Email: piraliyevayegana@mail.ru

С момента открытия вирусов актуален вопрос разработки методов выделения вирусов с последующим их изучением, что полагает поиск тканевых культур с чувствительностью к тем или иным вирусам, учитывая факт существования тропизма в их взаимодействии.

За последние десятилетия, следует отметить, стремительное развитие вирусологии, резко возросший удельный вес вирусных болезней в инфекционной патологии человека, что обуславливает целесообразность расширения исследований в плане выявления чувствительности различных клеток живых организмов к различного рода воздействиям и к вирусам, в том числе.

Известно, что действие, оказываемое вирусом на клетки, различно. У некоторых клеток не выявляется изменений, вызванных вирусами, и вообще присутствие вируса устанавливают другими методами.

Наряду с этим у многих клеток вирусы вызывают нарушения, как морфологического характера, так и обмена веществ. Морфологические изменения являются достаточно типичными для того, чтобы на этом основании идентифицировать вирусы. Но, следует, отметить, что несколько менее значительный тип поражений вызывают, к примеру, некоторые вирусы энцефалита. Этот тип поражений характеризуется субтотальной дегенерацией клеток, гибелью некоторых клеток и пикнозом ядер у других.

Учитывая вышеотмеченное, следует логичность изучения специфики цитопатогенного действия (ЦПД) вирусной популяции на различные клеточные структуры в целях расширения спектра чувствительных тканей. С этих позиций в последние годы внимание исследователей в качестве материала для неинвазивной экспресс-диагностики привлекает буккальный эпителий [1]. Кроме того, последний может служить источником важной диагностической и прогностической информации о состоянии здоровья, стрессовых воздействиях [2], влиянии факторов внешней среды [3], соматической патологии и биологического воздействия [4]. Кроме того, установлены их адгезивные свойства, что и было использовано при трансбуккальном приёме лекарственных средств, пероральных вакцин и т.д. [5].

Исходя из вышеизложенного, целью настоящей работы было:

- изучение цитологических изменений буккального эпителия под воздействием вирусной популяции, в частности вирусов полиомиелита, с помощью микроядерного теста. При выполнении отмеченной установки были поставлены и выполне-

ны следующие задачи:

- приготовление микропрепаратов из буккальных клеток для проведения микроядерного теста [6];

- заражение буккальных клеток модельным вирусом полиомиелита - 1 и 3 типов, Sabin-вакцинового варианта по 0,05 мл с инкубацией в течение 12 часов в термостате при 37° с сохранением контрольных (незаражённых) клеток [7];

- выявление ядерных нарушений в клетках буккального эпителия с использованием световой и электронной микроскопии посредством ультрамикрофотографий изображений на сканирующем электронном микроскопе модели JEOL JSM 66110 LV [8].

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Образцы клеток буккального эпителия были взяты у здоровых доноров соскобами с внутренней поверхности щеки с помощью стерильного шпателя. Далее, клетки окрашивали 0,76% раствором сухого красителя азур-эозина по Рамановскому-Гимза в течение 10 минут с последующей промывкой и просушкой.

Слуценные клетки выращивали в стерильных флаконах с использованием питательной среды - сбалансированного солевого раствора Эрла (Earle) в термостате при 37° [7] с последующим их просмотром под световым и электронным микроскопами [8].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** При проведении отмеченных исследований был применён микроядерный тест [1].

Были выявлены морфологические аномалии ядра буккального эпителия под влиянием вирусной популяции, в частности под воздействием вирусов полиомиелита 1 и 3 типов вакцинового варианта: цитогенетические:

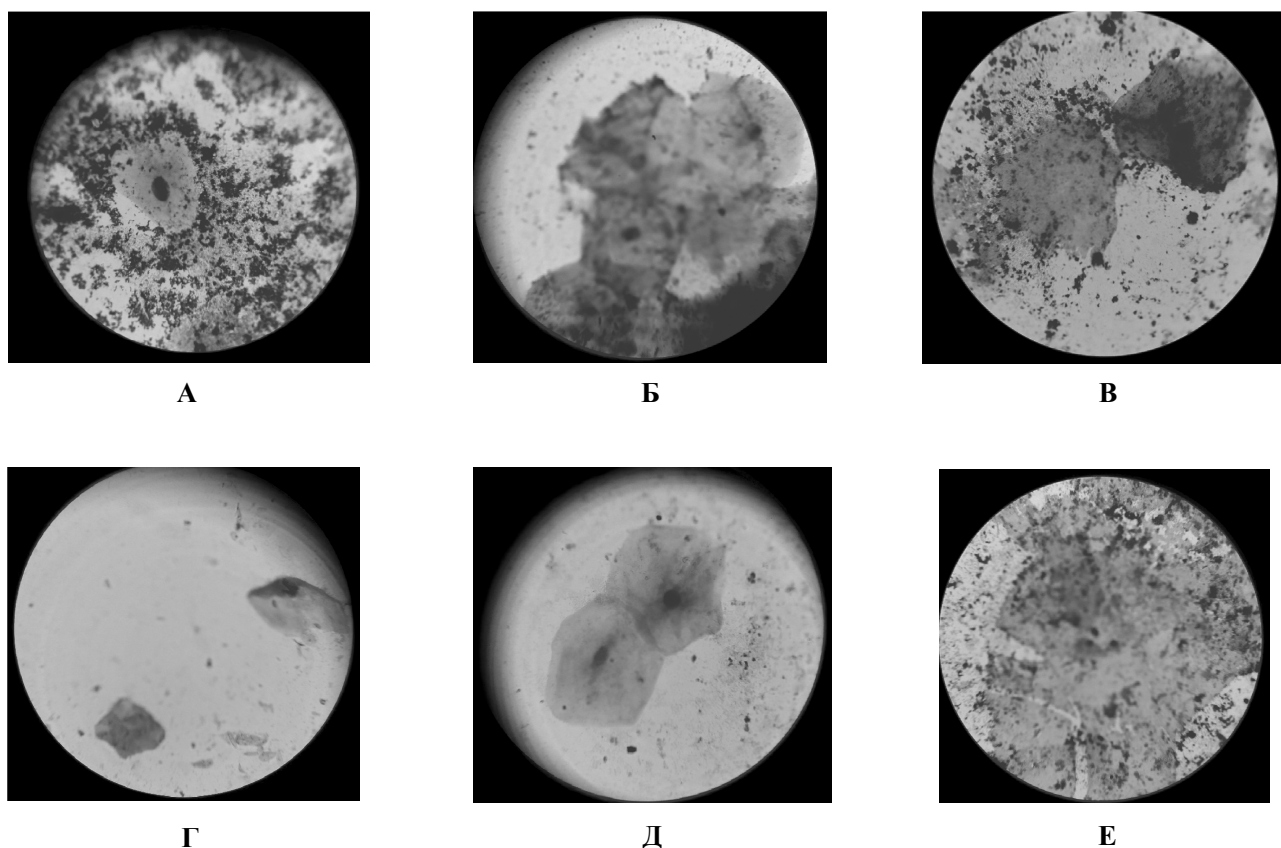
- протрузии типа микроядра (А) и "разбитое яйцо" (Б);

- деструкционные - кариопикноз (В), кариолизис (Г);

- пролиферационные клетки, имеющие нарушения типа двухъядерные клетки (Д), ядро с перинуклеарной вакуолью (Е) (рисунок).

**ВЫВОДЫ:** В результате проведенных исследований впервые получены данные о влиянии вирусной популяции на буккальные эпителиальные клетки человека с определением специфики воздействия их (вирусов) на ядерном уровне, что выявляет факт возможного применения данного метода при экспресс-диагностике состояния генетического аппарата человека, в частности его стабильности.

Кроме того, полученные данные о характере нарушений в ядребуккальных клеток являются по-



**Рис. 1. Окрашенные красителем клетки буккального эпителия человека с нарушениями:**

А) микроядро; Б) протрузия типа "Разбитое яйцо"; В) кариопикноз; Г) кариолизис; Д) двухъядерная клетка; Е) ядро с перинуклерной вакуолью.

казателем специфики вирусного воздействия с проявлением цитопатогенного эффекта (ЦПЭ), что полагает пополнение спектра клеточных линий для индикации вирусов из инфицированного материала. Результаты исследования с использованием

микроядерного теста выявили факт возможного применения данного метода как наиболее рентабельного метода экспресс-диагностики вирусных инфекций.

### Литература / References

1. Sarto F et al. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. *Mutagenesis*. 1987;2(1):11-17. DOI: 10.1093/mutage/2.1.11.
2. Баранов Д.Ю. Исследование влияния различных факторов на клетки буккального эпителия школьников с помощью микроядерного теста. *Вестник науки и образования*. 2019;9(63):11-14. DOI: 10.24411/2312-8089-2019-1090
3. Прядко А.О., Морозов В.Н., Заболотная Н.В. и др. Микроскопические особенности буккального эпителия студентов-индусов в НИУ "БЕЛГУ". *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2015, т.1, Вып. 4 DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-45-49
4. Калаев В.Н., Баранов Д.Ю., Гаврилова В.А., Лантушенко А.О. Исследование влияния магнитных бурь на состояние клеток буккального эпителия. *Экологическая биофизика. Актуальные вопросы биологической физики и химии*. 2018;3(4):906-909.
5. Композиция для буккального введения лекарственных средств и способ ее получения. Патент Российской Федерации. Номер патента: 2109509.
6. Калаев В.Н., Нечаева М.С., Калаева Е.А. Микроядерный тест буккального эпителия ротовой полости человека: Монография. Воронеж: Воронежский Государственный Университет. Издательский дом ВГУ. 2016; 136 с. [https://biblioclub.ru/index.php?page=author\\_red&id=127140](https://biblioclub.ru/index.php?page=author_red&id=127140)

7. Джон Пол. Культура клеток и тканей. Медгиз. 1963; 338 с. (John Paul Cell and tissue culture. Edinburgh and London, 1960)
8. Berechnung der Bahn von Kathodenstrahlen im axialsymmetrischen elektromagnetischen Felde. Anneler Physik. 1926;386:9740993. DOI: <https://doi.org/10.1002/andp.19263862507>

## References

1. Sarto F et al. The micronucleus assay in exfoliated cells of the human buccal mucosa. Mutogenesis. 1987;2(1):11-17. DOI: 10.1093/mutage/2.1.11.
2. Baranov D.Yu. Investigation of the effect of different factors of buccal cells of schoolchildren by using micronucleus test. Vestnik nauki i obrazovaniya. 2019;9(63):11-14. (In Russian). DOI: 10.24411/2312-8089-2019-1090
3. Pryadko A.O., Morozova E.N., Zabolotnaya S.V., et al. Microscopic features of buccal epithelium of the indian students studying at belgorod state national research university. Research Result. Medicine and Pharmacy Series. 2015;1(4):42-49 (In Russian).DOI: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-45-49
4. Kalaev V.N., Baranov D.Ju., Gavrilova V.A., Lantushenko A.O. [Issledovanie vliyaniya magnitnyh bur na sostoyanie kletok bukkalnogo epiteliya]. Ekologicheskaya biofizika. Aktualnye voprosy biologicheskoy fiziki i khimii. 2018;3(4):906-909.
5. Kompoziciya dlya bukkalnogo vvedeniya lekarstvennykh sredstv i sposob ee polucheniya. Patent Rossiyskoy Federacii. Nomer patenta: 2109509.
6. Kalaev V.N., Nechaeva M.S., Kalaeva E.A. Mikroyadernyy test bukkalnogo epiteliya rotovoy polosti cheloveka: Monografiya. Voronezh: Voronezhskiy Gosudarstvennyy Universitet. Izdatelskiy dom VGU. 2016; 136 p. [https://biblioclub.ru/index.php?page=author\\_red&id=127140](https://biblioclub.ru/index.php?page=author_red&id=127140)
7. John Paul. Cell and tissue culture. Medgiz. 1963; 338 p., 95-99 (In Russian).
8. Berechnung der Bahn von Kathodenstrahlen im axialsymmetrischen elektromagnetischen Felde. Anneler Physik. 1926;386:9740993. DOI: <https://doi.org/10.1002/andp.19263862507>

## Информация о соавторах:

### Н.Ф.Муталибова

Доктор философии по медицине, заведующая кафедрой микробиологии и эпидемиологии, АзГИУВ им А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

### Л.М.Ахмедова

Доктор философии по медицине, ЦНИЛ АзГИУВ им А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

### Ш.Ш.Байрамова

Доктор философии по геологии, заведующая отделом палеонтологии Института Геологии и Геофизики НАНА, г. Баку, Азербайджан

### Д.А.Кожевникова

Младший научный сотрудник отдела литогенеза нефтегазовых бассейнов Института Геологии и Геофизики НАНА, г. Баку, Азербайджан

### А.М.Алиева

Эпидемиолог отдела эпидемиологии Республиканский центр гигиены и эпидемиологии, г. Баку, Азербайджан

### Э.А.Дадашев

Ассистент кафедры микробиологии и эпидемиологии АзГИУВ им А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

### С.Г.Керимов

Ассистент кафедры микробиологии и эпидемиологии, АзГИУВ им А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

### Е.В.Маринченко

Старший преподаватель кафедры фармация, АзГИУВ им А.Алиева, г. Баку, Азербайджан

## Information about authors:

### Mutalibova N.F.

PhD in Medicine, Head of Microbiology and Epidemiology Chair, A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku, Azerbaijan

### Akhmedova L.M.

PhD in Medicine, CSRL of A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku, Azerbaijan

### Bairamova Sh.Sh.

PhD in Geology, Head of Paleontology Department, Institute of Geology and Geophysics, National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

### Kozhevnikova D.A.

Junior Researcher, Oil-Gaz Fields Litogenesis Department, Institute of Geology and Geophysics, National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

### Aliyeva A.M.

Epidemiologist, Epidemiology Department, Republic Center of Epidemiology and Hygiene, Baku, Azerbaijan

### Dadashev E.A.

Assistant of Microbiology and Epidemiology Chair, A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku, Azerbaijan

### Kerimov S.G.

Assistant of Microbiology and Epidemiology Chair, A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku, Azerbaijan

### Marinchenko E.V.

Senior Teacher, Pharmacia Chair, A.Aliyev's Azerbaijan State Physicians Improvement Institute, Baku, Azerbaijan

## ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-28-33

### К 50-ти летию создания иммуноферментного метода

### Твердофазные иммуноферментные методы: 50 лет от разработки до повсеместного применения в мире

С.М.Рубинчик<sup>1</sup>, А.Э.Дадашева<sup>2</sup>, М.К.Мамедов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Королевский колледж, г.Лондон, Великобритания;

<sup>2</sup>Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан

**Резюме:** Статья посвящена 50-ти летней годовщине создания энзимоиммуносорбентного метода и содержит краткую информацию о роли различных ученых в разработке этой лабораторной технологии и ее современном значении в медицине.

**Ключевые слова:** иммуноферментные методы, иммунохимия.

**Для цитирования:** Рубинчик С.М., Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Твердофазные иммуноферментные методы: 50 лет от разработки до повсеместного применения в мире. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):28-33. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-28-33

*Поступила в редакцию: 15.07.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

### To the 50th anniversary of immunoferment method creation

### Solid-phase immunoferment methods: 50 years from creation till every-where application in the world

Rubinchick S.M.<sup>1</sup>, Dadasheva A.E.<sup>1</sup>, Mamedov M.K.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>King Colledge, London, Great Britain;

<sup>2</sup>International Ecoenergy Academy, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The paper is devoted to 50 anniversary of enzyme-linked immunosorbent assay creation and contains brief information concerning role of different scientists in carrying out this innovative laboratory technology and its modern significance in medicine.

**Key words:** enzym-linked immunoassay, immunochemistry

**For citation:** Rubinchick S.M., Dadasheva A.E., Mamedov M.K. Solid-phase immunoferment methods: 50 years from creation till every-where application in the world. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):28-33. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-28-33

*Received: 02.02.2021. Accepted: 15.09.2021.*

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины  
Международной экоэнергетической академии, г.Баку, Азербайджан.

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

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

Corresponding author:

Mamedov M.K.

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

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

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)



XX век ознаменовался целым рядом фундаментальных научных открытий в биологии, ставших основой создания новых медицинских технологий. Внедрение этих технологий в клиническую практику привело к революционным изменениям в соответствующих отраслях медицины. Ярким примером этому могут послужить открытия, сделанные в таких областях естествознания, как биохимия и иммунология, которые в XX в переживали период расцвета [1]. Именно эти успехи привели к созданию идеологической базы, на которой была развита и внедрена в диагностическую медицину большая группа методов, основанных на принципах, так называемого, "лигандного иммуноанализа".

Все эти методы, основанные на общих принципах, отличаются две определяющие особенности. Во-первых, они основаны на принципах иммунохимии - раздела иммунологии, основанного на использовании серологических реакций для количественного определения различных антигенов (АГ) и антител (АТ). Во-вторых, для регистрации результатов этих серологических реакций используются АГ или АТ, "меченные" теми или иными "лигандами" (физическими, химическими или биологическими объектами, обеспечивающими объективную индикацию этих результатов). И, несмотря на различную природу "меток", эти методы в середине 70-х гг XX в объединили под общей рубрикой методов "лигандного иммуноанализа" (ЛИА) или *ligand-binding immunoassay* [2].

Формально к ЛИА можно было бы отнести 2 метода: метод "флуоресцирующих антител", разработанный американцем Альбертом Кунсом (A.Coons) в 1941 г и метод применения в электронной микроскопии АТ, связанных с ферритином, предложенный калифорнийским цитологом Сеймуром Сингером (S.J.Singer) в 1959 г. Однако, эти методы не имели отношения к ЛИА, поскольку они не позволяли количественно оценивать АГ или АТ и использовались для идентификации АГ и определения их локализации в тканях и клетках [2].

Поэтому хронологически первым из таких методов считается радиоиммунологический метод (РИМ), разработанный в 1959 г и первоначально использованный для определения в крови концентрации гормонов. За создание этого метода, который специалисты называют *radioimmunoassay* (RIA), американка Розалинд Яллоу (R.Yallow) в 1977 г была удостоена Нобелевской премии по медицине [3].

Применение РИМ произвело настоящую революцию в области лабораторной диагностики инфекций и ряда неинфекционных заболеваний и позволило с его помощью решать сложные анали-

тические задачи, которые еще незадолго до появления РИМ считались неразрешимыми [4].

РИМ объединил в себе возможности иммунохимии и созданной в 50-е гг XX в технологии применения в биомедицинских исследованиях короткоживущих радиоактивных изотопов, (радионуклидов) с которыми связывались АТ и АГ и служили своеобразными "метками" АГ или АТ, которые регистрировались радиометрическими приборами. Последнее обеспечивало данный метод необычайно высокими чувствительностью и воспроизводимостью и рядом методических достоинств. Вместе с тем, РИМ имел целый ряд недостатков, серьезно затруднявших его широкое применение в медицинских исследованиях [5].

Неудивительно, что все это предопределило поиск альтернативных меток, с которыми можно было бы связать АГ или АГ и использование которых обеспечило бы такие же аналитические характеристики, как у РИМ. Решение этой задачи оказалось напрямую связано с успехами в той области сопряжения иммунохимии и гистологии, на основе которой в середине 60-х гг сформировалась "иммуногистохимия" [6].

Все началось с того, что в 1966 г два исследователя - Стратис Эйвремис (S.Avrameas) во Франции и Пол Накейн (P.Nakane) в США, независимо друг от друга, сумели получить АТ (точнее иммуноглобулины), ковалентно связанные с ферментом. Главное, такие соединения, названные специалистами "иммуноферментными конъюгатами", сохраняли свои как иммунологические свойства АТ, так и каталитические свойства фермента. Тогда их называли *enzyme-labelled antibodies* или "энзиммеченными АТ" (ЭМА) [7, 8].

Интересно, что хотя для связывания с АТ оба ученых использовали фермент пероксидазу, для его конъюгации с АТ они применили разные методы - Эйвремис использовал глутаральдегид, а Накейн - периодат натрия. Заметим, что Эйвремис и Накейн поныне считаются основоположниками иммуногистохимии, как таковой [6].

ЭМА немедленно нашли широкое применение для идентификации и локализации антигенов в гистохимических препаратах. Их даже пытались использовать для выявления полос преципитации в иммунодиффузионных и иммуноэлектрофоретических методах.

Однако, уже в 1971 г Эйвремис, совместно с Бари Джилбертом сообщили о методе, который с помощью ЭМА позволял определять в жидкости концентрацию иммуноглобулина [9]. Однако авторы не считали эту разработку как аналитический метод, способный заменить РИМ.



**Эва Энгвалл**  
(р. 1940 г)



**Вручение премии ученым Энгвал, Перлман, ванВимен и Шуурс в 1976 г в Мюнхене**

Между тем, в 1971 г почти одновременно в свет вышли еще две публикации, авторы которых полагали, что ЭМА могут найти применение в качестве "меток" для АГ и АТ.

Одна из этих публикаций принадлежала Бауку ван Вимену (B.van Weemen) и Антону Шуурсу (A.Schuurs), сотрудникам голландской фирмы Organon Research Lab., работавшим на фабрике этой фирмы в г.Осс. Описанный в статье метод, который авторы называли "Иммунопоредделение (immunoassay) с использованием антиген-ферментного конъюгата", вполне соответствовал основополагающим принципам ЛИА [10].

Тем не менее, более известной оказалась вторая публикация, изданная в журнале "Иммунохимия", авторами которой были докторант стокгольмского университета Эва Энгвалл (E.Engvall) и ее научный руководитель Питер Перлман (P.Permann) [11].

Метод, который описали эти исследователи отличался от одного из методических вариантов РИМ только тем, что для связывания с АТ вместо радионуклида использовали фермент щелочную фосфатазу. Более того, ученые удачно использовали способность полистирола адсорбировать непосредственно из раствора молекулы АТ, сохраняющие серологическую активность [12].

В этом смысле их методика в конструктивном отношении походила на ранее описанный вариант РИМ, получивший название solid-phase RIA или "твердофазного" РИМ - в нем также использовались частицы из пластика, поверхность которых играла роль "твердой фазы", у которой протекала реакция между АГ и АТ [13].

При постановке метода, разработанного Энгвал и Перлманом, покрывая АТ поверхность плас-

тика реагировала с находящимся в растворе АГ и выступала в роли иммуносорбента. Этот факт побудил Энгвалл назвать этот метод Enzyme-linked immunosorbent assay или "Энзим-связанное иммуносорбентное определение" - именно это название, как и предложенная ею аббревиатура - ELISA сегодня известны исследователям всего мира.

Заметим, что уже через 5 лет после появления первых публикаций об этом методе четверо разработавших его ученых - Э.Энгвалл, П.Перлман, Б.ван Вимен и А.Шуурс в апреле 1976 г в г.Мюнхене были удостоены весьма престижной премии "Biochemische Analytik", присуждаемой германским обществом клинической биохимии. Хотя это явилось общим признанием заслуг всех этих ученых, разработку иммуноферментного метода связывают в первую очередь, с именем Эвы Энгвалл.

Интересно, что получив в 1975 г степень доктора философии, Э.Энгвал продолжила научные исследования в Стокгольмском университете, а с 1979 г работала в США в Институте медицинских исследований Сэгфорда Бернхейма в Калифорнии и успешно занималась многими проблемами современной иммунологии. Вместе с тем, мировую известность ей принесла именно разработка аналитического метода, который поныне называется ELISA.

Между тем, говоря об иммуноферментных методах, нельзя забывать о том, что еще в 1972 г сотрудник фирмы Syva американец Кеннет Рубинштейн (K.E.Rubinstein) и его коллеги разработали еще один метод, в котором использовались ЭМА [14]. Однако, этот метод не имел аналогов среди РИМ и принципиально отличался от ELISA.

Во-первых, избранный в качестве "метки" фермент оставался в системе реакции на протяже-

ние всего исследования. Этот метод основывался на известном из энзимологии факте снижения активности фермента при его присоединении к АГ или АТ и ее восстановления после взаимодействия АГ с АТ. Иначе говоря, метод основан на учете различий каталитической активности фермента в свободном виде и в составе иммунохимических комплексов. Однако, результаты оцениваются путем измерения скорости реакции прерращения субстрата, прямо зависящей от активности фермента.

Во-вторых, при постановке этого метода, типичные для ELISA, процедуры разделения меченых и немеченых иммунологических реагентов, отсутствуют. Иначе говоря, такой метод не предусматривает проведение дополнительных этапов разделения между стадиями иммуноферментной реакции.

Если сравнивать ELISA и этот метод с известными в химии вариантами катализа, то методически ELISA соответствовала гетерогенному катализу (в котором реагенты находятся в разных дисперсных фазах - "жидкой" и "твердой"), тогда как разработанный метод - гомогенному катализу, при котором все реагенты находятся только в "жидкой" фазе. Вероятно, это и предопределило название, которое было предложено авторами: *Homogenous enzymeimmunoassay*, т.е. "гомогенное" иммуноопределение [14].

Нельзя не отметить, что вскоре появились и другие модификации "гомогенного" метода, которые до сих пор успешно используются в токсикологии, клинической фармакологии и др. Все эти методы в конце 70-х гг XX в были объединены под общим названием *Enzyme Multiplied Immunoassay Technique (EMIT)* [15, 16].

Для предотвращения возможной путаницы между типами в свое время было рекомендовано принять предложение Э.Энгвал и объединить методы "гомогенного" под названием "*Enzyme-linked immunospecific assay*", а аббревиатуру ELISA произносить как [elaiza], в то время как, применительно к гетерогенным методам эту аббревиатуру произносить как [eliza]. Однако, позднее вошло в традицию все гетерогенные методы обозначать аббревиатурой ELISA, а гомогенные иммуноферментные методы стали объединять под рубрикой EMIT [15].

В современной классификации все иммуноферментные методы, т.е. методы, основанные на применении ЭМА, разделяю на две группы: гомогенные методы, объединяемые под названием EMIT и гетерогенные методы под общим названием *Enzymimmunoassay (EIA)*. Реже последние обозначают как *solid-phase EIA*, т.е. твердофазные.

Рассматривая соответствующую терминологию на русском языке, для обозначения гетерогенных методов, по-видимому, оптимальным следует признать обобщающее название "твердофазные иммуноферментные методы" (ТИФМ) [17, 18].

Говоря о типах иммуноферментных методов, следует иметь ввиду, что хотя методы из группы EMIT и сегодня применяются в медицине и ветеринарии, масштабы их использования несравненно меньше масштабов применения ТИФМ.

Не останавливаясь на деталях классификации вариантов ТИФА, обстоятельно рассмотренных в целом ряде руководств [19], ниже мы кратко охарактеризуем значение этих методов и их применение в медицинских исследованиях.

В первую очередь, надо особо подчеркнуть, что разработка метода, вошедшего в литературу под названием ELISA, оказалась чрезвычайно плодотворной, поскольку на его основе были разработаны десятки различных вариантов постановки ТИФМ, оказавшихся необычайно пластичными в конструктивном отношении и позволивших эффективно решать широкий круг различных диагностических и аналитических задач.

За полувековой период своего применения этот метод и его разнообразные модификации постепенно, но в итоге, практически полностью вытеснили из лабораторной практики не только РИМ, но и большинство других серологических методов и по популярности и широте использования не имеют себе равных [20].

Сегодня ТИФМ стали рутинными и широко используются во всех странах мира для диагностики абсолютного большинства инфекционных и многих паразитарных заболеваний. Во всем мире они уже много лет успешно применяются для скрининга донорской крови на наличие в ней серологических маркеров трансфузионных и других вирусных и бактериальных инфекций. Эти же методы являются доступным, удобным и весьма ценным инструментом для проведения разнообразных эпидемиологических научных исследований, связанных с широким кругом различных и, в том числе, недавно идентифицированных, инфекций.

Более того, с их помощью эффективно решается широкий круг различных диагностических и аналитических задач, далеко выходящих за пределы инфекционной патологии. Так, ТИФА успешно используются в лабораторной диагностике онкологических, эндокринных, аутоиммунных и других соматических болезней, а также для их лабораторного мониторинга.

Наконец, эти методы нашли применение даже

в экологических исследованиях и, в частности, в сфере контроля качества и безопасности продуктов питания и мониторинга процесса циркуляции вредных факторов окружающей среды [21, 22].

Необычному расширению сферы применения ТИФА в медицине и биомедицине значительной степени, способствовало расширение ассортимента коммерческих наборов реагентов для использования в методах ТИФА, производимых десятками фирм в целом ряде стран.

Появление технологии применения ТИФА не только расширило возможности серологической диагностики до масштабов, которые лишь четверть века назад трудно было себе представить. Эти методы уже несколько десятилетий играют значительную стимулирующую роль в интенсивном

развитии ряда важных направлений биологической и медицинской науки. Неудивительно, что разработка методологии ТИФА порой сравнивается с другими важнейшими вехами развития биологической науки XX в и, в том числе, с появлением электронной микроскопии, с разработкой гибридной технологии и методов генетической инженерии и др. [22].

Учитывая, что научно-технический прогресс приобретает все большую интенсивность и сопровождается как конвергенцией, так и дивергенцией дочерних направлений различных биомедицинских наук, можно надеяться на то, что развитие этих методов все еще не достигло пределов и в будущем сможет обеспечить достижение еще более впечатляющих успехов.

### Литература

1. История биологии: с начала XX в до наших дней. Под ред. Л.Я.Бляхера. М.: Наука. 1975; 659 с.
2. Мамедов М.К. Иммунохимия: вековой путь от реакции агглютинации до лигандного иммуноанализа. Биомедицина. 2007;3:37-43. Режим доступа: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_3\\_2007.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2007.pdf)
3. Yallow R., Benson S. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. Nature. 1959 Nov 21;184 (Suppl 21):1648-9. DOI: 10.1038/1841648b0.
4. Мамедова С.М., Мамедов М.К. Радиоиммунологические методы и развитие лигандного иммуноанализа. Биомедицина. 2004;3:40-43. Режим доступа: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_3\\_2004.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2004.pdf)
5. Чард Т. Радиоиммунологические методы. М.:Мир.1981; 246 с.
6. Child G. History of Immunohistochemistry. / Pathobiology of human disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms. San Diego: Elsevier Science Publishers. 2014; 3775-3796.
7. Avrameas S, Uriel J. Methode de marquage d'antigenes et d'anticorps avec des enzymes et son application en immunodiffusion [Method of antigen and antibody labelling with enzymes and its immunodiffusion application]. C R Acad Hebd Seances Acad Sci D. 1966 Jun 13;262(24):2543-5. (French).
8. Nakane PK, Pierce GB Jr. Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. J Histochem Cytochem. 1966 Dec;14(12):929-31. DOI: 10.1177/14.12.929.
9. Avrameas S, Guilbert B. A method for quantitative determination of cellular immunoglobulins by enzyme-labeled antibodies. Eur J Immunol. 1971 Nov;1(5):394-6. DOI: 10.1002/eji.1830010518.
10. Van Weemen BK, Schuurs AH. Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. FEBS Lett. 1971 Jun 24;15(3):232-236. DOI: 10.1016/0014-5793(71)80319-8.
11. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry. 1971 Sep;8(9):871-4. DOI: 10.1016/0019-2791(71)90454-x.
12. Мамедов М.К. Некоторые закономерности адсорбции иммуноглобулина G поверхностью полистироловых шариков. Иммунология. 1985;1:19-21.
13. Catt K, Tregear GW. Solid-phase radioimmunoassay in antibody-coated tubes. Science. 1967 Dec 22;158(3808):1570-2. DOI: 10.1126/science.158.3808.1570.
14. Rubenstein K., Schneider P., Ullman E. "Homogenous" enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. Biochem. Biophys.Res.Comm. 1972;47:846-851.
15. Engvall E. Enzyme immunoassay ELISA and EMIT. Methods Enzymol. 1980;70(A):419-39. DOI: 10.1016/s0076-6879(80)70067-8.
16. Porstmann T, Kiessig ST. Enzyme immunoassay techniques. An overview. J Immunol Methods. 1992 Jun 24;150(1-2):5-21. DOI: 10.1016/0022-1759(92)90061-w.
17. Мамедов М.К., Гудратов Н.О. Твердофазный иммуноферментный метод в серологической диагностике. Баку: Знание. 1992; 132 с.
18. Мамедов М.К., Кребс Р. Методы твердофазного иммуноферментного анализа. Теория и практика. М.: Кристалл, 1999, 100 с.
19. Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. Теория и практика иммуноферментного анализа. М.: Высшая школа. 1991; 288 с.
20. Wu AH. A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. Clin Chim Acta. 2006 Jul 23;369(2):119-24. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.045.
21. Анцилевич Л.М., Ягудина Л.А. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике

заболеваний. Практическая медицина. 2014;3:28-34.

22. Тараканова Ю.Н., Дмитриев А.Д., Лавров В.Ф., Массино Ю.С., Печелюлько А.А., Сегал О.Л. Твердофазный иммуноферментный анализ: история, теория и практическое использование. Журн. микробиол. 2019;3:117-125.

# References

1. [Istoriya biologii: s nachala XX v do nashih dney]. Eds. L.Ya.Blyakhera. M.: Nauka. 1975; 659 p. (In Russian).
2. Mamedov M.K. [Immunokhimiya: vekovoy put ot reakcii agglutinatsii do ligandnogo immunoanaliza]. Biomedicine (Baku). 2007;3:37-43. (In Russian). Available at: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_3\\_2007.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2007.pdf)
3. Yallow R., Benson S. Assay of plasma insulin in human subjects by immunological methods. Nature. 1959 Nov 21;184 (Suppl 21):1648-9. DOI: 10.1038/1841648b0.
4. Mamedova S.M., Mamedov M.K. [Radioimmunologicheskie metody i razvitie ligandnogo immunoanaliza]. Biomedicine (Baku). 2007;3:37-43. (In Russian). Available at: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_3\\_2004.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_3_2004.pdf)
5. Chard T. [Radioimmunologicheskie metody]. M.:Mir.1981; 246 p. (In Russian).
6. Child G. History of Immunohistochemistry. / Pathobiology of human disease: a dynamic encyclopedia of disease mechanisms. San Diego: Elsevier Science Publishers. 2014; 3775-3796.
7. Avrameas S, Uriel J. Methode de marquage d'antigenes et d'anticorps avec des enzymes et son application en immunodiffusion [Method of antigen and antibody labelling with enzymes and its immunodiffusion application]. C R Acad Hebd Seances Acad Sci D. 1966 Jun 13;262(24):2543-5. (French).
8. Nakane PK, Pierce GB Jr. Enzyme-labeled antibodies: preparation and application for the localization of antigens. J Histochem Cytochem. 1966 Dec;14(12):929-31. DOI: 10.1177/14.12.929.
9. Avrameas S, Guilbert B. A method for quantitative determination of cellular immunoglobulins by enzyme-labeled antibodies. Eur J Immunol. 1971 Nov;1(5):394-6. DOI: 10.1002/eji.1830010518.
10. Van Weemen BK, Schuurs AH. Immunoassay using antigen-enzyme conjugates. FEBS Lett. 1971 Jun 24;15(3):232-236. DOI: 10.1016/0014-5793(71)80319-8.
11. Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Quantitative assay of immunoglobulin G. Immunochemistry. 1971 Sep;8(9):871-4. DOI: 10.1016/0019-2791(71)90454-x.
12. Mamedov M.K. [Nekotorye zakonomernosti adsorbtsii immunoglobulina G povephnostyu polistirolovyh sharikov]. Immunologiya. 1985;1:19-21. (In Russian).
13. Catt K, Tregear GW. Solid-phase radioimmunoassay in antibody-coated tubes. Science. 1967 Dec 22;158(3808):1570-2. DOI: 10.1126/science.158.3808.1570.
14. Rubenstein K., Schneider P., Ullman E. "Homogenous" enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. Biochem. Biophys.Res.Comm. 1972;47:846-851.
15. Engvall E. Enzyme immunoassay ELISA and EMIT. Methods Enzymol. 1980;70(A):419-39. DOI: 10.1016/s0076-6879(80)70067-8.
16. Porstmann T, Kiessig ST. Enzyme immunoassay techniques. An overview. J Immunol Methods. 1992 Jun 24;150(1-2):5-21. DOI: 10.1016/0022-1759(92)90061-w.
17. Mamedov M.K., Gudratov N.O. [Tverdofaznyj immunofermentnyj metod v serologicheskoy diagnostike]. Baku: Znanie. 1992; 132 p. (In Russian).
18. Mamedov M.K., Krebs R. [Metody tverdofaznogo immunofermentnogo analiza. Teoriya i praktika]. M.: Kristall, 1999, 100 p. (In Russian).
19. Egorov A.M., Osipov A.P., Dzantiev B.B., Gavrilova E.M. [Teoriya i praktika immunofermentnogo analiza]. M.: Vysshaya shkola. 1991; 288 p. (In Russian).
20. Wu AH. A selected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. Clin Chim Acta. 2006 Jul 23;369(2):119-24. DOI: 10.1016/j.cca.2006.02.045.
21. Ancilevich L.M., Jagudina L.A. [Prakticheskoe primeneniye immunofepmentnogo analiza v diagnostike zabolevaniy]. Prakticheskaya medicina. 2014;3:28-34. (In Russian).
22. Tarakanova Ju.H., Dmitriev A.D., Lavrov V.F., Massino Ju.S., Pecheljul'ko A.A., Segal O.L. [Tverdofaznyj immunofermentnyj analiz: istoriya, teoriya i prakticheskoe ispolzovanie]. Zhurn. mikirobiol. 2019;3:117-125. (In Russian).

## Информация о соавторах:

**Дадашева А.Э.**

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

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

**С.М.Рубинчик**

Доктор философии, зав. лабораторией, Королевский колледж, г.Лондон, Великобритания.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-4828>

## Information about co-authors:

**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](mailto:aibeniz@inbox.ru)

**Rubinchik S.M.**

PhD, Laboratory Manager, King College, London, United Kingdom.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2679-4828>

DOI: 110.24412/1815-3917-2021-3-34-37

## **К 70-ти летию создания перевивной линии клеток человека**

### **HeLa: опухолевые клетки, размножение которых 70 лет служит науке**

**М.К.Мамедов<sup>1</sup>, А.А.Кадырова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Международная экоэнергетическая академия, г.Баку, Азербайджан;

<sup>2</sup>Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан

**Резюме:** Очерк посвящен 70-ти летию разработки первой бессмертной линии клеток человека, названной HeLa. Авторы кратко охарактеризовали научное значение применения этой линии в различных исследованиях.

**Ключевые слова:** клеточная линия, HeLa.

**Для цитирования:** Мамедов М.К., Кадырова А.А. HeLa: опухолевые клетки, размножение которых 70 лет служит науке. Биомедицина (Баку). 2021;19(3):34-37. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-34-37

*Поступила в редакцию: 20.07.2021. Принята в печать: 15.09.2021.*

## **To the 70th anniversary of a transplantable human cell line creation**

### **HeLa: tumor cells whose reproduction 70 years serves science**

**Mamedov M.K.<sup>1</sup>, Kadyrova A.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>International Ecoenergy Academy, Baku, Azerb;

<sup>2</sup>Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

**Abstract:** The sketch is dedicated 70 anniversary of carrying out first immortal human cell line named as HeLa. The authors briefly reflect scientific significance of its utilisation in different researches.

**Key words:** cell line, HeLa.

**For citation:** Mamedov M.K., Kadyrova A.A. HeLa: tumor cells whose reproduction 70 years serves science. Biomedicine (Baku). 2021;19(3):34-37. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-3-34-37

*Received: 20.07.2021. Accepted: 15.09.2021.*

---

**Для корреспонденции:**

**М.К.Мамедов**

Профессор, доктор медицинских наук, отделение биомедицины  
Международной экоэнергетической академии, г.Баку, Азербайджан.

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

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

---

---

**Corresponding author:**

**Mamedov M.K.**

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

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

E-mail: [m.mamedov@inbox.ru](mailto:m.mamedov@inbox.ru)

---

Одной из важнейших биотехнологий, внедрение которой на протяжении XX в. обеспечило базис для интенсивного развития целого ряда биологических и медицинских наук, стало использование устойчивых клеточных линий, поддерживаемых *in vitro*. Однако, если технология культивирования "бессмертных" клеток животных, в форме неопределенно долго существующих в искусственных питательных средах клеточных линий, была описана еще в начале XX в. (П.Эрлих, 1905; А.Каррель, 1912), то первые линии культивируемых *in vitro* клеток человека были получены лишь в начале 50-х гг. прошлого столетия XX в. Именно таковой была линия клеток злокачественной опухоли человека, полученная 70 лет назад и известная ученым всего мира под названием "линия HeLa" [1].

Учитывая ту исключительно важную методологическую роль, которую эта клеточная линия сыграла в развитии целого ряда биомедицинских наук и биотехнологии, этому событию мы посвятили небольшой очерк об этой клеточной линии и ее значении для науки.

Создание этой линии связано с именем Джорджа Гей (G.O.Gey), цитолога и руководителя лаборатории исследования клеток и тканей университета Джонса Хопкинса в г.Балтиморе, штат Мэриленд, в США.

Дж.Гей получил степень бакалавра биологии в 1920 г. в университете Питтсбурга и степень доктора медицины в 1933 г. в университете Джонса Хопкинса. Долгие годы он занимался систематическим поиском длительно существующих линий клеток человека, пригодных для проведения научных исследований и внес заметный вклад в развитие технологии культивирования клеток и совершенствование используемого при этом оборудования (включая роликовый барабан для постоянного смешивания питательной среды). Дж.Гей стал основателем и первым президентом Ассоциации культуры тканей США.

В 1951 г. культивируя в растворе *in vitro* эпителиальные клетки рака матки, полученные при биопсии опухоли у афроамериканки, пациентки гинекологического отделения университетской больницы по имени Генриета Лэкс (Henrietta Lacks), обнаружил необычайно высокую скорость пролиферации и выраженную жизнеспособность этих раковых клеток. Он сумел выделить одну из этих клеток и, клонируя ее, получил потомство этой клетки, которое назвал по имени пациентки, у которой эти клетки были получены - "штамм HeLa" [2].

Заметим, что мать 5 детей, 31 летняя Г.Лэкс



**Джордж Отто Гей  
(1899–1970)**

(Г.Л.) поступила в больницу 1 февраля 1951 г. Биопсия была проведена 8 февраля, а после лучевого и лекарственного лечения пациентка умерла в октябре того же года. Однако, уже в сентябре Дж.Гей публично объявил, что им получен первый устойчивый штамм опухолевых клеток человека, благодаря которому в медико-биологических научных исследованиях может начаться новая эпоха, открывающая большие перспективы в создании новых диагностических и лекарственных препаратов.

Уже через год было установлено, что клетки этого штамма действительно иммортализованы (т.е. не подвержены клеточному старению) и могут считаться "бессмертными" [3, 4]. Дж.Гей передал эту линию клеток для изучения нескольким ученым. Более того, университет Джонса Хопкинса на протяжении многих лет безвозмездно передавал образцы этой уникальной клеточной линии всем желающим их использовать исследователям. Спрос на эту клеточную линию возрастал и она стала первой в мире стандартной клеточной линией, которая, будучи наиболее устойчивой к факторам внешней среды, пролиферировала необычайно быстро.

В итоге, сегодня эта клеточная линия поддерживается в лабораториях многих стран мира. Следует иметь в виду, что за минувшие годы, адаптируясь к росту *in vitro*, эти клетки эволюционировали и, в итоге, сформировали несколько "ветвей" этой линии, которые, отличаются друг от друга лишь незначительными особенностями.

Эти клетки, являющиеся "потомками" рака

матки, возникшего у Г.Л., в цитологическом отношении являются типичными опухолевыми клетками, имеющими соответствующие морфологические признаки и, в том числе, аномальный кариотип, включающий от 49 до 78 хромосом, содержащих множество хромосомных aberrаций. Уже в XXI в было показано, что анеуплоидия и генетические нарушения в этих клетках, прямо связаны с интегративной инфекцией эпителиоцитов матки Г.Л. онкогенным вирусом папилломы человека 18 типа (HPV-18).

С 1951 г клетки HeLa, находясь в искусственной среде, делятся по сей день, а общая масса потомства этих клеток составляет несколько тонн, а их возраст уже на 100 лет старше самой Г.Л.

Уникальность этих клеток состоит в том, что *in vitro* они делятся вдвое быстрее нормальных эпителиоцитов (их число удваивается примерно за сутки) и даже заметно быстрее других культивируемых опухолевых клеток и, при этом, являются неприхотливыми и не нуждаются в наличии в среде особых ростовых субстратов. Эти клетки очень быстро приспосабливаются к условиям и хорошо переносят консервацию, в том числе, криотрансформацию и сохраняются в замороженном состоянии десятки лет.

Клетки HeLa были первыми "бессмертными" клетками человека, а опыт их культивирования *in vitro* оказался весьма ценным для развития технологии клеточных культур. После того, как выяснилось, что эта линия клеток, с известными оговорками, может рассматриваться в качестве упрощенного, но достаточно адекватного имитатора клеточных популяций человеческого организма, она стала незаменимым инструментом для нескольких поколений ученых, работавших в разных областях биологии, медицины и биотехнологии. Это снискало ей репутацию одной из самых популярных линий клеток, используемых в научных изысканиях биологов и медиков [5].

Конкретизируя некоторые из моментов, отметим, что благодаря клеткам HeLa в 1953 г в США Дж.Солком была разработана инактивированная вакцина против полиомиелита. Их применение позволило за короткий срок накопить огромное число чувствительных к вирусу клеток, необходимых для получения нужного количества вакцины.

В дальнейшем эта линия клеток широко использовалась для выделения и культивирования ряда других вирусов и, в том числе, вируса иммунодефицита человека и животных и даже корона-вирусов.

Ниже мы перечислим и некоторые другие исследования, в которых, в том или ином качестве,

была использована эта линия клеток.

Так, их применение облегчило исследование цитологов, которые в 1956 г установили, что у человека имеется не 48, а 46 хромосом. Эти клетки были одним из первых биологических объектов, которые начиная с 1960 г неоднократно отправлялись в космическое пространство - после возвращения они обнаружили способность хорошо переносить и невесомость. В конце 60-х гг XX в их применение стимулировало исследования, которые в 1972 г привели к созданию первой рекомбинантной молекулы ДНК. Кроме того, эти клетки использовались в исследованиях, завершившихся разработкой технологии экстракорпорального оплодотворения, а также нашли применение в процессе клонирования высших организмов и, в том числе, овечки Долли. Благодаря клеткам HeLa была выявлена связь HPV с раком шейки матки, а также изучена роль теломеразы в предотвращении деградации хромосом при репликативном "старении". Они широко использовались и в экспериментах по оценке характера воздействия на биологические объекты радиации и токсичных веществ, составления генетических карт (в проекте "Геном человека"), развития методов клеточной инженерии и решения огромного числа других научных и биотехнологических задач [6, 7].

Особо отметим, что с начала 70-х гг XX в клетки HeLa широко используются в ряде международных программ по изучению канцерогенеза и поиску противораковых препаратов. Эти клетки несут на своей поверхности определенный набор мембранных рецепторов, что позволяет использовать их для исследования механизмов передачи сигнала между клетками и в частности действия на них некоторых цитокинов, факторов роста и гормонов. Эта линия оказалась вполне приемлемой моделью для поиска ответов на вопросы, связанные с изучением новых противоопухолевых препаратов и др.

Итак, предположение Гей, высказанное им 70 лет назад, оказалось провидческим - появление клеточной линии HeLa стало долгожданным событием для исследователей всего мира. Эта линия, в генетическом отношении идентичная во всех лабораториях мира, позволила ученым разных стран получать и независимо друг от друга подтверждать или отвергать новые научные данные.

За десятилетия служения науке клеточная линия HeLa стала неоценимой и неотъемлемой частью биомедицинских исследований и заслужила эпитет "мать вирусологии, клеточных и тканевых технологий, биотехнологии".

Сегодня клеточная линия HeLa остается цен-



ным научный инструментом в руках многих исследователей, занятых изучением проблем, имеющих отношение к многим биомедицинским наукам. Подсчитано, что число научных публикаций об исследованиях, проведенных с использованием этой линии, достигает 100 тысяч, а число патентов, полученных благодаря применению этих клеток превосходит 10 тысяч [8].

Эти факты прямо указывают на то, что раковые клетки, которые ученые культивируют уже 70 лет, в конечном итоге, смогли спасти и продолжают спасать огромное число человеческих жизней. Это число настолько велико, что создание линии HeLa должно быть признано одним из величайших научных достижений XX века.

### Литература / References

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Культивируемые клеточные системы: столетие на службе науки. Биомедицина (Баку). 2007;4:46-49. Режим доступа: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_4\\_2007.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2007.pdf)  
Mamedov M.K., Kadyrova A.A. [Kultiviruemye kletochnye sistemy: stoletie na sluzhbe nauki]. Biomedicine (Baku). 2007;4:46-49. (In Russian). Available at: [https://biomedicine.az/download/biomedicine\\_4\\_2007.pdf](https://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2007.pdf)
2. Gey GO, Coffman WD, Kubicek MT. Tissue culture studies of the proliferative capacity of cervical carcinoma and normal epithelium. Cancer Res. 1952;12:264-265. Available at: <https://web.expasy.org/cellosaurus/cellopub/CLPUB00047>
3. Scherer W.F., Syverton J., Gey G. Studies on the propagation in vitro of poliomyelitis viruses. IV. Viral multiplication in a stable strain of human malignant epithelial cells (strain HeLa) derived from an epidermoid carcinoma of the cervix. J Exp Med. 1953 May;97(5):695-710. DOI: 10.1084/jem.97.5.695.
4. Perry V., Evans V., Earle W. Cultivation of large culture of HeLa cells in horse serum. Science. 1955;121:805. DOI: 10.1126/science.121.3153.805
5. Gold M. The cells that would not die. Science. 1981;81:25-35.
6. Gillet JP, Varma S, Gottesman MM. The clinical relevance of cancer cell lines. J Natl Cancer Inst. 2013;105(7):452-458. DOI:10.1093/jnci/djt007
7. Geraghty RJ, Capes-Davis A, Davis JM, Downward J, et al. Cancer Research UK. Guidelines for the use of cell lines in biomedical research. Br J Cancer. 2014 Sep 9;111(6):1021-46. DOI: 10.1038/bjc.2014.166.
8. Ляпун И.Н., Андрияков Б.Г., Бынина М.П. Культура клеток HeLa: бессмертное наследие Генриетты Лакс. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2019;37(4):151-157. DOI: <https://doi.org/10.17116/molgen201937041151>  
Lyapun IN, Andryukov BG, Bynina MP. HeLa cell culture: Henrietta Lacks immortal heritage. Molecular Genetics, Microbiology and Virology. 2019;37(4):151-157. (In Russian). <https://doi.org/10.17116/molgen201937041151>

#### Информация о соавторах:

##### А.А.Кадырова

Профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой медицинской микробиологии и иммунологии, Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан  
E-mail: [dr.kadyrovah@mail.ru](mailto:dr.kadyrovah@mail.ru)

#### Information about co-authors:

##### Kadyrova A.A.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of medical Microbiology and Immunology Chair, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan  
E-mail: [dr.kadyrovah@mail.ru](mailto:dr.kadyrovah@mail.ru)