

БИОМЕДИЦИНА

Ежеквартальный научный журнал

Издается:

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

**Журнал БИОМЕДИЦИНА
издается с 2003 года.**

Адрес редакции:

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

Номер государственной
регистрации: АВ 022260

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

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

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

Агаев И. А., д. м. н., проф., академик МЭА и РАЕН
Алиев Ф. Г., д. т. н., проф., академик МЭА и 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

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.18•Nº1•2020

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

- Мамедов М.К., Дадашева А.Э.
Холера, как природно-очаговый сапроантропоз.....4

Оригинальные статьи

- Ахадова П.Д.
Стоматологический статус и изменения уровней вторичных антиоксидантов в ротовой жидкости при патологии слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в динамике лечения.....13

- Кадырова А.А., Мамедов Г.М., Гулиева А.А., Ахмедова И.Н.
Сравнительная оценка трех методов идентификации в крови естественных киллерных клеток.....19

История биомедицины

- Дадашева А.Э., Мамедов М.К.
Туляремия: основные вехи в изучении инфекции.....22

Хроника

- К юбилею профессора Александра Георгиевича Анджапаридзе28

CONTENTS

Reviews and problematic articles

- Mamedov M.K., Dadasheva A.E.
Cholera as natural-focal saproanthroposis.....4

Original articles

- Ahadova P.J.
Dental status and changes in the levels of secondary antioxidants in the oral fluid during pathology of the oral mucosa in patients with diseases of the gastrointestinal tract in the dynamics of treatment.....13

- Kadyrova A.A., Mamedov G.M., Guliyeva A.A., Akhmedova I.N.
Comparative estimation of three different methods for natural killer cells identification in the blood.....19

History of biomedicine

- Dadasheva A.E., Mamedov M.K.
Tularemia: main milestones in investigation of infection.....22

Chronicle

- To the anniversary of Professor Alexander Georgievich Andjaparidze.....28

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11801

Холера, как природно-очаговый сапроантропоноз

М.К.Мамедов, А.Э.Дадашева

Центр по контролю за особо опасными инфекциями, г.Баку, Азербайджан

Резюме: В статье представлены данные, демонстрирующие реальную способность поверхностных водоемов, контаминированных холерными вибрионами, а также живущих в них низших организмов, играть роль потенциальных источников инфекции при холере. Эти данные позволяют рассматривать холеру как сапронозную инфекцию, которая имеет природные очаги, связанные с водными биоценозами.

Ключевые слова: холера, природные очаги, сапронозы.

Для цитирования: Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Холера, как природно-очаговый сапроантропоноз. Биомедицина (Баку). 2020;18(1):4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11801

Поступила в редакцию: 10.01.2020. Принята в печать: 14.02.2020.

Cholera as natural-focal saproanthroposis

Mamedov M.K., Dadasheva A.E.

Center for Control of Particularly Dangerous Infections, Baku, Azerbaijan

Abstract: The article contains data demonstrated real ability of surface water reservoirs contaminated with cholera vibrios and different low level organisms living in these reservoirs can play role of potential sources of infection at cholera. These data allows considering cholera as a sapronotic infection which has its natural foci linked with water biocenoses.

Key words: cholera, natural foci of infection, sapronosis.

For citation: Mamedov M.K., Dadasheva A.E. Cholera as natural-focal saproanthroposis. Biomedicine (Baku). 2020;18(1):4-17. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11801

Received: 10.01.2020. Accepted: 14.02.2020.

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями, г.Баку, Азербайджан

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

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Center for Control of Particularly Dangerous Infections, Baku, Azerbaijan

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

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Сегодня можно считать, что изучение холеры, как самостоятельной инфекции, началось в декабре 1854 г с сообщения итальянского патолога Ф.Пачини, который впервые обнаружил и описал возбудитель этой инфекции, назвав его "холерным вибрионом" (этот факт признан лишь в 1965 г). Еще через 30 лет, в 1883 г Р.Кох выделил чистую культуру данного микроорганизма, а в 1906 г немецкие бактериологи Ф. и Э.Готшлих выделили еще один вибрион, имевший сходство с холерным - его называли вибрионом Эль-Тор [1].

Ныне эти микроорганизмы имеют общее название - холерные вибрионы (ХВ).

Холера, относящаяся к карантинным (особо опасным и особо контагиозным) инфекциям, остается объектом пристального внимания медицинской науки и служб здравоохранения многих стран на протяжении более полутора столетий. При этом, начиная с публикации англичанина Джона Сноу, описавшего связанную с источником питьевой воды эпидемию холеры в Лондоне в 1855 г, на протяжении более ста лет доминировало представление о том, что важнейшим фактором распространения холеры является вода, контаминированная ХВ, попавшими в нее из организма людей, а холерой болеют только люди [2].

Однако, уже в начале VII пандемии холеры, вызванной, главным образом, вибрионом Эль-Тор, перед эпидемиологами встал ряд вопросов, неразрешимых в рамках "классической" эпидемиологической концепции о холере, как сторогом антропонозе.

Соответственно, эта ситуация вынудила переосмыслить существующие взгляды на эпидемиологию холеры, что в итоге, к концу 80-х гг XX в привело к принципиальному изменению взглядов не только на эпидемиологию холеры, но и на ее место среди инфекционных заболеваний человека [3].

Именно это обстоятельство и тот факт, что современный взгляд на эпидемиологию этой инфекции все еще не получил корректного освещения даже в учебной литературе, побудили нас в данном обзоре, кратко остановившись на основных причинах столь позднего формирования этих взглядов на холеру, охарактеризовать их содержание на те биологические особенности ХВ и эпидемиологические характеристики холеры, которые в комплексе сумели обеспечить не только широкое распространение холеры по миру, но и способствовали устойчивому продолжительному сохранению в природе ее возбудителей.

Начнем с того, что сложившийся к концу VI пандемии (1926 г) взгляд на холеру, как на болезнь

только людей, был сформирован на основе, с одной стороны, накопленного опыта эпидемиологического надзора за холерой, проводимого с помощью бактериологических методов, а с другой стороны, отсутствия сведений о патогенности ХВ для живущих в дикой природе и синантропных животных, вместе с невозможностью создания адекватной экспериментальной модели холеры на лабораторных животных.

Тогда, возникновение эпидемий считали проявлением процесса постоянной циркуляции ХВ среди людей, а сохранение инфекции в межэпидемический период объясняли пребыванием ХВ в организме лиц со стертыми формами болезни или "здоровых" носителей ХВ.

При этом, неизбежным оставалось и представление о том, что резервуаром холерной инфекции могут быть только инфицированные люди - больные и "здоровые" носители ХВ. При этом допускалось, что ХВ лишь короткий период (!) времени могут переживать в окружающей среде, а при особо благоприятных условиях и кратковременно размножаться [4].

Именно поэтому в классификации инфекционных болезней человека, разработанной Л.В.Громашевским (1941) и дополненной И.И.Елкиным (1952), как и во всех учебниках и материалах по проведению профилактических мероприятий, холера рассматривалась как строгий антропоноз с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя.

Разумеется, что всем объектам окружающей среды (вода открытых водоёмов, канализационные стоки) отводилась роль лишь факторов передачи, "доводящих" ХВ до организма человека и, таким образом, опосредующим соответствующие пути заражения.

Возможность же продолжительного существования (и, разумеется, размножения и накопления) ХВ вне организма человека полностью исключалась [2].

Между тем, после долгого перерыва, в 1961 г началось новое распространение по миру холеры, которое позднее было признано началом VII пандемии холеры, обусловленной ХВ как "классического" типа, так и типа Эль-Тор. К середине 1965 г крупные вспышки холеры Эль-Тор были отмечены в ряде стран, в том числе, в Каракалпакской Автономной Республике и в Хорезмской области Узбекистана, где за 2 мес в общей сложности заболело около 600 человек [5].

Существенно, что причина появления холеры в этих регионах осталась неизвестной - предположение о том, что инфекция проникла сюда из Аф-

ганистана не подтверждалось, поскольку на территории Сурхандарьинской области - регионе, непосредственно граничащим с Афганистаном по р.Амударья - выявить случаи холеры не удалось.

При анализе причин этой ситуации, проведенном в январе 1966 г на Всесоюзном семинаре по холере в г.Термезе, впервые прозвучала гипотеза о том, скорее всего, ХВ, проникшие в Амударью с ее левого берега (Афганистан), длительно оставались жизнеспособными и размножались в речной воде и были принесены рекой в ее низовья, где заразились люди. Эта гипотеза, высказанная В.Д.Беляковым (Военно-медицинская академия, г.Ленинград) и поддержанная Г.М.Мединским (противочумный институт, г.Ростов), В.Л.Семиотровичем (противочумный институт, г.Алма-Ата) и К.И.Мамедовым (облздравотдел, г.Термез), в ходе дискуссии подверглась резкой критике академиком АМН СССР Н.Н.Жуков-Вережниковым и член-корреспондентом АМН СССР И.К.Мусабаевым, которые оставались на позициях "официальной" эпидемиологии холеры и считали ее строгим антропонозом.

Между тем, по иронии судьбы, именно эта дискуссия инициировала в бывшем СССР проведение посвященных этому вопросу научных исследований, начатых в конце 1966 г по инициативе Н.Н.Жуков-Вережникова и проведенных на протяжении ряда лет сотрудниками противочумной службы Узбекистана и Казахстана. Полученные результаты способствовали расширению прежних представлений об эпидемическом процессе при холере, вызванной ХВ биотипа Эль-Тор и, даже, позднее, дали основание для их коренного пересмотра.

В частности, неожиданно для многих ученых, уже в начале 70-х гг было доказано, что ХВ регулярно выявлялись в воде открытых водоемов на благополучных по холере территориях и, в том числе, надежно изолированных от жилища людей и канализационных стоков. Более того, оказалось, что ХВ присутствовали и в организме широкого круга обитающих в них гидробионтов - простейших и примитивных животных организмов, приспособленных к постоянному обитанию (проведению в воде части жизненного цикла) в водной среде (т.е., биотопе) - планктона, моллюсков, ракообразных, губок, рыб, земноводных и др. [6].

Тем временем, не менее интересные результаты были получены в наблюдениях зарубежных эпидемиологов. Во-первых, к 1976 г группа Риты Колуэлл (R.Collwell) из США в разных частях мирового океана продемонстрировала факт длительного пребывания ХВ в морской воде и планктоне. Во-вторых, ХВ ими были выделены из воды

не только открытых водоемов, но рек и даже морей, а также из морских организмов, принадлежащих к разным биологическим видам. В-третьих, они опубликовали сообщения об отмеченных в странах Европы случаях заражения холерой после употребления в пищу лягушек, рыб и других морских обитателей (устриц, моллюсков, кальмаров, крабов и др.) Средиземного моря [7, 8].

Итак, на основе результатов упомянутых выше и ряда других наблюдений можно было полагать, что, ХВ могут не только длительно сохраняться, но и существовать, размножаться и накапливаться в организме разных видов обитателей водных биоценозов.

Соответственно, можно было полагать, что выступая в роли источников ХВ, эти гидробионты могут заражать людей и, в том числе, живущих на территориях, благополучных в отношении холеры. Хотя существование такой возможности первоначально признавалось только отдельными учеными, в методических материалах по профилактике холеры, официально изданных еще до середины 70-х гг XX в от имени экспертов ВОЗ по холере, указывалось, что открытые водоемы, как таковые, могут рассматриваться как самостоятельная среда, способная становиться источником ХВ, вызывающим холеру у людей [9, 10].

В частности, выяснилось, что в средних широтах ХВ можно обнаружить повсеместно в прибрежных зонах разнотипных водоемов на протяжении всего теплого времени года. Это прямо указывало на эпидемиологическое значение открытых водоемов, как сложной составной части среды обитания ХВ, представляющей определенную самостоятельную роль в эпидемиологии холеры.

Однако, обоснованность этого взгляда на важную роль водоемов при холере научное сообщество признало не сразу. К примеру, часть описанных выше фактов, трудно объяснимых с позиций "классического" взгляда на эпидемиологию холеры, предлагалось считать проявлением массивного загрязнения водоемов ХВ, в результате которого эти водоемы в целом (со всеми обитателями) становятся необычайно "мощным" фактором передачи (не источником) инфекции [11].

Подобные воззрения продолжали доминировать достаточно долго тем более, что объективность альтернативного взгляда лишь недавно была подтверждена результатами исследований, показавшими, с одной стороны, особенности экологических связей ХВ с гидробионтами [12, 13], а с другой стороны, значение этих связей для поддержания способности водных биоценологических сис-

тем выступать в роли "нечеловеческих" источников инфекции для человека [14, 15].

Поэтому данные, противоречащие официальной доктрине, упорно не принимались во внимание не только многими учеными, но и эпидемиологическими службами многих стран, что серьезно препятствовало формированию нового подхода к эпидемиологии холеры и, соответственно, к ее профилактике.

Формированию новых взглядов на эпидемиологию холеры способствовало "возрождение" в 80-е гг концепции о новом классе инфекционных болезней, развитой еще в конце 50-х гг XX в микробиологом Василием Ильичем Терских (1894-1967). Характерной особенностью этих инфекционных болезней, названных им "сапронозами", он считал то, что "основным источником их возбудителей являются не животные, как при зоонозах, и не люди, как при антропонозах, а субстрат внешней среды" [16].

Однако, в бывшем СССР эта концепция была подвергнута резкой критике академиком Л.В.Громашевским и его последователями и была исключена из "официальной" эпидемиологии - в учебниках и руководствах по эпидемиологии и в периодической печати о ней не упоминали почти 30 лет. Лишь благодаря усилиям ученых (Г.П.Сомов, В.Ю.Литвин и др.), которые провели широкомасштабные экологические исследования на моделях возбудителей лептоспироза, мерсениоза, псевдотуберкулеза, сибирской язвы и других инфекций, концепция сапронозов вновь была оценена по достоинству и быстро завоевала признание [17, 18].

"Второе рождение" концепции о сапронозах позволило уже к середине 90-х гг коренным образом пересмотреть эпидемиологию холеры и обогатить ее данными, подтверждающими исключительно важную роль окружающей среды, включая водную среду с ее обитателями, в распространении холеры и сохранении в природе ее возбудителей.

Благодаря этой концепции стало возможным безоговорочно признать, что в природе, вне какой-либо зависимости от человека, реально имеется возможность неопределенно длительного существования, а также размножения и накопления ХВ в водной среде и в организме ее обитателей. Это означало, что водная среда - различные водоемы, море и даже океан и, главное, обитающие в них разнообразные гидробионты - это основная среда обитания и размножения ХВ, а отнюдь не место (или объекты) временного пребывания ХВ и, соответственно, не фактор передачи инфекции, лишь доводящий возбудителя инфекции до организма

человека [19, 20].

Приняв во внимание эти факты и рассуждения, нетрудно переосмыслить и коренным образом изменить взгляды на эпидемиологию холеры и, в первую очередь, на потенциальные источники инфекции. И, разумеется, при анализе реальных путей распространения холеры в процессе развития ее эпидемии приходится признать очевидность существования не одного, а двух, вероятно равноценных, типов источников инфекции: первый из них - это инфицированные люди, выделяющие ХВ в окружающую среду, а второй источник - водная окружающая среда, как таковая [15].

Однако, признание дуализма возможных при холере источников инфекции создает определенные трудности при определении места холеры в эпидемиологической классификации инфекционных болезней.

С одной стороны, отказаться от признания холеры антропонозом оказывается практически невозможным из-за того, что в естественных условиях холера отмечалась только у человека (существовавшая модель воспроизведения холерной интоксикации на новорожденных мышках не могла считаться адекватной) и легко передавалась от человека к человеку. С учетом этих аргументов, холеру по-прежнему приходится считать антропонозом, т.е. заболеванием, поражающим только людей.

Более того, хотя ХВ выявляются в организме гидробионтов, холеру нельзя считать зоонозом в силу двух соображений. Во-первых, зоонозами традиционно считают болезни только теплокровных животных и человека. Во-вторых, до сих пор полностью не ясен характер взаимоотношений ХВ с организмами гидробионтов, в которых они обитают, как и неизвестна способность ХВ вызывать в них патологию (известны лишь "вибриозы", вызываемые у гидробионтов другими вибрионами) [21].

Отдельные исследователи еще в середине 90-х гг полагали, что трудности в классификации холеры можно преодолеть, формально выделив ее в особый тип антропоноза, возбудитель которого обладает неординарной способностью неопределенно долго сохранять жизнеспособность в окружающей водной среде [19]. Однако, такой подход не отражал равноценность 2 типов (человеческих и "нечеловеческих") источников инфекции и потому оказался неприемлемым. Поэтому было решено холеру отнести к числу сапронозов. Вместе с тем, приняв во внимание данные о патогенности ХВ только для человека, ее причислили к "сапроантропонозам" [18].

Приняв это решение, предстояло ответить и на вопрос о том, откуда и каким образом без участия

человека (!) патогенные для него ХВ попадают в окружающую водную среду?

Учитывая отсутствие до настоящего времени однозначного и достаточно обоснованного ответа, можно лишь предполагать, что патогенные ХВ, скорее всего, возникли из видоизменившихся в ходе длительной эволюции сапрофитных вибрионов, обитающих в водных биоценозах, которые в процессе такой трансформации стали патогенными для человека и обрели вирулентность, достаточную для индукции заболевания. Однако, механизмы, детерминирующие этот процесс, все еще не ясны.

Однако из гипотез, трактующих детали этого процесса, предложенная еще в конце 80-х гг, исходит из того, что ХВ являются продуктом эволюционного изменения существующих в природе сапрофитных вибрионов, естественной средой обитания которых являются прибрежные части водоемов и канализационных стоков [19].

Ученые, развившие эту гипотезу уже в начале XXI в, полагают, что сапрофитные вибрионы, являвшиеся эволюционными предшественниками ХВ, способны колонизировать кишечник "детритофагов" - низших гидробионтов, питающихся остатками погибших растений и животных, т.е. детритом. В организмах детритофагов выживают и размножаются лишь вибрионы с наибольшей адаптивностью, которые из гидробионтов вновь попадают в водную среду и вновь становятся частью детрита [12]. В процессе таких многократно повторяющихся циклов сапрофитные вибрионы, обитающие в прибрежной полосе водоемов и являющиеся одним из звеньев пищевой цепи околородного и водного биоценоза, подвергаются адаптивному естественному отбору и селекции наиболее адаптивных вибрионов [13, 22].

В этот циклический процесс может случайно вовлекаться и человек. В ходе многократного перемещения по цепи "человек - водная среда - человек" эти вибрионы обретают минимальную патогенность в отношении человека. Последующие многократные естественные "пассажи" вибрионов через организм людей закономерно приводят к селекции вибрионов, которые по мере отбора фенотипически все больше приближаются к ХВ, а в итоге обретают способность вызывать заболевание с клиникой холеры [23, 24].

Завершая рассмотрение важнейших моментов, позволяющих рассматривать холеру как сапроантропоноз, отметим, что такой взгляд на эту инфекцию позволил объяснить и некоторые особенности экологии ХВ и, в частности, "привязанности" вызываемых ими заболеваний к определен-

ным регионам мира [2, 9].

Действительно, из исторических документов следует, что большинство пандемий холеры (кроме VII) начиналось с территорий, непосредственно сопряженных с регионом, расположенным в Южной Индии, в низовьях "великих индийских рек" - Ганга и Брахмапутры (на этой территории ныне расположено государство Бангладеш) [1]. Лишь VII пандемию считают частично связанной с первичной эпидемией на о.Сулавеси [2].

Именно из этих регионов инфекция неоднократно распространялась и проникала в соседние страны. Поэтому иногда эти регионы условно именовали "историческими" очагами холеры. Все эти сведения давали основание географически связывать холеру именно с названными регионами и наводили на мысль о том, что для холеры характерна некая и довольно своеобразная природная очаговость.

Однако, признать ее природно-очаговым заболеванием не удавалось, поскольку в соответствии с главным положением "классической" концепции о природной очаговости болезней, существование природных очагов, "привязанных" к определенным ландшафтно-биоценотическим зонам характерно только для зоонозных инфекций, распространяющихся при участии кровососущих членистоногих [25].

Интересно, что и это несоответствие упомянутой концепции и фактических данных о территориальной "привязанности" эпидемий холеры к определенным регионам удалось легко преодолеть, приняв концепцию о сапронозах, как об инфекционных заболеваниях, возбудители которых могут обитать и вне организма теплокровных животных и существовать в других и, в том числе, водных экосистемах.

При такой трактовке нет необходимости говорить ни о наземных "патобиоценозах", ни о теплокровных животных, как о единственных хозяевах возбудителей, ни о кровососущих векторах, обеспечивающих непрерывность циркуляции возбудителя в очаге.

Это обусловлено тем, что возбудители сапронозов, сами по себе, являются полноправными компонентами естественных экосистем, в которых они неопределенно долго существуют и размножаются в природе. Это и позволяет и их считать природно-очаговыми болезнями [26].

С учетом этих особенностей категория "природный очаг" применительно к холере может трактоваться как комплекс любых естественных экосистем, включающих популяцию ХВ и условия их неопределенно продолжительного воспроизво-

дства в природе [27, 28].

В то же время, рассматривая с этих позиций холеру, следует помнить, что она, как природно-очаговый сапроантропоноз, экологически связанный с водными биоценозами, характеризуется, как минимум, двумя эпидемиологическими особенностями.

Во-первых, ХВ, как их непосредственные эволюционные предшественники, имеют выраженную адаптивность и способны в разных условиях существовать за счет разнообразных биологических механизмов, в итоге, обеспечивающих их воспроизводство; при этом, однако, важнейшим для эпидемиологов моментом их существования является сохранение патогенности для людей.

Во-вторых, имея основную среду обитания в водных биоценозах (включающих их массовых обитателей), ХВ могут проникать в другие водные и, даже наземные экосистемы и, в итоге, заражать людей.

Способность ХВ существовать в одних биоценозах и при этом активно проникать в новые биоценозы может ставиться основой такого неблагоприятного в социальном аспекте процесса, как формирование "вторичных" природных очагов холеры, на территориях, в пределах которых холера ранее регулярно не регистрировалась.

Заметим, что это явление впервые было отмечено в период VII пандемии и выражалось в том, что в ранее свободных от ХВ открытых водоемах, с какого-то момента началось регулярное обнаружение ХВ. Местности, в которых выявлялись такие водоемы, из которых высевались ХВ и вокруг которых регулярно регистрировались заболевания холеры называли "вторичными" природными очагами холеры [3].

Очевидно, что в основе этого явления лежит отмеченная выше способность ХВ, существуя в одних биоценозах, активно проникать в новые биоценозы и, становясь одним из звеньев трофических цепей, более или менее прочно "укореняться" в них, находя здесь благоприятные условия для самовоспроизводства.

При этом, благодаря большой экологической пластичности ХВ, предпосылкой для формирования "вторичных" очагов холеры может быть лишь взаимное соответствие благоприятных природно-климатических условий (температуры, влажности, режимов инсоляции, геохимических показателей и

др.), разнообразие обитателей вновь "осваиваемых" водных биоценозов и достаточное число реализуемых в них трофических цепей, связывающих "население" этого биоценоза. Именно в силу этого "вторичные" очаги холеры возникают и длительно "функционируют" в наиболее "густонаселенных" различными видами животных и растений гидробиоценозах, существующих в теплом климате [24].

При этом, эпидемии, отмечаемые в "исторических" и "вторичных" очагах холеры могут иметь некоторые отличия. Так, на территории "исторических" очагов, где санитарные условия жизни населения остаются плохими, заражение происходит, в основном, при использовании воды для питья или приготовления пищи. В пределах же "вторичных" очагов, расположенных в более экономически развитых регионах с хорошими санитарными условиями жизни, заражения людей, как правило, не связаны с потреблением воды по основному назначению, и происходят, главным образом, при купании, ловле рыбы, ее разделке, поедании в свежем виде, а также употреблении в пищу других термически необработанных морепродуктов [13].

Завершая характеристику природной очаговости холеры следует иметь в виду, что формируемые "вторичные" очаги могут оказаться не только природными, но и техногенными (антропогенными).

Необходимо иметь в виду, что значение техногенных очагов холеры может оказаться достаточно важным, особенно, учитывая интенсивное развитие мелиорации и создание искусственных водоемов, связанных с урбанизацией. Такие водоемы и даже мелиоративные пути могут "приобрести" ХВ из природных очагов, а упомянутые водоисточники и пути водоснабжения могут оказаться местом стойкого укоренения инфекции [12]. Последняя возможность определяет эпидемиологическую значимость проблемы техногенной очаговости холеры [29].

Именно поэтому, сегодня, стремясь совершенствовать эпидемиологический надзор за холерой, принимая во внимание изложенное выше, нельзя упускать из виду и то, что дальнейшее изучение экологии ХВ может повысить эффективность борьбы с этой инфекцией.

Литература

1. Мамедов М.К., Кадырова А.А. Холера и ее возбудители - успехи в изучении за полторы столетия. Биомедицина (Баку). 2014;1:23-27. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2014.pdf
2. Емольева З.В., Ведьмина Е.А. Холера. Руководство по микробиологии и эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина. 1964;6:211-254.
3. Покровский В.И., Марамович А.С., Малеев В.В. Уроки 7-ой пандемии холеры. Вестник АМН СССР. 1989;9:60-67.
4. Громашевский Л.В. и Вайндрах Г.М. Частная эпидемиология. М: Медгиз. 1947;128-155.
5. Жуков-Вережников Н.Н., Мусабаев И.К., Завьялова Н.К. Клиника, лечение и профилактика холеры. Ташкент: ФАН. 1966;196 с.
6. Айкимбаев М.А., Семиотрочев В.Л., Роцин В.В., Мухамедов С.М. О возможной эпидемиологической роли гидробионтов, птиц, экологически связанных с водоемами, как дополнительных факторов сохранения и накопления возбудителя Эль Тор на территории Узбекистана и Южного Казахстана. Сборник научных работ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи. 1970;17:188-193.
7. Colwell R., Kaper J., Joseph S. Vibrio cholerae, vibrio parahaemolyticus and other vibrios: occurrence and distribution in Chesapeake bay. Science. 1977;198:394-396. Режим доступа: <https://science.sciencemag.org/content/198/4315/394.1>
8. Акиев А.К. К эпидемиологии современной холеры в зарубежных странах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1974;3:9-12.
9. Бургасов П.Н. Холера Эль-Тор. М.: Медицина. 1976;225 с.
10. Мединский Г.М., Наркевич М.И., Сергиев В.П., Адамов А.К. Эпидемиологический надзор за холерой в СССР. Под ред. В.П.Сергиева. М: Медицина. 1989;144 с.
11. Ладный И.Д., Гольд Э.Ю., Марчук Л.М., Богатырев О.Ф. Руководство по предупреждению заноса и распространения особо опасных инфекций. М.: Медицина. 1979;29-63.
12. Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Марков Е.Ю. и др. Связь холерного вибриона с водными организмами и ее значение в эпидемиологии холеры. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;4:19-25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-holernogo-vibriona-s-vodnymi-organizmami-i-ee-znachenie-v-epidemiologii-holery>
13. Семиотрочев В.Л. Современное представление о причинах возникновения эпидемий холеры. Современные инновации. Медицинские науки. 2017;8:51-58.
14. Шах С. Пандемия. Всемирная история смертельных инфекций. М.: Альпина нон-фикшн. 2018;358 с. Режим доступа: <https://www.alpinabook.ru/catalog/book-353621/>
15. Мамедов М.К., Дадашева А.Э., Исмаилова Р.И. Потенциальные источники инфекции при холере. Современные достижения азербайджанской медицины. 2019;4:3-7. Режим доступа: http://maamjournal.az/download/dost_n4_2019.pdf
16. Терских В.И. Сапронозы (О болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания). Ж. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1958;8:118-122.
17. Сомов Г.П., Литвин В.Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты. Новосибирск: Наука. 1988; 207 с.
18. Сомов Г.П., Бузалева Л.С. Некоторые аспекты экологии возбудителей сапрозоонозов. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2002;2:8-11. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=70860>
19. Беляков В.Д. 150 лет дискуссий о резервуаре возбудителя холеры и механизмах заражения людей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1996;4:112-115.
20. Colwell R., Brayton P., Harrington P. et al. Viable but nonculturable Vibrio cholerae 01 revert to a cultivable state in the human intestine. World J. Microbiol. Biotechnol. 1996;12:28-31. DOI: 10.1007/BF00327795
21. Пушкарева В.И., Ермолаева С.А., Литвин В.Ю. Гидробионты как резервуарные хозяева возбудителей бактериальных сапронозов. Зоолог. Ж. 2010;1:37-47. Режим доступа: <http://naukarus.com/gidrobionty-kak-rezervuarnye-hozyaeva-vozbuditeley-bakterialnyh-sapronozov>
22. Марамович А.С., Пинигин А.Ф., Ганин В.С., Осауленко О.В. Сапрофитическая фаза в экологии холерного вибриона. Экология возбудителей сапронозов: Сборник научных работ НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи. 1988;52-65.
23. Литвин В.Ю., Марамович А.С., Гинцбург А.Л. Стратегия адаптивной изменчивости холерных вибрионов в природных водоемах. Вестник РАМН. 2001;11:20-24. Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=67007>
24. Михайлова А.Е., Хайтович А.Б. Факторы сохранения холерных вибрионов в водоемах. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2000;6:99-104.
25. Павловский Е.Н. Природная очаговость трансмиссивных болезней в связи с ландшафтной эпидемиологией зооантропонозов. М.-Л: Наука. 1964; 180 с.
26. Литвин В.Ю., Сомов Г.П., Пушкарева В.И. Сапронозы как природно-очаговые болезни. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010;1:10-16. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sapronozy-kak-prirodno-ochagovyie-bolezni>
27. Литвин В.Ю. Концепция природной очаговости холеры. Природная очаговость болезней: исследования НИИ

эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН. М. 2003;187-220.

28. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Учения о природной очаговости инфекций, как идеологическая основа развития современной эпидемиологии зоонозов и сапронозов. Биомедицина (Баку). 2019;4:23-27. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10024

29. Москвитина Э.А., Кругликов В.Д. Холера. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Под ред. Н.И.Брико и др. М.: Медицинское информационное агенство. 2019;1:265-281.

References

1. M.Mamedov, A.Kadyrova Cholera and its bacteria - progress in studying in one and a half centuries. Biomedicine (Baku). 2014;1:23-27. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_1_2014.pdf (In Russian).
2. Emolyeva Z.V., Vedmina E.A. Kholera. Rukovodstvo po mikrobiologii i epidemiologii infektsionnykh boleznei. M.: Meditsina. 1964;6:211-254. (In Russian).
3. Pokrovskii V.I., Maramovich A.S., Maleev V.V. Uroki 7-oi pandemii kholery. Vestnik AMN SSSR. 1989;9:60-67.
4. Gromashevskii L.V. i Vaindrakh G.M. Chastnaya epidemiologiya. M: Medgiz. 1947;128-155. (In Russian).
5. Zhukov-Verezhnikov N.N., Musabayev I.K., Zavyalova N.K. Klinika, lechenie i profilaktika kholery. Tashkent: FAN. 1966;196 c. (In Russian).
6. Aikimbaev M.A., Semiotrochev V.L., Roshchin V.V., Mukhamedov S.M. O vozmozhnoi epidemiologicheskoi roli gidrobiontov, ptits, ekologicheski svyazannykh s vodoemami, kak dopolnitelnykh faktorov sokhraneniya i nakopleniya vozбудitelya El Tor na territorii Uzbekistana i Yuzhnogo Kazakhstana. Sbornik nauchnykh rabot NII epidemiologii i mikrobiologii im. N.F.Gamalei. 1970;17:188-193. (In Russian).
7. Colwell R., Kaper J., Joseph S. Vibrio cholere, vibrio parahemolyticus and other vibrios: occurrence and distribution in Chesapeake bay. Science. 1977;198:394-396. Available at: <https://science.sciencemag.org/content/198/4315/394.1>
8. Akiev A.K. K epidemiologii sovremennoi kholery v zarubezhnykh stranakh. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 1974;3:9-12. (In Russian).
9. Burgasov P.N. Kholera El-Tor. M.: Meditsina. 1976;225 c. (In Russian).
10. Medinskii G.M., Harkevich M.I., Sergiev V.P., Adamov A.K. Epidemiologicheskii nadzor za kholeroi v SSSR. Pod ped. V.P.Sergieva. M: Meditsina. 1989;144 c. (In Russian).
11. Ladnyi I.D., Gold E.Y., Marchuk L.M., Bogatyrev O.F. Rukovodstvo po preduprezhdeniyu zanos a pasprostraneniya osobo opasnykh infektsii. M.: Meditsina. 1979;29-63. (In Russian).
12. Kulikalova Y.S., Urbanovich L.Y., Markov E.Y. i dr. Svyaz kholernogo vibriona s vodnymi organizmami i ee znachenie v epidemiologii kholery. Epidemiologiya i vaksino profilaktika. 2014;4:19-25. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/svyaz-holernogo-vibriona-s-vodnymi-organizmami-i-ee-znachenie-v-epidemiologii-holery> (In Russian).
13. Semiotrochev V.L. Sovremennoe predstavlenie o prichinakh vozniknoveniya epidemii kholery. Sovremennyye innovatsii. Meditsinskie nauki. 2017;8:51-58. (In Russian).
14. Shakh S. Pandemiya. Vsemirnaya istoriya smeptelnykh infektsii. M.: Alpina non-fikshn. 2018;358 c. Available at: <https://www.alpinabook.ru/catalog/book-353621/> (In Russian).
15. Mamedov M.K., Dadasheva A.E., Ismailova R.I. Potential sources of infection at cholera. Modern Achievements of Azerbaijan Medicine. 2019;4:3-7. Available at: http://maamjournal.az/download/dost_n4_2019.pdf (In Russian).
16. Terskikh V.I. Sapronozy (O boleznyakh lyudei i zhivotnykh, vyzyvayemykh mikrobyami, sposobnymi razmnzhatsya vne organizma vo vneshnei srede, yavlyayushcheysya dlya nikh mestom obitaniya). Zh. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 1958;8:118-122. (In Russian).
17. Somov G.P., Litvin V.Y. Saprofitizm i parazitizm patogennykh bakterii: ekologicheskie aspekty. Novosibirsk: Nauka. 1988; 207 p. (In Russian).
18. Somov G.P., Buzoleva L.S. Nekotorye aspekty ekologii vozбудitelei saproozoonozov. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2002;2:8-11. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=70860> (In Russian).
19. Belyakov V.D. 150 let diskussii o rezervuare vozбудitelya kholery i mekhanizмах zarazheniya lyudei. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 1996;4:112-115. (In Russian).
20. Colwell R., Brayton P., Harrington P. et al. Viable but nonculturable Vibrio cholerae 01 revert to a cultivable state in the human intestine. World J. Microbiol. Biotechnol. 1996;12:28-31. DOI: 10.1007/BF00327795
21. Pushkareva V.I., Ermolaeva S.A., Litvin V.Y. Gidrobionty kak rezervuar nye khozyaeva vozбудitelei bakterialnykh sapronozov. Zoolog. Zh. 2010;1:37-47. Available at: <http://naukarus.com/gidrobionty-kak-rezervuar nye-hozyaeva-vozбудiteley-bakterialnykh-sapronozov> (In Russian).
22. Maramovich A.S., Pinigin A.F., Ganin V.S., Osaulenko O.V. Saprofiticheskaya faza v ekologii kholernogo vibriona. Ekologiya vozбудitelei sapronozov: Sbornik nauchnykh rabot NII epidemiologii i mikrobiologii im. N.F.Gamalei. 1988:52-65. (In Russian).
23. Litvin V.Y., Maramovich A.S., Gintsburg A.L. Strategiya adaptivnoi izmenchivosti kholernykh vibriionov v prirodnykh vodoemakh. Vestnik RAMN. 2001;11:20-24. Available at: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=67007> (In Russian).
24. Mikhailova A.E., Khaitovich A.B. Faktory sokhraneniya kholernykh vibriionov v vodoemakh. Zhurnal mikrobiologii, epi-

demologii i immunobiologii. 2000;6:99-104. (In Russian).

25. Pavlovskii E.N. Prirodnaya ochagovost transmissivnykh boleznei v svyazi s landshaftnoi epidemiologiei zooantroponozov. M.-L: Nauka. 1964; 180 с. (In Russian).

26. Litvin V.Y., Somov G.P., Pushkareva V.I. Sapronozy kak prirodno-ochagovye bolezni. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. 2010;1:10-16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sapronozy-kak-prirodno-ochagovye-bolezni> (In Russian).

27. Litvin V.Y. Kontsepsiya prirodnoi ochagovosti kholery. Prirodnaya ochagovost boleznei: issledovaniya NII epidemiologii i mikrobiologii im. N.F.Gamalei RAMN. M. 2003;187-220. (In Russian).

28. Мамедов М.К., Дадашева А.Э. Учение о природной очаговости инфекций, как идеологическая основа развития современной эпидемиологии зоонозов и сапронозов. Биомедицина (Баку). 2019;4:23-27. DOI: 10.24411/1815-3917-2019-10024 (In Russian).

29. Moskvitina Y.A., Kpuglikov V.D. Kholera. Rukovodstvo po epidemiologii infeksionnykh boleznei. Pod red. N.I.Briko i dr. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo. 2019;1:265-281. (In Russian).

Информация о соавторах:

А.Э.Дадашева

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>

Information about co-authors:

Dadasheva A.E.

PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Center for Control of Particularly Dangerous Infections, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11802

Стоматологический статус и изменения уровней вторичных антиоксидантов в ротовой жидкости при патологии слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в динамике лечения

П.Д.Ахадова

Азербайджанский Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Обследован 21 больной с патологией слизистой оболочки полости рта и заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Лечение проведено в 2-х группах больных: 1-ая группа (n=9) получала базисную терапию, 2-ая группа (n=12) - базисное лечение и локально β-аминокапроновую кислоту. Контрольную группу (n=10) составили практически здоровые лица. Стоматологическое обследование показало, что индекс КПУ был повышен в большей мере за счет компонента "П". Индекс РМА до лечения в 1,4 - 1,6 раз был выше, чем в группе практически здоровых лиц. Гигиенический индекс РНР был повышен в группах больных в 2 раза. У больных до лечения выявлено снижение уровней вторичных антиоксидантов (альбумин на 36,5%, билирубин на 61,4%) и азотсодержащих антиоксидантов (мочевина на 11,8%, мочевиная кислота на 15,8%). В результате комплексной терапии с β-аминокапроновой кислотой отмечалось статистически значимое повышение уровней антиоксидантов неферментативной системы (альбумин на 27,3%, мочевиная на 8,9%, мочевиная кислота на 11,5% и билирубин на 30,9%).

Ключевые слова: патология слизистой оболочки полости рта, стоматологические индексы, вторичные антиоксиданты, ротовая жидкость.

Для цитирования: Ахадова П.Д. Стоматологический статус и изменения уровней вторичных антиоксидантов в ротовой жидкости при патологии слизистой оболочки полости рта у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в динамике лечения. Биомедицина (Баку). 2020;18(1):13-18. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11802

Поступила в редакцию: 13.01.2020. Принята в печать: 14.02.2020.

Dental status and changes in the levels of secondary antioxidants in the oral fluid during pathology of the oral mucosa in patients with diseases of the gastrointestinal tract in the dynamics of treatment

Ahadova P.J.

A.Aliyev's State Institute of Physician's Improvement, Baku, Azerbaijan

Abstract: 21 patients with pathology of the oral mucosa and diseases of the gastrointestinal tract were checked-up. Treatment was conducted in 2 groups of patients: 1-st group (n=9) received basis therapy, 2-nd group (n=12) - basis therapy and locally β-aminocaproic acid. Control group (n=10) composed practically healthy people. Dental check-up showed, that KPU index was increased mainly due to the component "P". Index PMA before treatment was in 1,4-1,6 higher, than at the practically healthy people group. Hygiene index RHP was increased in both groups twice. In patients before treatment was revealed the decrease of secondary antioxidants level (albumen on 36,5%, bilirubin on 61,4%) and nitrogen containing antioxidants (urea on 11,8%, uric acid on 15,8%). At the result of complex therapy with β-aminocaproic acid, noted statistically significant increase of non-enzymatic system antioxidants levels (albumen on 27,3%, urea on 8,9%, uric acid on 11,5% and bilirubin on 30,9%).

Key words: pathology of the oral mucosa, dental indexes, secondary antioxidants, mouth fluid.

For citation: Ahadova P.J. Dental status and changes in the levels of secondary antioxidants in the oral fluid during pathology of the oral mucosa in patients with diseases of the gastrointestinal tract in the dynamics of treatment. Biomedicine (Baku). 2020;18(1):13-18. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11802

Received: 13.01.2020. Accepted: 14.02.2020.

Для корреспонденции:

П.Д.Ахадова

Старший лаборант кафедры стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Азербайджанский Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку, Азербайджан. E-mail: ahadova.parvana@mail.ru, ORCID 0000-0002-0876-3390

Corresponding author:

Ahadova P.J.

Senior Lab. Assistant, Chair of Stomatology and maxilla-facial surgery, A.Aliyev's State Institute of Physician's Improvement, Baku, Azerbaijan. E-mail: ahadova.parvana@mail.ru, ORCID 0000-0002-0876-3390

Воспалительные поражения слизистой оболочки полости рта вызывают изменения биохимических параметров в ротовой жидкости. [1,2,3]. Для контроля за метаболическими процессами, протекающими в полости рта, в последние годы широко используется изучение состава ротовой жидкости, поскольку она является первой биологической средой, которая связывает внешнюю среду и организм в целом. Вместе с тем, ротовая жидкость является неинвазивным доступным и информативным объектом исследования. Состав ротовой жидкости отражает состояние гомеостаза полости рта, характеризует биохимические процессы [4,5]. Многие исследователи отмечают, что при патологии слизистой оболочки полости рта изменяется биохимический гомеостаз ротовой жидкости [6,7,8,9]. Установлено, что ведущую роль в развитии воспалительных и дистрофических процессов в тканях полости рта играет состояние окислительно-восстановительных процессов [1,2,3,10,11]. Непрерывное протекающее перекисное окисление липидов обеспечивает постоянное обновление липидного состава мембран, а также создает угрозу повреждения мембран. Реакция образования активных форм кислорода, т.е. окислительная поддерживается противоположной реакцией торможения (антиоксидацией) [12]. Устойчивость данных реакций определяется активностью антиоксидантной защиты. Хроническое течение воспалительных заболеваний сопровождается окислительной и гипоксией, что приводит к поражению ферментных и неферментных систем клеток и способствует ослаблению антиоксидантной защиты [2,3,11].

Выделяют три группы антиоксидантов по механизму их действия: первичные, вторичные и третичные. Первичные антиоксиданты превращают свободные радикалы в менее активные молекулы или препятствуют образованию новых свободных радикалов. Ко вторичным антиоксидантам относят витамины Е, С, β -каротин, мочевую кислоту, билирубин, альбумин. Механизм их действия заключается в захвате свободных радикалов и предотвращение цепных реакций. Третичные антиоксиданты восстанавливают молекулы, поврежденные свободными радикалами [7,8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: провести исследование уровней вторичных антиоксидантов в ротовой жидкости и изучить стоматологический статус при патологии слизистой оболочки полости рта у больных с заболеванием желудочно-кишечного тракта в динамике комплексного лечения с β -аминокапроновой кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Было обследовано 21 больных с патологией СОПР и заболеваниями желудоч-

но-кишечного тракта. Среди них 3 (14,3%) женщины и 18 (85,7%) мужчин в возрасте от 29 до 59 лет (средний возраст составляет $47,7 \pm 1,8$). Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии: 1-ая группа ($n=9$, возраст $47 \pm 3,3$ лет) получала традиционную терапию, 2-ая группа ($n=12$, возраст $48 \pm 2,2$ лет) - комплексное лечение с включением в терапию β -аминокапроновой кислоты. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Лечение 5% β -аминокапроновой кислотой проводилось в виде ротовых ванночек длительностью до 5 минут держа в полости рта в день 2 раза (утром и вечером) между приемами пищи в течение 7-10 дней. При сильных болях в ротовой полости к 5% β -аминокапроновой кислоте добавляли 2 ампулы 2% лидокаина.

Оценка состояния полости рта проводится с использованием основных стоматологических индексов - КПУ, РМА и РНР.

Для оценки интенсивности кариозного процесса использовали индекс КПУ. Индекс КПУ включает анализ нескольких составляющих: К - число кариозных зубов, П - число пломбированных, У - количество удаленных зубов. Оценка интенсивности кариеса по индексу КПУ проводили после суммирования всех составляющих - $K+P+Y$.

Папиллярно-маргинально альвеолярный индекс (РМА) оценивает выраженность воспаления дёсен у каждого зуба. Интерпретация значений индекса РМА - менее 30% - легкая тяжесть воспаления, 31-60% - средняя степень воспаления, 61% и более - тяжелая степень.

Для характеристики состояния гигиены полости рта использовали индекс РНР (Poshadley Haley 1968). Интерпретация индекса проводилась по шкале: 0 - отличная эффективность гигиены, 0,1-0,6 - хорошая, 0,7-1,6 - удовлетворительная, 1,7 и выше - неудовлетворительная гигиена полости рта.

Для контроля за метаболическими процессами, протекающими в полости рта использовали изучение состава ротовой жидкости, поскольку она является первой биологической средой, которая связывает внешнюю среду и организм в целом и является доступным неинвазивным и информативным объектом исследования. Состав ротовой жидкости отражает состояние гомеостаза полости рта, характеризует патохимические процессы, которые являются ведущими в возникновении различных заболеваний. Биохимические исследования ротовой жидкости проводили 2 раза: до лечения и после лечения.

В ротовой жидкости определяли вторичные антиоксиданты: мочевую кислоту, билирубин и альбумин, а также общий белок и глобулин. Исследования проводены на биохимическом анализаторе Bio-Screen-2000 с помощью наборов фирмы "Humap".

Статистическая обработка данных выполнялась с применением медицинских программных средств Microsoft Excel 2010 г. Полученный цифровой материал представлен в виде средней арифметической величины (M), ошибки средней величины (m). На основании крите-

Таблица 1. Стоматологические индексы у больных с патологией слизистой оболочки полости рта с заболеваниями желудочно-кишечного тракта в динамике лечения (М±m)

Показатели	Практически здоровые (n=20)	1-ая группа (n=9)		2-ая группа (n=12)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
КПУ	6,4±1,1	10,5±0,7*	11,4±0,6*	10,7±0,4*	11,7±0,5*
К	0,65±0,2	1,4±0,4	0,2±0,1	0,9±0,3	0,25±0,1^
П	2,7±0,5	5,5±0,5*	6,9±0,6	6,0±0,4*	6,4±0,4*
У	3,1±1,2	3,6±0,3	4,3±0,4	3,7±0,3	5,0±0,4^
РМА, %	15,3±3,1	24,4±2,4*	16,2±1,4^	24,8±1,4*	13,4±0,9^
РНР	0,9±0,1	1,8±0,2*	0,9±0,1^	1,8±0,1*	0,8±0,07^

* - статистическая достоверность различий относительно данных у практически здоровых ($p < 0,05$)

^ - статистическая достоверность различий в группах до и после лечения

рия *U* (Вилкоксона-Манна-Уитни) между группами рассчитывали вероятность различий (p). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$, высокодостоверными при $P \leq 0,01$ и недостоверными при $p > 0,05$ Пирсона [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Всем пациентам, участвующим в обследовании было проведено комплексное стоматологическое обследование, которое позволило получить интерпретацию удобную для дальнейшей статистической обработки. Для этого стоматологический статус определялся с помощью стоматологических индексов.

Больным с патологией СОПР проводилось стоматологическое лечение по общепринятой методике с лечением кариеса зубов и его осложнений, избирательным пришлифовыванием зубов, удалением зубов, не подлежащих лечению, социализацией острых краев зубов, рациональным протезированием по показаниям.

При первичном осмотре среднее значение индекса КПУ в 1-ой группе до лечения составило 10,5±0,7, во 2-ой группе 10,7±0,4. После лечения интенсивность кариеса по индексу КПУ в 1-ой группе составила 11,4±0,6 и во 2-ой группе 11,7±0,5 (Таблица 1).

У больных с патологией СОПР до лечения компонент "К" в 1-ой группе в среднем составил 1,4±0,4, во 2-ой группе 0,9±0,3, что было статистически значимо выше, чем у практически здоровых. После лечения компонент "К" в 1-ой и 2-ой группах был примерно одинаков: 0,2±0,1 и 0,25±0,1, соответственно. В группах больных компонент "П" пломбированные зубы составил до лечения 5,5±0,5 и 6,0±0,4, что было статистически значимо выше, чем у практически здоровых. После лечения компонент "П" увеличился в 1-ой и 2-ой группе до 6,9±0,6 и 6,4±0,4, соответственно. У больных с патологией СОПР до лечения было в среднем удалено 3,6±0,3 в 1-ой группе и 3,7±0,3 во 2-ой группе.

После лечения число удаленных зубов в 1-ой группе составило в среднем 4,3±0,4, а во 2-ой группе 5,0±0,4.

Таким образом, состояние твердых тканей зубов у больных 1-ой и 2-ой групп характеризовалось интенсивностью кариеса зубов. Количество кариозных зубов варьировало от 1 до 2 (28,6% больных). Число пломбированных зубов от 4 до 6 в среднем отмечалось в 57% случаев, а количество удаленных зубов (3 зуба и более) отмечено в 90% случаев. Полученные данные показывают, что в группах больных на составляющую "К" приходится 13,3% и 8,4%, на составляющую "П" - 52,4% и 56,1%, на составляющую "У" - 34,3% и 34,6%, соответственно. Полученные данные показывают, что в обследуемых группах больных необходимо лечение кариозных зубов для уменьшения компонента "К", и соответственно компонента "У".

В ходе исследования нами выявлено, что среднее значение индекса РМА в группах пациентов до лечения в 1,4-1,6 раз выше ($p < 0,05$), чем в группе практически здоровых. После профессиональной гигиены значение пародонтального индекса РМА в 1-ой группе снизился на 33,6%, а во 2-ой группе на 38,5%. Значения индекса показывают, что после курса лечения отмечалось уменьшение выраженности воспаления слизистой десны в 2-х группах больных, но во 2-ой группе данные изменения были лучше.

Изучение гигиенического статуса показало, что значение индекса РНР в группах больных до лечения был повышен ($p < 0,05$) и в среднем составил 1,8±0,2. Хорошая гигиена полости рта в группах больных до лечения не определялась. До лечения в 1-ой группе удовлетворительная гигиена определялась у 3 (33,3%), неудовлетворительная у 6 (66,7) больных, во 2-ой группе удовлетворительная гигиена у 4 (33,3%), неудовлетворительная у 8

Таблица 2. Изменения уровней неферментативных продуктов антиоксидантной системы в РЖ у больных с патологией СОПР и заболеваниями желудочно-кишечного тракта в динамике лечения (M±m)

Показатели	Практически здоровые (n=10)	Все больные (n=21)	1-ая группа n=9		2-ая группа n=12	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	2,5±0,1	2,1±0,1 [^]	2,0±0,1*	2,3±0,1 [^]	2,1±0,2*	2,5±0,1
Альбумин, г/л	1,26±0,07	0,8 ±0,08*	0,86±0,1*	8,1±0,5	0,8±0,1*	1,1±0,08 [^]
Глобулин, г/л	1,3±0,1	1,27±0,1	1,2±0,1	1,4±0,1	1,3±0,15	1,39±0,1
А/Г	1,04±0,09	0,79±0,1*	0,79±0,2*	0,65±0,1*	0,8±0,1*	0,94±0,2
Мочевина, mmol/l	8,5±0,4	7,4±0,1*	7,5±0,2*	7,7±0,15*	7,2±0,2*	7,9±0,1 [^]
Мочевая кислота, mmol/l	165,7±9,7	132,5±4,2*	139,5±6,2*	142,8±6,2*	127,2±5,5*	143,7±2,0 [^]
Билирубин, mkmol/l	3,5±1,4	1,4±0,1*	1,35±0,2*	1,53±0,2*	1,45±0,15*	2,1±0,1 [^]

* - статистическая достоверность различий относительно данных у практически здоровых ($p < 0,05$)

[^] - статистическая достоверность различий в группах до и после лечения

(66,7%) больных. После лечения в 1-ой группе хорошая гигиена отмечена у 2 (16,7%) больных, удовлетворительная у 7 (77,8%), во 2-ой группе хорошая гигиена у 2 (16,7%), удовлетворительная у 10 (83,3%) больных.

Таким образом, комплексная терапия с аминокaproновой кислотой и профессиональная гигиена у больных с патологией слизистой оболочки полости рта и заболеваниями желудочно-кишечного тракта позволяют получать положительные клинические результаты.

В таблице 2 представлены изменения уровней неферментативных продуктов антиоксидантной системы в ротовой жидкости у больных с патологией СОПР и заболеваниями желудочно-кишечного тракта в динамике лечения.

Важным критерием эффективности лечения патологии СОПР является нормализация продуктов антиоксидантной системы. В процессе работы были обнаружены изменения в содержании вторичных антиоксидантов - альбумина и билирубина, а также азотосодержащих антиоксидантов - мочевины и мочевой кислоты.

Уровень альбумина у пациентов 1-ой и 2-ой группы до лечения в среднем составил $0,8 \pm 0,2$ г/л. Содержание альбумина в ротовой жидкости у больных 1-ой и 2-ой группы после лечения оставалось ниже относительно данных у практически здоровых на 31,7% и 12,7%, соответственно. Очевидно, снижение альбумина в ротовой жидкости отражает ферментные системы гепатоцитов, где синтезируется данный белок. Молекула альбумина состоит из одной полипептидной цепи с молеку-

лярной массой порядка 40-52 ДА. Альбумины являются в смешанной слюне их количество меньше, чем фракции β -глобулинов. В ротовой жидкости альбумины могут попадать не только из плазмы крови. Секреция альбуминов в ротовой жидкости может осуществляться клетками эпителия, а также некоторыми микроорганизмами.

Количественное содержание альбуминов в слюне может изменяться при некоторых патологических состояниях: например, их количество повышается при периодонтите и воспалении слюнных желез.

Исследование содержания билирубина в ротовой жидкости у обследованных пациентов показало, что воспалительный процесс в СОПР сопровождается снижением данного вторичного антиоксиданта. В результате базисного и комплексного лечения с аминокaproновой кислотой, уровень билирубина повысился с $1,35 \pm 0,2$ mkmol/l до $1,53 \pm 0,2$ mkmol/l и с $1,45 \pm 0,15$ mkmol/l до $2,1 \pm 0,1$ mkmol/l, соответственно, и не достигало значений, полученных у практически здоровых. Но вместе с тем во 2-ой группе уровень билирубина стал выше исходных в 1,4 раза и выше, чем в 1-ой группе в 1,37 раза ($p < 0,05$). На основании полученных данных может говорить о низком антиоксидантном эффекте ϵ -аминокaproновой кислоты.

Система антиоксидантной защиты имеет сложную и многоступенчатую перархию, которую хорошо дополняют азотосодержащие антиоксиданты - мочевина и мочевая кислота. Мочевина и мочевая кислота обеспечивают снижение редокс потенциала пары Fe (III) / Fe (II), тем самым, сок-

рающая новые очаги радикалообразования. Мочевина выделяется малыми слюнными железами, околоушными и поднижнечелюстными. Мочевина может синтезироваться и микробиотой. Часть мочевины попадает в смешенную слюну с пищей и из поврежденных тканей полости рта. Количество выделяемой мочевины зависит от скорости слюноотделения, оно обратно пропорционально количеству выделяемой слюны. В полости рта мочевина расщепляется при участии уреолитических бактерий до углекислого газа и аммиака. Освобождающееся количество аммиака влияет на pH смешанной слюны и зубной бляшки. Кроме мочевины в слюне выявляются мочевая кислота и креатинин, которые определяют уровень остаточного азота в слюне. Мочевина и мочевая кислота относятся к неферментативной антиоксидантной защите.

Анализ другого биохимического показателя, также, характеризующего антиоксидантную защиту мочевины был снижен до лечения в 2-х группах больных. После лечения отмечено повышение уровня мочевины до $7,7 \pm 0,15$ mmol/l в 1-ой группе больных и до $7,9 \pm 0,1$ mmol/l во 2-ой группе больных.

Проведенные нами исследования выявили, что содержание мочевой кислоты у больных стоматитом в 2-х группах до лечения было снижено. После лечения на фоне клинического выздоровления было выявлено повышение уровня мочевой кислоты в 1-ой группе на 2,3%, а во 2-ой группе на 11,5%. Полученные данные после лечения свидетельствуют о повышении активности антиоксида-

нтной системы в большей мере во 2-ой группе больных, где в комплексное лечение была включена β -аминокапроновая кислота.

Таким образом, комплексная терапия в сочетании с аминокaproновой кислотой с целью усиления терапевтического эффекта базовой терапии является весьма эффективным методом.

ВЫВОДЫ:

1. Стоматологический статус больных в 2-х группах характеризовался повышением основных стоматологических индексов КПУ (1,6 раз), РМА (1,6 раз), РНР (2 раза). После комплексного лечения значение пародонтального индекса РМА в 1-ой группе снизился на 33,6%, а во 2-ой на 38,5%. После лечения по индексу РНР в 1-ой группе хорошая гигиена отмечалась у 22,2% больных, удовлетворительная у 77,8%. Во 2-ой группе хорошая гигиена отмечалась у 16,7%, удовлетворительная у 83,3% больных.

2. У больных с патологией СОПР и заболеваниями желудочно-кишечного тракта до лечения определяется снижение уровней вторичных антиоксидантов (альбумина на 36,5%, билирубина на 61,4%) и азотсодержащих антиоксидантов (мочевины на 11,8 %, мочевая кислота на 15,8%).

3. Комплексная терапия в сочетании с аминокaproновой кислотой инициирует активность антиоксидантной неферментативной системы, что проявляется статистически значимым повышением альбумина на 27,3%, мочевины на 8,9% мочевой кислоты на 11,5% и билирубина на 30,9%).

Литература

1. Mortazavi H., Safi Y., Baharvand M., Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent.* 2016. DOI: 10.1155/2016/7278925
2. Incalza M.A., D'Oria R, Natalicchio A. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
3. Суркулов Э.С., Юлдашева Э.С., Чолокова Г.С. Усиление антиоксидантной защиты и ингибирование окисления липидов на фоне комплексного лечения детей с воспалительными заболеваниями слизистой оболочки полости рта. *Здоровье ребенка (Украина).* 2016;5(73):63-66. DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78302
4. Iqbal Z., Javed Ali et al. Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *Int J Pharm Investig.* 2012;2(3):106-122. DOI: 10.4103/2230-973X.104394
5. Costalonga, M. & Herzberg, M. C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology letters.* 2014;162: 22-38. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.017.
6. Солдатова Ю.Ю., Булгакова А.И., Ганцева Х.Х. Взаимосвязь состояния слизистой оболочки полости рта с количеством выделяемого угарного газа в выдыхаемом воздухе у табакoзависимых пациентов. *Мед. вестник Башкирстана.* 2016;11:2(62):40-43. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-sostoyaniya-sлизистой-obolochki-polosti-rta-s-kolichestvom-vydelyaemogo-ugarnogo-gazav-vydyhaemom-vozduhu>
7. Вавилова Т.П., Янушев О.О., Островская И.Г. Слюна. Аналитические возможности и перспективы. Издат. Бином, 2014; 312 с. Режим доступа: http://dental-ss.org.ua/load/kniga_stomatologia/obshhaja
8. Griffen, A. L. et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *Ismej.* 2012;6(6):1176-85 DOI: 10.1038/ismej.2011.191.
9. Булкина Н.В., Токмакова Е.В., Мелешина О.В. Современные аспекты патогенеза и комплексной терапии хронического рецидивирующего афтозного стоматита. *Фундамент. Исследование.* 2012;4:30-33. Режим доступа:

<https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=2970>

10. Jajam M., Bozzolo P., Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent*. 2017; 9(10):e1242-48. DOI: 10.4317/jced.54008

11. Хабибова Н.Н., Саидов А.А., Саидова М.Р. Характерные особенности процессов окисления липидов и антиоксидантной защиты в полости рта при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. Вестник молодых ученых Челябинской области. 2018;3(22)Т1:112-115. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakternye-osobennosti-protsssov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-pol-i-antioksidantnoy-zaschity-organizma-aos-v-polosti-rta-pri>

12. Трухачёва Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2012; 384 с. Режим доступа: <http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970425671.html>

References

1. Mortazavi H., Safi Y., Baharvand M., Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent*. 2016. DOI: 10.1155/2016/7278925
2. Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A. et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol*. 2018;100:1-19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
3. Suyerkulov E.S., Yuldasheva G.I., Cholokova G.S. Activation of antioxidant defense and inhibition of lipid peroxidation on the background of combination treatment of children with oral mucosal inflammatory diseases. *Zdorovye rebenka (Ukraine)*. 2016;5(73):63-66. DOI: 10.22141/2224-0551.5.73.2016.78302 (In Russian).
4. Iqbal Z., Javed Ali et al. Treatment modalities and evaluation models for periodontitis. *Int J Pharm Investig*. 2012;2(3):106-122. DOI: 10.4103/2230-973X.104394
5. Costalonga, M. & Herzberg, M. C. The oral microbiome and the immunobiology of periodontal disease and caries. *Immunology letters*. 2014;162: 22-38. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.08.017.
6. Soldatova Y.O., Bulgakova A.I., Gantzeva Kh.Kh., Hismatullina F.R. Relationship of oral mucosa disease with the amount of carbon monoxide in exhaled air of tobacco dependent patients. *Med.vestnik Bashkirstana*. 2016;11:2(62):40-43. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vzaimosvyaz-sostoyaniya-slizistoy-obolochki-polosti-rta-s-kolichestvom-vydelyaemogo-ugarnogo-gazav-vydyhaemom-vozdue-u> (In Russian).
7. Vavilova T.P., Janushev O.O., Ostrovskaja I.G. Sljuna. Analiticheskie vozmozhnosti i perspektivy. Izdat. Binom. 2014; 312 p. Available at: http://dental-ss.org.ua/load/kniga_stomatologia_obshhaja (In Russian).
8. Griffen, A. L. et al. Distinct and complex bacterial profiles in human periodontitis and health revealed by 16S pyrosequencing. *Ismej*. 2012;6(6):1176-85. DOI: 10.1038/ismej.2011.191.
9. Bulkina N.V., Tokmakova E.V., Meleshina O.V. Sovremennye aspekty patogeneza i kompleksnoj terapii hronicheskogo recidivirujushhego aftoznogo stomatita. *Fudament. Issledovanie*. 2012;4:30-33. Available at: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=2970> (In Russian).
10. Jajam M., Bozzolo P., Niklander S. Oral manifestations of gastrointestinal disorders. *J Clin Exp Dent*. 2017; 9(10):e1242-48. DOI: 10.4317/jced.54008
11. Habibova N.N., Saidov A.A., Saidova M.R. Characteristic features of the process of peroxidation of lipids and antioxidant protection of the organism in the oral cavity with the chronic recurrent affective stomatitis. *Vestnik molodyh uchenyh Cheljabinskoy oblasti*. 2018;3(22)v.1:112-115. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakternye-osobennosti-protsssov-perekisnogo-okisleniya-lipidov-pol-i-antioksidantnoy-zaschity-organizma-aos-v-polosti-rta-pri> (In Russian).
12. Truhachjova N.V. Matematicheskaja statistika v mediko-biologicheskikh issledovanijah s primeneniem paketa statistica. М.: GEOTAR-Media. 2012;384 p. Available at: <http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970425671.html> (In Russian).

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11803

Сравнительная оценка трех методов идентификации в крови естественных киллерных клеток

А.А.Кадырова¹, Г.М.Мамедов², А.А.Гулиева³, И.Н.Ахмедова⁴

¹Азербайджанский медицинский университет, г.Баку, Азербайджан;

²Азербайджанский институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г.Баку, Азербайджан ;

³Центр общественного здравоохранения и инноваций, г.Баку, Азербайджан;

⁴Азербайджанская академия физической культуры и спорта, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Авторы сравнили три разных метода подсчета естественных киллерных клеток в крови и показали, что между их результатами имелась положительная корреляция, которая была наиболее высокой между результатами люминисцентной микроскопии и проточной цитометрии. Воспроизводимость результатов оказалась наиболее высокой при использовании метода проточной цитометрии.

Ключевые слова: естественные киллерные клетки.

Для цитирования: Кадырова А.А., Мамедов Г.М., Гулиева А.А., Ахмедова И.Н. Сравнительная оценка трех методов идентификации в крови естественных киллерных клеток. Биомедицина (Баку). 2020;18(1):19-21. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11803

Поступила в редакцию: 16.01.2020. Принята в печать: 14.02.2020.

Comparative estimation of three different methods for natural killer cells identification in the blood

Kadyrova A.A.¹, Mamedov G.M.², Guliyeva A.A.³, Akhmedova I.N.⁴

¹Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan;

²A.Aliyev's State Institute of Physician's Improvement, Baku, Azerbaijan;

³Public Health and Innovations Center, Baku, Azerbaijan;

⁴Azerbaijan Academy of Physical Culture and Sports, Baku, Azerbaijan

Abstract: The authors compare three different methods of natural killer cells calculation in blood and demonstrated that results of these methods connected with positive correlation which was highest between results of luminescent microscopy and flow cytometry. Reproducibility of results was highest in case of flow cytometry application.

Key words: natural killer cells.

For citation: Kadyrova A.A., Mamedov G.M., Guliyeva A.A., Akhmedova I.N. Comparative estimation of three different methods for natural killer cells identification in the blood. Biomedicine (Baku). 2020;18(1):19-21. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11803

Received: 16.01.2020. Accepted: 14.02.2020.

Для корреспонденции:

Г.М.Мамедов

Доктор философии по медицине, ассистент кафедры лучевой диагностики, Азербайджанский Институт усовершенствования врачей им. А.Алиева, г. Баку, Азербайджан.

E-mail: giyasmgm@mail.ru

Corresponding author:

Mamedov G.M.

PhD, Assistant of X-ray diagnostics Chair, A.Aliyev's State Institute of Physician's Improvement, Baku, Azerbaijan.

E-mail: giyasmgm@mail.ru

Как известно, естественные киллерные клетки (ЕКК), как одна из популяций лимфоцитов, были обнаружены у мышей в 1975 (Е.Кляйн и Г.Вигзель) и у человека в 1976 (Р.Херберман). Первоначально эти клетки морфологически относили к числу "больших гранулодержащих" лимфоцитов (БГЛ), а после внедрения технологии типирования иммуноцитов с помощью моноклональных антител они были отнесены к популяции клеток, маркируемых кластерами CD16/56 [1, 2].

За годы, истекшие с того времени, было установлено, что ЕКК играют ведущую роль в обеспечении резистентности не только в отношении опухолей, но и патогенных простейших, возбудителей паразитарных инфекций и всех вирусов. Поэтому определение в крови количества ЕКК до сих пор считается одним из информативных показателей, отражающих состояние врожденного иммунитета и потенциальной резистентности организма, в первую очередь, к вирусным инфекциям и опухолевому росту [3].

Как известно, за эти годы были разработаны 2 основных методических подхода к определению содержания ЕКК в крови.

Первый подход основан на том, что почти 95% всех ЕКК относится к БГЛ. Вначале этот подход использовался для идентификации БГЛ при исследовании мазков, приготовленных из суспензии лимфоцитов, полученной путем центрифугирования крови в градиенте плотности, но позднее было показано, что данный подход применим для исследования и обычных мазков взятой из пальца крови, используемых для определения лейкоцитарной формулы.

Этот подход изначально предполагал окраску мазков крови по методу Папенгейма, но позже оказалось, что БГЛ можно легко подсчитать и в мазках, окрашенных по методу Романовского-Гимзы. Основным достоинством данного метода является его широкая доступность - подсчет БГЛ в мазках крови позволяет использовать данный подход в условиях неспециализированной клинической лаборатории.

Второй подход основан на идентификации ЕКК с помощью моноклональных антител, маркирующих только иммуноциты, имеющие мембранные рецепторы CD16/56 - выявление клеток с таким иммунофенотипом позволяет наиболее точно количественно оценить численность гомогенной популяции "чистых" ЕКК.

Первая модификация этого подхода предполагала использование люминисцентного микроскопа и соответствующих моноклональных антител, связанных с флуорохромом. Однако, после создания

соответствующей регистрирующей аппаратуры этот методический подход был реализован с помощью лазерных проточных цитометров, позволявших автоматизировать учет результатов и повысить производительность исследования.

Приняв во внимание изложенные выше данные, мы поставили перед собой цель сравнить результаты трех методов подсчета процентного содержания ЕКК в крови группы здоровых молодых лиц.

Первый метод был основан на визуальном-микроскопическом подсчете БГЛ в мазках крови, окрашенных по Романовскому-Гимзе.

Второй метод сводился к использованию люминисцентного микроскопа для подсчета светящихся клеток в мазках крови, обработанных соответствующими моноклональными антителами.

Третий метод был основан на пропускании гепаринизированной и обработанной соответствующими моноклональными антителами крови через капилляр лазерного проточного цитометра BD FACS Canto.

С помощью этих методов были по 4 раза исследованы одни и те же образцы крови, полученной у 20 здоровых молодых лиц. Полученные результаты были обработаны математически с помощью традиционных формул вариационной статистики.

Средние величины относительного содержания ЕКК, в крови полученные при четырехкратном определении с помощью указанных трех методов, составили: $22,6 \pm 6,3\%$, $19,0 \pm 3,9\%$ и $19,4 \pm 2,0\%$, соответственно.

Сравнивая эти величины, нетрудно заметить, что эти результаты не имели статистически устойчивого различия между собой даже в достаточно широком вероятностном интервале ($p < 0,1$). Более того, результаты двух последних методов практически полностью совпали.

К этому надо добавить и то, что судя по величине стандартной ошибки определения, наименее точным и наименее воспроизводимым оказался первый метод. Второй и третий методы обладали примерно равной воспроизводимостью.

При этом, оказалось, что между результатами все трех методов отмечалась положительная корреляция, коэффициент которой приближался к 0,9. При этом, этот коэффициент был наиболее высоким при сравнении результатов, полученных с помощью первых двух методов.

Итак, все три метода позволяли объективно оценить содержание в крови ЕКК, хотя диагностически характеристики этих методов заметно отличались. Так, наиболее высокой воспроизводимостью

результатов была отмечена при использовании метода проточной лазерной цитометрии. Наименьшей воспроизводимостью характеризовался метод визуального подсчета БГЛ.

В то же время, последний метод был намного проще в исполнении и не требовал использования моноклональных антител и приборов для учета результатов.

Именно простота этой методики вместе с отсутствием необходимости применения специальных приборов позволяет использовать ее в условиях типовой лаборатории при проведении не только

клинических, но и некоторых научных исследований. Более того, широкая доступность этой методики и возможность применения ее без наличия у исследователей не всегда доступных биологических реагентов открывает определенные перспективы ее использования и при массовых скрининговых исследованиях, проводимых для выявления лиц с угнетенной резистентностью, в том числе, формирующих группу повышенного риска заболевания злокачественными опухолями и развития вирусных инфекций.

Литература

1. Семененко Т.А., Мамедов Г.М. Система естественных киллерных клеток как звено неспецифической иммунологически обусловленной резистентности. Биомедицина (Баку). 2006;4:40-43. Режим доступа: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2006.pdf
2. Turvey S.E., Broide D.H. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S24-S32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>
3. Abel A.M., Yang Ch., Thakar M.S., Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, Maturation and Clinical Utilization. Front Immunol. 2018;9:1869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>

References

1. Semenenko T.A., Mamedov G.M. Sistema estestvennykh killernykh kletok kak zveno nespetsificheskoi immunologicheskoi obuslovlennoi pezistentnosti. Biomedicine (Baku). 2006;4:40-43. Available at: http://biomedicine.az/download/biomedicine_4_2006.pdf (In Russian).
2. Turvey S.E., Broide D.H. Innate immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S24-S32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>
3. Abel A.M., Yang Ch., Thakar M.S., Malarkannan S. Natural Killer Cells: Development, Maturation, and Clinical Utilization. Front Immunol. 2018; 9: 1869. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>

Информация о соавторах:

А.А.Кадырова

Профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой микробиологии и иммунологии, Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку, Азербайджан

А.А.Гулиева

Доктор философии по медицине, Центр общественного здравоохранения и инноваций, г. Баку, Азербайджан

И.Н.Ахмедова

Доктор философии по биологии, Азербайджанская академия физической культуры и спорта, г. Баку, Азербайджан

Information about co-authors:

Kadyrova A.A.

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

Guliyeva A.A.

PhD in Medicine, Public Health and Innovations Center, Baku, Azerbaijan

Akhmedova I.N.

PhD in Biology, Azerbaijan Academy of Physical Culture and Sports, Baku, Azerbaijan

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11804

Туляремия: основные вехи в изучении инфекции

А.Э.Дадашева, М.К.Мамедов

Центр по контролю за особо опасными инфекциями, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Очерк посвящен проблеме туляремии и содержит описание первого периода ее изучения, когда был открыт вызывающий ее микроорганизм, названный *Francisella tularensis*. Авторы привели важнейшие сведения об этой инфекции и охарактеризовали ее природную очаговость и современное значение в патологии животных и человека

Ключевые слова: туляремия, *Francisella tularensis*, природная очаговость.

Для цитирования: Дадашева А.Э., Мамедов М.К. Туляремия: основные вехи в изучении инфекции. Биомедицина (Баку). 2020;18(1):22-27. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11804

Поступила в редакцию: 17.01.2020. Принята в печать: 14.02.2020.

Tularemia: main milestones in investigation of infection

Dadasheva A.E., Mamedov M.K.

Center for Control of Particularly Dangerous Infections, Baku, Azerbaijan

Abstract: The essay is dedicated to problem of tularemia and contains description of first period of its investigation when it was discovered causative microorganism named *Francisella tularensis*. The authors presented main information about this infection and characterized its natural focalty and modern significance in pathology of animals and humans.

Key words: tularemia, *Francisella tularensis*, natural focalty.

For citation: Dadasheva A.E., Mamedov M.K. Tularemia: main milestones in investigation of infection. Biomedicine (Baku). 2020;18(1):22-27. DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11804

Received: 17.01.2020. Accepted: 14.02.2020.

Для корреспонденции:

А.Э.Дадашева

Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>
E-mail: aibeniz@inbox.ru

Corresponding author:

Dadasheva A.E.

PhD, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Republic Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9296-3426>
E-mail: aibeniz@inbox.ru

Минуло 110 лет с того времени, когда в США было впервые описано заболевание грызунов, которое позднее получило название "туляремии" и пополнило список зоонозных трансмиссивных инфекций, поражающих не только грызунов, но, как оказалось, и человека.

Предтечей этому событию послужило то, что после известной вспышки чумы в 1900-1906 гг в г. Сан-Франциско по инициативе Национальной службы здравоохранения в Калифорнии была создана лаборатория, осуществлявшая надзор за чумой в этом регионе. В 1908 г лабораторию возглавил Джордж У. МакКой (George Walter MacCoy), позднее ставший директором Национального института здоровья США. В тот период лаборатории было поручено наблюдение за эпизоотиями чумы среди диких грызунов, обитавших вблизи о. Туляре, расположенного в одноименном округе.

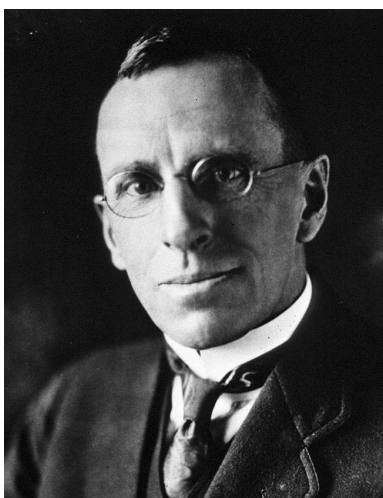
Именно в процессе такого наблюдения Дж.МакКой в 1910 г обнаружил у отловленных "земляных белок" *Citellus beecheyi* (разновидности сусликов, обитавших в Калифорнии) припухлости, напоминавшие чумные бубоны. Но чума у этих животных не выявилась и эту болезнь МакКой назвал "чумоподобным заболеванием грызунов". Он пытался обнаружить ее возбудителя - это удалось лишь в 1911 г, когда он, вместе с сотрудником лаборатории Чарльзом У. Чепиным (Charles Willard Chapin), сумели выделить у больных грызунов ранее неизвестную очень мелкую грамотрицательную бактерию. Полагая, что она может быть возбудителем данного заболевания грызунов и, приняв во внимание название округа, где она была выделена, в своей статье, изданной в 1912 г они назвали ее *Bacterium tularense* [1].

В процессе работы была разработана питательная среда, облегчавшая культивирование этой бактерии - желточная среда МакКоя. Есть сведения, что в период работы с этой бактерией Ч.Чепин ощущал недомогание и, допустив, что заразился в лаборатории, предположил, что инфекция может быть патогенной для человека, хотя гипотеза так и осталась неизученной.

В 1921 г Эдвард Френсис (Edward Francis), врач из Огайо, начал многолетнее изучение этой бактерии и эпидемиологию вызываемой ею болезни. Изначально предполагая, что бактерия может быть патогенной для человека, он назвал болезнь "туляремией". К 1925 г он убедился, что туляремия может поражать и человека. Заметим, что в 1928 г за цикл исследований по туляремии он был удостоен Золотой медали Американской медицинской ассоциации [2, 3].

Данные о свойствах этой бактерии, полученные Френсисом, позволили включить ее в первое издание "Определителя Берджи" (1923 г) под названием *Pasteurella tularensis*. С 1929 г ее стали называть *Brucella tularensis*. Лишь в 1974 г (по мнению, высказанному в 1947 г советским бактериологом К.А.Дорофеевым), ее переименовали в честь Э.Френсиса и назвали *Francisella tularensis* (FT).

Между тем, высказано предположение о том, что туляремия была известна и в древности и одна из эпидемий туляремии была отмечена в Египте еще во II тысячелетии до нашей эры, а сходные с ней по описанию болезни отмечались среди населения Малой Азии еще тысячу лет назад [4]. Однако, учитывая гипотетичность этих сведений, мы исходим из того, что объектом изучения современной медицины туляремия стала лишь чуть более ста лет назад.



Дж.У.МакКой
(1876-1952)



Ч.У.Чепин
(1866-1928)



Э.Фрэнсис
(1872-1957)

Первоначально туляремия, как причина эпизоотий, считалась безопасной для человека. Лишь в 1924 г японский исследователь Хачиро Охара описал случаи заражения человека туляремией после контакта с кроликами, заболевшими болезнью "ято-био" (кроличьей лихорадкой), распространенной в тот период в Японии. Год спустя он экспериментально заразил туляремией свою жену Рики Охара, нанеся на кожу ее руки каплю крови кролика, погибшего от этой болезни - в итоге, у нее развилась болезнь с появлением на плече типичного бубона [4].

В 1922 г Френсис установил, что туляремия передается от грызуна грызунам посредством укусов слепней из рода *Chrysops*. В 1925 г он установил, что инфекция может передаваться укусами иксодовых клещей и пришел к выводу о том, что туляремия относится к трансмиссивным зоонозам.

До середины 20-х гг XX в туляремия регистрировалась лишь на территории США. В дальнейшем появились сообщения о ее регистрации в других странах: в 1925 г - в Японии, в 1926 г - в СССР и Турции, в 1929 г - в Норвегии, в 1930 г - в Швеции, в 1932 г - в Германии, в 1933 г - в Канаде. К концу 30-х гг она была отмечена в большинстве стран Европы, Азии и Северной Африки, а также в Мексике, Китае и в странах Юго-Восточной Азии. Вместе с тем, оказалось, что она регистрировалась только в странах, расположенных в Северном полушарии (ее случаи в Южном полушарии, кроме Австралии, считались казуистическими). Эта закономерность сохраняется и сегодня [4].

Уже к середине 30-х гг исследователями разных стран были получены убедительные материалы, свидетельствовавшие об устойчивой связи случаев заболевания людей туляремией с ее эпизоотиями среди нескольких видов диких грызунов: сусликов, водяных крыс, зайцев, ондатр, полевков и др. Это косвенно указывало на то, что могут существовать природные очаги (ПО) этого заболевания. Дальнейшие целенаправленные наблюдения показали, что ПО туляремии действительно существуют на территории многих стран [5].

Здесь же отметим, что большой вклад в изучение многих аспектов туляремии внесли ученые из бывшего СССР. Уже в 1929 г, т.е. через 3 года после первого выявления туляремии в Астраханской области, в Москве создается специализированная лаборатория, занятая туляремией. С 1945 г эта лаборатория работает в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалея в г.Москве (в 2000 г она обрела статус Национального центра по туляремии) [5].

В начале 30-х гг на территории бывшего СССР было отмечено несколько крупных вспышек туляремии, в которые в общей сложности были вовлечены десятки тысяч человек. В 1934 г лаборатория туляремии была организована в противочумном институте в г.Саратове, а вскоре и в других учреждениях противочумной службы. Такие лаборатории и ныне работают во многих учреждениях этой службы.

Именно сотрудники этих учреждений детально изучили не только эпидемиологические и клинические аспекты туляремии, но и обстоятельно исследовали биологию и экологию ее возбудителя.

В частности, первоначально используя подходы к изучению эпизоотий чумы, а позднее, исходя из созданного в СССР в конце 30-х гг учения о природной очаговости инфекций, они установили наличие в стране нескольких ландшафтно-биоценологических типов ПО туляремии, большая часть которых была приурочена к водным биоценозам.

Многолетние наблюдения за ПО туляремии позволили выяснить роль разных теплокровных животных, как естественных резервуаров *FT*, обеспечивающих непрерывную циркуляцию *FT* в пределах ПО. Аналогичные наблюдения и натурные эксперименты позволили оценить роли различных насекомых (и в том числе, кровососущих двукрылых) не только в поддержании эпизоотий в границах ПО, но и распространении туляремии за их пределами и среди людей [6].

Обобщая сведения об эпизоотологии туляремии, надо отметить лишь несколько моментов, важных для понимания механизмов неопределенно длительного существования ПО этого зооноза в природе.

Известно, что спонтанное заражение туляремией в мире отмечено более, чем у сотни видов диких животных и птиц. Так, к *FT* восприимчивы грызуны, млекопитающие, насекомоядные, хищные, непарнокопытные, парнокопытные, ластоногие, рептилии, амфибии и даже черви (но болезнь развивается лишь у ограниченного числа видов).

В то же время, поддержание ПО туляремии обеспечивается лишь немногими массовыми видами животных. Оказалось, что такая ситуация обусловлена неодинаковой чувствительностью животных к *FT*. Выделяют 3 группы животных, отличающихся по восприимчивости и чувствительности к *FT*. При этом, восприимчивость определяют по числу проникших в организм клеток *FT*, способным вызвать заболевание, а чувствительность оценивается числом бактерий, способным вызвать гибель животных.

I - это животные с высокими восприимчивостью и чувствительностью: даже одна бактерия может вызывать заболевания и даже их гибель. К ним относятся водяные крысы, полевки, зайцы, хомяки, песчанки, домовые мыши и некоторые другие грызуны и насекомоядные.

II - это животные с высокой восприимчивостью, но низкой чувствительностью: их можно заразить даже одной бактерией, но их гибель вызывают лишь сотни миллионов бактерий. К ним относятся суслики, серые крысы, земляные белки, ежи и др.

III - это минимально восприимчивые и практически малочувствительные млекопитающие. К ним относятся плотоядные, сельскохозяйственные и другие животные, которые практически не болеют, хотя какое-то время могут оставаться латентно-инфицированными.

Носителями инфекции в устойчивых ПО (т.е. основными природными "хозяевами" инфекции) являются лишь животные I группы. При этом, в одном ПО может быть несколько носителей инфекции, т.е. ПО туляремии могут быть как моно-, так и полигостальными.

Животные II группы, случайно заражаются от основных "хозяев" и становятся дополнительными источниками инфекции, играющими в сохранении ее ПО лишь второстепенную роль. Животные III группы также могут случайно инфицироваться туляремией, но реальной роли в сохранении инфекции в природе не играют.

Детально исследована роль эктопаразитов основных "хозяев" инфекции, а также других насекомых в поддержании ее ПО. Установлен факт естественного заражения туляремией более, чем 70 видов беспозвоночных, в числе которых иксодовые и гамазовые клещи, блохи, комары, слепни, мухи и др. Это означает, что потенциальными переносчиками FT могут быть разные "векторы" - иначе говоря, ПО туляремии могут быть поливекторными [6].

Хотя туляремия относится к кровяным инфекциям, внутри ПО она помимо трансмиссивного пути может передаваться дополнительно алиментарным или пероральным путем (при поедании трупов погибших животных или питье загрязненной воды).

В середине XX в. была выдвинута гипотеза о том, что определенную роль в поддержании ПО туляремии могут играть некоторые (в том числе, некровососущие) гидробионты. Позднее выяснилось, что туляремия, будучи классическим зоонозом, обладает и чертами сапроноза, поскольку ее возбудитель реально способен инфицировать и

длительно существовать в организме некоторых водных простейших, пиявок, моллюсков и др.

Большинство ПО туляремии достаточно устойчивы во времени, хотя со временем их пространственные параметры могут изменяться. Считается, что устойчивость ПО туляремии предопределяется экологической пластичностью FT. Последняя выражается в способности FT: 1) заражать многих животных и вовлекать в эпизотический процесс множество "хозяев" инфекции и векторов; 2) длительно сохранять активность в организме "хозяев" и жизнеспособность в организме векторов (в клещах, на протяжении всего метаморфоза) и гидробионтов; 3) длительно сохранять жизнеспособность во внешней среде и, в том числе, в воде при низких температурах.

Надо подчеркнуть, что люди, обладающие высокими восприимчивостью и чувствительностью к FT, вовлекаются в процесс циркуляции инфекции только случайно. При этом, FT от животных (насекомых) человеку может передаваться несколькими путями.

Основным путем передачи FT считается трансмиссивный (векторный) путь, реализуемый при укусах инфицированных кровососущих насекомых или клещей.

Вместе с тем, возможно заражение и посредством контактного пути - при прямом контакте кожи или слизистых оболочек с какими-либо материалами, содержащими FT, а также в момент плавания человека в водоемах, загрязненных больными животными.

Особенностью этого пути считают то, что он может реализоваться при контакте с внешне неповрежденными покровами тела, поскольку очень мелкие FT способны проникать в организм через микроповреждения покровов и даже щели между клетками.

И, наконец, известны еще два пути заражения: пероральный (энтеральный) и респираторный (аэрогенный). Первый путь реализуется при приеме пищи (мяса или молока животных) и/или воды, загрязненных возбудителем туляремии из фекалий или останков погибших животных. Второй путь реализуется при вдыхании воздуха, содержащего частицы пыли (частицы сена, кормов и др.) или капелек жидкости (сточные воды и др.), загрязненных FT.

Соответственно разным путям заражения, среди отмеченных в прошлом групповых заболеваний (эпидемий) выделяют несколько типов заболеваемости: 1) трансмиссивный; 2) контактный (в связи с охотой или промыслом животных или сельскохозяйственными или иными работами); 3)

водный; 4) пищевой и 5) аспирационный [7].

Не вдаваясь в клинические детали, отметим, что в отношении патогенеза туляремии мало отличается от чумы. В то же время, туляремия, при этом, имеет более продолжительный инкубационный период, менее тяжелое течение и несравненно меньший патогенный потенциал (иногда ее образно называют "малой чумой") - смертность от туляремии значительно меньше таковой при чуме.

Различают несколько основных форм болезни: бубонную, кишечную, легочную и септическую. Форма болезни во многом зависит от пути заражения. При этом, важнейшим клиническим признаком туляремии считается развитие лимфаденита, чаще связанного с поражением подмышечных, паховых и бедренных лимфатических узлов.

Тяжесть развивающегося заболевания зависит от ряда факторов, включая подвид *FT* - сегодня выделяют 4, циркулирующих преимущественно в разных эколого-географических зонах мира подвида *FT*: палеоарктический (*palaeartica*), неоарктический (*nearctica*), среднеазиатский (*mediasiatica*) и североамериканский (*novicida*) [4].

Высокая патогенность для человека и многих сельскохозяйственных животных (в первую очередь, для ягнят, поросят и телят), тяжесть течения заболевания, легкость заражения, множественность путей заражения и достаточно высокая устойчивость в окружающей среде (в том числе, при низких температурах и высокой влажности), а также широкая распространенность во многих странах дают основание считать туляремию одним из особо опасных заболеваний.

Практически эти же характеристики, а также полученные в период 2-й мировой войны данные о способности эпидемий туляремии снижать боеспособность войск, позволяют рассматривать *FT* в качестве основы для создания потенциального биологического оружия, направленного против людей и даже некоторых домашних животных. Интересно, что один из современных турецких ученых высказал мнение о том, что животные заболевшие туляремией, использовались в качестве биологического оружия на Востоке еще в XIV веке до н.э. [8]. Реальность такой возможности ставит важный вопрос о разработке эффективных мер борьбы с возможными последствиями подобного применения этой инфекции и, в первую очередь, разработки методов ее экспресс-диагностики и эффективного лечения.

Учитывая, что туляремия является типичной природно-очаговой инфекцией, сегодня основой ее профилактики следует признать обеспечение пос-

тоянного контроля за ее ПО и своевременное выявление эпизоотии среди диких животных.

Поскольку вовлечение человека в процесс циркуляции *FT* всегда носит случайный характер, важным компонентом работы по предотвращению случаев заболевания людей, живущих в пределах известных ПО туляремии или вблизи от них, должны считаться: 1) постоянное поддержание бдительности работающих в этих регионах врачей в отношении клинических признаков туляремии и 2) регулярная вакцинация против туляремии определенных (облигатных) групп населения этих регионов, находящихся под наибольшим риском заражения.

Коснувшись вопроса о вакцинации против туляремии, нельзя не вспомнить исследование советских бактериологов, завершившееся созданием живой вакцины против туляремии, оказавшейся одной из самых эффективных вакцин против бактериальных инфекций. В основу этой вакцины легло использование авирулентного, но высокоиммунного для морских свинок, штамма *FT*, обнаруженного Н.А.Гайским еще в 1936 г в упоминавшейся выше лаборатории противочумного института в г.Саратове. Позже этот штамм *FT* был детально изучен совместно с Б.Я.Эльбертом и признан пригодным для изготовления живой аттенуированной вакцины. За разработку этой вакцины и накожного метода ее аппликации в 1946 г ученые получили Сталинскую премию. В настоящее время применяется современный вариант живой вакцины

На важное значение вакцинации против туляремии в ее ПО указывают данные о сравнительно недавно отмеченных случаях, когда после прекращения массовой вакцинации населения на территории ПО отмечался резкий рост заболеваемости людей.

Завершая наш небольшой очерк, посвященной туляремии, отметим то, что инфекция и ее возбудитель изучены достаточно хорошо, а разработанный к настоящему времени эпидемиологический надзор за этой инфекцией в принципе позволяет ее контролировать.

Вместе с тем, проблема туляремии пока не может считаться исчерпанной, поскольку ее возбудитель, один из самых мелких среди известных бактериальных патогенов, по-прежнему остается в центре внимания ученых, как объект, способный реализовывать весьма сложные и не до конца ясные механизмы скрытого взаимодействия с организмом не только человека, но и животных, членистоногих и, даже, гидробионтов.

Литература

1. MacCoy G W., Chapin C.W. Bacterium tulsarensis the cause of plague-like disease of rodent. Public Health Bull. 1912; 53:17-23.
2. Francis E. Tularemia. J. Amer. Med. Ass. 1925;84:1243-1250.
3. Francis E. Sources of infection and seasonal incidence of tularemia in man. Public Health Rep. 1937;52:103-113.
4. Туляремия: состояние проблемы и методы исследования. Под ред. И.А.Дятлова. М.: Династия. 2019;264 с.
5. Попова А.Ю., Мифодьев В.В., Степанов Т.Ф. Эпидемиология и профилактика туляремии на эндемичных территориях России. Ижевск: ООО Принт-2. 2016;316 с.
6. Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. М.: Медицина. 1970;269 с.
7. Олсуфьев Н.Г. Современное состояние изучения туляремии и ее профилактики. Вестник АМН СССР. 1980;10:75-79.
8. Gurcan S. Epidemiology of tularemia. Balkan med. J. 2014;31:3-10. DOI:10.5152/balkanmedj.2014.13117

References

1. MacCoy G W., Chapin C.W. Bacterium tulsarensis the cause of plague-like disease of rodent. Public Health Bull. 1912; 53:17-23.
2. Francis E. Tularemia. J. Amer. Med. Ass. 1925;84:1243-1250.
3. Francis E. Sources of infection and seasonal incidence of tularemia in man. Public Health Rep. 1937;52:103-113.
4. Tulyaremiya: sostoyaniye problemy i metody issledovaniya. Eds.: I.A.Dyatlov. M.: Dinastiya. 2019;264 p. (In Russian).
5. Popova A.Y., Mefodyev V.V., Stepanov T.F. Epidemiologiya i profilaktika tulyaremii na endemichnykh territoriyakh Rossii. Izhevsk: OOO Print-2. 2016;316 p. (In Russian).
6. Olsufyev H.G., Dunayeva T.N. Prirodnaya ochagovost, epidemiologiya i profilaktika tulyaremii. M.: Meditsina. 1970;269 p. (In Russian).
7. Olsufyev H.G. Sovremennoe sostoyaniye izucheniya tulyaremii i ee profilaktiki. Vestnik AMN SSSR. 1980;10:75-79. (In Russian).
8. Gurcan S. Epidemiology of tularemia. Balkan med. J. 2014;31:3-10. DOI:10.5152/balkanmedj.2014.13117

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Центр по контролю за особо опасными инфекциями Министерства здравоохранения Азербайджанской Республики, г.Баку, Азербайджан.

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

Corresponding author:

Mamedov M.K.

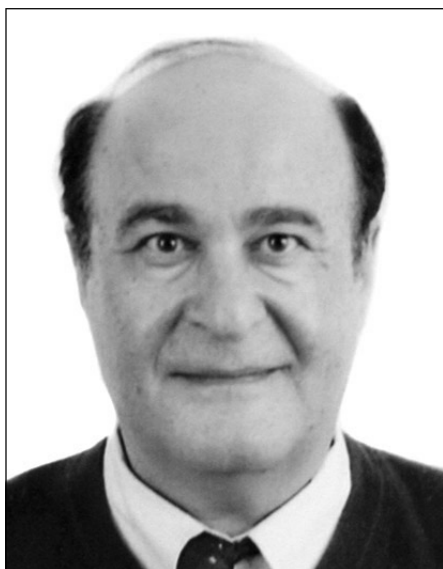
Professor, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Center for Control of Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Azerbaijan Republic, Baku, Azerbaijan.

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

ХРОНИКА

DOI: 10.24411/1815-3917-2020-11805

К юбилею профессора Александра Георгиевича Анджапаридзе



Коллеги и друзья от имени всех ученых-единомышленников и редакции журнала "Биомедицина" сердечно поздравляют с Юбилеем доктора медицинских наук, профессора Александра Георгиевича Анджапаридзе, всемирно известного ученого-вирусолога и крупного организатора международного здравоохранения, члена редакционного совета журнала "Биомедицина".

А.Г.Анджапаридзе родился в Тбилиси 8 марта 1950 г и, окончив среднюю школу, в 1967 г поступил и в 1973 г окончил Тбилисский государственный медицинский институт и был удостоен диплома врача.

В 1973 г он поступил в очную аспирантуру по вирусологии при Институте вирусных препаратов Минздрава СССР в Москве, где освоил методики электронной микроскопии и изучал ряд аспектов проблемы онкогенных вирусов. Далее он защитил кандидатскую диссертацию в Москве и в 1976-1978

гг работал научным сотрудником в НИИ вакцин и сывороток Минздрава Грузии в Тбилиси.

Он занимался исследованиями в области производства интерферона и модификации методики электронно-микроскопической индикации ретровирусов и их выделения у онкологических больных.

С 1979 г он на протяжении почти 10 лет работал в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР сначала старшим научным сотрудником, а затем заместителем руководителя отдела вирусных гепатитов.

Он провел исследования по широкому кругу вопросов медицинской вирусологии и консультировал диагностические исследования при вирусных инфекциях, проводимых в разных городах и странах. За короткое время он стал одним из ведущих вирусологов бывшего СССР. Однако мировую известность в научных кругах ему снискали его исследования в области энтеральных вирусных гепатитов.

В частности, он провел цикл исследований, посвященных совершенствованию методов лабораторной диагностики (электронной микроскопии и иммуноферментного метода) вирусного гепатита А, культивации этого вируса в клеточной системе. А.Г.Анджапаридзе установил некоторые особенности иммуногенеза при данной инфекции и принял участие в создании вакцины против гепатита А. Более того, он впервые идентифицировал вирус гепатита А обезьян и разработал методику моделирования вирусных инфекций у животных с использованием медикаментозной иммуносупрессии. И, наконец, принял непосредственное участие в исследовании, проведенном в 1982 г и завершившемся визуализацией и идентификацией выделенного у людей вируса, который в 1990 г был назван вирусом гепатита Е.

Часть этих исследований легла в основу его докторской диссертации, защищенной в г.Москве в 1987 г.

В дальнейшем, более 20 лет А.Г.Анджапаридзе отдал совершенствованию международного здравоохранения. С 1988 г он работал в миссиях Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). До 2000 г он работал в Индии, региональным советником в странах Юго-Восточной Азии, до 2008 - в Восточном Тиморе, главой миссии ВОЗ, до 2011 г он возглавлял миссию ВОЗ в Непале, а затем до 2016 г был главным советником миссии в Индии. С того времени он успешно работает независимым советником ВОЗ по эпидемиологии инфекционных болезней и осуществляет экспертную оценку международных программ по контролю и профилактике этих заболеваний в странах Юго-Восточной Азии.

Все эти годы он вел большую и разностороннюю работу по управлению национальными и международными программами здравоохранения по борьбе с инфекционными заболеваниями (туберкулезом, малярией, вирусными инфекциями); развитию медицинской вирусологии и обеспечению стран передовыми лабораторными технологиями; разработке стратегии в области репродуктивного здоровья и здоровья детей, а также в области чрезвычайного здравоохранения (урегулирование конфликтов, формирование консенсуса, координация) и др. Все эти годы принимал участие во многих симпозиумах и конференциях, проходящих под эгидой ООН. Наряду с этим, он постоянно вел научные исследования в соответствующих областях общественной медицины, а его глубокие аналитические обзоры и публикации регулярно выходили в авторитетных научных изданиях.

Работая вместе с А.Г.Анджапаридзе, мы всегда чувствовали его высокий профессионализм и видели неизменное доброжелательное отношение к коллегам и ученикам его желание понять и помочь ближнему. Сегодня Александр Георгиевич - это по-прежнему молодой и энергичный человек со свойственными ему яркой харизмой и очень тонким юмором. Это, как всегда, большой эрудит и необычайно приятный собеседник, который всегда находит возможность сделать обсуждение серьезных вещей не только полезным, но и интересным и увлекательным. Не удивительно, что как близкие и все друзья, так и многие коллеги, как и прежде, высоко ценят время, проведенное в его обществе. При этом он, как всегда, остается большим знатоком изобразительного искусства, любителем музыки и увлеченным садоводом.

Поздравляя нашего дорогого друга с Юбилеем, мы вновь заверяем его в наших искренней любви и большом уважении как к серьезному ученому, отзывчивому другу и доброму человеку с прекрасной душой и желаем ему здоровья, счастья и много радости в жизни.

*профессор М.К.Мамедов,
профессор М.И.Михайлов*