

БИОМЕДИЦИНА

Ежеквартальный научный журнал

Издается:

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

**Журнал БИОМЕДИЦИНА
издается с 2003 года.**

Адрес редакции:

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

Номер государственной
регистрации: АВ 022260

Журнал включен в
международную базу
периодических изданий
Ulrich's Periodicals Directory
и представлен в
полнотекстовом открытом
доступе на официальном
интернет сайте журнала:
<http://www.biomedicine.az>, а
также в онлайн библиотеке
www.cyberleninka.ru
(индекс Хирша - 3).

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

Главный редактор:

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

Редакционная коллегия:

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

Редакционный совет:

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

ISSN 1815-3917

BIOMEDICINE

Quarterly Scientific Journal

Publishers:

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

**BIOMEDICINE Journal is
published since 2003.**

Editorial address:

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

State registration number:
AB 022260

BIOMEDICINE Journal is
included to the Ulrich's
Periodicals Directory.
Full text articles available on
official web-site:
<http://www.biomedicine.az>
and at the online library:
www.cyberleninka.ru
(h-index - 3).

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

Editor in Chief:

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

Editorial Board:

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

Editorial Council:

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

Vol.19•N°1•2021

СОДЕРЖАНИЕ

Обзоры и проблемные статьи

Алиева А.М.

Генетические основы формирования и развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных.....4

Оригинальные статьи

Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю.

О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения.....13

История биомедицины

Исаев И.Г., Мамедов Г.М.

К 125-летию развития лучевой терапии.....19

Ханкишиев Ф.Р.

Памяти ученого, визуализировавшего вирусы.....23

CONTENTS

Reviews and problematic articles

Aliyeva A.M.

Genetic basis for the formation and development of necrotizing enterocolitis in newborns.....4

Original articles

Akhmedov Y.A., Mamedov M.K., Magamedly A.Y.

About five herpesviral infections at patients with lymphomas and solid malignant tumors and peculiarities of its course.....13

History of biomedicine

Isayev I.G., Mamedov G.M.

To 125 anniversary of radiotherapy development.....19

Khankishiyev F.R.

To memory of scientist who visualised viruses.....23

ОБЗОРЫ И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-4-12

Генетические основы формирования и развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных

А.М.Алиева

Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я.Фараджевой
г. Баку, Азербайджан

Резюме: Некротический энтероколит остается одной из главных причин заболеваемости и смертности преимущественно среди недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела.

В последнее время заслуживают внимания исследования, проведенные на молекулярном и клеточном уровне для выяснения патогенеза НЭК. TLR осуществляют распознавание молекулярных структур патогенов и ряда эндогенных лигандов. Активация TLR-4 в тонком кишечнике новорожденного приводит к развитию НЭК. Несмотря на активацию сигнала TLR-4, у большинства новорожденных не развивается НЭК. Выявлено, что у этих новорожденных активность сигнала TLR-4 уменьшается контррегуляторными генами. Выявлен ген-SIGIRR, который ингибирует TLR-4 в кишечнике. SIGIRR ингибирует воспаление вызванное липополисахаридами (LPS) грамотрицательных бактерий которые участвуют в развитии НЭК.

Изучается связь между генами и факторами окружающей среды в патогенезе НЭК. А также генетические и эпигенетические факторы риска может сообщать о НЭК недоношенных детей.

Ключевые слова: недоношенные дети, некротический энтероколит, Toll-подобные рецепторы, Single Ig IL-1-related receptor (SIGIRR), генетические и эпигенетические факторы.

Для цитирования: Алиева А.М. Генетические основы формирования и развития некротического энтероколита у недоношенных новорожденных. Биомедицина (Баку). 2021;19(1):4-12. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-4-12.

Поступила в редакцию: 09.12.2020. Принята в печать: 18.01.2021.

Genetic basis for the formation and development of necrotizing enterocolitis in newborns

Aliyeva A.M.

Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova, Baku, Azerbaijan

Abstract: Necrotizing enterocolitis (NEC) remains one of the leading causes of morbidity and mortality in preterm infants with low and extremely low body weight.

Recently, studies conducted at the molecular and cellular level to determine the pathogenesis of NEC deserve attention. TLR dissolves the molecular structures of pathogens and a number of endogenous ligands. The activation of TLR-4 in the small intestine of the newborn leads to the development of NEC. Despite the activation of the TLR-4 signal NEC do not develop in most newborns. It has been revealed that in these newborns the activity of the TLR-4 signal is reduced by counter-regulatory genes. The gene-SIGIRR, which inhibits TLR-4 in the intestine, has been identified. SIGIRR inhibits inflammation caused by LPS of gram-negative bacteria that are involved in the development of NEC.

The relationship between genes and environmental factors in the pathogenesis of NEC is being studied. As well as genetic and epigenetic risk factors may report about NEC in preterm infants.

Key words: preterm infants, necrotizing enterocolitis, Toll-like receptors (TLR), SIGIRR (single Ig IL-1-related receptor), genetic and epigenetic factors.

For citation: Aliyeva A.M. Genetic basis for the formation and development of necrotizing enterocolitis in newborns. Biomedicine (Baku). 2021;19(1):4-12. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-4-12.

Received: 09.12.2020. Accepted: 18.01.2021.

Для корреспонденции:

А.М.Алиева

Врач-педиатр, зав. отделением патологии новорожденных,
Научно-исследовательский институт педиатрии им. К.Я.Фараджевой, г.Баку, Азербайджан.

E-mail: dr.aliyeva-a@mail.ru

Corresponding author:

Aliyeva A.M.

Pediatrician, Head of Newborns Pathology Department, Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Farajova, Baku, Azerbaijan.

E-mail: dr.aliyeva-a@mail.ru

Согласно мировой статистике (ЮНИСЕФ, ВОЗ) около 16% (15 миллионов) детей ежегодно рождаются преждевременно (до полных 37 недель беременности) и это число возрастает. Около 1,1 миллиона детей ежегодно умирают из-за осложнений, связанных с преждевременными родами [1,2,3,4].

Некротический энтероколит (НЭК) новорожденных (Necrotizing enterocolitis, "болезнь выживших недоношенных") - неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и гипоксически-ишемического повреждения слизистой кишечника, склонное к генерализации процесса с развитием системной воспалительной реакции. Код по МКБ Р77.

По данным многочисленных источников в период новорожденности НЭК встречается в среднем у 3-5 детей на 1000 детей, что составляет в среднем 4% среди всех новорожденных, поступающих в неонатологические отделения интенсивной терапии. Около 80-90% из них приходится на недоношенных детей с низкой массой тела [2,5,6].

Заболевание начинается, как правило, на 5-10-й день жизни ребенка, но у детей с массой тела менее 1000 г - через 3 месяца. Чем меньше вес ребенка при рождении, тем позднее может развиваться НЭК [2].

В последнее время отмечается рост заболеваемости НЭК у недоношенных детей (более 70% - дети со сроком гестации до 34 недель). Несмотря на консервативное лечение, в 10% НЭК переходит в хирургическую стадию и требует оперативного лечения [5,7].

Летальность при этом по данным разных авторов, превышает 25%, а при обширных некрозах кишечника может достигать 80-100% [8,9,10].

Таким образом, НЭК является одним из распространенных и долговременных расстройств у новорожденных. Несмотря на многочисленные исследования, патогенетические механизмы его до сих пор полностью не изучены. В современном мире изучение иммунопатогенетических аспектов НЭК очень актуально, научно-исследовательских работ в этой сфере очень мало, а результаты отличаются друг от друга [11].

В последнее время заслуживают внимания исследования, проведенные на молекулярном и клеточном уровне для выяснения патогенеза НЭК. Выявлено, что основной процесс идет на уровне Toll-подобных рецепторов (Toll like receptors, TLRs) и нуклеарного фактора каппа Б (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B) [12,13].

Распознавание молекулярных структур микробного происхождения является ключевым ком-

понентом иммунного ответа, инициирующим воспаление [14]. Этот ответ опосредуется рецепторами особого семейства, распознающими наиболее общие молекулярные паттерны микроорганизмов (вирусов, бактерий, паразитов и т.д.) получившими название рецепторов распознавания образов (Pattern Recognition Receptors - PRR). TLR были первыми идентифицированными PRR [15]. Впервые эти рецепторы описаны у дрозофил. На данный момент у млекопитающих и человека охарактеризованы 15TLR, которые расположены на мембране, в эндосомах или цитоплазме клеток, осуществляющих первую линию защиты (нейтрофилы, макрофаги, дендритные, эндотелиальные и эпителиальные клетки кожных и слизистых покровов) от патогенов [16].

К эндогенным лигандам PRR относят несколько десятков молекул: белки теплового шока, семейство протеинов S100, фибриноген, фрагменты ДНК и м-РНК, и т.д. [17].

Биологический смысл активации механизмов врожденного иммунитета эндогенными факторами заключается в том, что иммунная система адекватно реагирует на сигналы иммунной опасности. Гиперактивация TLR при действии эндогенных лигандов может приводить к развитию чрезмерного воспалительного ответа, сопровождающегося повреждением тканей, что может являться одним из основных механизмов иммунопатогенеза различных заболеваний [18,19].

Для индукции и развития как врожденного, так и адаптивного иммунного ответа имеют значение TLR, экспрессированные на клетках врожденной иммунной системы: моноциты, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, тучные клетки, клетки эпителия слизистых, а также клетки эндотелия кровеносных сосудов [20,21]. В последние годы выяснилось, что клеточный рецепторный комплекс для липополисахаридов (LPS) состоит из нескольких молекул, при этом основным компонентом данного комплекса является TLR4 [22].

Однако до сих пор многие моменты в реализации TLR-зависимых сигнальных путей в реализации последующих эффектов остаются не вполне изученными. В частности, каким образом активация одного и того же TLR в разных клетках приводит к продукции разного набора цитокинов и других воспалительных белков [19].

TLR-4 связаны с повышенным риском развития сепсиса, преждевременных родов. Присутствие аллелей TLR-4 сочетается со значительным увеличением риска тяжелого течения инфекций у недоношенных новорожденных [23].

TLR является представителем патоген связан-

ных рецепторов, которые располагаются на поверхности эпителиальных клеток. Они крайне необходимы в кишечнике для поддержания интестинального гомеостаза и стимуляции продукции факторов репарации кишечного эпителия. В кишечнике плода человека обнаружена более выраженная экспрессия м-РНК, кодирующей TLR4, по сравнению с таковой у взрослых [24].

Многочисленные лаборатории в своих исследованиях продемонстрировали, что активация TLR4 в тонком кишечнике новорожденного приводит к развитию НЭК за счет потенцирования повреждения кишечной стенки и снижения репаративного потенциала слизистой оболочки [25]. Указанные механизмы могут осуществлять свой вклад в развитие повышенной восприимчивости недоношенных к возникновению НЭК, так как именно в данной группе детей уровень TLR4 остается постоянно высоким. TLR-4 активируются бактериальными полисахаридами и другими внутренними иммунными компонентами. В моделях животных и клеточных культурах активирование TLR-4 с помощью NF-κB ингибирует направленную миграцию энтероцитов в очаг воспаления и способствует образованию НЭК [12,13].

В крови недоношенных новорожденных уровень TLR-4 намного выше, чем у доношенных новорожденных. В ходе обследования доказано, что бактерии активируют TLR-4, это приводит к уменьшению оксида азота и к спазму сосудов, уменьшению кровоснабжения органов. Ученые утверждают, что чем выше первичный уровень TLR-4 в крови, тем более выражен процесс вазоконструкции. Этот процесс может являться решающим в патогенезе НЭК у недоношенных новорожденных. В результате активирования TLR-4 бактериями резко снижается кровоснабжение незрелой кишечной ткани, образуется некроз тканей [25].

Авторы обращают внимание на то что, у детей, которые находятся на естественном вскармливании в связи с разнообразными компонентами материнского молока, шанс выжить после перенесенного НЭК выше. Это связано с тем, что нитрат натрия, содержащийся в материнском молоке, в больших количествах превращается в кишечнике в нитрит натрия. Благодаря сосудорасширяющей функции нитрата натрия происходит защита кишечной стенки и улучшение кровоснабжения. Кроме этого нитрат натрия ликвидирует последствия активирования в большом количестве TLR-4 и восстанавливает нарушенное кровообращение [26,27].

Ученые обращают внимание что, в настоящее время НЭК плохо поддается традиционной терапии, по данным последних обследований они уве-

рены, что, будут разработаны новые смеси, которые будут направлены на профилактику этой опасной болезни у недоношенных новорожденных. Также ведутся поиски по поводу новых перспективных методов лечения. Так как блокирование сигнальных путей TLR-4 может приводить к выключению TLR-4 и к ослаблению тяжелого течения НЭК [28].

Важным преимуществом вскармливания преждевременно родившихся детей грудным молоком (ГМ) является снижение частоты возникновения НЭК, который остается одной из основных причин, приводящих к летальному исходу. ГМ является важным источником лактоферрина, который является важным эпигенетическим фактором в профилактике НЭК и нарушениях иммунной системы [29].

Питание является мощным эпигенетическим фактором, влияющим на метаболизм. Наиболее активный рост и максимальная пластичность обменных процессов наблюдаются на протяжении 1000 дней от момента зачатия, которые захватывают период внутриутробного развития и первые 2 года жизни ребенка. Количество и качество пищевых веществ, поступающих в это время, оказывают выраженное влияние на дифференцировку клеток и развитие органов посредством экспрессии генов, определяют характер метаболизма и влияют на состояние здоровья на протяжении всей последующей жизни [22].

В последние годы концепция программирования питанием на ранних этапах развития человека получила широкое распространение. Биологический механизм метаболического программирования лежит в сфере эпигенетики [30].

Хорошо известно, что последовательность четырех нуклеотидов ДНК является генетическим кодом, передающимися без изменения на клеточном уровне через поколения. Однако помимо генетического кода имеется другой, так называемый эпигенетический код, который определяется наличием метильных групп, присоединившихся к цитозинового элементу ДНК [31].

Эпигенетические изменения - это наследуемые изменения в экспрессии генов и фенотипы клетки, которые не затрагивают последовательности самой ДНК.

К числу важнейших факторов, влияющих на эпигеном, относятся кроме питания, физическая активность, токсины, вирусы, ионизирующая радиация и др.

Особенно чувствительным периодом к изменению эпигенома является два месяца после зачатия и первые три месяца после рождения. В пери-

од раннего эмбриогенеза геном удаляет большую часть эпигенетических модификаций, полученных от предыдущих поколений. Но процесс репрограммирования продолжается в течение всей жизни [32,33].

Развитие эпигенетики, как отдельного направления молекулярной биологии, началось в 40-х годах прошлого века. Термин "эпигенетика" ввел в биологию Conrad Waddington в 1942 году [22]. Доказано что нарушение эпигенетической регуляции ряда генов приводит ко многим серьезным патологиям [31].

В последнее время в литературе встречаются научные работы, посвященные изучению ключевых генов в развитии НЭК.

Наблюдение, которые проводились над многочисленными новорожденными показывают, что, не смотря на активацию сигнала TLR-4 у большинства недоношенных не развивается НЭК. Выявлено, что у этих новорожденных активность сигнала TLR-4 уменьшается контрегуляторными генами. Выявлен ген-SIGIRR (Single Ig IL-1-related receptor), который ингибирует TLR-4 в кишечнике [34,35]. Рецептор TIR-8 (SIGIRR) является негативным регулятором активности цитокинов IL-1? и IL-1? и агонистов TLR. Внеклеточный сегмент является самым длинным среди рецепторов семейства и содержит Toll-домен, за которым следует около 100 дополнительных аминокислот С-кольцевых остатков [36]. SIGIRR в норме экспрессируется клетками почек, легких, желудочно-кишечного тракта, а также моноцитами и дендритными клетками в условиях стресса, вызванного инфекциями и гипоксией. В экспериментах обнаружено, что SIGIRR дефицитные мыши более склонны к липополисахарид-индуцированной летальности и у них проявляются более тяжелые формы экспериментального колита, чем у диких мышей. SIGIRR - недостаточность также ассоциировано с повышением лимфолиферации, увеличением лимфатических узлов, селезенки и усиленной продукцией аутоантител в следствии активации дендритных клеток и В-клеток в ответ на РНК и ДНК иммунные комплексы и другие TLR-лиганды [37]. SIGIRR подавляют вызываемую IL-1 экспрессию NF-kB, ингибируя активность белка MyD88 [38].

В результате проведенных исследований в эпителиальных клетках почек и кишечника у человеческого эмбриона обнаружено, что SIGIRR ингибирует воспаление, вызванное липополисахаридами (LPS) грамм отрицательных бактерий, которые участвуют в развитии НЭК [35,39].

Samrath V. et al. обнаружили что, генетические варианты TLR могут менять чувствительность к

НЭК у детей с очень низкой массой тела (ОНМТ), а также генетическая разновидность врожденного ответа играет важную роль в патогенезе НЭК. По данным Samrath V. et al (2015) врожденные дефекты в регулировании TLR у недоношенных увеличивает восприимчивость к НЭК. Было выявлено что, у тех некоторых недоношенных, у которых развился НЭК, идентифицированные генетические варианты SIGIRR утратили свои функции в результате чего увеличилось воспалительная реакция, направленная против LPS. Более расширенные генетические исследования, проводимые у новорожденных с НЭК, обнаружили STOP мутацию (P.Y.168X) и в редких случаях миссенс мутацию (p.S80Y) в гене SIGIRR, который считается главным контррегуляторным геном [35].

В настоящее время проводится научные работы с целью выявления ключевых генов и изучения их механизмов при развитии НЭК.

Chen T.L. et al обнаружили некоторые гены (AGT; IL-8; KNG1, ACACB и CAT), которые предположительно играют ключевую роль в развитии НЭК. Изучается связь между генами и факторами окружающей среды в патогенезе НЭК. А также некоторые генетические факторы могут прогнозировать развитие НЭК у недоношенных детей [40].

По последним литературным данным внутриутробные инфекции (ВУИ) не только могут быть причиной недоношенности, а также могут вызвать экспрессию генов и меняя эпигенетическую программирование вызывать постнатальные воспалительные реакции [41,42]. Эпигенетическая модификация TLR в результате ВУИ - это перекрестная связь между хозяином-эпигеномом и микробиомом. Кишечный микробиом моделирует воспалительные пути, а это оказывает действие на развитие недоношенных детей. В настоящее время ученые изучили эпигенетическую регуляцию 22 генов в сигнальных путях TLR. Обнаружены 84 гена в сигнальных путях TLR, а также было выявлено что, вызывая эпигенетические модификации бактерии, приводят к перепрограммированию. Эпигенетика может стать одним из механизмов регулирующих экспрессию TLR-4 [43].

Таким образом, в проводимых научно-исследовательских работах выявлено, что врожденный дефект генов, регулирующих внутренней иммунный сигнал играет важную роль в развитии НЭК. Изучение эпигенетических модификаций при НЭК у недоношенных детей остается актуальной проблемой. Дальнейшие исследования в этой области расширяют знание о влиянии эпигенетических механизмов на исход, развитие и профилактику некротического энтероколита у новорожденных детей.

Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень. Ноябрь 2016. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
2. Катъко В.А., Уварова Е.В. Некротизирующий энтероколит (НЭК) новорожденных. Медицинский журнал. 2019;2:11-18. <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/23993/2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Овчинникова Т.В., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. Современные подходы к оптимальному вскармливанию недоношенных детей и оценке их физического развития. Сибирское медицинское обозрение. 2017;4;5-12. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-5-12.
4. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
5. Трунова Т.Ю., Разин М.П., Ершкова М.М., и др. Особенности течения некротизирующего энтероколита у новорожденных в отделениях второго этапа выхаживания. Вятский медицинский вестник. 2019;1(61):31-35. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-nekrotiziruyuschego-enterokolita-u-novorozhdennyh-v-otdeleniyah-vtorogo-etapa-vykhazhivaniya>
6. Balanescu RN, Topor L, Dragan GC. Clinical and surgical aspects necrotizing enterocolitis. *Chirurgia (Bucur)*. 2013; 108(2):184-8. Режим доступа: <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2013-2-184.pdf>
7. Хворостов И. Н., Дамиров О.Н., Смирнов И.Е. и др. Прогнозирование исходов язвенно-некротического энтероколита у новорожденных детей. Вестник ВолгГМУ. 2013;3(47):106-109. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-ishodov-yazvenno-nekroticheskogo-enterokolita-u-novorozhdennyh-detey>
8. Есиркепова А.Д., Сейдинов Ш.М. Оптимизация лечения некротического энтероколита у новорожденных. Вестник Казанского научно-медицинского института. 2018;1:134-136. 2018;1:134-136. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-lecheniya-nekroticheskogo-enterokolita-u-novorozhdennyh>
9. Burri E., Manz M., Rothen C. et al. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta*. 2013;416:41-7. DOI: 10.1016/j.cca.2012.008.11. Epub 2012 Nov 21.
10. Карпова И.Ю. Некротический энтероколит у новорожденных: клиника, диагностика и лечение. Современные технологии в медицине. 2012;2:138-142. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekroticheskiy-enterokolit-u-novorozhdennyh-klinika-diagnostika-i-lechenie>
11. Guliyev N.J., Jafarova T.S. Immunogenetic aspects of necrotizing enterocolitis. *Journal of Azerbaijan Perinatology and Pediatrics* 2016;2(1):96-112.
12. Leaphart C.L., Cavallo J., Gribar S.C. et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *Journal of immunology* 2007;179(7):4808-20. DOI: 10.4049/jimmunol.179.7.4808.
13. Sodhi C.P., Shi H.S. Richardson W.M. et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired β -catenin signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology* 2010;138(1):185-96, DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.045.
14. Заморина С.А., Раев М.Б. Toll-подобные рецепторы-подъем по тревоге. Бюллетень Оренбургского научного центра УРОАН. 2016;2:1-6. 2016;(2):1-6. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/toll-podobnye-retseptory-podem-po-trevoge>
15. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-344. DOI: 10.1056/NEJM 200008033430506
16. Tabas I, Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 2013;339(6116):166-172. DOI: 10.1126/science.1230720
17. Lukic IK, Jelusic-Drazic M, Kovacic N, Damage-associated molecular patterns-emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflammation Allergy Drug Targets* 2009; 8(2):139-145. DOI: 10.2174/187152809788462617.
18. Ковальчук Л.В., Свитич О.А., Ганковская Л.В. и др. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека. Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". 2012;2:147-153. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-toll-podobnyh-retseptorov-v-patogeneze-infektsionnyh-zabolevaniy-cheloveka>
19. Полторац А. Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки. *Journal of Biomedical Technologies*.

2014;1:52-57. DOI: 10.15393/j6.art.2014.2941

20. Байке Е.Е., Богодухова Е.С. Современное представление о роли Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных и неинфекционных заболеваний. Дальневосточный медицинский журнал 2015;4:38-42. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-rol-i-toll-podobnyh-retseptorov-v-patogeneze-infektsionnyh-i-neinfektsionnyh-zabolevaniy>

21. Liu Q., Ding J.L. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation. *Immunology and Cell Biology* 2016; 94(6):538-42. DOI:10.1038/icb2016.18.

22. Симбирцев А.С., Громова А.Н. Функциональный полиморфизм генов регуляторных цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2005;4(1):3-10.

23. O'Hare FM., Watson R.W., Molloy E.J. Toll like receptors in neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*. 2013; 102(6):572-78. DOI: 10.1111/apa.12201.

24. Fusunyan R.D., Nanthakumar N.N., Baldeon M.E. et al. Evidence for an innate immune response in the immature human intestine: toll-like receptors on fetal enterocytes. *Pediatric Research*. 2001;49(4):589-93. DOI: 10.1203/00006450-200104000-00023.

25. Caplan M.S., Simon D., Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005;14(3):145-51. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.002.

26. University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences. Breast milk ingredient could prevent necrotizing enterocolitis - deadly intestinal problem in preemies. *Science Daily*. 2013. Режим доступа: <https://medicalxpress.com/news/2013-05-breast-ingredient-necrotizing-enterocolitisdeadly-intestinal.html>

27. Yazji I., Sodhi C.P., Lee K.E. et al. Endothelial TLR-4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2013;110(23):9451-6. DOI: 10.1073/pnas.1219997110

28. Afrazi A., Sodhi C.P., Richardson W et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatric Research*. 2011;69:183-88. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182093280.

29. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., и др. Роль грудного молока в питании и выхаживании недоношенного ребенка. *Педиатрия*. 2015;94(5):81-89. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-grudnogo-moloka-v-pitanii-i-vykhazhivanii-ndonoshennogo-rebenka>

30. Нетребенко О.К. Программирование питанием (метаболическое программирование) на ранних этапах развития. *Педиатрия*. 2013; 92 (1):84-91. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/327/2013_1_3605.pdf

31. Carey N. The epigenetic revolution. *Frontier in Genetics* 2015;6:250. DOI: 10.3389/fgene.2015.00250

32. Ezkurdia I., Juan D., Rodriguez J.M. et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(22):5866-5878. DOI: 10.1093/hmg/ddu309

33. Xuan D., Han Q., Tu Q. et al. Epigenetic modulation in periodontitis: interaction of adiponectin and JMDJD3-IRF4 axis in macrophages. *Journal of Cellular Physiology*. 2016;231(5):1090-1096. DOI: 10.1002/jcp.25201

34. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*. 2010;28(10):1057-1068. DOI: 10.1038/nbt.1685

35. Sampath V., Menden H., Helbling D. et al. SIGIRR genetic variant in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1530-4. DOI: 10.1542/peds.2014-3386.

36. Tomassen E., Renshaw B.R., Sims J.E. Identification and characterization of SIGIRR, a molecule representing a novel subtype of the IL-1R superfamily. *Cytokine*. 1999;11(6):389-99. DOI: 10.1006/cyto.1998.0452.

37. Garlanda C, Riva F, Polentarutti N, et al. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2004;101(10):3522-6. DOI: 10.1073/pnas.0308680101.

38. Qin J, Qian Y, Yao J, et al. SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor- and Toll-like receptor-4 mediated signaling through different mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(26):25233-41. DOI: 10.1074/jbc.M501363200.

39. Wu W., Wang Y., Zou J., et al. Bifidobacterium adolescentis protects against necrotizing enterocolitis and upregulates TOLLIP and SIGIRR in premature neonatal rats. *BMC Pediatrics*. 2017;17(1):1. DOI: 10.1186/s12887-016-0759-7

40. Chen T.L., Chang C.C., Lin Y.L. et al. Signal-transducing mechanisms of ketamine-caused inhibition of

interleukin-1 beta gene expression in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophage-like Raw 264.7 cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;240(1):15-25. DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.013.

41. Долгов А.А., Овчинникова П.П. Эпигенетика: перспективные открытия для медицины. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2017;7(6):1086-1089. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-perspektivnye-otkrytiya-dlya-meditsiny>

42. Лебедев И.Н. Эпигенетические аспекты нарушений эмбрионального развития человека. Экологическая генетика человека. 2011;9(3):15-19. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigeneticheskie-aspekty-narusheniy-embrionalnogo-razvitiya-cheloveka>

43. Lei Lu, Erika C. Claud. Intrauterine inflammation, epigenetics, and microbiome influences on preterm infant health. *Current Pathobiology Reports.* 2018;6:15-21. DOI: 10.1007/s40139-018-0159-9

References

1. WHO. Information Bulletin. November 2016. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>

2. Katko V.A., Uvarova E.V. Necrotizing enterocolitis in newborn. *Meditinskii zhurnal.* 2019;2:11-18. Available at: <http://rep.bsmu.by/bitstream/handle/BSMU/23993/2.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (in Russian).

3. Ovchinnikova T.V., Taranushenko T.E., Salmina A.B. Optimization of feeding of prematurely born children and their physical development. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2017;4;5-12. DOI: 10.20333/2500136-2017-4-5-12 (in Russian).

4. Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M. Et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.

5. Trunova T.Ju., Razin M.P., Ershkova M.M. et al. Features of necrotizing enterocolitis in newborns in the departments of the second stage of nursing. *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2019;1(61):31-35. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-nekrotiziruyuschego-enterokolita-u-novorozhdennyh-v-otdeleniyah-vtorogo-etapa-vykhazivaniya> (In Russian).

6. Balanescu RN, Topor L, Dragan GC. Clinical and surgical aspects necrotizing enterocolitis. *Chirurgia (Bucur).* 2013; 108(2):184-8. Available at: <https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2013-2-184.pdf>

7. Khvorostov I.N., Damirov O.N., Smirnov I.Y. et al. Predicting of outcome of necrotizing enterocolitis in newborns infants. *Vestnik VolgGMU.* 2013;3(47):106-109 Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognozirovanie-ishodov-yazvenno-nekroticheskogo-enterokolita-u-novorozhdennyh-detey> (in Russian).

8. Esirkepova A.D., Sejdinov Sh.M. 2018;1:134-136. [Optimizaciya lecheniya nekroticheskogo enterokolita u novorozhdennyh]. *Vestnik Kazanskogo nauchno-medicinskogo instituta.* 2018;1:134-136. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/optimizatsiya-lecheniya-nekroticheskogo-enterokolita-u-novorozhdennyh> (in Russian).

9. Burri E., Manz M., Rothen C. et al. Monoclonal antibody testing for fecal calprotectin is superior to polyclonal testing of fecal calprotectin and lactoferrin to identify organic intestinal disease in patients with abdominal discomfort. *Clin Chim Acta.* 2013;416:41-7. DOI: 10.1016/j.cca.2012.008.11. Epub 2012 Nov 21.

10. Karpova I.Yu. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical picture, diagnosis and therapy. *Sovremennye tekhnologii v meditsine.* 2012;2:138-142. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekroticheskii-enterokolit-u-novorozhdennyh-klinika-diagnostika-i-lechenie> (in Russian).

11. Guliyev N.J., Jafarova T.S. Immunogenetic aspects of necrotizing enterocolitis. *Journal of Azerbaijan Perinatology and Pediatrics* 2016;2(1):96-112.

12. Leaphart C.L., Cavallo J., Gribar S.C. et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *Journal of immunology* 2007;179(7):4808-20. DOI: 10.4049/jimmunol.179.7.4808.

13. Sodhi C.P., Shi H.S. Richardson W.M. et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired β -catenin signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology* 2010;138(1):185-96, DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.045. Epub 2009 Sep 26.

14. Zamorina S.A., Raev M.B. Toll-like receptors - alarm rise. *Bulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrORAN.* 2016;2:1-6. 2016;(2):1-6. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/toll-podobnye-retseptory-podem-po-trevoze> (in Russian).

15. Medzhitov R., Janeway C. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343:338-344. DOI: 10.1056/NEJM

200008033430506

16. Tabas I, Glass C.K. Anti-inflammatory therapy in chronic disease: challenges and opportunities. *Science* 2013;339(6116):166-172. DOI: 10.1126/science.1230720

17. Lukic IK, Jelusic-Drazic M, Kovacic N, Damage-associated molecular patterns-emerging targets for biologic therapy of childhood arthritides. *Inflammation Allergy Drug Targets* 2009; 8(2):139-145. DOI: 10.2174/187152809788462617.

18. Kovalchuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaya L.V. et al. The role of Toll-like receptors in pathogenesis of human infection. *Kurskii nauchno-prakticheskii vestnik "Chelovek i ego zdorovye"*. 2012;2:147-153. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-toll-podobnyh-retseptorov-v-patogeneze-infektsionnyh-zabolevaniy-cheloveka> (in Russian).

19. Poltorak A.N. Toll-like receptor as a paradigm of the cell. *Journal of Biomedical Technologies*. 2014;1:52-57. DOI: 10.15393/j6.art.2014.2941

20. Bayke E.E., Bogodukhova E.S. Current concept on the role of Toll-like receptors in the pathogenesis of communicable and non-communicable diseases. *Dalnevostochnyi meditsinskii zhurnal*. 2015;4:38-42. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-rol-i-toll-podobnyh-retseptorov-v-patogeneze-infektsionnyh-i-neinfektsionnyh-zabolevaniy> (in Russian).

21. Liu Q., Ding J.L. The molecular mechanisms of TLR-signaling cooperation in cytokine regulation. *Immunology and Cell Biology* 2016; 94(6):538-42. DOI:10.1038/icb2016.18.

22. Simbircev A.S., Gromova A.N. Funkcionalnyy polimorfizm genov reguljatornyh citokinov. *Citokiny I vospalenie*. 2005;4(1):3-10.

23. O'Hare FM., Watson R.W., Molloy E.J. Toll like receptors in neonatal sepsis. *Acta Paediatrica*. 2013; 102(6):572-78. DOI: 10.1111/apa.12201.

24. Fusunyan R.D., Nanthakumar N.N., Baldeon M.E. et al. Evidence for an innate immune response in the immature human intestine: toll-like receptors on fetal enterocytes. *Pediatric Research*. 2001;49(4):589-93. DOI: 10.1203/00006450-200104000-00023.

25. Caplan M.S., Simon D., Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*. 2005;14(3):145-51. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2005.05.002.

26. University of Pittsburgh Schools of the Health Sciences. Breast milk ingredient could prevent necrotizing enterocolitis - deadly intestinal problem in preemies. *Science Daily*. 2013. Available at: <https://medicalxpress.com/news/2013-05-breast-ingredient-necrotizing-enterocolitisdeadly-intestinal.html>

27. Yazji I., Sodhi C.P., Lee K.E. et al. Endothelial TLR-4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2013;110(23):9451-6. DOI: 10.1073/pnas.1219997110

28. Afrazi A., Sodhi C.P., Richardson W et al. New insights into the pathogenesis and treatment of necrotizing enterocolitis: Toll-like receptors and beyond. *Pediatric Research*. 2011;69:183-88. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182093280.

29. Skvorcova V.A., Borovik T.Je., Netrobenko O.K. et al. Role of breast milk in feeding and nursing premature babies. *Pediatriya*. 2015;94(5):81-89. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-grudnogo-moloka-v-pitanii-i-vykhazhivani-nedonoshennogo-rebenka> (in Russian).

30. Netrobenko O.K. Programming by feeding (metabolic programming) at early life stages. *Pediatriya*. 2013; 92 (1):84-91. Available at: https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/327/2013_1_3605.pdf (in Russian).

31. Carey N. The epigenetic revolution. *Frontier in Genetics* 2015;6:250. DOI: 10.3389/fgene.2015.00250

32. Ezkurdia I., Juan D., Rodriguez J.M. et al. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19,000 human protein-coding genes. *Human Molecular Genetics*. 2014;23(22):5866-5878. DOI: 10.1093/hmg/ddu309

33. Xuan D., Han Q., Tu Q. et al. Epigenetic modulation in periodontitis: interaction of adiponectin and JMDJD3-IRF4 axis in macrophages. *Journal of Cellular Physiology*. 2016;231(5):1090-1096. DOI: 10.1002/jcp.25201

34. Portela A., Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. *Nature biotechnology*. 2010;28(10):1057-1068. DOI: 10.1038/nbt.1685

35. Sampath V., Menden H., Helbling D. et al. SIGIRR genetic variant in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1530-4. DOI: 10.1542/peds.2014-3386.

36. Tomassen E., Renshaw B.R., Sims J.E. Identification and characterization of SIGIRR, a molecule representing a novel subtype of the IL-1R superfamily. *Cytokine*. 1999;11(6):389-99. DOI: 10.1006/cyto.1998.0452.

37. Garlanda C, Riva F, Polentarutti N, et al. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2004;101(10):3522-6. DOI: 10.1073/pnas.0308680101.

38. Qin J, Qian Y, Yao J, et al. SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor-and Toll-like receptor-4 mediated signaling through different mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(26):25233-41. DOI: 10.1074/jbc.M501363200.

39. Wu W., Wang Y., Zou J., et al. Bifidobacterium adolescentis protects against necrotizing enterocolitis and upregulates TOLLIP and SIGIRR in premature neonatal rats. *BMC Pediatrics*. 2017;17(1):1. DOI: 10.1186/s12887-016-0759-7

40. Chen T.L., Chang C.C., Lin Y.L. et al. Signal-transducing mechanisms of ketamine-caused inhibition of interleukin-1 beta gene expression in lipopolysaccharide-stimulated murine macrophage-like Raw 264.7 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;240(1):15-25. DOI: 10.1016/j.taap.2009.06.013.

41. Dolgov A.A., Ovchinnikova P.P. Epigenetika: perspektivnye otkrytiya dlya mediciny. 2017;7(6):1086-1089. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigenetika-perspektivnye-otkrytiya-dlya-meditsiny> (in Russian).

42. Lebedev I.N. Epigenetic aspects of abnormalities of human embryo development. *Ekologicheskaya genetika cheloveka*. 2011;9(3):15-19. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/epigeneticheskie-aspekty-narusheniy-embrionalnogo-razvitiya-cheloveka> (in Russian).

43. Lei Lu, Erika C. Claud. Intrauterine inflammation, epigenetics, and microbiome influences on preterm infant health. *Current Pathobiology Reports*. 2018;6:15-21. DOI: 10.1007/s40139-018-0159-9

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-13-18

О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения

Ю.А.Ахмедов¹, М.К.Мамедов¹, А.Ю.Магамедли²

¹Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан;

²Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку, Азербайджан

Резюме: Авторы представили результаты серологического обследования группы больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями для обнаружения специфических маркеров 5 герпесвирусных инфекций, вызванных двумя вирусами простого герпеса, вирусом опоясывающего герпеса, вирусом цитомегалии и вирусом Эпштейна-Барр. В статье приводятся сведения о частоте выявления персистентных и репродуктивных форм течения этих инфекций.

Ключевые слова: простой герпес, вирус опоясывающего герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барра, герпесвирусные инфекции, лимфома, злокачественные опухоли.

Для цитирования: Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. О пяти герпесвирусных инфекциях у больных лимфомами и солидными злокачественными опухолями и особенностях их течения. Биомедицина (Баку). 2021;19(1):13-18. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-13-18.

Поступила в редакцию: 11.12.2020. Принята в печать: 18.01.2021.

About five herpesviral infections at patients with lymphomas and solid malignant tumors and peculiarities of its course

Akhmedov Y.A.¹, Mamedov M.K.¹, Magamedly A.Y.²

¹National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan;

²N.Tusi Memorial Hospital, Baku, Azerbaijan

Abstract: The authors presented results of serologic examination of groups of patients with lymphomas and solid malignant tumours for detection specific markers of 5 herpesviral infection, caused with two viruses of herpes simplex, virus of herpes zoster, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus. In the article information concerning detection frequency of persistent and reproductive forms of these infections course is presented.

Key words: herpes simplex, herpes zoster virus, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpesviral infections, lymphoma, malignant tumors.

For citation: Akhmedov Y.A., Mamedov M.K., Magamedly A.Y. About five herpesviral infections at patients with lymphomas and solid malignant tumours and peculiarities of its course. Biomedicine (Baku). 2021;19(1):13-18. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-13-18.

Received: 11.12.2020. Accepted: 18.01.2021.

Для корреспонденции:

М.К.Мамедов

Профессор, доктор медицинских наук, заместитель Генерального директора, Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Corresponding author:

Mamedov M.K.

Professor, Doctor of Medical Sciences, Deputy General Director, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9777-1914>

E-mail: m.mamedov@inbox.ru

Сегодня известно, что среди многочисленных вирусов, принадлежащих к семейству *Herpesviridae*, наибольший практический интерес представляют лишь 5 патогенных для человека вирусов: два вируса простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), вирус опоясывающего герпеса (ВОГ), вирус цитомегалии (ЦМВ) и вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) [1].

Инфекции, вызванные этими вирусами, представляют вполне определенный интерес и для онкологов, причем, с позиций современной онкологии можно выделить три основных аспекта изучения этих инфекций, каждый из которых может стать основой для развития самостоятельного направления науки.

Один из них связан с потенциальной этиопатогенетической ролью этих инфекций в возникновении онкологических заболеваний человека. Однако, сегодня доказана причастность к опухолям человека лишь трех вирусов. Первый из них - ВПГ 2-го типа играет роль коканцерогена при раке шейки матки. Второй - ВЭБ считается "возбудителем" двух типов лимфом (ЛФ): ЛФ Беркитта и ходжкинской ЛФ, а также назофарингеального рака. И третий - вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8) пока рассматривается как "возбудитель" саркомы Капоши у ВИЧ-инфицированных лиц [2].

Второй онкологический аспект, основан на взгляде на эти инфекции, как основу интеркуррентной патологии, состоит в выявлении причин частого развития этих вирусных инфекций у онкологических больных (ОБ) и выяснении особенностей их клинического течения у данного контингента больных. Однако, этот аспект интересен, главным образом, для специалистов в области инфекционной патологии, а для клиницистов-онкологов имеет ограниченное значение.

И, наконец, третий аспект вырисовывается в связи с потенциальной способностью этих инфекций, протекая у ОБ как интеркуррентные инфекции, с одной стороны, влиять на патогенез и клиническое течение и, даже, прогноз онкологических заболеваний, а с другой стороны, выступать в роли фактора, затрудняющего или ограничивающего лечение онкологических заболеваний.

Очевидно, что наибольшее практическое значение для онкологов имеет изучение этих инфекций в качестве потенциальной причины развития у ОБ интеркуррентных заболеваний, способных ощутимо влиять на эволюцию онкологических заболеваний и/или ограничивать возможности их адекватного лечения, представляет собой важную научно-клиническую задачу [3].

Однако, ставя эту задачу, следует иметь в виду, что особенностью герпетических инфекций, как

интеркуррентных заболеваний, является то, что они не будучи истинно внутрибольничными инфекциями, по существу представляют собой типичные оппортунистические инфекции. Действительно, развитие герпетических инфекций у ОБ обусловлено не внутрибольничным заражением, а реактивацией и клинической манифестацией скрытых инфекционных процессов, возбудители которых латентно персистировали в организме людей еще до возникновения у них онкологических заболеваний.

Это означает, что причиной несравненно более частого развития у ОБ герпетических инфекций является наличие в их организме комплекса условий, ощутимо повышающих перmissивность их организма в отношении герпетических вирусов. В конечном итоге, повышение перmissивности к инфекции у ОБ обусловлено формированием иммунодепрессии и снижением резистентности к латентным инфекциям.

Это косвенно указывает на то, что изучение условий клинической манифестации этих инфекций следует проводить не в общей группе ОБ, а в группах ОБ, отличающихся степенью иммунокомпрометации, а значит и шириной распространения герпетических инфекций. Очевидно, что такими могут стать больные солидными злокачественными опухолями (СЗО) и больные ЛФ, тем более, что давно известен факт более частого развития интеркуррентных инфекций именно у онкогематологических больных и, в том числе, больных ЛФ.

Поэтому намереваясь объективно оценить широту распространения указанных выше герпесвирусных инфекций среди живущих в Азербайджане ОБ, мы за последние годы провели обследование как больных ЛФ, так и больных СЗО [4, 5, 6, 7]. В настоящей работе мы попытались обобщить результаты этих исследований и вынести общее суждение по особенностям распространения этих инфекций в Азербайджане и по их возможному клиническому значению для онколога.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. *Исследование охватило 500 больных ЛФ и 300 больных СЗО, находившихся в отделениях нашего Центра на протяжении периода с 2012 г по 2019 г. Группа больных ЛФ состояла из 250 больных ходжкинской ЛФ (ХЛФ) и 250 больных неходжкинскими ЛФ (НХЛ), а группа больных СЗО включала 300 больных (по 150 больных раком легкого и больных раком желудка). В качестве контрольной группы были использованы 500 здоровых лиц из числа безвозмездных доноров крови.*

У всех этих лиц была взята кровь из вены, из которой были приготовлены образцы сывороток. Последние с помощью соответствующих коммерческих тест-систем иммуноферментного метода были дваж-

Таблица 1. Частота выявления суммарных антител к ВПГ-1 (HSV1), ВПГ-2 (HSV2), ВОГ (VZV), ЦМВ (CMV) и ВЭБ (EBV) среди больных лимфомами (ЛФ), больных солидными злокачественными опухолями (СЗО) и здоровых лиц из контрольной группы

Выявленные антитела	Больные ЛФ (n=500)	Больные СЗО (n=300)	Здоровые лица (n=500)
anti-HSV 1	375 / 75,0%	225 / 75,0%	378 / 74,6%
anti-HSV 2	81 / 16,2%	51 / 17,0%	74 / 14,8%
anti-HSV 1,2	456 / 91,2%	276 / 92,0%	447 / 89,4%
anti-VZV	416 / 83,2%	252 / 84,0%	406 / 81,2%
anti-CMV	326 / 65,2%	183 / 61,0%	311 / 62,2%
anti-EBV	438 / 87,6%	258 / 86,3%	425 / 85,0%

ды исследованы на наличие в них антител к антигенам указанных выше герпетических вирусов: ВПГ-1 (HSV1), ВПГ-2 (HSV2), ВОГ (VZV), ЦМВ (CMV) и ВЭБ (EBV).

В первом исследовании осуществляли поиск "суммарных" антител (без дифференциации по принадлежности к разным иммуноглобулинам). Наличие таких антител считали серологическим признаком персистентных инфекций, не сопровождавшихся активной репродукцией вирусов.

Во втором исследовании проводили поиск соответствующих антител, относящихся только к IgM: IgM-anti-HSV1, IgM-anti-HSV2, IgM-anti-VZV, IgM-anti-CMV и IgM-anti-EBV. Обнаружение этих антител принимали за серологический признак репродуктивных инфекций, сопровождавшихся активной репродукцией вирусов в организме. Такие образцы были переданы в лабораторию для определения присутствия в них ДНК соответствующих герпетических вирусов. Заметим, что ДНК этих вирусов была выявлена в таких сыворотках в абсолютном большинстве случаев.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Ниже представлена таблица 1, в которой приведены результаты поиска суммарных антител к указанным выше герпетическим вирусам у больных ЛФ, больных СЗО и здоровых лиц из контрольной группы.

Из этой таблицы следует, что показатели инфицированности обследованных лиц 5-ю герпетическими вирусами, определенные по частоте выявления соответствующих "суммарных" антител к каждому из этих вирусов, у больных ЛФ и больных СЗО не имели статистически устойчивого отличия от показателя инфицированности этими же вирусами здоровых взрослых лиц из контрольной группы. Кроме того, эти показатели у больных ЛФ не имели существенных отличий от аналогичных показателей у больных СЗО.

Трактуя эти данные, мы исходили из того, что спецификой всех герпетических инфекций является то, что после острой инфекции в момент первого проникновения вирусов в организм, эти вирусы

в дальнейшем латентно персистируют в организме на протяжении всей жизни инфицированных людей (скрытая инфекция). При этом, все последующие эпизоды проявлений герпетических инфекций (т.е. их клиническая манифестация) являются результатом реактивации пребывающих в организме латентных вирусов [1].

Данная особенность находит выражение и в формировании гуморального иммунитета. При первичной инфекции вирусы активно размножаются (и, соответственно, выявляются в крови), что сопровождается появлением в крови IgM-антител, являющихся серологическим маркером репродуктивных инфекций. По мере снижения активности инфекционных процессов интенсивность репродукции вирусов снижается до неопределяемого уровня - при этом титры IgM-антител также падают, а в крови остаются лишь IgG-антитела, которые условно именуют "суммарными" антителами и считают "анамнестическими", т.е. указывающими на то, что организм в прошлом имел контакт с соответствующим герпетическим вирусом, а в данный момент является лишь местом латентной персистенции этого вируса [8].

С учетом этих соображений, реальным показателем широты распространенности этих инфекций мы считали частоту выявления у обследуемых лиц не "суммарных" антител, а IgM-антител. Наличие последних косвенно указывает на активную репродукцию вирусов в организме этих лиц и, соответственно, на их способность выделять вирусы за пределы организма и играть роль источника соответствующих инфекций для окружающих [9].

Именно поэтому все сыворотки, содержащие "суммарные" антитела, были повторно исследованы на наличие в них IgM-антител. Полученные при этом результаты приведены в таблице 2.

Очевидно, что частота выявления IgM-антител у обследованных лиц существенно отличалась от частоты выявления у них "суммарных" антител. Так, при всех пяти инфекциях частоты выявления IgM-антител, как маркеров репродуктивных инфек-

Таблица 2. Частота выявления IgM-антител к 5-ти герпетическим вирусам в содержащих соответствующие "суммарные" антитела сыворотках крови больных ЛФ, больных СЗО и здоровых лиц из контрольной группы

Выявляемые IgM-антитела к вирусам:	у больных ЛФ		у больные СЗО		у здоровых лиц	
	к.с.	IgM-АТ	к.с.	IgM-АТ	к.с.	IgM-АТ
ВПГ-1	375	182 / 48,5%	225	44 / 19,6%	378	25 / 6,6%
ВПГ-2	81	22 / 27,2%	51	5 / 9,8%	74	2 / 2,7%
ВПГ-1,2	456	204 / 44,7%	276	49 / 17,8%	447	27 / 6,0%
ВОГ	416	76 / 15,2%	252	22 / 7,3%	406	19 / 3,8%
ЦМВ	326	21 / 4,2%	183	10 / 3,3%	311	6 / 1,2%
ВЭБ	438	134 / 26,8%	258	43 / 14,3%	425	19 / 3,8%

Сокращения: к.с. - количество исследованных сывороток, содержащих "суммарные" антитела; IgM-АТ - выявленные антитела класса IgM.

ций, оказались наибольшими в сыворотках больных ЛФ, а наименьшими в сыворотках здоровых лиц из контрольной группы; сыворотки больных СЗО в этом отношении заняли промежуточное положение.

Данное обстоятельство позволяло полагать, что и в нашем наблюдении наиболее перmissивными в отношении репродуктивных герпетических инфекций оказались больные ЛФ, а наименее перmissивными - здоровые лица из контрольной группы. Это косвенно указывало на то, что больные ЛФ по-видимому отличались наибольшей степенью иммунокомпрометации, а здоровые лица из контрольной группы - наибольшей степенью иммунокомпетентности.

Мы обратили внимание на то, что наиболее высокими показатели выявления IgM-антител были при ВПГ-инфекции. Общая частота их выявления составила 44,7±7,4% у больных ЛФ и 17,8±1,8% у больных СЗО, что более, чем в 7 раз и почти в 3 раза превышало этот же показатель у здоровых лиц из контрольной группы.

Далее, второе место по частоте выявления IgM-антител "заняла" ВЭБ-инфекция. Частота их выявления составила 26,8±2,1% у больных ЛФ и 14,3±1,7% у больных СЗО, что более, чем в 7 раз и более чем в 3,5 раза превосходило этот показатель у лиц из контрольной группы.

При остальных двух инфекциях частота выявления IgM-антител оказалась заметно ниже. Так, при ВОГ-инфекции указанные показатели составили 15,2±1,7% у больных ЛФ и 7,3±1,2% у больных СЗО, что в лишь 4 раза и почти в 2 раза превышало этот показатель у здоровых лиц из контрольной группы. При ЦМВ-инфекции эти показатели оказались равными 4,2% у больных ЛФ и 3,3% у больных СЗО (он составил 1,2% у здоровых лиц из контрольной группы).

Итак, согласно полученным нами результатам, наиболее часто в репродуктивной форме у всех

контингентов обследованных лиц протекала ВПГ-инфекция - у больных ЛФ она составила более 40% всех форм течения этой инфекции, а у больных СЗО - почти 20%.

Остальные инфекции протекали в такой форме значительно реже. Факт максимально частого течения этой инфекции у больных ЛФ мы попытались объяснить тем, что именно больные ЛФ отличались наиболее выраженной перmissивностью к развитию репродуктивной формы инфекции и потому характеризовались наиболее высоким риском реактивации латентных вирусов.

Последнее обстоятельство, на наш взгляд, позволяло объяснить то, почему ВПГ-инфекция имеет наиболее важное клиническое значение у онкологических больных и, в первую очередь, у больных ЛФ.

При этом, мы исходили из того, что клиническое значение ВПГ-инфекции у больных ЛФ выражается в ее способности, с одной стороны, негативно влиять на течение этих заболеваний, а с другой стороны, выступать качестве фактора, усиливающего побочные токсические эффекты химиотерапии [10].

Нам было очевидно, что в основе этих процессов могли лежать, либо реализация плеотропного патогенного действия ВПГ, либо, скорее всего, иммунологическая подоплека, обусловленная иммуноотропным действием этого вируса.

Во всяком случае, полагая, что развитие репродуктивной ВПГ-инфекции (кроме случаев первичного инфицирования) является прямым следствием реактивации латентного ВПГ, приходится признавать и то, что именно развитие такой инфекции становится наиболее вероятной причиной клинической манифестации инфекции, при которой ее значение в онкологической клинике является наиболее демонстративно и ощутимо возрастает с практической точки зрения.

Литература

1. Львов Н.Д. Герпесвирусная инфекция - общая характеристика. Руководство по вирусологии. Под ред. Д.К.Львова. М.: Медицинское информационное агентство. 2013;599-611.
2. Джавадзаде С.Н., Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К. К проблеме внутрибольничных инфекций в клиниках онкологического профиля. Биомедицина (Баку). 2017;1:26-28. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomed_1_2017.pdf
3. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К. Основные аспекты изучения клинико-терапевтического значения инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами. Азерб. Ж. онкологии. 2020;2:20-21. Режим доступа: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/2020_2.pdf
4. Ахмедов Ю.А., Дадашева Н.Р., Солтанов А.А., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса простого герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. Биомедицина (Баку). 2018;1:33-35. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomed_1_2018.pdf
5. Мамедов М.К., Ахмедов Ю.А., Солтанов А.А., Джавадзаде С.Н., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса ветряной оспы / опоясывающего герпеса среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. Современ. достиж. Азерб. мед. 2018;2:20-24. Режим доступа: https://maamjournal.az/download/dost_n2_2018.pdf
6. Ахмедов Ю.А., Дадашева Н.Р., Солтанов А.А., Джавадзаде С.Н., Мамедов М.К., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса цитомегалии среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. Современ. достиж. Азерб. мед. 2018;1:16-19. Режим доступа: https://maamjournal.az/download/dost_n1_2018.pdf
7. Ахмедов Ю.А., Мамедов М.К., Солтанов А.А., Джавадзаде С.Н., Магамедли А.Ю. Серопозитивность в отношении вируса Эпштейна-Барр среди онкологических больных и здоровых лиц, живущих в Азербайджане. Биомедицина (Баку). 2018;2:6-9. Режим доступа: https://biomedicine.az/download/biomed_2_2018.pdf
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Спец. Лит. 2006;250 с.
9. Халден А.А. Простой герпес. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. Под ред. Н.И.Брико и др. М.: Медицинское информационное агентство. 2019;1:741-752.
10. Ахмедов Ю.А., Халафова Л.П., Мамедов М.К. О возможном клиническом значении репродуктивных инфекций, вызванных герпетическими вирусами у больных лимфомами. Современные достижения азерб. медицины. 2020;3:3-5. Режим доступа: https://maamjournal.az/download/dost_n3_2020.pdf

References

1. Lvov N.D. Herpesvirusnaia infektsiia - obshchaia kharakteristika. Rukovodstvo po virusologii. Eds. D.K.Lvov. M.: Meditsinskoe informatcionnoe agentstvo. 2013;599-611. (In Russian).
2. Javadzadeh S.N., Akhmedov Y.A., Mamedov M.K. About problem of nosocomial infections in oncological clinics. Biomedicine (Baku). 2017;1:26-28. Available at: https://biomedicine.az/download/biomed_1_2017.pdf (In Russian).
3. Akhmedov Y.A., Khalafova L.P., Javadzadeh S.N., Mamedov M.K. Basic aspects of clinical and therapeutic significance study of infesctions caused with herpetic viruses at lymphoma patients. Azerb. J. Oncology. Azerb. Ж. онкологии. 2020;2:20-21. Available at: http://mom.gov.az/resources/content_files/pdf_jurnal/2020_2.pdf (In Russian).
4. Akhmedov Y.A., Dadasheva N.R., Soltanov A.A., Javadzadeh S.N., Mamedov M.K., Mahamedlei A.Y. Seropositivity to herpes simplex virus among oncological patients and healthy persons living in the Azerbaijan. Biomedicine (Baku). 2018;1:33-35. Available at: https://biomedicine.az/download/biomed_1_2018.pdf (In Russian).
5. Mamedov M.K., Akhmedov Y.A., Soltanov A.A., Javadzadeh S.N., Mahamedlei A.Y. Seropositivity to varicella zoster virus among oncological patients and healthy persons living in the Azerbaijan. Modern Aciev. Azerb. Med. 2018;2:20-24. Available at: https://maamjournal.az/download/dost_n2_2018.pdf (In Russian).
6. Akhmedov Y.A., Dadasheva N.R., Soltanov A.A., Javadzadeh S.N., Mamedov M.K., Mahamedlei A.Y.

Seropositivity to cytomegalovirus among oncological patients and healthy persons living in the Azerbaijan. *Modern Aciev. Azerb. Med.* 2018;1:16-19. Available at: https://maamjournal.az/download/dost_n1_2018.pdf (In Russian).

7. Akhmedov Y.A., Mamedov M.K., Soltanov A.A., Javadzadeh S.N., Mahamedlei A.Y. Seropositivity to Epstein-Barr virus among oncological patients and healthy persons living in Azerbaijan. *Biomedicine (Baku)*. 2018;2:6-9. Available at: https://biomedicine.az/download/biomed_2_2018.pdf

8. Isakov V.A., Arkhipova E.I., Isakov D.V. [Herpesvirusnye infektsii cheloveka. Rukovodstvo dlya vrachei]. Saint Petersburg: Spets. Lit. 2006;250. (In Russian).

9. Khalden A.A. [Prostoy gerpes. Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnykh boleznei]. Eds. H.I.Briko et al. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. 2019;1:741-752. (In Russian).

10. Akhmedov Y.A., Khalafova L.P., Mamedov M.K. About possible clinical significance of reproductive infections caused with herpetic viruses at patients with lymphomas. *Modern Aciev. Azerb. Med.* 2020;3:3-5. Available at: https://maamjournal.az/download/dost_n3_2020.pdf (In Russian).

Информация о соавторах:**Ю.А.Ахмедов**

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

А.Ю.Магамедли

Зав. лабораторией, Мемориальная клиника Н.Туси, г.Баку, Азербайджан.

Information about co-authors:**Akhmedov Y.A.**

Physician of Oncohematology Department, National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan.

Magamedly A.Y.

Head of Laboratory, N.Tusi Memorial Hospital, Baku, Azerbaijan.

ИСТОРИЯ БИОМЕДИЦИНЫ

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-19-22

К 125-летию развития лучевой терапии

И.Г.Исаев¹, Г.М.Мамедов²

¹Национальный центр онкологии, г.Баку, Азербайджан;

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

Резюме: Очерк посвящен 125 годовщине развития лучевой терапии, как самостоятельной отрасли клинической медицины, с момента первого применения ионизирующего излучения для лечения онкологического больного до наших дней.

Ключевые слова: история развития лучевой терапии, лучевая терапия, ионизирующее излучение.

Для цитирования: Исаев И.Г., Мамедов Г.М. К 125-летию развития лучевой терапии. Биомедицина (Баку). 2021;19(1):19-22. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-19-22.

Поступила в редакцию: 14.12.2020. Принята в печать: 18.01.2021.

To 125 anniversary of radiotherapy development

Isayev I.G.¹, Mamedov G.M.²

¹National Center of Oncology, Baku, Azerbaijan;

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

Abstract: The essay is dedicated to 125 anniversary of radiotherapy development as independent branch of clinical medicine from first case of application of ionising irradiation for oncologic patient treatment to our days.

Key words: history of radiation therapy, radiotherapy, ionising irradiation.

For citation: Isayev I.G., Mamedov G.M. To 125 anniversary of radiotherapy development. Biomedicine (Baku). 2021;19(1):19-22. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-19-22.

Received: 14.12.2020. Accepted: 18.01.2021.

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

В январе нынешнего года исполнилось ровно 125 лет с того момента, когда для лечения онкологического заболевания было использовано ионизирующее излучение. Сегодня этот метод в русскоязычной научной литературе называется "лучевой терапией".

Заметим, что в англоязычной литературе применение ионизирующей радиации в терапевтических целях практически всегда называют "радиационной терапией" (radiation therapy или radiotherapy), поскольку термин light therapy переводят как "световая терапия" и применяют лишь для обозначения "фототерапии" (т.е. светолечения), совершенно иного направления медицины.

Это было связано с тем, что 90-е гг XIX века ознаменовались впечатляющими успехами в области применения ультрафиолетовых лучей солнечного и искусственного света для лечения туберкулеза кожи и некоторых других заболеваний. В тот период в г.Копенгагене был открыт и работал Институт светолечения, а его основатель и руководитель, датский физиотерапевт Нильс Финзен в 1904 г удостоился Нобелевской премии по медицине. Однако, позже значение этого метода снизилось и под лучевой терапией стали понимать только применение ионизирующего излучения.

Прямой предтечей к использованию ионизирующего излучения в терапевтической медицине стали два события: в 1895 г в Германии В.Рентген описал и изучил X-лучи, а в 1896 г во Франции А.Беккерель сообщил об наблюдаемом им явлении, когда соли урана испускали излучение, обладающее всеми свойствами X-лучей.

Однако, название, которым обозначали это явление появилось несколько позже - лишь после того, как во Франции в 1898 г супруги Кюри из нескольких тонн смоляной урановой руды выделит менее грамма нового химического элемента, который испускал лучи, подобные X-лучам, но намного интенсивнее, чем соль урана. Ученые назвали этот элемент "радием" (от лат. radium - лучистый).

Вещества, обладающие способностью излучать такие лучи (в частности, радий и полоний), Мария Склодовская-Кюри впервые назвала "радиоактивными" лишь в 1903 г в своей докторской диссертации. Вскоре стал широко применяться и термин "радиоактивность" - примерно спустя 10 лет именно этот термин составил основу названия не только науки (радиология), но и метода лечения (радиотерапии).

Открытие радиоактивности сразу вызвало в медицинских кругах небывалый ажиотаж. Врачи, узнав о результатах экспериментов по облучению животных и о возникновении ожогов кожи у физи-

ков-экспериментаторов, начали пытаться использовать новый вид энергии непосредственно в клинических условиях. Разумеется, что первоначально появилась надежда на возможность использования излучения для лечения злокачественных опухолей - такая возможность представлялась весьма привлекательной, поскольку в конце XIX в 95% больных любыми онкологическими заболеваниями погибали за 5 лет.

Считается, что первая попытка применения X-лучей для лечения онкологических заболеваний была предпринята еще в начале 1896 г.

Так, 29 января 1896 г физик Эмиль Груббе из г.Чикаго провел первый сеанс лечения больной неоперабельным раком молочной железы, направленной к нему доктором Дж.Джоббом. Лучевое лечение состояло в том, что трубку Крукса, ежедневно на 1 час приводили в контакт с областью облучения (остальные части тела пациентки защищали тонкой свинцовой фольгой от китайских чайных коробок). Через месяц несколько врачей провели консилиум и отметили уменьшение размеров опухоли. Так была признана эффективность лучевой терапии и перспективность ее дальнейшего применения для лечения онкологических больных.

Еще одной заметной вехой в развитии лучевой терапии стало ее применение в 1901 г для лечения неудачно прооперированного по поводу лимфомы Ходжкина (лимфогранулематоза) больного. Тогда доктор У.Паси в г.Чикаго несколько раз по 10-15 минут облучил X-лучами быстро растущую опухоль в подчелюстной зоне. Уже через 2 недели опухоль уменьшилась в размере, а еще через 2 недели перестала пальпироваться. Результат был признан удовлетворительным, что вновь показало перспективность этого метода.

Заметим, что строго говоря, оба описанных случая касаются только рентгенотерапии. Однако, уже в начале XX в было доказано, что X-лучи, по сравнению с излучением радиоактивных веществ, обладают меньшей проникающей способностью и, соответственно, меньшей терапевтической эффективностью. Поэтому исследователи стремились применять для лечения опухолей гамма-излучение именно радиоактивных веществ. Этот подход получил название "гамма-терапии".

Соответственно, область применения рентгенотерапии постепенно сократилась вплоть до близкофокусной рентгенотерапии, ныне используемой достаточно редко.

Однако, применение излучения радиоактивных веществ изначально ограничивалось целым рядом технических трудностей и, главным образом, их потенциальной опасностью для окру-

жающих. Тем не менее, к концу второго десятилетия XX в были сконструированы различные варианты специальных контейнеров, в которых находились те или иные количества радиоактивных веществ - "заряда". Однако, применение их для лучевой терапии опухолей в качестве источников ионизирующего излучения, воздействующего на опухоль с определенного расстояния (дистанционная или теле-гамматерапия) оказалось достаточно затруднительным в техническом отношении и опасным - поэтому эти контейнеры условно называли "бомбами".

Были оценены возможности проведения лучевой терапии в форме брахитерапии, т.е. путем введения радиоактивных веществ непосредственно в ткани опухолей (внутриканальная лучевая терапия) или в полости органов, в которых локализованы опухоли (внутриполостная лучевая терапия).

Несмотря на трудности, метод лучевой терапии стал применяться все шире и уже в 1922 г, почти столетие назад, на Международном онкологическом конгрессе в г.Париже лучевая терапия была впервые выделена в новую самостоятельную медицинскую клиническую дисциплину. Более того, появление ее как медицинской дисциплины привело к развитию новых отраслей науки и техники - радиобиологии, медицинской физики, а также созданию оборудования, облегчающего ее применение и, в том числе, более совершенных аппаратов для телегамма-терапии.

Важное значение для развития методов лучевой терапии имело открытие в 1934 г явления искусственной радиоактивности и идентификация искусственных радиоактивных изотопов и, в том числе, радиоактивного изотопа кобальта-60. В силу большего удобства применения последний быстро вытеснил радий во всех дистанционных гамма-аппаратах для лучевой терапии. Уже к началу 60-х гг XX в во всем мире основное оборудование для лучевой терапии было представлено аппаратурой с "зарядом" радиоактивного кобальта-60, обслуживание которой предполагало периодическое обновление этого "заряда".

Однако серьезный прогресс в развитии методов лучевой терапии и создания соответствующей аппаратуры был связан с появлением линейных ускорителей заряженных частиц, способных генерировать ионизирующее излучение достаточной жесткости.

Для генерации такого излучения, пригодного для лучевой терапии опухолей, нашли применение линейные ускорители электронов, в которых ускоренно движущиеся электроны сталкиваются с препятствием из тяжелого металла - это ведет к индук-

ции жесткого тормозного рентгеновского излучения, обладающего очень высокой проникающей способностью и сходного по свойствами с гамма-излучением. При выходе из ускорителя излучение концентрируется в форме узкого пучка, конфигурация которого подстраивается под параметры опухоли - именно это обеспечивает возможность точного облучения опухоли.

В 1940 г братья Вариян и группа ученых из Стенфордского университета учредили компанию Varian Associates. Сотрудники этой компании занимались производством оборудования для лучевой терапии - рентгеновских трубок и линейных ускорителей. Уже в 1956 г в Стенфорде с помощью линейного ускорителя был проведен первый опыт облучения ребенка с ретинобластомой.

В конце 60-х гг XX в компания создала линейный ускоритель, специально предназначенный для лучевой терапии, который имел целый ряд существенных технологических преимуществ перед прежними гамма-аппаратами.

С этого начался процесс постепенного вытеснения аппаратов с зарядом радиоактивного кобальта линейными ускорителями, предназначенными для лучевой терапии. Этот процесс завершился лишь в недавнем прошлом.

Расширение сферы применения линейных ускорителей для лучевой терапии привело к тому, что лучевая терапия стала наукоемким и высокоточным и высокотехнологичным методом лечения опухолей с использованием ионизирующего излучения, "доставляемого" к опухолям и воздействующего на них в течение очень короткого промежутка времени в количествах, достаточных для инициации в облученных клетках и тканях цепи биофизических, морфологических и функциональных изменений, ведущих к гибели опухолей при минимальном поражении окружающих их здоровых клеток и тканей.

Сегодня проводить современную лучевую терапию означает необходимость постоянного корректного решения цепи сложных в техническом и интеллектуальном плане задач. Решение таких задач под силу только высококвалифицированным специалистам, имеющим широкую эрудицию в медицинской радиологии и должную подготовку в области лучевой терапии и ее технического обеспечения.

При этом необходимо особо подчеркнуть, что дальнейшее развитие лучевой терапии продолжается и сегодня, причем, темпы этого процесса постоянно увеличиваются.

Оно происходит на основе нескольких составляющих: 1) оптимизация существующих методов

лучевой терапии и их постоянное совершенствование путем использования компьютерного моделирования и рационального изменения способов и режимов облучения и корректное использования средств, способных повысить эффективность облучения и снизить его повреждающее действие; 2) постоянная разработка и внедрение в практику нового оборудования, обладающего лучшими терапевтическими возможностями и способного повысить селективность лучевого воздействия и эффективность лечения; 3) привлечение к процессу лучевой терапии новых научных концепций (из биохимии, молекулярной биологии, иммунологии, фар-

макологии и др.), позволяющих улучшить результаты лечения и повысить его безопасность.

При этом важнейшими условиями успешного развития этого направления является постоянная разработка и непрерывное совершенствование методов ранней диагностики опухолей и поиск оптимальных вариантов комбинирования лучевой терапии с иными методами противоопухолевого лечения - с хирургическим, лекарственным и другими. Сегодня считается, что лишь разумная комбинация этих методов позволяет достичь наибольших успехов в лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями.

DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-23-25

Памяти ученого, визуализировавшего вирусы

Ф.Р.Ханкишиев

Волгоградский медицинский университет, г.Волгоград, Российская Федерация

Резюме: Очерк посвящен памяти Томаса Фоксена Андерсона, одного ведущих ученых XX в, который первым использовал электронный микроскоп для визуализации вирусов и для изучения вирусов, бактерий и клеток и создал современную теоретическую базу для применения этого прибора для развития многих областей биологии и медицины.

Ключевые слова: Томас Фоксен Андерсон, электронная микроскопия, визуализация вирусов, история вирусологии.

Для цитирования: Ханкишиев Ф.Р. Памяти ученого, визуализировавшего вирусы. Биомедицина (Баку). 2021;19(1):23-25. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-23-25.

Поступила в редакцию: 17.12.2020. Принята в печать: 18.01.2021.

To memory of scientist who visualised viruses

Khankishiyev F.R.

Volgograd Medical University, Volgograd, Russian Federation

Abstract: The sketch is dedicated to memory of Thomas Foxen Anderson, jne of world-known specialists of XX century who in first time used of electron microscope for visualisation of viruses and for investigation of viruses, bacteria and cells and created modern theoretical base for application of these device for development of many branches of biology and medicine.

Key words: Thomas Foxen Anderson, electron microscopy, visualisation of viruses, history of virology.

For citation: Khankishiyev F.R. To memory of scientist who visualised viruses. Biomedicine (Baku). 2021;19(1):23-25. DOI: 10.24412/1815-3917-2021-1-23-25.

Received: 17.12.2020. Accepted: 18.01.2021.

Для корреспонденции:

Ф.Р.Ханкишиев

Студент 6-го курса, лечебно-профилактический факультет, Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград, Российская Федерация.

E-mail: farhadkhankishiyev@gmail.com

Corresponding author:

Khankishiyev F.R.

6th year Medical student, General Medicine Faculty, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation.

E-mail: farhadkhankishiyev@gmail.com

Исполнилось 110 лет со дня рождения Томаса Фоксена Андерсона (Thomas Foxen Anderson), всемирно известного специалиста в области электронно-микроскопической визуализации вирусов и бактерий и процессов их взаимодействия друг с другом и с клетками высших организмов - растений, животных и человека. Это побудило нас посвятить этот небольшой очерк памяти выдающегося ученого.

Он родился в г.Манитовоке, штат Висконсин в семье фермера, незадолго до этого эмигрировавшего в США из Норвегии.

Любивший занятия ботаникой и увлекавшийся физикой и химией, он блестяще закончил среднюю школу и в 1928 г поступил в Калифорнийский технологический институт, где в то время преподавали известные ученые: физику - лауреат Нобелевской премии Роберт Милликен, биологию - Нобелевский лауреат Томас Морган, а химию - известный ученый Артур Нойес. В университете Т.Андерсон не только заложил основы своего образования, но и проявил интерес к исследованиям в области физической химии и даже в 1933 г опубликовал свою первую научную работу в "Журнале Американского химического общества".

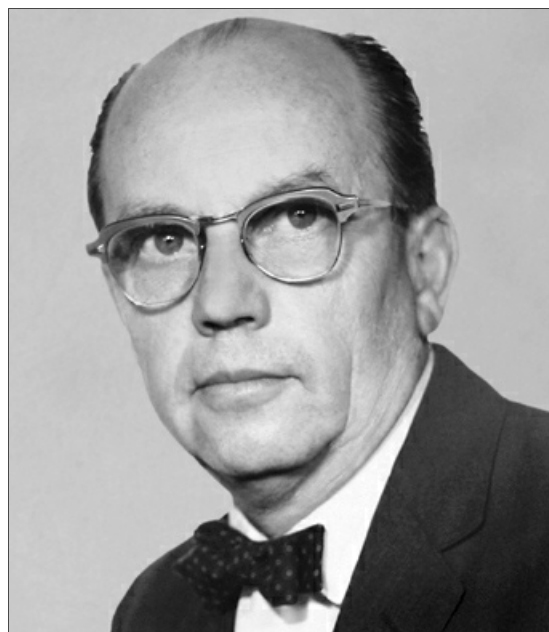
Получив степень бакалавра наук в 1932 г он год проработал в физико-химическом институте у К.Фаянса в г.Мюнхене и, вернувшись домой, продолжил исследования и в 1936 г получил ученую степень доктора философии в Калифорнийском технологическом институте.

В 1940 г Андерсон получил стипендию, выделенную Национальным исследовательским советом (NRC) и компанией RCA (Radio Corporation of America) для содействия в применении разработанного в начале 30-х гг электронного микроскопа (ЭМ) в изучении различных биологических объектов.

Дело в том, что специалисты RCA, в расположенной в г.Камдене (Нью-Джерси) лаборатории Владимира Зворыкина, эмигранта из России, занимались исследованиями по развитию электронного телевидения и совершенствованию ЭМ. В частности, к моменту его прихода в лабораторию здесь уже имелся высоковольтный ЭМ, позволявший получать увеличение изучаемых объектов до 50-ти тысяч раз. Было ясно, что будущее ЭМ в биологии и медицине весьма перспективно.

Уже начиная с июля 1940 г с помощью этого ЭМ Андерсон с коллегами (Л.Чемберс и С.Мадд) провели несколько наблюдений и получили весьма интересные сведения о микроструктуре клеточных стенок нескольких видов бактерий и их жгутиков.

Распространение информации о возможности использования ЭМ в разных исследованиях привела



Томас Фоксен Андерсон
(07.02.1911 - 11.08.1991)

к тому, что желание сотрудничества с лабораторией изъявили несколько известных исследователей.

Так, в 1941 г Андерсон, вместе с Уинделом Стенли (позднее получившим Нобелевскую премию) визуализировали ряд вирусов и измерили размеры и форму различных частиц вируса растений и, тем самым, подтвердили данные о размерах вирусов, ранее полученных с помощью других методов: диффузии, ультрацентрифугирования и двойного лучепреломления в потоке вирусных суспензий.

Более того, в 1941 г эти ученые опубликовали данные о визуализации продуктов взаимодействия вируса и сыворотки, содержащей антитела к этому вирусу. На основе этой публикации в конце 60-х гг был разработан метод иммуноэлектронной микроскопии.

Всего за несколько месяцев исследователи получили первые в истории вирусологии микрофотографии многих вирусов человека и животных, которые были опубликованы в десятках научных журналов.

Необычайно интересные данные были получены благодаря сотрудничеству Андерсона с учеными из сформировавшейся в Калифорнийском технологическом институте в г.Посадене группы ученых, вошедшей в науку под названием "фаговой группы", в которую входили М.Дельбрюк, С.Лурия, А.Херши), заложившие основы молекулярной биологии и позднее также удостоенные Нобелевских премий.

Так, в конце 1941 г - начале 1942 г эти ученые с помощью Андерсона получили первые микрофо-

тографии бактериофагов, паразитирующих на кишечной палочке - они имели форму сперматозоидов с отчетливыми структурами головы и хвоста. Тогда же они установили существование морфологически отличавшихся разных типов фагов.

Летом 1942 г RCA выделила средства для установления ЭМ в морской биологической лаборатории в Вудс-Холе (Массачусетс), в которой были проведены интересные наблюдения. Здесь Андерсон совместно с С.Лурия и М.Дельбрюком исследовали процесс взаимодействия фага с бактерией. Они продемонстрировали адсорбцию фагов на бактерии и высвобождение частиц фага из разрушающейся бактерии. Эти наблюдения имели трудно оценимое теоретическое значение.

Когда в сентябре 1942 г стипендия NRC-RCA закончилась, Андерсон решил продолжить свои исследования в области изучения биологии фагов, как наиболее интересной - это предопределило то, что интерес к фагам он сохранил на всю жизнь.

В 1942 г он поступил на работу в Пенсильванский университет и стал сотрудником Фонда медицинской биофизики Джонсона. Здесь он принял участие в исследованиях ряда патогенных бактерий и, в том числе, пневмококков и риккетсий.

В 1946 г он был назначен ассистентом профессора, а в 1950 г - ассоциированным профессором биофизики Пенсильванского университета. За этот период он описал феномен высвобождения ДНК из фагов в результате осмотического шока. Заметим, что в начале 60-х гг этот метод в Германии использовали А.Клейншмидт и другие ученые для получения "чистых" препаратов фаговых ДНК, визуализируемых с помощью ЭМ в препарате в форме тонких нитей.

В середине 50-х гг Андерсон 1,5 года был в научной командировке в Париже, где в Институте Пастера вместе с А.Львовым, Ф.Жакобом и Э.Вольманом исследовал процесс конъюгации бактерий, ранее описанный Дж.Ледербергом. Андерсон смог сделать первые и получившие всемирную известность электронные микрофотографии пар спаривающихся бактерий, соединенных капилляром (pile), по которому часть ДНК "мужских" клеток перемещалась в "женские" клетки. Эти фотографии, демонстрировавшие реальность механизма конъюгации, как "полового процесса" у бактерий, впервые появились в 1957 г в статье Андерсона, Вольмана и Жакоба на страницах журнала "Анналы института Пастера". В итоге Андерсон в 1957 г был удостоен "Серебряной звезды" - награды, присуждаемой институтом Пастера.

Вернувшись в Фонд Джонсона и университет Пенсильвании он получил звание профессора де-

партамент биологии и биофизики и работал здесь до 1977 г, когда он был назначен директором Онкологического центра Фокс Чейза в Филадельфии. Кроме того, в 1958 г он занял руководящую должность в Институте исследований рака (ICR).

Находясь на этих позициях, Андерсон получил возможность расширяться и продолжить исследования с применением ЭМ. И на протяжении многих лет (почти до самого отхода от активной научной деятельности в 1983 г) он лично участвовал (как руководитель своей лаборатории) или инициировал, поддерживал и координировал (как руководитель институтского уровня) целый ряд новых исследований.

Среди них, наряду с изучением архитектоники фагов и ультраструктуры бактерий и тонких механизмов их взаимодействия, исследовались вирусы животных и эукариотные клетки, а также процессы канцерогенеза и успешно решался ряд других научных задач.

Кроме того, Андерсон принимал активное участие в подготовке молодых научных кадров, приезжавших к нему из стран Европы и Азии.

Исследовательская деятельность Андерсона получила очень высокую оценку научного сообщества. При этом, в силу широты научных интересов ныне его считают не только биофизиком и специалистом в области изучения ультраструктуры биологических объектов, но и вирусологом или бактериологом и даже генетиком.

Он был членом обществ электронных микроскопистов ряда стран, президентом Общества электронной микроскопии США и президентом Общества "чистой" и прикладной биофизики США. Он являлся ассоциированным редактором журнала "Virology" и членом редакционных коллегий таких авторитетных международных журналов как "Intervirology" и "Bacteriological Reviews". В 1964 г он был избран действительным членом Национальной Академии наук США.

Вспоминая Т.Андерсона сегодня, надо признать, что он еще при жизни получил всемирную славу как ученый, осуществивший новаторское использование ЭМ для изучения вирусов и бактерий. Он по праву считается пионером применения ЭМ в вирусологии и человеком, исследования которого позволили получить первые фотографии большинства известных в то время вирусов, установить и осмыслить механизмы заражения клеток вирусами и понять как вирусы могут изменять морфологию, физиологию и генетику зараженных клеток. И лишь этого обстоятельства достаточно для того, чтобы поставить имя Томаса Андерсона в ряд имен крупнейших ученых нашей эпохи.

ISSN 1815-3917

Сдано в набор 30.03.2021. Подписано к печати 23.03.2021.
Распространяется бесплатно.
Тираж 250.