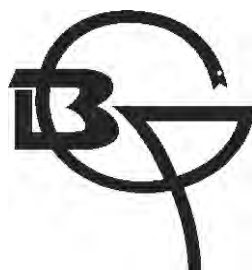


ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA



Том 3

№4

2018

ИРКУТСК

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (Россия, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., д.м.н., профессор РАН (Россия, Иркутск)

Сорокинов В.А., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор, (Россия, Иркутск)

Ответственный секретарь

Карпова Т.Г. (Россия, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Григорьев Е.Г., чл.-корр. РАН (Россия, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (Россия, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания. Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н. (Россия, Иркутск)

Янагихара Р. доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Айзман Р.И., д.м.н. (Россия, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Белокрыницкая Т.Е., д.м.н., профессор (Россия, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (Россия, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (Россия, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (Россия, Иркутск); Дыгай А.М. академик РАН (Россия, Томск); Колосов В.П., академик РАН (Россия, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (Россия, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (Россия, Улан-Удэ); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (Россия, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (Россия, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (Россия, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (Россия, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Савченков М.Ф., академик РАН (Россия, Иркутск); Салеев Р.К., член-корр. РАН (Россия, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (Россия, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (Россия, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (Россия, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (Россия, Москва).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77-69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 года журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук».

Основан в 1993 году.

Учредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ФГБНУ ИНЦХТ) (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59 А).

Журнал включен в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 2015 г. – 0,280.

Подписной индекс 24347.

ISSN (Online) 2587-9596

Ключевое название: *Acta Biomedica Scientifica*

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA



Vol. 3

N4

2018

IRKUTSK

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Karpova T.G. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., Academician of RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Doctor of Medical Sciences (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Doctor of Biological Sciences (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Academician of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (Russia, Irkutsk)

Yurieva T.N., Doctor of Medical Sciences (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Aizman R.I., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Novosibirsk*); Atshabar B.B., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Kazakhstan, Almaty*); Belov A.M., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Belokrinitskaya T.E., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Chita*); Bokhan N.A., Academician of RAS (*Russia, Tomsk*); Danchinova G.A., Doctor of Biological Sciences (*Russia, Irkutsk*); Dzyatkovskaya E.N., Doctor of Biological Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Dubrovina V.I., Doctor of Biological Sciences (*Russia, Irkutsk*); Dygai A.M., Academician of RAS (*Russia, Tomsk*); Kolosov V.P., academician of RAS (*Russia, Blagoveshchensk*); Konstantinov Yu.M., Doctor of Biological Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Kozhevnikov V.V., Doctor of Medical Science, Professor (*Russia, Ulan-Ude*); Mazutsava T., MD, Professor (*Japan, Chiba*); Makarov L.M., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Malyshev V.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (*Russia, Krasnoyarsk*); Ogarkov O.B., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Irkutsk*); Plekhanov A.N., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Ulan-Ude*); Pogodina A.V., Doctor of Medical Sciences (*Russia, Irkutsk*); Protopopova N.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Savchenkov M.F., Academician of RAS (*Russia, Irkutsk*); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (*Russia, Irkutsk*); Sutura L.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Irkutsk*); Sergelen O., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Mongolia, Ulaanbaatar*); Takakura K., MD, Professor (*Japan, Tokyo*); Uvarova E.V., Doctor of Medical Sciences, Professor (*Russia, Moscow*); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (*Russia, Yaroslavl*); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (*Russia, Moscow*).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

The opinion of the authors may not coincide with that of editorial board.

Address of editorial board: SC FHHRP. 16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media. Certificate of Mass Media Registration – ПИ № ФС 77-69383 d.d. 06 April 2017.

Title before April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Founders – Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology (1, Bortsov Revolutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery» named after Academician S.N. Fyodorov (59A, Beskudnikovskiy blvd., Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is included in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about Acta Biomedica Scientifica is published in international question-answering system of periodicals and continued publications «Ulrich's Periodicals Directory».

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published»

Two-year impact factor by Russian Science Citation Index in 2015 – 0,280.

Subscription index 24347.

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Акушерство и гинекология

- Андреевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности 9
- Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Баркан Т.М., Голыгин Е.В., Лига В.Ф., Плетнева В.А., Плоткин И.Б., Потапова Е.Н., Тарбаева Д.А., Хавень Т.В., Фалько Е.В., Шемякина К.Н. Медико-социальная характеристика женщин молодого фертильного возраста, перенёсших гистерэктомию 15

Биология и медицинская биология

- Лубова В.А., Бондаренко Е.И., Леонова Г.Н. Иксодовые клещи – переносчики возбудителей клещевых инфекций на юге Приморского края (Хасанский район) 21
- Сутягин В.В., Мека-Меченко Т.В., Ковалева Г.Г., Бердибеков А.Т. Генетическая составляющая чувствительности большой песчанки к возбудителю чумы 27

Инфекционные болезни

- Березовская Т.С., Миromanова Н.А., Миromanов А.М. Особенности клинических проявлений инфекционного поражения центральной нервной системы у детей 31
- Иунихина О.В., Компанец Г.Г. Особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом среди детского населения Приморского края 38

Микробиология и вирусология

- Леонова Г.Н. Характеристика дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита и решение вопросов специфической профилактики 42
- Потт А.Б., Иунихина О.В., Ляпун И.Н., Компанец Г.Г. Динамика размножения штаммов ортохантавируса *Hantaan* на модели мышинных перитонеальных макрофагов 47

Морфология и патофизиология

- Kozlova I.V., Demina T.V., Tkachev S.E., Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Verkhovina M.M., Karan L.S., Dzhiyev Yu.P., Paramonov A.I., Suntsova O.V., Savinova Yu.S., Chernouvanova O.O., Ruzek D., Tikunova N.V., Zlobin V.I. Characteristics of the Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating in Eastern Siberia 53

Obstetrics and gynaecology

- Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kuteпова O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy
- Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Barkan T.M., Golygin E.V., Liga V.F., Pletneva V.A., Plotkin I.B., Potapova E.N., Tarbaeva D.A., Khaven T.V., Falko E.V., Shemyakina K.N. Medical and social characteristics of women of young reproductive age after hysterectomy

Biology and medical biology

- Lubova V.A., Bondarenko E.I., Leonova G.N. Ixodes ticks as vectors of tick-borne infections in the south of Primorsky Krai (Khasansky District)
- Sutyagin V.V., Meka-Mechenko T.V., Kovaleva G.G., Berdibekov A.T. Genetic component of great gerbil's susceptibility to plague infection

Infectious diseases

- Berezovskaya T.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M. Peculiarities of clinical manifestations of CNS infections in children
- Iunikhina O.V., Kompanets G.G. Features of hemorrhagic fever with renal syndrome among children population of the Primorski Krai

Microbiology and virology

- Leonova G.N. Characteristics of the Far Eastern population of tick-borne encephalitis virus and solving issues of specific prevention
- Pott A.B., Iunikhina O.V., Lyapun I.N., Kompanets G.G. The dynamics of orthohantavirus *Hantaan* strains replication on the model of mouse peritoneal macrophages

Morphology and pathophysiology

- Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Дорошенко Е.К., Лисак О.В., Верховина М.М., Карань Л.С., Джигоев Ю.П., Парамонов А.И., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Черноуванова О.О., Ружек Д., Тикунова Н.В., Злобин В.И. Характеристика байкальского субтипа вируса клещевого энцефалита, циркулирующего на территории Восточной Сибири

Неврология и нейрохирургия

- Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К. Периапартулярные кисты дугоотростчатых суставов: этиопатогенез, диагностика, способы хирургического лечения. Клинический пример 61

Neurology and neurosurgery

- Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K. Periaparticular cysts of facet joints: etiopathogenesis, diagnosis, methods of surgical treatment. A clinical example

Онкология

- Лактин М.В., Лактин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев М.С., Афанасьев С.С. Лектины в антираковых стратегиях 69

Oncology

- Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev M.S., Afanasiev S.S. Lectins in anti-cancer strategies

Педиатрия

- Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Медведева С.В., Луценко М.Т. Роль нарушений синтеза прогестерона и его производных в развитии неврологических расстройств у детей при цитомегаловирусной инфекции во время беременности 78

Pediatrics

- Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Medvedeva S.V., Lutsenko M.T. Disturbance of the progesterone and its metabolites synthesis in the development of neurological disorders in children after cytomegalovirus infection during pregnancy

Психология и психиатрия

- Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты бора в психиатрии и неврологии: их взлёт, падение и возобновление интереса 85

Psychology and psychiatry

- Bekker R.A., Bykov Yu.V. Boron preparations in psychiatry and neurology: their rise, fall and renewed interest

Экономика и менеджмент в здравоохранении

- Гайдаров Г.М., Макаров С.В., Алексеева Н.Ю., Маевская И.В. Анализ вакансий и предложений о трудоустройстве врачей в государственных медицинских организациях Иркутской области 101

Economics and management in public health service

- Gaidarov G.M., Makarov S.V., Alekseeva N.Yu., Maevskaya I.V. Analysis of vacancies and job offers for doctors in state medical organizations of the Irkutsk region

Экспериментальные исследования

- Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Баранникова Н.Л., Иванова Т.А., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. Влияние термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме на морфофункциональное состояние надпочечников белых мышей 109
- Курганский И.С., Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Махутов В.Н., Иноземцев Е.О., Апарцин К.А., Григорьев Е.Г. Оценка показателей неспецифической резистентности организма в условиях сужения просвета трахеи в эксперименте 114
- Муруев Б.А., Мондодоев А.Г., Матханов И.Э., Торопова А.А., Шантанова Л.Н., Димитров О.Г., Юндунова О.В., Бутуханова И.С. Актопротекторная активность комплексного фитосредства 120
- Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Родионова Л.В., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Вовлечение JNK MAPK

Experimental researches

- Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Vityazeva S.A., Barannikova N.L., Ivanova T.A., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. Influence of *Brucella abortus* I-206 thermoextracts in L- and S-form on morphofunctional state of white mice adrenal glands
- Kurganskiy I.S., Lepekhova S.A., Zaritskaya L.V., Batunova E.V., Makhutov V.N., Inozemtsev E.O., Apartsin K.A., Grigoryev E.G. Assessment of indices of nonspecific resistance of the organism in conditions of narrowing of the lumen of the trachea in an experiment
- Muruev B.A., Mondodoev A.G., Matkhanov I.E., Toropova A.A., Shantanova L.N., Dimitrov O.G., Yundunova O.V., Butukhanova I.S. Actoprotective activity of the complex plant remedy
- Shurygina I.A., Ayushinova N.I., Rodionova L.V., Chepurnykh E.E., Shurygin M.G. Involvement of JNK

каскадов в формирование спаечного процесса в брюшной полости

125

MAPK cascades in the formation of adhesions in the abdominal cavity

Эпидемиология

Epidemiology

Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Манзарова Э.Л., Ляпунова Н.А., Соловаров И.С., Петрова И.В., Хаснатинов М.А. Необходимость совершенствования экстренной диагностики клещевых инфекций у людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей за пределами России

129

Danchinova G.A., Liapunov A.V., Manzarova E.L., Liapunova N.A., Solovarov I.S., Petrova I.V., Khasnatinov M.A. Necessity to improve the emergency diagnostics of tick-borne infections in people bitten by ixodid ticks abroad of the Russian Federation

Сильченко Е.В., Ошорова Л.М., Балжинимаева И.Ц., Бондаренко Е.И., Дашеева Н.А., Балданов Б.В., Сымбелова Т.А. Выявление возбудителей клещевых инфекций с помощью ПЦР-анализа, проводимого в рамках клинических исследований на базе «Республиканской клинической инфекционной больницы» г. Улан-Удэ

138

Silchenko E.V., Oshorova L.M., Balzhinimaeva I.Ts., Bondarenko E.I., Dasheeva N.A., Baldanov B.V., Symbelova T.A. Detection of causative agents of tick-borne infections by polymerase chain reaction assay carried out as a part of clinical studies in the "Republican clinical infectious diseases hospital" of Ulan-Ude

Чумаченко П.А., Саловарова В.П., Чумаченко И.Г. Анализ эпидемиологических особенностей заболеваемости дифиллоботриозами в Сибирском федеральном округе и Иркутской области

143

Chumachenko P.A., Salovarova V.P., Chumachenko I.G. Analysis of epidemiological features of the incidence of diphyllbothriasis in Siberian Federal District and Irkutsk Region

Лекции

Lectures

Сутягин В.В. Генетический дрейф и поток генов в популяциях большой песчанки

147

Sutyagin V.V. Genetic drift and gene flow in populations of the great gerbils

Краткие сообщения

Brief reports

Ану Д., Хон Сун-Хи, Ли Сан Юн, Ли Уон Жа, Абмэд Д., Нямхүү Д., Нимадава П. Новые данные по исследованию клещевых инфекций в Монголии

152

Anu D., Hong Sung-Hee, Lee Sang-Eun, Lee Won-Ja, Abmed D., Nyamkhuu D., Nymadawa P. Recent studies of tick-borne infections in Mongolia

Хишигмөнх Ч., Энхсайхан Д., Дармаа Б., Амаржаргал Я., Нямхүү Д., Цогтсайхан С., Накаучи М., Нимадава П. Результаты выявления возбудителей гриппа и других острых респираторных инфекций с помощью метода RT-LAMP

155

Khishigmönkh Ch., Enkhsaykhan D., Darmaa B., Amarzhargal YA., Nyamkhuu D., Tsogtsaykhan S., Nakauchi M., Nymadawa P. Results of identification of infectious agents of influenza and other acute respiratory infections with the method of RT-LAMP

Corona B.G., Díaz-Sánchez A.A., Meli M.L., Cañizares E.V., Arias L.R., Dorta Y.L., Rivero E.L., Hofmann-Lehmann R. Occurrence of tick-borne pathogens in stray dogs from Havana, Cuba

158

Корона Б.Г., Диас-Санчес А.А., Мели М.Л., Канисарес Э.В., Ариас Л.Р., Дорта Й.Л., Риверо Э.Л., Хофманн-Леманн Р. Встречаемость возбудителей клещевого энцефалита у бродячих собак г. Гавана (Куба)

Правила оформления статей в «Acta Biomedica Scientifica»

160

Rules of publication of articles in «Acta Biomedica Scientifica»

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.1

УДК 612.1272:578.825.12:616.15]618.36-06

Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л.

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ И ОКСИГЕНАЦИЯ ГЕМОГЛОБИНА ПРИ ОБОСТРЕНИИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВТОРОМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

Цитомегаловирусная инфекция в период обострения приводит к нарушению свободнорадикального окисления, что изменяет характер повреждений клеток и тканей, в том числе эритроцитов. Цель исследования: оценка свободнорадикальных процессов и процессов липопероксидации и их влияния на оксигенацию гемоглобина в крови беременных при обострении цитомегаловирусной инфекции на сроке 18–21 неделя беременности. Всего обследовано 40 беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции и различным уровнем специфических антител (иммуноглобулин, Ig) класса М на сроке 18–21 неделя беременности и 30 беременных без данной патологии на тех же сроках. Все исследования выполнены на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания в течение 2016–2017 гг. Содержание оксигемоглобина, метгемоглобина, активных продуктов тиобарбитуровой кислоты, супероксиддисмутазы в эритроцитах крови определяли спектрофотометрическим методом; фосфотидилхолина, лизофосфатидилхолина – методом тонкослойной хроматографии; арахидоновой кислоты (Carren) – методом газожидкостной хроматографии. Обострение цитомегаловирусной инфекции на сроке 18–21 неделя беременности приводит к изменению активности процессов свободнорадикального окисления, выраженность которых определяется уровнем специфических антител IgM и проявляется уменьшением содержания в эритроцитах крови супероксиддисмутазы ($p = 0,000$) и фосфатидилхолина ($p = 0,000$), увеличением фосфолипазы A_2 ($p = 0,000$), лизофосфатидилхолина ($p = 0,000$), арахидоновой кислоты ($p = 0,000$) и активных продуктов тиобарбитуровой кислоты ($p = 0,000$). Накопление супероксид анион-радикала и продуктов липопероксидации в эритроцитах приводит к снижению оксигемоглобина ($p = 0,000$) и увеличению метгемоглобина ($p = 0,000$). Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение цитомегаловирусной инфекции на сроке 18–21 неделя беременности ассоциировано с усилением свободнорадикального окисления липидов мембран и дефицитом антиоксидантной активности супероксиддисмутазы, что приводит к снижению кислородтранспортных свойств и усилению фагоцитоза моноцитами эритроцитов с последующим развитием гемической гипоксии у беременных.

Ключевые слова: беременность, цитомегаловирусная инфекция, периферическая кровь, свободно-радикальное окисление, оксигенация гемоглобина, гемическая гипоксия

Для цитирования: Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Кутепова О.Л. Свободнорадикальное окисление и оксигенация гемоглобина при обострении цитомегаловирусной инфекции во втором триместре беременности. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 9-14, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.1.

FREE-RADICAL OXIDATION AND OXYGENATION OF HEMOGLOBIN AT EXACERBATION OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY

Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kuteпова O.L.

Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration
(ul. Kalinina 22, Blagoveshchensk 675000, Russian Federation)

The aim of the study was to assess free radical processes and their effect on oxygenation of hemoglobin in the blood of 18-21 weeks pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection. We examined 40 pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection and various levels of specific antibodies (IgM) at 18-21 weeks and 30 pregnant women without cytomegalovirus. The spectrophotometric method was used to determine the content of oxyhemoglobin, methemoglobin, thiobarbituric acid (TBA)-active products, superoxide dismutase in blood erythrocytes; thin layer chromatography – phosphatidylcholine, lysophosphatidylcholine; gas-liquid chromatography – arachidonic acid. Exacerbation of cytomegalovirus infection changes the activity of free radical oxidation processes, the severity of which is determined by the level of IgM antibodies and is manifested by a decrease in superoxide dismutase ($p = 0.000$) and phosphatidylcholine ($p = 0.000$), an increase in phospholipase A_2 ($p = 0.000$), lysophosphatidylcholine ($p = 0.000$), arachidonic acid ($p = 0.000$) and TBA-active products ($p = 0.000$). Accumulation of superoxide anion radical and products of lipoperoxidation in erythrocytes decreases oxyhemoglobin ($p = 0.000$) and increases methemoglobin ($p = 0.000$). Exacerbation of cytomegalovirus infection at 18-21 weeks is associated with the enhancement of free radical lipid oxidation and a deficiency in the antioxidant activity of superoxide dismutase. It decreases oxygen transport properties and increases phagocytosis by red blood monocytes; and pregnant women develop further hemic hypoxia.

Key words: pregnancy, cytomegalovirus infection, peripheral blood, free radical oxidation, hemoglobin oxygenation, hemic hypoxia

For citation: Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Kutepova O.L. Free-radical oxidation and oxygenation of hemoglobin at exacerbation of cytomegalovirus infection in the second trimester of pregnancy. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 9-14, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.1.

ОБОСНОВАНИЕ

Обострение цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции оказывает неблагоприятное воздействие как на течение беременности, так и на внутриутробное развитие плода, что впоследствии во многом определяет состояние здоровья новорождённых [2, 3, 9]. Тканевая гипоксия, причинами которой могут быть процессы липопероксидации, является важным фактором, определяющим деструктивные изменения мембран клеток [6]. Герпес-вирусные инфекции приводят к нарушениям насыщения крови кислородом, её реологии и питания тканей системы «мать – плод» [11]. Также имеются сведения о развитии ЦМВ-опосредованной гемолитической анемии у новорождённых [16] и метаболических клеточных нарушений [18]. В наших ранних работах отмечена роль ЦМВ-инфекции в нарушении кровоснабжения между матерью и плодом, что сочетается с задержкой его развития [4, 8]. Однако исследований, отражающих взаимосвязь свободнорадикального окисления с развитием гемической гипоксии у беременных на сроке 18–21 неделя беременности, осложнённой ЦМВ-инфекцией, нет. Вместе с тем срок 18–22 недели беременности является критическим для фетогенеза, так как в этот период происходит морфофункциональное становление иммунной системы и высших отделов головного мозга плода. Поэтому проявление гемической гипоксии инфекционного генеза у женщин в данный период беременности можно считать патогенетическим фактором формирования гипоксических состояний и воспаления в плаценте, что усиливает гипоксические повреждения головного мозга плода и является причиной задержки его развития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка свободно-радикальных процессов и процессов липопероксидации и их влияния на оксигенацию гемоглобина в крови беременных при обострении ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности с различным уровнем специфических антител.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В проспективное исследование вошли беременные в возрасте 25–27 лет, перенёвшие обострение ЦМВ-инфекции на 18–21-й неделе беременности ($n = 40$) (основная группа).

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: лабораторно подтверждённое обострение ЦМВ-инфекции на 18–21 неделе беременности; клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция; обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, инфекций, передающихся половым путём.

Первичную ЦМВ-инфекцию диагностировали по наличию в сыворотке крови IgM к ЦМВ при индексе авидности IgG менее 50 %, ЦМВ – методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ при индексе авидности более 65 %; ДНК ЦМВ – в буккальных соскобах и соскобах содержимого шейки матки.

Условия проведения

Обследование изучаемых групп и набор материала проводились на базе Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (г. Благовещенск). Биохимические исследования проводились в лаборатории «Механизмы этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ» ДНЦ ФПД. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов, не выявлено.

Продолжительность исследования

Обследование беременных женщин и набор материала проводились в 2016–2017 гг.

Описание медицинского вмешательства

Лабораторные исследования проводили, согласно стандартам оказания медицинской помощи: развёрнутый анализ крови; биохимический анализ крови; анализ крови на антитела IgM и IgG к ЦМВ и низкоавидные антитела IgG к ЦМВ, супероксиддисмутазу, фосфолипазу A_2 , активные продукты тиобарбитуровой кислоты (ТБК-АП), фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, арахидоновую кислоту, оксигемоглобин, метгемоглобин; соскобы с буккального эпителия; содержимое шейки матки и моча на наличие вирусной ДНК.

Периферическую кровь забирали утром натощак из локтевой вены в стандартные вакуумные пробирки объёмом 5 мл. Мононуклеарные клетки получали фиколл-урографиновым методом с плотностью раствора 1,077 г/мл (ДНК-технология, Россия). Хранение мононуклеарных клеток проводилось при 20 °C в течение 1 месяца.

Моча собиралась в устройство для сбора мочи объёмом 60 мл. Буккальный эпителий и содержимое цервикального канала забирали тупфером в стандартные контейнеры с физраствором.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате обработки крови получены результаты иммуноферментного исследования: уровни IgM и IgG к ЦМВ, низкоавидных IgG к ЦМВ (индекс авидности), концентрация фосфолипазы A_2 ; спектрофотометрического анализа: концентрация оксигемоглобина, метгемоглобина, ТБК-активных продуктов; тонкослойной и газовой хроматографии: фосфатидилхолин, лизофосфатидилхолин, арахидоновая кислота. Кроме того, в результате обработки крови, мочи, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального

канала получены результаты ПЦР-анализа в режиме реального времени на наличие ДНК ЦМВ.

Дополнительных исходов исследования нет.

Осложнений у обследованных нет.

Анализ в подгруппах

В исследование включены беременные в возрасте 25–27 лет с обострением ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности ($n = 40$) (основная группа) и сопоставимые по возрасту беременные без таковой патологии на тех же сроках гестации ($n = 30$) (группа контроля). Дальнейшее распределение в основной группе по подгруппам 1 (23 случая) и 2 (17 случаев) происходило в зависимости от уровня антител IgM к ЦМВ.

Методы регистрации исходов

Антитела IgM и IgG к ЦМВ, индекс avidности IgG определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов Вектор-Бест (Россия), фосфолипаза A_2 – с помощью набора «Caymanchemical» (США). ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96, использовали наборы «ДНК-технология» (Россия).

Оксигемоглобин определялся по А.А. Покровскому [10], метгемоглобин – по М.С. Кушаковскому [7], ТБК-активные продукты в эритроцитах – по В.Г. Гаврилову с соавт. [1], супероксиддисмутаза – «RANDOX Laboratories Ltd.» (Англия).

Фосфотидилхолин, лизофосфатидилхолин в эритроцитарной мембране изучались с помощью метода тонкослойной хроматографии [5], арахидоновая кислота – методом газовой хроматографии с предварительным метилированием по Carren [13].

Этическая экспертиза

Все этапы исследования выполнялись с соблюдением этических принципов и проведением процедуры добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Статистический анализ

Стандартная обработка результатов проводилась методами вариационной статистики с применением прикладного программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты были представлены в виде среднего и 95%-го доверительного интервала. Для определения принадлежности данных всех анализируемых групп одному закону распределения применяли критерий Колмогорова – Смирнова. Статистическую значимость показателей в группах оценивали с использованием непарного критерия t (Стьюдента). Для относительных величин использовали точный критерий Фишера. Критический уровень значимости принимали менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

Средний возраст беременных с обострением ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности составил $26,3 \pm 0,23$ года, а в контрольной группе с латентным течением заболевания – $25,9 \pm 0,26$ года ($p = 0,253$). По подгруппам статистически значимых различий не выявлено.

Основные результаты исследования

Уровень антител IgM к ЦМВ в крови беременных в подгруппе 1 составил $2,4 \pm 0,12$ ЕД/мл ($p = 0,000$),

что выше, чем в подгруппе 2 ($1,2 \pm 0,2$ ЕД/мл). Значения титра антител IgG в подгруппах значимо не отличались и составили $1 : 1600$. Индекс avidности в подгруппе 1 был на уровне $87,3 \pm 0,37\%$ ($p = 0,000$), что статистически значимо ниже, чем в подгруппе 2 ($92,8 \pm 0,54\%$). В 43 % случаев ДНК ЦМВ в подгруппе 1 выявлялся в буккальном эпителии ($p < 0,01$), в 57 % случаев – в содержимом цервикального канала; в подгруппе 2 ДНК ЦМВ в в буккальном эпителии выявлялся в 80 % случаев, в содержимом цервикального канала – в 20 % случаев ($p < 0,01$).

Полученные данные указывают на то, что обострение ЦМВ-инфекции во втором триместре беременности характеризуется различным уровнем вирусной активности и выраженностью специфического иммунного ответа, при котором в подгруппе 1 усиливается цитопатическое действие циркулирующего в крови антигена и специфических иммуноглобулинов и их комплексов на мембрану эритроцитов.

Подтверждением явилось уменьшение активности эритроцитарной супероксиддисмутаза, наиболее выраженное в подгруппе 1, где происходило снижение показателей, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой в 1,5 ($p = 0,000$) и 2 раза ($p = 0,000$) соответственно. В подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, активность эритроцитарной супероксиддисмутаза снизилась в 1,5 раза ($p = 0,000$) (табл. 1).

Следствием дефицита антиокислительной активности супероксиддисмутаза в эритроцитах крови беременных основной группы является накопление супероксидного анион-радикала, что вызывает модуляцию свободнорадикальных процессов путём активации ферментативного гидролиза фосфолипидов (фосфолипаза A_2) и последующего накопления продуктов липопероксидации (лизофосфатидилхолин, арахидоновая кислота, ТБК-активные продукты), усиливающих нарушение структурно-функциональных свойств и удаление из кровотока повреждённых эритроцитов путём фагоцитоза моноцитами.

Наиболее выраженное увеличение показателей эритроцитарной фосфолипазы A_2 отмечалось в подгруппе 1 – по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой в 1,3 ($p = 0,000$) и 1,68 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, отмечено увеличение показателей эритроцитарной фосфолипазы A_2 в 1,3 раза ($p = 0,000$) (табл. 1).

На этом фоне в эритроцитах крови выявлялось снижение фракции фосфатидилхолина и увеличение его ацилированной лизоформы, которая, как показывают исследования, является переносчиком ω -3 полиненасыщенных кислот и входит в состав белкового транспортёра – MFSD2A [19]: в подгруппе 1, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, – в 1,08 ($p = 0,000$) и 1,16 раза ($p = 0,04$) и в 1,17 ($p = 0,000$) и 1,6 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – соответственно, в 1,08 раза ($p = 0,000$) и в 1,36 раза ($p = 0,000$).

Наблюдаемое при этом увеличение содержания арахидоновой кислоты могло усиливать слияние и эндоцитоз [17] белково-липидных компонентов тегумента ЦМВ и мембраны эритроцитов, а также блокировать мембраностабилизирующее действие

Таблица 1

Показатели состояния процессов свободнорадикального окисления и оксигенации гемоглобина в основной и контрольной группах беременных ($M \pm m$)

Table 1

Indicators of the processes of free radical oxidation and oxygenation of hemoglobin in the main and control groups of pregnant women ($M \pm m$)

Показатели	Основная группа		Контрольная группа ($n = 30$)
	подгруппа 1 ($n = 23$)	подгруппа 2 ($n = 17$)	
Супероксиддисмутаза, ЕД/г Hb	$211,3 \pm 2,46$ $p_{1,3} = 0,000$	$261,7 \pm 3,77$ $p_2 = 0,000$	$389,4 \pm 4,99$
ТБК-активные продукты, мкмоль/мл	$17,4 \pm 0,13$ $p_{1,3} = 0,000$	$15,2 \pm 0,27$ $p_2 = 0,000$	$9,46 \pm 0,28$
Фосфатидилхолин, %	$27,4 \pm 0,85$ $p_1 = 0,000; p_3 = 0,040$	$29,5 \pm 0,50$ $p_2 = 0,011$	$31,77 \pm 0,50$
Лизофосфатидилхолин, %	$8,43 \pm 0,21$ $p_1 = 0,000; p_3 = 0,000$	$7,20 \pm 0,14$ $p_2 = 0,000$	$5,34 \pm 0,33$
Фосфолипаза A_2 , нг/мл	$0,64 \pm 0,02$ $p_1 = 0,000; p_3 = 0,000$	$0,49 \pm 0,02$ $p_2 = 0,000$	$0,38 \pm 0,06$
Арахидоновая кислота, %	$5,80 \pm 0,21$ $p_1 = 0,000; p_3 = 0,000$	$4,70 \pm 0,15$ $p_2 = 0,002$	$4,0 \pm 0,13$
Оксигемоглобин, %	$90,1 \pm 0,47$ $p_1 = 0,000; p_3 = 0,000$	$93,4 \pm 0,47$ $p_2 = 0,000$	$97 \pm 0,8$
Метгемоглобин, %	$1,5 \pm 0,04$ $p_1 = 0,000; p_3 = 0,000$	$1,1 \pm 0,2$ $p_2 = 0,000$	$0,6 \pm 0,02$

Примечание. $p_{1,2}$ – статистическая значимость различий, по сравнению с контрольной группой; p_3 – статистическая значимость различий между подгруппами 1 и 2.

ω -3 полиненасыщенных кислот, что поддерживает образование супероксидного анион-радикала и окислительных процессов в липидной фазе мембраны. В подгруппе 1 содержания арахидоновой кислоты увеличивалось, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, в 1,26 ($p = 0,000$) и 1,45 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – в 1,18 раза ($p = 0,002$).

Помимо этого, было установлено увеличение содержания в эритроцитах крови беременных основной группы таких альдегидных метаболитов липопероксидации, как ТБК-активные продукты. Их показатели в подгруппе 1, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, увеличивались в 1,14 ($p = 0,000$) и 1,84 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – в 1,6 раза ($p = 0,000$).

Накопление в эритроцитах крови аддукта фосфолипид-малондальдегида приводит к образованию межмолекулярных сшивок с аминокетонами в молекуле гемоглобина [15], что изменяет его механическую устойчивость и способность вступать в реакцию оксигенации.

Доказательством этого явилось снижение содержания в эритроцитах крови основной группы беременных оксигемоглобина и увеличение метгемоглобина. В подгруппе 1 отмечалось уменьшение показателей оксигемоглобина и увеличение метгемоглобина, по сравнению с подгруппой 2 и контрольной группой, в 1,04 ($p = 0,000$) и 1,4 раза ($p = 0,000$) и в 1,08 ($p = 0,000$) и 2,5 раза ($p = 0,000$) соответственно; в подгруппе 2, по сравнению с контрольной группой, – в 1,04 раза ($p = 0,000$) и в 1,83 раза ($p = 0,000$) соответственно.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Накопление свободнорадикальных продуктов и продуктов липопероксидации в эритроците беременных на сроке 18–21 неделя беременности подтверждает патогенное влияние ЦМВ и специфических антител на структурно-функциональное состояние эритроцитов крови и способность гемоглобина к оксигенации, что вызывает развитие гемической гипоксии, осложняющей течение как основного заболевания, так и беременности.

Обсуждение основного результата исследования

Эритроциты восприимчивы к окислительному повреждению из-за высокой клеточной концентрации ионов переходных металлов, молекулярного кислорода и оксигемоглобина, потенциально мощного промотора для окислительных процессов [14]. Гемоглобин является основной мишенью для реакционно способных видов кислорода в эритроцитах из-за его обилия. Одной из причин является усиление перехода двухвалентного железа гемоглобина в форму трёхвалентного железа, вызванное дефицитом супероксиддисмутазы и наиболее выраженное при высоком уровне специфических антител к ЦМВ в период обострения инфекции на сроке 18–21 неделя беременности, что приводит к генерации образования метгемоглобина, который неактивен в качестве переносчика кислорода [14].

Следовательно, увеличение образования метгемоглобина является маркером окислительного стресса эритроцитов. Это объясняется действием данного вещества на упаковку липидов биомембраны [12]. Вызываемое при этом усиление проницаемости эритроцитарных мембран для ионов кальция вызы-

вает активацию кальций-зависимой фосфолипазы A2 [21], что согласуется с полученными результатами исследования.

Следствием этого является инициация гидролитического окисления фосфатидилхолина и накопление его ацилированной лизоформы, участвующей в транспорте арахидоновой кислоты через специфический белковый унипорт – MFSD2A [19]. Арахидоновая кислота, в частности её высокая концентрация в эритроцитах беременных при обострении ЦМВ-инфекции, может способствовать усилению слияния ЦМВ-тегумента с мембран-ассоциированным гликофорином и эндоцитозу [17]. Последнее поддерживает инициацию окислительных процессов и окислительную модификацию гемоглобина в эритроците.

Следует также отметить и увеличение аддукта фосфолипид-малондиальдегида, что приводит к образованию межмолекулярных сшивок с аминокетонами в молекуле гемоглобина с уменьшением его способности связывать кислород [15].

Таким образом, интенсификация свободнорадикальных процессов и процессов липопероксидации наряду с ферментативной деградацией фосфолипидов и усилением образования арахидоновой кислоты, установленная при обострении ЦМВ-инфекции на сроке 18–21 неделя беременности, способствует повреждению мембран эритроцитов [20], что вызывает кластеризацию мембраны и окислительную модификацию гемоглобина, предопределяющую развитие гемической гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлена ЦМВ-зависимая индукция свободно-радикальных процессов и процессов липопероксидации при дефиците супероксиддисмутазы в эритроцитах крови беременных на сроке 18–21 неделя. Последствием действия этих патогенных процессов является снижение кислородтранспортных свойств и усиление фагоцитоза моноцитами эритроцитов, что приводит к развитию гемической гипоксии у беременных.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счёт средств Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Гаврилов В.Г., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // Вопросы медицинской химии. – 1987. – № 1. – С. 118–121.
2. Gavrilov VG, Gavrilova AR, Mazhul LM. (1987). Analyzing methods for determining lipid peroxidation products in the blood serum test with thiobarbituric acid [Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v syvorotke krovi po testu s tiobarbiturovoy kislotoy]. *Voprosy meditsinskoj khimii*, (1), 118–121.
3. Дробаченко О.А., Тимченко В.Н., Малащенко Т.В. Цитомегаловирусная инфекция с перинатальным

поражением центральной нервной системы // Педиатр. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 38–42.

Drobachenko OA, Timchenko VN, Malashenko TV. (2010). Cytomegalovirus infection with perinatal affection of the central nervous system [Tsitomegalovirusnaya infektsiya s perinatal'nyim porazheniem tsentral'noy nervnoy sistemy]. *Pediatr*, 1 (2), 38–42.

3. Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Ковалевская О.В., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Додхоев Д.С. Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной системы у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической плацентарной недостаточности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 3. – С. 50–55.

Evsyukova II, Arutyunyan AV, Kovalevskaya OV, Prokopenko VM, Oparina TI, Dodkhoev DS. (2007). The intensity of free radical oxidation and the state of the antioxidant system in newborn children developing under conditions of chronic placental insufficiency [Intensivnost' svobodnoradikal'nogo okisleniya i sostoyanie antioksidantnoy sistemy u novorozhdennykh detey, razvivavshikhsya v usloviyakh khronicheskoy platsentarnoy nedostatochnosti]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, LVI (3), 50–55.

4. Ишутина Н.А., Андриевская И.А., Кутепова О.Л., Мироненко А.Г. Влияние процессов перекисного окисления липидов на кислородтранспортные свойства гемоглобина в эритроцитах периферической крови беременных с цитомегаловирусной инфекцией // Бюл. ВНИИ СО РАМН. – 2014. – № 2 (96). – С. 24–28.

Ishutina NA, Andrievskaya IA, Kutepova OL, Mironenko AG. (2014). Influence of processes of lipid peroxidation on oxygen transport properties of hemoglobin in erythrocytes of peripheral blood of pregnant women with cytomegalovirus infection [Vliyanie protsessov perekisnogo okisleniya lipidov na kislorodtransportnye svoystva gemoglobina v eritrotsitakh perifericheskoy krovi beremennykh s tsitomegalovirusnoy infektsiei]. *Bulleten' Vostocno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (2), 24–28.

5. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. – М.: Мир, 1981. – 115 с.

Kirkhner Yu. (1981). Thin layer chromatography [Tonkosloynaya khromatografiya]. Moskva, 115 p.

6. Курманалиева З.Б., Атыканов А.О., Керимов Н.Р. Перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты в плазме крови у женщин с невынашиванием беременности и на фоне герпетической инфекции // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2007. – Т. 7, № 7. – С. 96–99.

Kurmanalieva ZB, Atykanov AO, Kerimov NR. (2007). Lipid peroxidation and antioxidant defense system in the blood plasma of women with miscarriage on the background of herpes infection [Perekisnoe okislenie lipidov i sistemy antioksidantnoy zashchity v plazme krovi u zhenshchin s nevynashivaniem beremennosti i na fone gerpeticheskoy infektsii]. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo slavyanskogo universiteta*, 7 (9), 88–89.

7. Кушаковский М.С. Клинические формы повреждения гемоглобина. – Л.: Медицина, 1968. – 324 с.

Kushakovskiy MS. (1968). Clinical forms of hemoglobin damage [Klinicheskie formy povrezhdeniya gemoglobina]. Leningrad, 324 p.

8. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 1. – С. 106–112.

Lutsenko MT, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Mironenko AG. (2015). Mechanisms of formation of hypoxia during pregnancy and impaired blood supply to the fetus with cytomegalovirus infection [Mekhanizmy formirovaniya gipoksii v period beremennosti i narushenie krovosnabzheniya ploda pri tsitomegalovirusnoy infektsii]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 70 (1), 106–112.

9. Луценко М.Т., Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Бабенко О.П. Транспорт липидов в фетоплацентарном барьере с помощью липидпереносящих белков H-Fabp у беременных с обострением цитомегаловирусной инфекции в третьем триместре гестации. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – № 47. – С. 62–71.

Lutsenko MT, Dovzhikova IV, Andrievskaya IA, Ishutina NA, Babenko OP. (2013). Transport of lipids in the fetoplacental barrier using lipid-carrying H-Fabp proteins in pregnant women with exacerbation of cytomegalovirus infection in the third trimester of gestation [Transport lipidov v fetoplatsentarnom baryere s pomoshch'yu lipidperenosyashchikh belkov H-Fabp u beremennykh s obostreniem tsitomegalovirusnoy infektsii v tret'em trimestre gestatsii]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, (47), 62–71.

10. Покровский А.А. Биохимические методы исследования (метод определения оксигемоглобина по Эвелин и Мэлой). – М.: Медицина, 1969. – С. 337.

Pokrovskiy AA. (1969). Biochemical methods of investigation (the method of determining oxyhemoglobin by Evelyn and Mel) [Biokhimicheskie metody issledovaniya (metod opredeleniya oksigemoglobina po Evelin i Meloy)]. Moskva, 337 p.

11. Салов И.А., Паршин А.В., Глухова Т.Н. Гемостатический потенциал крови пациенток с угрозой прерывания беременности герпетической этиологии // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 9. – С. 124–125.

Salov IA, Parshin AV, Glukhova TN. (2011). Hemostatic potential of blood of patients with the threat of termina-

tion of pregnancy of herpetic etiology [Gemostaticheskiy potentsial krovi patsientok s ugrozoy preryvaniya beremennosti gerpeticheskoy etiologii]. *Fundamental'nye issledovaniya*, (9), 124–126.

12. Barguren M, López DJ, Escribá PV (2014). The effect of natural and synthetic fatty acids on membrane structure, microdomain organization, cellular functions and human health. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes*, 1838 (6), 1518–1528. DOI: 10.1016/j.bbmem.2013.12.021

13. Carren JP, Dubacy JP-J. (1978). Adaptation of a micro-seale method to the micro-seale for fatty acid methyl traustest: cation of biological lipid extracts. *Chromatography*, (151), 384–390.

14. Cimen MY. (2008). Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clin Chim Acta*, (390), 1–11. DOI: 10.1016/j.cca.2007.12.025

15. Guo L, Chen Z, Amarnath V, Davies SS. (2012). Identification of novel bioactive aldehyde-modified phosphatidylethanolamines formed by lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, (53), 1226–1238.

16. Hendaus MA. (2012). Hemolytic anemia in an immuno-competent infant due to acute cytomegalovirus infection. *Saudi Med J*, 33 (8), 908–909.

17. Kinnunen PK, Holopainen JM. (2000). Mechanisms of initiation of membrane fusion: role of lipids. *Biosci Rep*, (20), 465–482

18. Munger J, Bajad SU, Collier HA, Shenk T, Rabinowitz JD. (2006). Dynamics of the cellular metabolome during human cytomegalovirus infection. *PLoS Pathog*, 2 (12), 132.

19. Quek DQY, Nguyen LN, Fan H, Silver DL. (2016). Structural insights into the transport mechanism of the human sodium-dependent lysophosphatidylcholine transporter MFSD2A. *J Biol Chem*, 291 (18), 9383–9394. DOI: 10.1074/jbc.M116.721035

20. Revin VV, Filatova SM, Syusin IV. (2015). Study of correlation between state and composition of lipid phase and change in erythrocytes structure under induction of oxidative processes. *Int J Hematol*, 101 (5), 487–496.

21. Woon LA, Holland JW, Kable EPW, Roufogalis BD. (1999). Ca²⁺ sensitivity of phospholipid scrambling in human red cell ghosts. *Cell Calcium*, 25 (4), 313–320.

Информация об авторах Information about the authors

Андриевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел. (4162) 77-28-15; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Andrievskaya Irina Anatolyevna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the RAS, Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (675000, Blagoveshchensk, ul. Kalinina, 22; tel. (4162) 77-28-15; e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: ishutina-na@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Ishutina Nataliya Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: ishutina-na@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Кутепова Ольга Леонидовна – аспирант лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: helga1509_84@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-8895-3943>

Kutepova Olga Leonidovna – Postgraduate at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: helga1509_84@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-8895-3943>

Фролова Н.И. ¹, Белокриницкая Т.Е. ¹, Баркан Т.М. ², Голыгин Е.В. ³, Лига В.Ф. ⁴,
Плетнева В.А. ¹, Плоткин И.Б. ⁵, Потапова Е.Н. ⁴, Тарбаева Д.А. ¹, Хавень Т.В. ³, Фалько Е.В. ³,
Шемякина К.Н. ¹

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕНЩИН МОЛОДОГО ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА, ПЕРЕНЁСШИХ ГИСТЕРЭКТОМИЮ

¹ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
(672000, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД»
(672010, г. Чита, ул. Ленина, 4, Россия)

³ ГУЗ «Краевая клиническая больница»
(672038, г. Чита, ул. Коханского, 7, Россия)

⁴ Министерство здравоохранения Забайкальского края
(672090, г. Чита, ул. Богомыглова, 23, Россия)

⁵ ГУЗ «Городской родильный дом»
(672038, г. Чита, ул. Шилова, 47, Россия)

Обоснование. Проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин чрезвычайно важна для современной России. Гистерэктомия – самая распространённая гинекологическая операция в мире, занимающая второе место после кесарева сечения и приводящая к стойкой утрате фертильности у женщин репродуктивного возраста. Следовательно, стратификация риска этой операции является важной медико-социальной задачей.

Цель исследования: оценить социальные и медицинские характеристики пациенток молодого репродуктивного возраста, перенёсших гистерэктомию.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ медицинской документации женщин в возрасте 18–35 лет, перенёсших гистерэктомию в лечебных учреждениях Забайкальского края за 5-летний период (с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2017 г.).

Результаты. За исследуемый период гистерэктомии были выполнены 140 женщинам (средний возраст $29,4 \pm 4,7$ года), среди которых преобладали домохозяйки (51,4 %); женщины, не состоящие в официальном браке (52,9 %) и имеющие вредные привычки (курение, употребление алкоголя; 55,7 %). В группе отмечена высокая частота социально-значимых инфекций: ВИЧ (3,6 %), активные формы туберкулёза (1,5 %). Экстренных гистерэктомий было 89,3 %, плановых – 10,7 % ($p = 0,0001$; ОШ = 69,4; 95% ДИ 32,6–148,1). Показания к плановым гистерэктомиям – миома матки (80 %), рак шейки матки, рак яичников (20 %). Основными показаниями к экстренной операции были осложнения беременности: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты тяжёлой степени (24,0 %); предлежание плаценты (20,8 %) (с вращением – 16,8 %; с массивным антенатальным кровотечением – 4,0 %); массивные гипотонические кровотечения после родов и кесарева сечения (19,2 %); выкидыши в ранние сроки гестации (от 8 до 19 недель), осложнившиеся септическим или геморрагическим шоком с ДВС-синдромом (15,2 %). Летальность составила 4,3 %, зарегистрирована только после экстренных операций, 50 % которых выполнены по поводу осложнённых выкидышей.

Заключение. Резервами сохранения репродуктивного потенциала женщин молодого репродуктивного возраста является повышение их социально-культурного уровня, ответственности за своё здоровье, сексуальное и контрацептивное поведение.

Ключевые слова: гистерэктомия, факторы риска, репродуктивный потенциал, молодые женщины

Для цитирования: Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Баркан Т.М., Голыгин Е.В., Лига В.Ф., Плетнева В.А., Плоткин И.Б., Потапова Е.Н., Тарбаева Д.А., Хавень Т.В., Фалько Е.В., Шемякина К.Н. Медико-социальная характеристика женщин молодого фертильного возраста, перенёсших гистерэктомию. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 15-20, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.2.

MEDICAL AND SOCIAL CHARACTERISTICS OF WOMEN OF YOUNG REPRODUCTIVE AGE AFTER HYSTERECTOMY

Frolova N.I. ¹, Belokrinitskaya T.E. ¹, Barkan T.M. ², Golygin E.V. ³, Liga V.F. ⁴,
Pletneva V.A. ¹, Plotkin I.B. ⁵, Potapova E.N. ⁴, Tarbaeva D.A. ¹, Khaven T.V. ³, Falko E.V. ³,
Shemyakina K.N. ¹

¹ Chita State Medical Academy
(ul. Gorkogo 39a, Chita 672000, Russian Federation)

² Railway Clinical Hospital at Chita-2 Railway Station
(ul. Lenina 4 Chita 672010, Russian Federation)

³ Regional Clinical Hospital
(ul. Kokhanskogo 7, Chita 672038, Russian Federation)

⁴ Ministry of Public Health of Zabaykalsky Krai
(ul. Bogomyagkova 23, Chita 672090, Russian Federation)

⁵ City Maternity Hospital
(ul. Shilova 47, Chita 672038, Russian Federation)

Background. In many countries, hysterectomy is one of the most frequently performed surgical procedures. The objective of our analysis was to assess the social and medical characteristics of young reproductive-age patients who underwent hysterectomy.

Materials and methods. A retrospective study involved 140 women aged 18–35 years (median age 29.4 ± 4.7 years) who underwent emergency or elective hysterectomy in the hospitals of Zabaykalsky Krai for a period of 5 years (January 1, 2013, to December 31, 2017).

Results. 51.4 % of patients were housewives; 52.9 % were single; 55.7 % had bad habits (smoking, alcohol consumption). These women had a high incidence of socially significant infections: HIV – 3.6 %, active forms of tuberculosis – 1.5 %. 89.3 % of hysterectomies were emergent and 10.7 % were elective ($p = 0.0001$; OR = 69.4; 95% CI 32.6–148.1). The indications for the emergency hysterectomy were uterine myoma (80 %) and cervical or ovarian cancer (20 %). The obstetrical complications were the main indications for the emergency surgery: placenta abruption – 24.0 %; placenta previa – 20.8 % (placenta increta and/or percreta – 16.8 %; massive antenatal bleeding – 4.0 %); postpartum hemorrhage after vaginal delivery and caesarean section 19.2 %; septic and/or hemorrhagic shock in early miscarriages (from 8 to 19 weeks of gestation) 15.2 %. Mortality was registered in case of emergency hysterectomy only (4.3 %). Half of the deaths (50 %) occurred in cases of complicated miscarriages. Conclusion. To preserve the reproductive potential of young women of reproductive age, it is necessary to increase their social and cultural level, and responsibility for their own health and gender behavior.

Key words: hysterectomy, risk factors, reproductive potential, young women

For citation: Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Barkan T.M., Golygin E.V., Liga V.F., Pletneva V.A., Plotkin I.B., Potapova E.N., Tarbaeva D.A., Khaven T.V., Falko E.V., Shemyakina K.N. Medical and social characteristics of women of young reproductive age after hysterectomy. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 15-20, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.2.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сохранения репродуктивного здоровья женщин приобрела особую остроту в России в начале XXI века, что вызвано прогрессирующим снижением демографического резерва и ухудшением показателей здоровья населения страны [1]. По данным официальной статистики, в 2012 г. был достигнут нулевой рубеж естественной убыли населения (рождаемость составила 13,3 на 1000 человек и сравнялась с показателем смертности), с 2013 г. показатель рождаемости стал превышать показатель смертности: в 2013 г. – 13,2 и 13,0; в 2014 г. – 13,3 и 13,1; в 2015 г. – 13,3 и 13,0 на 1000 человек, соответственно [2], а в 2016 г. эти показатели вновь сравнялись и составили 12,9 на 1000 человек [4].

При этом анализ данных Росстата свидетельствует о том, что с 2001 по 2016 гг. доля детей и подростков 0–17 лет в общей структуре населения Российской Федерации снизилась более чем на четверть, а численность женщин фертильного возраста уменьшилась с 40 до 35,1 млн человек. Существенное снижение числа женщин репродуктивного возраста к 2016 г. во многом можно объяснить изменением характера репродуктивных процессов в России. Так, в 90-е годы прошлого столетия произошло двукратное снижение общего коэффициента фертильности – с 68,2 родившихся на 1000 женщин 15–49 лет в 1987 г. (максимальный показатель за предшествующие 40 лет) до 30,9 % в 1999 г. [5].

За последние десятилетия отмечена существенная деформация модели семьи и общественных приоритетов в России: прогрессивно снижается количество браков (в 2010 г. – 8,5; в 2016 г. – 6,7 на 1000 человек) при относительно стабильном показателе разводов (в 2010 г. – 4,3; в 2016 г. – 4,1 на 1000 человек), изменяются репродуктивные установки в сторону снижения численности и ценности деторождения, закрепляется стандарт решения проблемы нежелательной беременности путём её прерывания [3].

Таким образом, несмотря на некоторые положительные общие демографические тенденции, медико-демографическую ситуацию в России следует признать на грани чрезвычайной за счёт прогрессивно снижа-

ющейся численности девушек-подростков и женщин детородного возраста, высокой распространённости у них экстрагенитальных и гинекологических заболеваний, которые являются основными факторами, формирующими репродуктивный потенциал страны [1, 6]. С этих позиций в фокусе пристального внимания должно находиться репродуктивное здоровье каждой женщины как потенциальной матери, и должен проводиться углублённый анализ причин утраты фертильности.

Гистерэктомия – одна из наиболее частых операций, выполняемых в мире. Частота этой операции варьирует в зависимости от региона и страны, социально-медицинского уровня, культурных и психологических установок населения. По официальным данным, в Канаде гистерэктомия находится на втором по частоте месте после кесарева сечения [8]. В США выполняется 589 999 операций в год, 49 166 операций в месяц, 11 346 операций в неделю, 1 616 операций в день, 67 операций в час, 1 операция в минуту, при этом треть пациенток находятся в возрасте старше 60 лет [9, 11]. По данным масштабного исследования, проведённого в Германии в 2013 г. и включавшего 8152 женщин в возрасте 18–79 лет, частота гистерэктомий составила 17,5 % (16–19,0 %) [10].

В доступной литературе и информационных ресурсах мы не встретили сведений статистики относительно частоты и причин выполнения этих оргоуносящих операций у женщин репродуктивного возраста. В глобальном масштабе гистерэктомия у женщин фертильного возраста – это снижение кумулятивного коэффициента рождаемости и предстоящие демографические потери, ухудшение репродуктивного, культурного и профессионально-производственного потенциала нации. Безусловно, современные репродуктивные технологии позволяют решить проблемы деторождения женщинам с абсолютным бесплодием, обусловленным отсутствием матки. Однако суррогатное материнство в настоящее время сопряжено с рядом финансовых, моральных и юридических проблем. С этих позиций следует идти по пути стратификации риска утраты основного

репродуктивного органа на основе изучения социальных и медицинских факторов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дать оценку социальных и медицинских характеристик пациенток молодого репродуктивного возраста, перенёвших гистерэктомию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами и с разрешения Этического комитета ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 64, дата проведения заседания 23.06.2014 г.).

Дизайн исследования: ретроспективный анализ медицинской документации пациенток в возрасте 18–35 лет, перенёвших гистерэктомию в лечебных учреждениях Забайкальского края. Отбор документации проводился сплошным методом в рамках временного периода 2013–2017 гг. В результате была сформирована группа из 140 женщин, сведения о которых вносились в специально разработанную оригинальную анкету, включающую возраст, социальный статус, вредные привычки, соматические и гинекологические заболевания, паритет, показания к гистерэктомии, исходы для пациентки.

Качественные данные представлены в виде числа n (число больных с данным признаком) и % (процент от их количества в группе) или десятичной доли единицы (P).

Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали по критерию Стьюдента (t); между долями – по критерию χ^2 . Значения считали статистически значимыми при величине $\chi^2 > 3,84$, при $p \leq 0,05$. Силу связи между явлениями оценивали по величине показателей интенсивности связи V Крамера и отношения шансов (ОШ). Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности $p = 95\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил $29,4 \pm 4,7$ года. Социальный статус пациенток представлен на рисунке 1. В исследуемой когорте женщин преобладали домохозяйки (51,4 % – 72/140; $p < 0,05$), доля рабочих составила 33,6 % (47/140; $p < 0,05$) служащих – 12,1 % (17/140; $p < 0,05$), учащихся – 2,9 % (4/140; $p < 0,05$).

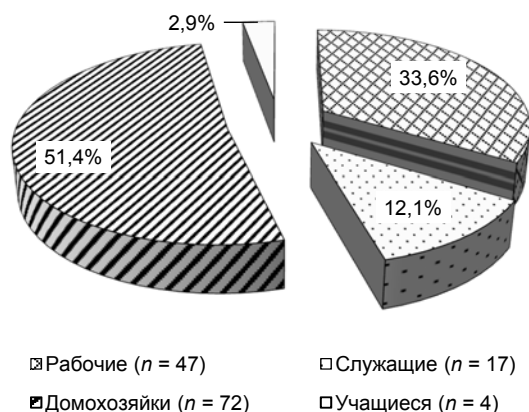


Рис. 1. Социальный статус пациенток.

Fig. 1. Social status of the patients.

На наличие вредных привычек имелись указания в медицинской документации у 55,7 % (78/140) женщин: 52,8 % (74/140) курили табак, 2,9 % (4/140) курили табак и систематически употребляли алкоголь (из них 2 (1,5 %) пациентки имели диагноз хронического алкоголизма).

Средний возраст менархе составил $13,4 \pm 1,2$ года и варьировал от 11 до 17 лет. Средний возраст начала половой жизни составил $17,6 \pm 1,8$ лет. В официальном браке не состояли 52,9 % (41/140) женщин, из них 25,7 % (36/140) указали на гражданский брак.

Среди общих заболеваний особое внимание обращает высокая частота встречаемости социально-значимых инфекций. Так, 3,6 % (5/140) женщин имели ВИЧ-инфекцию, 1,5 % (2/140) – активные формы туберкулёза, что существенно выше общепопуляционных показателей за 2016 г. – соответственно, 0,45 % ($p = 0,001$) и 0,05 % ($p = 0,001$) [4].

Указания на наличие гинекологических заболеваний в анамнезе имелись у 22,7 % (25/110) пациенток, что обусловлено как молодым возрастом обследованных, так и их социальным статусом: 51,4 % составляли домохозяйки, которые характеризуются низкой активностью участия в профилактических осмотрах [7]. Структура имеющихся гинекологических заболеваний представлена главным образом хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (11,4 % (16/110) случаев), хроническими цервиковагинитами (7,1 % (10/140) случаев). При этом из инфекций, передаваемых половым путём, лишь в одном случае (0,7 %) зарегистрирован хламидиоз, что, безусловно, является результатом недостаточного обследования пациенток. 10,7 % (15/140) женщин имели интерстицио-субсерозную миому матки.

В анамнезе у 77,1 % (108/140) женщин были роды. У 20 % (28/140) пациенток беременности закончились потерями в ранние сроки (аборт, выкидыш, эктопические беременности), 2,9 % (4/140) женщин не имели беременностей. В среднем на одну женщину пришлось 3,78 беременностей: 1,67 родов, 1,39 аборт, 0,66 выкидышей, 0,06 эктопических беременностей. В целом, соотношение роды: аборт составило 1,2 (234:194).

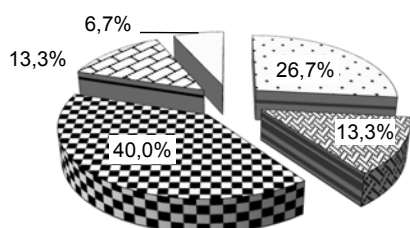
Экстирпация матки была выполнена в 85,7 % (120/140) случаях, ампутирована матка – в 14,3 % (20/140). Овариоэктомия не проводилась ни в одном случае.

В исследуемой группе у подавляющего числа пациенток (89,3 % (125/140)) гистерэктомии были выполнены в экстренном порядке по поводу угрожающих жизни состояний, в плановом порядке – в 10,7 % (15/140) случаев ($\chi^2 = 172,9$; $p\chi^2 = 0,0001$; ОШ = 69,4 (95% ДИ 32,6–148,1)). Критерий V Крамера составил 0,787, что свидетельствует о наличии сильной связи между критическим состоянием и необходимостью выполнения гистерэктомии.

Осложнения беременности и родовкратно чаще служили показаниями для гистерэктомии, чем гинекологические заболевания – 86,4 % (121/140) против 13,6 % (19/140; $\chi^2 = 148,6$; $p\chi^2 = 0,0001$). Скорригированное отношение шансов (ОШ = 81; 95% ДИ 33,6–195,5) отражает высочайший риск утраты основного органа репродукции у молодых женщин в

связи с критическими состояниями, обусловленными акушерскими осложнениями. Критерий V Крамера составил 0,729, что подтверждает наличие сильной связи между осложнениями беременности и родов и необходимостью выполнения гистерэктомии.

Плановые удаления матки проводились в 1,5 раза чаще по поводу гинекологических заболеваний (60 % (9/15)), чем по поводу акушерских ситуаций (40 % (6/15); $\chi^2 = 0,533$; $p_{\chi^2} = 0,466$). Структура показаний к гистерэктомиям, выполненным в плановом порядке, представлена на рисунке 2. Наличие гигантских миом матки послужило основанием для кесарева сечения и последующей ампутации матки у 4 пациенток (26,7 % от плановых гистерэктомий, 2,9 % – от всех). Симптомные миомы матки с атипической локализацией узла и гигантскими размерами опухоли (от 22 до 36 недель беременности) были основанием для удаления матки у 6 пациенток (40,0 % от плановых гистерэктомий, 4,3 % – во всей группе). По поводу злокачественных опухолей органосохраняющие операции выполнены у трёх пациенток: у двух – с раком шейки матки II и III стадий (13,3 % от плановых гистерэктомий, 1,4 % – от всех); у одной – с раком яичника II стадии (6,7 % от плановых гистерэктомий, 0,7 % – от всех).



- Миома матки гигантских размеров, кесарево сечение (n = 4)
- ▣ Миома матки больших размеров, беременность до 20 недель (n = 2)
- ▤ Симптомная миома матки атипической локализации, больших и гигантских размеров (n = 6)
- ▥ Рак шейки матки II-III ст. (n = 2)
- ▦ Рак яичника 2 ст. (n = 1)

Рис. 2. Структура показаний к плановым гистерэктомиям (n = 15).

Fig. 2. The structure of indications for elective hysterectomy (n = 15).

Общим для женщин этой группы было то, что они в течение длительного периода времени (от 4 до 7 лет) не

проходили профилактических осмотров и не обращались за медицинской помощью при появлении первых симптомов заболевания. Пациентки с установленным диагнозом миомы матки не прошли прегравидарную подготовку и встали на учёт по беременности в поздние сроки. Женщины с выявленным раком шейки матки на 0 и I стадии проявили низкую комплаентность к лечению и обратились за медицинской помощью при появлении выраженной клинической симптоматики.

Показания к гистерэктомиям, выполненным в экстренном порядке, представлены на рисунке 3. В этой группе пациенток имели колоссальный перевес осложнения беременности и родов – 92,0 % (115/125), доля гинекологических заболеваний составила 8,0 % (10/125; $\chi^2 = 176,4$; $p_{\chi^2} = 0,0001$; ОШ = 132,3; 95% ДИ 53,0–329,8).

Акушерские показания к гистерэктомии занимали лидирующие позиции и распределились следующим образом: первое ранговое место заняла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты с маткой Кювеллера, геморрагическим шоком и ДВС-синдромом (24,0 % (30/125)); второе место – предлежание плаценты (20,8 % (26/125)), осложнившееся вращением плаценты (подтверждено гистологически) – 16,8 % (21/125) случаев, или массивным антенатальным кровотечением с геморрагическим шоком – 4,0 % (5/125) случаев; третье место – массивные гипотонические кровотечения после родов и кесарева сечения с геморрагическим шоком 2–3 степени/ДВС-синдромом (19,2 % (24/125)); четвёртое место – выкидыши в ранние сроки гестации (от 8 до 19 недель), осложнившиеся септическим шоком или геморрагическим шоком с ДВС-синдромом (15,2 % (19/125)).

Далее в порядке ранжирования следовали тяжёлые эндометриты/перитониты после родов и кесаревых сечений – 5,6 % (7/125); осложнения миомы матки (некроз узлов – 5 случаев; множественная миома матки с экспульсией субмукозного узла, геморрагическим шоком 2-й степени – 1 случай) – 4,8 % (6/125); родовые травмы матери – разрыв матки по рубцу от предшествующего кесарева сечения (4 случая) и разрыв шейки матки с переходом на тело матки (1 случай) – 4,0 % (5/125); эндометрит, гнойные tuboовариальные образования, перитонит (на фоне внутриматочной контрацепции – 3 случая; у пациентки с ВИЧ инфекцией – 1 случай) – 3,2 % (4/125); эктопическая беременность, геморрагический шок, ДВС-синдром (шеечная беремен-

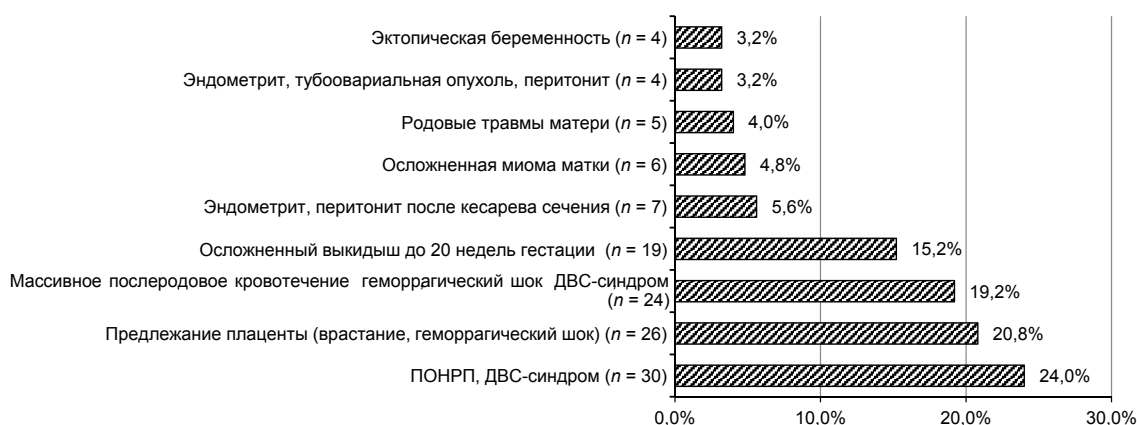


Рис. 3. Структура показаний к экстренным гистерэктомиям (n = 125).

Fig. 3. The structure of indications for emergency hysterectomy (n = 125).

ность – 2 случая; разрыв рудиментарного рога матки с беременностью 20 недель – 1 случай; беременность, прервавшаяся по типу разрыва трубы близко к интрастициальному отделу матки – 1 случай) – 3,2 % (4/125).

Летальность составила 4,3 % (6/140) и по нозологическим формам была представлена следующим образом: поздний внебольничный выкидыш с инфекционно-токсическим шоком – 33,3 % (2/6) случаев; поздний самопроизвольный выкидыш с массивной молниеносной кровопотерей на фоне артериовенозной мальформации матки – 16,7 % (1/6) случаев; массивное антенатальное кровотечение на фоне предлежания и вставания плаценты – 16,7 % (1/6) случаев; тяжёлая политравма в ДТП, маточно-плацентарная апоплексия, антенатальная гибель плода, тяжёлый травматический шок, ДВС-синдром – 16,7 % (1/6) случаев; прервавшаяся эктопическая беременность, геморагический шок 3-й степени, ДВС-синдром – 16,7 % (1/6) случаев. Представленные факты позволяют заключить, что во всех случаях летальный исход не являлся следствием оперативного вмешательства, а был обусловлен ургентностью клинических ситуаций, тяжестью возникших осложнений и критическим состоянием пациенток. В 4 (66,7 %) из этих случаев медицинская помощь оказывалась в учреждениях первой группы, в 2 (33,3 %) – в учреждениях второй группы.

Полученные нами результаты свидетельствуют о низком уровне ответственности за своё здоровье женщин молодого фертильного возраста, перенёвших гистерэктомию. Так, у 14 из 15 (93,3 %) пациенток плановая органосохраняющая операция была предотвращена при условии надлежащего отношения к своему здоровью и регулярных профилактических осмотров. В группе женщин с экстренными гистерэктомиями особое внимание заслуживают пациентки с выкидышами: 18 из 19 (94,7 %) беременностей были незапланированными, а удельный вес летальных исходов составил 50 % (3/6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ медико-социальных характеристик женщин молодого фертильного возраста, перенёвших гистерэктомию, выявил, что в исследуемой когорте преобладали домохозяйки (51,4 %); не состоящие в официальном браке (52,9 %) и имеющие вредные привычки (55,7 %). Эти женщины имели высокую частоту социально-значимых инфекций: ВИЧ – 3,6 %; активные формы туберкулёза – 1,5 %. 89,3 % операций выполнены в экстренном порядке по жизненным показаниям, из них 92,0 % – в связи с осложнениями беременности и родов. Летальность зарегистрирована только при экстренных операциях и составила 4,3 %. 50 % летальных исходов произошли у пациенток с осложнёнными выкидышами.

Таким образом, резервами сохранения репродуктивного потенциала женщин молодого фертильного возраста являются повышение их социально-культурного уровня и ответственности за своё здоровье, воспитание самоохранительной концепции гендерного поведения.

Благодарности

Авторы выражают признательность врачам акушерам-гинекологам Забайкальского края за

предоставленную возможность работы с первичной медицинской документацией, клиническим ординаторам кафедры акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации врачей ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России Маргарян С.С., Горковенко Ю.С., Дашинянжаповой Б.А., Кашниковой Е.А., Колмаковой К.А., Степановой Л.Б., Цыреновой О.Д. за оказание технической помощи в проведении исследования.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И., Пуршаева Э.Ш., Личак Н.В., Зулумян Т.Н. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения // Доктор.Ру. – 2013. – № 1 (79). – С. 70–74.

Arkhipova MP, Khamoshina MB, Chotchaeva AI, Purshaeva ES, Lichak NV, Zulumyan TN. (2013). Reproductive potential of Russia: statistics, problems, prospects of improvement [Reproduktivnyy potentsial Rossii: statistika, problemy, perspektivy uluchsheniya]. *Doktor.Ru*, 1 (79), 70-74.

2. Байбарина Е.Н. Основные показатели деятельности акушерско-гинекологической службы в Российской Федерации в 2015 году. – М., 2016. – 33 с.

Baybarina EN. (2016). Key indicators of activity of obstetric and gynecologic service in the Russian Federation in 2015 [Osnovnye pokazateli deyatel'nosti akusher'sko-ginekologicheskoy sluzhby v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu]. Moskva, 33 p.

3. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. Государственный доклад о положении детей и семей, имеющих детей, в Российской Федерации. – 2016. – Режим доступа: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71725510>.

Ministry of labour and social protection of the Russian Federation. (2016). State report on the situation of children and families with children in the Russian Federation. [Gosudarstvennyy doklad o polozhenii detey i semey, imeyushchikh detey, v Rossiyskoy Federatsii]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71725510>.

4. Российский статистический ежегодник. – 2017. – Режим доступа: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf.

Russian statistical yearbook [Rossiyskiy statisticheskiy ezhegodnik]. (2017). Available at: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/year/year17.pdf.

5. Суханова Л.П., Глушенкова В.А. Эволюция репродуктивного процесса в России в переходный период (с позиций службы охраны материнства и детства) // ЭНИ. Информационно-аналитический вестник. – 2007. – № 3. – Режим доступа: <http://vestnik.mcdnct.ru/content/view/38/30>.

Sukhanova LP, Glushenkova VA. (2007). Evolution of the reproductive process in Russia during the transition period (from the perspectives of maternity and child welfare services) [Evolutsiya reproduktivnogo protsessa v Rossii v

perekhodnyy period (s pozitsiy sluzhby okhrany materinstva i detstva)]. *ENI. Informatsionno-analiticheskiy vestnik*, (3). Available at: <http://vestnik.mclnct.ru/content/view/38/30>.

6. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Лопатина Д.В. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2015. – № 1 (60). – С. 17–23.

Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Belozertseva EP, Lopatina DV. (2015). Gynecologic morbidity of young adults as a medical, social and demographic problem [Ginekologicheskaya zabolevaemost' molodezhi kak mediko-sotsial'naya i demograficheskaya problema]. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*, 1 (60), 17–23.

7. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Наджаф-Заде А.С., Тугаринова А.М. Репродуктивные проблемы женщин молодого фертильного возраста разных социальных групп при первичной обращаемости в женскую консультацию // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 55–59.

Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Belozertseva EP, Nadzhaf-Zade AS, Tugarinova AM. (2012). Reproductive

problems of young women of fertility age from different social groups in first ambulant visit to the obstetrician-gynecologist [Reproduktivnye problemy zhenshchin molodogo fertil'nogo vozrasta raznykh sotsial'nykh grupp pri pervichnoy obrashchaemosti v zhenskuyu konsul'tatsiyu]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*, (4), 55–59.

8. Canadian Institute for Health Information. (2010). Health indicators. Available at: <https://secure.cihi.ca/es-tore/productFamily.htm?pf=PFC1435&lang=en&media=0>.

9. Merrill RM. (2008). Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Med Sci Monit*, 14 (1), CR24–31.

10. Prütz F, Knopf H, von der Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. (2013). Prevalence of hysterectomy in women 18 to 79 years old: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56 (5–6), 716–722. DOI: 10.1007/s00103-012-1660-7.

11. The National Women's Health Information Center; CDC. (2017). Available at: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/data_stats.

Сведения об авторах Information about the authors

Фролова Наталья Ивановна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672000, г. Чита, ул. Горького 39а; e-mail: taasyaa@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-7433-6012>

Frolova Nataliya Ivanovna – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (672000, Chita, ul. Gorkogo, 39a; e-mail: taasyaa@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-7433-6012>

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: tanbell24@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Belokrinitskaya Tatiana Evgenevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (e-mail: tanbell24@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-5447-4223>

Баркан Татьяна Михайловна – заведующая отделением оперативной гинекологии, ГУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Чита-2 ОАО «РЖД» (672010, г. Чита, ул. Ленина, 4; e-mail: barkan@yandex.ru)

Barkan Tatyana Mikhaylovna – Head of the Department of Operative Gynecology, Railway Clinical Hospital at Chita-2 Railway Station (672010, Chita, ul. Lenina, 4; e-mail: tat.barkan@yandex.ru)

Голыгин Евгений Владимирович – заведующий отделением оперативной гинекологии, ГУЗ «Краевая клиническая больница» (672038, г. Чита, ул. Коханского, 5; e-mail: ginekkkb@mail.ru)

Golygin Evgeniy Vladimirovich – Head of the Department of Operative Gynecology, Regional Clinical Hospital (672038, Chita, ul. Kokhanskogo, 5; e-mail: ginekkkb@mail.ru)

Лига Валентина Фёдоровна – главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии, Министерство здравоохранения Забайкальского края (672090, г. Чита, ул. Богомягкова, 23; e-mail: ligavf@yandex.ru)

Liga Valentina Fedorovna – Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology, Ministry of Public Health of Zabaykalsky Krai (672090, Chita, ul. Bogomyagkova, 23; e-mail: ligavf@yandex.ru)

Плетнёва Валерия Андреевна – студентка, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: pochta@chitgma.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-2086-5450>

Pletneva Valeriya Andreevna – Student, Chita State Medical Academy (e-mail: pochta@chitgma.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-2086-5450>

Плоткин Илья Борисович – главный врач, ГУЗ «Городской родильный дом» (672038, г. Чита, ул. Шилова, 47; e-mail: roddom-chita@mail.ru)

Plotkin Ilya Borisovich – Chief Physician, City Maternity Hospital (672038, Chita, ul. Shilova, 47; e-mail: roddom-chita@mail.ru)

Потапова Елена Николаевна – специалист по акушерству и гинекологии, Министерство здравоохранения Забайкальского края (e-mail: detstvo@minzdrav.e-zab.ru)

Potapova Elena Nikolaevna – Specialist in Obstetrics and Gynecology, Ministry of Public Health of Zabaykalsky Krai (e-mail: detstvo@minzdrav.e-zab.ru)

Тарбаева Долгорма Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: dolgorma35@mail.ru)

Tarbaeva Dolgorma Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Assistant Associate Professor at the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita State Medical Academy (e-mail: dolgorma35@mail.ru)

Хавень Татьяна Васильевна – заведующая перинатальным центром, ГУЗ «Краевая клиническая больница» (e-mail: t_khaven@mail.ru)

Khaven Tatyana Vasilyevna – Head of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital (e-mail: t_khaven@mail.ru)

Фалько Елена Владимировна – заведующая родильным отделением перинатального центра, ГУЗ «Краевая клиническая больница» (e-mail: falkoev@kbb.chita.ru)

Falko Elena Vladimirovna – Head of the Maternity Unit of the Perinatal Center, Regional Clinical Hospital (e-mail: falkoev@kbb.chita.ru)

Шемякина Ксения Николаевна – студентка, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России

Shemyakina Kseniya Nikolaevna – Student, Chita State Medical Academy

БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНСКАЯ БИОЛОГИЯ BIOLOGY AND MEDICAL BIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.3

УДК 621.313.126.595.421(571.63)

Лубова В.А.¹, Бондаренко Е.И.², Леонова Г.Н.¹

ИКСОДОВЫЕ КЛЕЩИ – ПЕРЕНОСЧИКИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ЮГЕ ПРИМОРСКОГО КРАЯ (ХАСАНСКИЙ РАЙОН)

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова»
(690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1, Россия)

² АО «Вектор-Бест»
(630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, Научно-производственная зона,
корпус, 36, ком. 211, Россия)

Хасанский район, расположенный на юге Приморского края, граничит с Корейской Народной Демократической Республикой и с Китайской Народной Республикой. Это определяет особую важность в плане эпизотологических наблюдений за возбудителями трансмиссивных клещевых инфекций. Такие исследования до настоящего времени на территории Хасанского района не проводились.

Цель исследования – выявить заражённость иксодовых клещей, обитающих на юге Приморского края (на территории Хасанского района), возбудителями вирусных и бактериальных клещевых инфекций.

Методы. За период 2017 г. собрано с растительности 387 экземпляров иксодовых клещей. Исследование собранных клещей проводили при помощи метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. РНК вируса клещевого энцефалита детектирована в 1,1 %, ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato* – в 12,5 %, ДНК *Borrelia miyamotoi* – в 0,6 %, ДНК *Anaplasma phagocytophilum* – в 4 %, ДНК *Ehrlichia chaffeensis* / *Ehrlichia muris* – в 1,7 %. В 8 % детектированы ДНК риккетсий, из них в 12 случаях – *Rickettsia heilongjiangensis*. Выявлено 7 случаев микст-инфицирования различных видов клещей двумя патогенами.

Заключение. Полученные данные говорят о возможности циркуляции возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, не только на всей приграничной территории юга Приморского края (Хасанский район), но и на прилегающих территориях КНР и КНДР.

Ключевые слова: иксодовые клещи, генетические маркеры возбудителей клещевых инфекций, Хасанский район, Приморский край

Для цитирования: Лубова В.А., Бондаренко Е.И., Леонова Г.Н. Иксодовые клещи – переносчики возбудителей клещевых инфекций на юге Приморского края (Хасанский район). Acta biomedica scientifica, 3 (4), 21-26, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.3.

IXODES TICKS AS VECTORS OF TICK-BORNE INFECTIONS IN THE SOUTH OF PRIMORSKY KRAI (KHASANSKY DISTRICT)

Lubova V.A.¹, Bondarenko E.I.², Leonova G.N.¹

¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology
(ul. Selskaya 1, Vladivostok 690087, Russian Federation)

² AO Vector-Best
(Koltsovo settlement 630559, korp. 36, komn. 211, Novosibirsk region, Russian Federation)

The Khasan district, located in the south of the Primorsky Krai, borders with the Democratic People's Republic of Korea (DPRK) and the People's Republic of China (PRC). This determines the special importance in terms of epizootological observations of the causative agents of vector-borne tick infections. To date, such studies have not been carried out in the Khasan district.

Aims: to show infections of ixodid ticks in the south of Primorsky Krai (in the Khasansky District), causative agents of viral and bacterial tick-borne infections.

Materials and methods. During the period of 2017, 387 specimens of ixodid ticks were collected from the vegetation. The study of collected ticks was carried out using the real-time polymerase chain reaction method.

Results. RNA of the TBE virus was detected in 1.1 %, *Borrelia burgdorferi sensu lato* DNA in 12.5 %, *Borrelia miyamotoi* DNA in 0.6 %, *Anaplasma phagocytophilum* DNA in 4 %, *Ehrlichia chaffeensis* / *Ehrlichia muris* DNA in 1.7 %. In 8 %, rickettsia DNA was detected, of which *Rickettsia heilongjiangensis* in 12 cases. Seven cases of mixed infection of various species of ticks with two pathogens were detected.

Conclusions. The data obtained suggest that the pathogens of infections transmitted by ixodid ticks can circulate not only throughout the border area of the south of the Primorsky Krai (Khasansky District) but also in the adjacent territories of the PRC and DPRK.

Key words: ixodid ticks, genetic markers, tick-borne infections, Khasansky District, Primorsky Krai

For citation: Lubova V.A., Bondarenko E.I., Leonova G.N. Ixodes ticks as vectors of tick-borne infections in the south of Primorsky Krai (Khasansky District). Acta biomedica scientifica, 3 (4), 21-26, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.3.

ОБОСНОВАНИЕ

Хасанский район расположен на юге Приморского края, вытянут с севера на юг, вдоль западного побережья Амурского залива и залива Петра Великого. Рельеф района крайне неоднороден. Вдоль западной границы тянется хребет Чёрные Горы, переходящий на севере в гористое Борисовское плато (приграничная зона Китайской Народной Республики). Высшая точка – гора Высотная (996 м) в истоках реки Нарва. В центральной и восточной частях района преобладает холмистый рельеф, прорезанный многочисленными речными долинами. Юг района равнинного типа. Побережье района представляет собой череду многокилометровых галечных и песчаных пляжей, скалистых утёсов и обрывов [9]. Территория района расположена в умеренном климатическом поясе муссонного типа. Среднегодовая температура изменяется от +4 °C на севере до +6 °C на юге района. Зима суровая, холодная и малоснежная. Средняя температура января колеблется от –9 °C на южном побережье до –14 °C в континентальной части. Весна холодная и затяжная, с частыми туманами и пасмурной погодой. Лето тёплое и продолжительное, средняя температура воздуха в это время колеблется от +18 °C до +24 °C. На лето приходится около 70 % годового количества осадков. Осень тёплая с сухой и ясной погодой. Первые заморозки обычно наступают в конце октября – начале ноября [10]. Флора Хасанского района представлена смешанными лесами, образованными хвойными чернопихтарниками и широколиственными породами с пышным подлеском, а также луговой и лесостепной растительностью распространённой на южных территориях района. Наиболее характерными видами являются кедр, пихта цельнолистная, дуб маньчжурский, различные виды лиан, осоковые, злаковые, полодовые и ягодные растения [5]. Животный мир района уникален по своему видовому составу и сочетанию представителей северных и южных видов. На территории Хасанского района обитают такие виды, как дальневосточный леопард, тигр, гималайский медведь, пятнистый олень, изюбрь, косуля, енотовидная собака, японская мопса, горал, уссурийский кот, маньчжурский заяц, белка, бурундук, полёвки красная и красно-серая, крысovidный хомячок и другие представители животного мира [3, 10].

На территории Хасанского района основное эпидемиологическое значение имеют такие виды клещей, как *Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis concinna*, *Haemaphysalis japonica*. *Ixodes persulcatus* приурочен к хвойно-широколиственным лесам северной части района. Половозрелые особи питаются на средних и мелких млекопитающих, пик численности нимф и имаго приходится на май-июнь. Клещи рода *Haemaphysalis* предпочитают увлажнённые биотопы и распространены на южных и юго-восточных территориях района. Оптимальными для них являются кустарниковые заросли на увлажнённых пологих

склонах, по долинам и поймам рек. Пик активности наблюдается в июне, питаются они на крупных и мелких млекопитающих [1].

На территории Приморского края распространены возбудители различных инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, такие как вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), риккетсии, *Borrelia burgdorferi sensu lato* и *Borrelia miyamotoi*, вызывающие иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), *Ehrlichia chaffeensis* и *Ehrlichia muris*, вызывающие моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ), *Anaplasma phagocytophilum*, вызывающая гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) [2, 4, 7, 8]. В Хасанском районе исследования по изучению инфицированности иксодовых клещей возбудителями этих трансмиссивных клещевых инфекций до настоящего времени не проводились.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить заражённость иксодовых клещей, обитающих на юге Приморского края (на территории Хасанского района), возбудителями вирусных и бактериальных клещевых инфекций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор иксодовых клещей с растительности осуществляли с 22 по 27 мая 2017 г. на трёх маршрутах, расположенных в приграничных зонах Хасанского района, и на двух маршрутах, протянувшихся в часто посещаемых местах исследуемой территории. Сбор голодных клещей с растительности проводили стандартным способом согласно методическим указаниям 3.1.3012-12.3.1 от 4.04.2012 г. на флаг из белой вафельной ткани. Всего было отработано 42 флагов и собрано 387 экземпляров иксодовых клещей. Определение видовой принадлежности клещей выполнено по морфологическим признакам согласно определителю [11].

Исследования клещей проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), используя амплификатор с флуоресцентной детекцией «Rotor-Gene Q» (QIAGEN Hilden, Germany). Для детекции РНК/ДНК вируса клещевого энцефалита (КЭ), *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia muris*/*Ehrlichia chaffeensis* использовали набор «АмплиСенс TBEV, B. burgdorferi s.l., A. phagocytophilum, E. chaffeensis/E. muris-FL» (ЦНИИ эпидемиологии, Москва) согласно инструкции производителя. Выявление генетических маркеров риккетсий проводили при помощи тест-системы «РеалБест ДНК *Rickettsia* spp.», видовую принадлежность риккетсий определяли при помощи набора «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica*/*Rickettsia heilongjiangensis*» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск). ДНК *Borrelia miyamotoi* детектировали с использованием набора «РеалБест ДНК B. miyamotoi» (АО «Вектор-Бест», Новосибирск) по инструкции производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Видовой состав собранного материала по маршрутам представлен в табл. 1 и рис. 1.

Маршрут № 1.

На маршруте № 1 было собрано 97 экземпляров иксодовых клещей. Видовой состав от общего количества клещей представлен: *H. concinna* – 14 экз., их них самок было – 6 экз. (6,2 %), самцов – 8 (8,2 %); *H. japonica* – 22 экз., из них самок – 15 экз. (15,5 %), самцов – 7 экз. (7,2 %). Нимфы рода *Haemaphysalis* составили 61 экз. (62,9 %). Для исследования клещи

были объединены в 19 пулов (табл. 1, рис. 1). В клещах вида *H. japonica* генетические маркеры вируса КЭ были выявлены в одном пуле (14,3 %), ДНК риккетсий детектирована в двух (28,6 %). Исследование видовой принадлежности риккетсий в обоих случаях показало наличие ДНК *R. heilongjiangensis*. Остальные возбудители клещевых инфекций не выявлены (рис. 2).

Маршрут № 2.

На маршруте № 2 собрано 93 экз. иксодовых клещей, которые были объединены в 40 пулов. Видовой состав представлен клещами: *H. concinna* –

Таблица 1
Видовой состав иксодовых клещей, собранных на пяти маршрутах Хасанского района (Приморский край)

Table 1
Species composition of ixodid ticks collected on five routes of the Khasansky District (Primorsky Krai)

Вид клещей	Пол	Всего собрано образцов	Кол-во пулов	Маршрут № 1 абс. (%)	Маршрут № 2 абс. (%)	Маршрут № 3 абс. (%)	Маршрут № 4 абс. (%)	Маршрут № 5 абс. (%)
<i>Haemaphysalis concinna</i>	♀	83	67	6 (6,2)	26 (27,9)	3 (30)	48 (39,7)	–
	♂	77		8 (8,2)	27 (29)	1 (10)	39 (32,2)	2 (3)
<i>Haemaphysalis japonica</i>	♀	35	23	15 (15,5)	8 (8,6)	2 (20)	7 (5,8)	3 (4,5)
	♂	25		7 (7,2)	–	1 (10)	13 (10,7)	4 (6,1)
<i>Haemaphysalis nimpha</i>		73	9	61 (62,9)	2 (2,2)	–	10 (8,3)	–
<i>Ixodes persulcatus</i>	♀	42	77	–	13 (13,9)	3 (30)	1 (0,8)	25 (37,9)
	♂	52		–	17 (18,3)	–	3 (2,5)	32 (48,5)
Всего		387	176	97 (25,1)	93 (24)	10 (2,6)	121 (31,3)	66 (17,1)

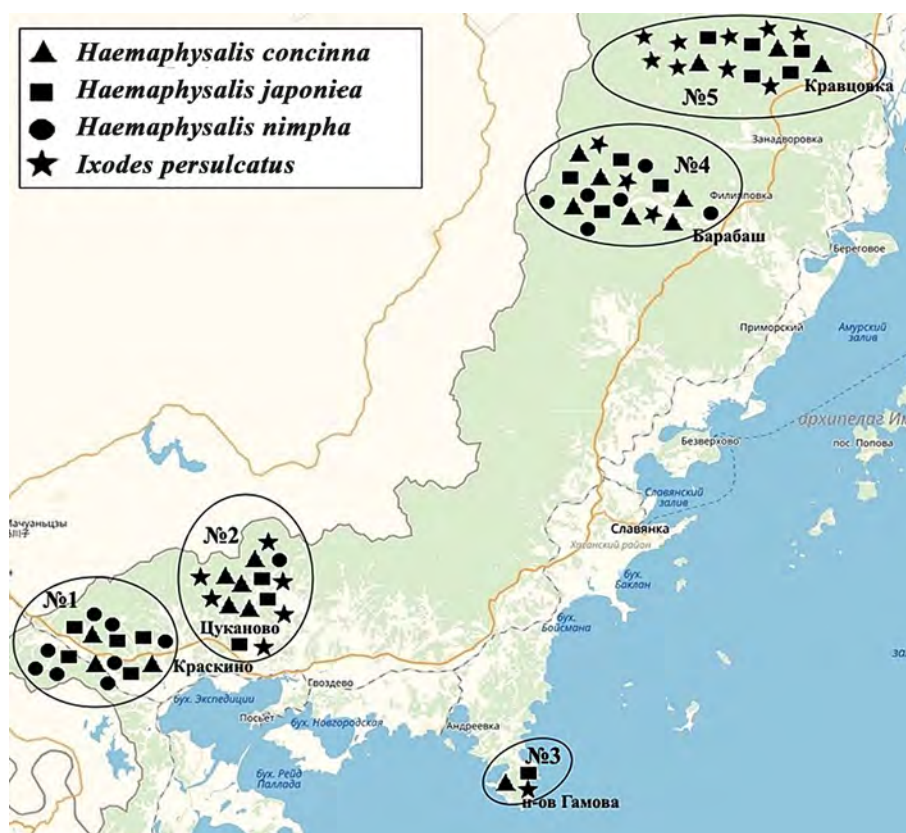


Рис. 1. Распределение иксодовых клещей, собранных на пяти маршрутах, расположенных на территории Хасанского района (Приморский край). Примечание: границы исследуемых территорий очерчены и обозначены, как маршруты № 1, № 2, № 3, № 4, № 5.

Fig. 1. Distribution of ixodid ticks collected on five routes located in the Khasansky District (Primorsky Krai). Note: the boundaries of the studied territories are delineated and designated as routes N 1, N 2, N 3, N 4, N 5.

53 экз., из них самки – 26 экз. (27,9 %), самцы – 27 экз. (29 %); *H. japonica* – 8 экз. самок (8,6 %); *I. persulcatus* – 30 экз., из них самок – 13 экз. (13,9 %), самцов – 17 экз. (18,3 %). Нимф рода *Haemaphysalis* – 2 экз (2,2 %) (табл. 1, рис. 1). В клещах *I. persulcatus* ДНК боррелий выявлена в 10 пулах (76,9 %), генетический маркер возбудителей ГАЧ – в трёх (23,1 %) и МЭЧ – одном пуле (7,7 %). ДНК риккетсий выявлена в трёх случаях: в клещах вида *H. concinna* – в одном

случае (4,5 %) и *H. japonica* – в двух случаях, которая идентифицирована как *R. heilongjiangensis* (рис. 2).

Маршрут № 3,

На маршруте № 3 было собрано 10 экз. иксодовых клещей. Видовой состав представлен половозрелыми клещами *H. concinna* – 4 экз., *H. japonica* – 3 экз., *I. persulcatus* – 3 экз. (табл. 1, рис. 1). Клещи были объединены в 5 пулов. ДНК ИКБ и ГАЧ выявлена в двух пулах клещей *I. persulcatus* (рис. 2).

Таблица 2

Результаты выявления генетических маркеров возбудителей трансмиссивных клещевых инфекций в иксодовых клещах, собранных в Хасанском районе Приморского края

Table 2

Results of detection genetic markers of pathogens of tick-borne infections in ixodid ticks collected in the Khasansky District (Primorsky Krai)

Вид клещей	Пулы	РНК КЭ абс. (%)	ДНК ИКБ абс. (%)	ДНК ГАЧ абс. (%)	ДНК МЭЧ абс. (%)	ДНК <i>B. miyamotoi</i> абс. (%)	ДНК <i>Rickettsia</i> spp. абс. (%)	ДНК <i>R. heilongjiangensis</i> абс. (%)
<i>Haemaphysalis concinna</i>	67	1 (1,5)	–	1 (1,5)	–	–	8 (11,9)	8 (100)
<i>Haemaphysalis japonica</i>	23	1 (4,3)	–	–	–	–	5 (21,7)	4 (17,4)
<i>Haemaphysalis nimpha</i>	9	–	–	–	–	–	1 (11,1)	–
<i>Ixodes persulcatus</i>	77	–	22 (28,6)	6 (7,8)	3 (3,9)	1 (1,3)	–	–
Всего	176	2 (1,1)	22 (12,5)	7 (4)	3 (1,7)	1 (0,6)	14 (8)	12 (6,8)

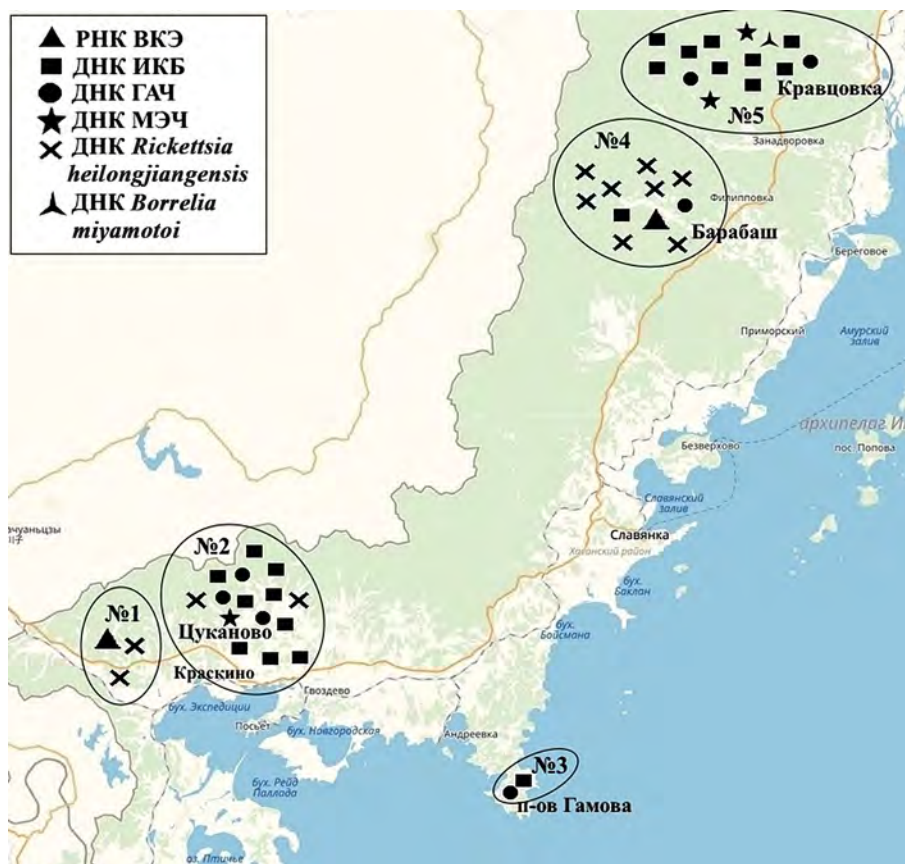


Рис. 2. Случаи выявления генетических маркеров возбудителей трансмиссивных клещевых инфекций в иксодовых клещах, собранных на территории пяти маршрутов в Хасанском районе Приморского края. Примечание: границы исследуемых территорий очерчены и обозначены, как маршруты № 1, № 2, № 3, № 4, № 5.

Fig. 2. Cases of identifying genetic markers of pathogens transmissible tick-borne infections in ticks collected on the five routes in the Khasansky District (Primorsky Krai). Note: the boundaries of the studied territories are delineated and designated as routes № 1, № 2, № 3, № 4, № 5.

Маршрут № 4,

На маршруте № 4 собрано 121 экз. иксодовых клещей. Половозрелые клещи представлены видами *H. concinna* – 87 экз., из них самки – 48 экз. (39,7 %), самцы – 39 экз. (32,2 %); *H. japonica* – 20 экз., самки идентифицированы в 7 случаях (5,8 %), самцы – 13 экз. (10,7 %); нимфы рода *Haemaphysalis* – 10 экз. (8,3 %); вид *I. persulcatus* представлен одной самкой (0,8 %) и тремя самцами (2,5 %). Все клещи были объединены в 49 пулов (табл. 1, рис. 1). В клещах *H. concinna* выявлена РНК вируса КЭ – 2,7 % и ДНК ГАЧ – 2,7 %. ДНК возбудителей ИКБ детектирована только в клещах *I. persulcatus* в одном пуле. Риккетсии (*R. heilongjiangensis*) верифицированы в *H. concinna* и *H. japonica* – в 7 (18,9 %) и 1 (16,7 %) пулах соответственно (рис. 2).

Маршрут № 5.

На маршруте № 5 собрано 66 экз. половозрелых иксодовых клещей. Определено преобладание вида *I. persulcatus* – 57 экз., из них самки составили 25 экз. (37,9 %), самцы – 32 экз. (48,5 %). Вид *H. concinna* представлен двумя самцами (3 %), *H. japonica* – тремя самками (4,5 %) и четырьмя самцами (6,1 %). Клещи объединены в 63 пула (табл. 1, рис. 1). Генетические маркеры возбудителей клещевых инфекций выявлены только у *I. persulcatus*: ДНК *B. burgdorferi* s.l. – в 10 случаях (17,5 %), ДНК ГАЧ и МЭЧ детектирована в 2 (3,5 %) и 2 (3,5 %) случаях соответственно. А также в одном пуле (1,8 %) идентифицирована ДНК *B. miyamotoi* (рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Хасанский район расположен на территории двух очаговых регионов – Сунгарском и Северо-корейском [6], граничащих на юге и юго-западе по реке Туманная с Корейской Народной Демократической Республикой (КНДР), на западе по хребту Чёрные Горы с Китайской Народной Республикой (КНР). Такая географическая близость к приграничным зонам определяет особую важность в плане эпизотологических наблюдений за возбудителями трансмиссивных клещевых инфекций, имеющих значение в патологии человека.

На территории Хасанского района показано выявление в иксодовых клещах всех возбудителей клещевых инфекций, известных в Приморском крае. РНК вируса КЭ детектирована в двух пулах (1,1 %), ДНК боррелий – в 22 пулах (12,5 %), ДНК *A. phagocytophillum* – в 7 пулах (4 %), ДНК *E. chaffeensis*/*E. muris* – в трёх пулах (1,7 %), ДНК *B. miyamotoi* – в одном (0,6 %). В 14 случаях (8 %) детектированы ДНК риккетсий, из них в 12 случаях – *R. heilongjiangensis* (табл. 2, рис. 2).

Установлено, что наибольшее эпизоотологическое значение на исследуемых территориях Хасанского района имели клещи *I. persulcatus*, так как наиболее часто в этих клещах выявляли такие возбудители как вирус КЭ, боррелии, анаплазмы, эрлихии. В то же время риккетсии были верифицированы только в клещах рода *Haemaphysalis*.

На территории маршрута № 5 нами был идентифицирован в одном случае генетический маркер *B. miyamotoi* – возбудитель нового для Приморского

края заболевания, относящегося к группе клещевых возвратных лихорадок.

Кроме того, были выявлены случаи микст-инфицирования различных видов клещей двумя патогенами. Сочетанное инфицирование возбудителями встречалось у *I. persulcatus*. Так, сочетание *B. burgdorferi* s.l. + *A. phagocytophillum* обнаружено в трёх случаях (3,9 %), *B. burgdorferi* s.l. + *E. chaffeensis*/*E. muris* выявлено в двух случаях (2,6 %), *A. phagocytophillum* + *B. miyamotoi* в одном случае (1,3 %). Сочетание вирус КЭ + *R. heilongjiangensis* верифицировано в одном случае (4,3 %) в клещах *H. japonica*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о возможной циркуляции возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами не только на всей территории Хасанского района, но и в приграничных зонах КНР и КНДР. Впервые выявленные на территории Хасанского района генетические маркеры *R. heilongjiangensis* и *B. miyamotoi* могут свидетельствовать о возникновении здесь случаев заболеваний, вызываемых этими патогенами. Моно- и микст-инфицированность иксодовых клещей выявленными возбудителями формирует риски заражения не только гражданского населения, но и военнослужащих, проживающих в приграничных зонах.

Представленный анализ указывает на необходимость проведения дальнейшего эпидемиологического и эпизотологического мониторинга за инфекциями, передаваемыми иксодовыми клещами, на территории Хасанского района. Для наиболее точной оценки сложившейся эпидемиологической ситуации на территории района, особое внимание следует уделить приграничным зонам, густонаселённым территориям и местам массового отдыха населения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках научного проекта (0545-2014-0011) Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

- Беликова Н.П. Иксодовые клещи. – Владивосток: Природно-очаговые болезни в Приморском крае, 1975. – 162–180 с.
- Беликова Н.П. (1975). Ixodid ticks [Iksodovye kleshchi]. Vladivostok, 162-180.
- Берлизова М.В., Лубова В.А., Курловская А.В., Леонова Г.Н. Иксодовые клещи как переносчики возбудителей природно-очаговых заболеваний в эпидемический сезон 2017 года на территории Приморского края // Здоровье. Медицинская экология.

Наука. – 2018. – № 1 (73). – С. 4–12. DOI: 10.5281/zenodo.1194868.

Berlizova MV, Lubova VA, Kurlovskaya AV, Leonova GN. (2018). Ixodid ticks as vectors of etiologic agents of zoonotic diseases during the 2017 epidemic season in Primorsky Krai [Iksodovye kleshchi kak perenoschiki vzbuditeley prirodno-ochagovykh zabolevaniy v epidemicheskoy sezon 2017 goda na territorii Primorskogo kraja]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*. (1), 4–12. DOI: 10.5281/zenodo.1194868.

3. Бромлей Г.Ф., Васильев Н.Г., Харкевич С.С., Нечаев В.А. Растительный и животный мир Уссурийского заповедника. – М.: Наука, 1977. – С. 175.

Bromley GF, Vasilyev NG, Kharkevich SS, Nechaev VA. (1977). Flora and fauna of the Ussuri Nature Reserve [*Rastitel'nyy i zhivotnyy mir Ussuriyskogo zapovednika*]. Moskva, 175.

4. Воронок В.М., Загней Е.В., Бурухина Е.Г. Мониторинг за инфекциями, передающимися клещами в Приморском крае // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2016. – № 3 (66). – С. 84–88. DOI: 10.18411/hmes.d-2016-118

Voronok VM, Zagney EV, Burukhina EG. (2016). Monitoring for infections transmitted by ticks in Primorsky Krai [Monitoring za infektsiyami, peredayushchimisya kleshchami v Primorskom krae] *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka*, (3), 84–88. DOI: 10.18411/hmes.d-2016-118

5. Колесников Б.П., Куренцова Г.Э., Иванова И.Т., Покровская Т.П., Воробьева Д.П., Розенберг В.А. Итоги геоботанического картирования Советского Приморья // В сб. Биологические ресурсы Дальнего Востока. – М.: Изд-во АН СССР, 1959. – С. 7–26.

Kolesnikov BP, Kurencova GE, Ivanova IT, Pokrovskaya TP, Vorobev DP, Rozenberg VA. (1959). Results of geobotanical mapping of the Soviet Primorye. In the collection of works 'Biological resources of the Far East' [Itogi geobotanicheskogo kartirovaniya Sovetskogo Primor'ya. V sb. Biologicheskie resursy Dal'nego Vostoka]. Moskva, 7–26.

6. Коренберг Э.И. Подходы к составлению кадастра природных очагов болезней человека // Природно-очаговые болезни человека. – 1979. – С. 15–20.

Korenberg EI. (1979). Approaches to the compilation of the cadastre of natural foci of human diseases [Podkhody k sostavleniyu kadastra prirodnokh ochagov

bolezney cheloveka]. *Prirodno-ochagovye bolezni cheloveka*, 15–20.

7. Леонова Г.Н. Клещевой энцефалит в Приморском крае: вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты. – Владивосток: Дальнаука, 1997. – 190 с.

Leonova GN. (1997) Tick-borne encephalitis in Primorsky Krai: virological and ecology-epidemiological aspects [Kleshchevoy entsefalit v Primorskom krae: virusologicheskie i ekologo-epidemiologicheskie aspekty]. Vladivostok, 190.

8. Леонова Г.Н., Иванис В.А., Бондаренко Е.И., Беликов С.И., Лубова В.А. Клинические случаи, вызываемые *Borrelia miyamotoi* на юге Дальнего Востока // Материалы XIII Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2016. – С. 162.

Leonova GN, Ivanis VA, Bondarenko EI, Belikov SI, Lubova VA. (2016). Clinical cases caused by *Borrelia miyamotoi* in the south of the Far East [Klinicheskie sluchai, vyzyvaemye *Borrelia miyamotoi* na yuge Dal'nego Vostoka]. *Materialy XIII Ezhegodnogo Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhduнародnym uchastiem*, 162.

9. Ливеровский Ю.П., Колесников Б.П. Природа южной половины Советского Дальнего Востока. – М.: Изд-во государственной географической литературы, 1949. – 382 с.

Liverovskiy YP, Kolesnikov BP. (1949). The nature of the southern half of the Soviet Far East [Priroda yuzhnoy poloviny Sovetskogo Dal'nego Vostoka]. Moskva, 382 p.

10. Маслова И.В., Коркишко Р.И. Заповедник «Кедровая Падь» (1916–2016) // Биота и среда заповедников Дальнего Востока. – 2017. – № 1. – С. 19–66.

Maslova IV, Korkishko RI. (2017). Reserve "Kedrovaya Pad" (1916–2016) [Zapovednik «Kedrovaya Pad» (1916–2016)]. *Biota i sreda zapovednikov Dal'nego Vostoka*, (1), 19–66.

11. Филиппова Н.А. Иксодовые клещи подсемейства *Ixodinae*. Фауна СССР. Паукообразные. – Л.: Наука, 1977. – Т. 4, № 4. – 396 с.

Filippova NA. (1977). Ixodid ticks of the subfamily *Ixodinae*. Fauna of the USSR. Arachnid [Iksodovye kleshchi podsemeystva *Ixodinae*. Fauna SSSR. Paukoobraznye]. Leningrad, 396 p.

Сведения об авторах Information about the authors

Лубова Валерия Александровна – младший научный сотрудник лаборатории природно-очаговых трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; тел. (4232) 44-26-04; e-mail: valeri_priority@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4290-6164>
Lubova Valeriya Aleksandrovna – Junior Research Officer at the Laboratory of Natural-Focal Transmissible Infections, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (690087, Vladivostok, ul. Selskaya, 1; tel. (4232) 44-26-04; e-mail: valeri_priority@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4290-6164>

Бондаренко Евгений Иванович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ПЦР, АО «Вектор-Бест» (630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово, Научно-производственная зона, корп. 36, ком. 211; тел. (3832) 27-60-30; e-mail: ebondarenko@ngs.ru)

Bondarenko Evgenij Ivanovich – Candidate of Medical Sciences, Research Officer of PCR Laboratory of AO "Vector-Best" (630559, Novosibirsk region, pos. Koltsovo, Scientific and Industrial zone, korp. 36, komn. 211; tel. (3832) 27-60-30; e-mail: ebondarenko@ngs.ru)

Леонова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории природно-очаговых трансмиссивных инфекций ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» (тел. (4232) 44-07-12; e-mail: galinaleon41@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0001-5387-1127>

Leonova Galina Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Natural-Focal Transmissible Infections, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (tel. (4232) 44-07-12; e-mail: galinaleon41@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0001-5387-1127>

Сутягин В.В.¹, Мека-Меченко Т.В.², Ковалева Г.Г.², Бердибеков А.Т.¹

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛЬШОЙ ПЕСЧАНКИ К ВОЗБУДИТЕЛЮ ЧУМЫ

¹ РГУ «Талдыкорганская противочумная станция»

(004000, г. Талдыкорган, ул. Тауелсиздик, 104, Казахстан)

² РГП на ПХВ «Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева»

(0500054, г. Алматы, ул. Капальская, 14, Казахстан)

Чувствительность большой песчанки к возбудителю чумы генетически детерминирована. Однако информации о вовлечённых генах и их влиянии на этот признак в литературе недостаточно. Хотя чувствительность песчанок к чумному микробу может зависеть от множества генов, данный признак можно описать с помощью моногенной модели наследования с одним геном. Помимо генетической составляющей на признак чувствительности большой песчанки к инфекции могут влиять другие модифицирующие факторы биотической и абиотической природы.

Целью работы являлась оценка роли генетических и модифицирующих факторов в варьировании чувствительности большой песчанки к возбудителю чумы. Для этого использовался однофакторный дисперсионный анализ. Силу влияния интенсивности эпизоотий чумы на чувствительность рассчитывали по методу Плохинского. В результате установлено, что примерно около $87 \pm 3,9\%$ от общего варьирования признака чувствительности обусловлено его генетической составляющей и около 13% приходится на долю других воздействующих на признак (модифицирующих) факторов. Сделан вывод, что пока в работах по изучению чувствительности грызунов не доказано влияние на этот признак факторов регуляции иммунного ответа (специфичных в отношении конкретных антигенов), необходимо говорить об общей инфекционной чувствительности грызунов к инфекциям, на примере возбудителя чумы.

Ключевые слова: большая песчанка, *Yersinia pestis*, инфекционная чувствительность

Для цитирования: Сутягин В.В., Мека-Меченко Т.В., Ковалева Г.Г., Бердибеков А.Т. Генетическая составляющая чувствительности большой песчанки к возбудителю чумы. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 27-30, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.4.

GENETIC COMPONENT OF GREAT GERBIL'S SUSCEPTIBILITY TO PLAGUE INFECTION

Sutyagin V.V.¹, Meka-Mechenko T.V.², Kovaleva G.G.², Berdibekov A.T.¹

¹ Taldykorgan Antiplague Station

(ul. Tauelsizdik 104, Taldykorgan 004000, Kazakhstan)

² Kazakh Scientific Center for Quarantine and zoonotic infections named after M. Aikimbayev

(ul. Kapalskaya 14, Almaty 0500054, Kazakhstan)

The susceptibility of the great gerbil to the causative agent of plague is genetically determined. However, there is not enough information on the involved genes and their effect on this feature in the literature. Although the sensitivity of gerbils to plague microbe may depend on many genes, this feature can be described using a monogenic model of inheritance with one gene. In addition to the genetic component, other modifying factors of biotic and abiotic nature may influence the sensitivity of a great gerbil to infection.

The aim of the work was to evaluate the role of genetic and modifying factors in the variation of the sensitivity of the great gerbil to the causative agent of plague. For this, a one-factor analysis of variance was used. The strength of the effect of the intensity of plague epizootics on sensitivity was calculated by the method of Plokhinsky. As a result, it was found that approximately $87 \pm 3.9\%$ of the total variation of the sensitivity sign is due to its genetic component and about 13% to the share of other factors affecting the characteristic (modifying factors). The conclusion is made that while in studies on the sensitivity of rodents the effect on regulation of the immune response (specific for specific antigens) has not been demonstrated, it is necessary to talk about the general infectious sensitivity of rodents to infections, for example, the causative agent of plague.

Key words: great gerbil, *Yersinia pestis*, infectious sensitivity

For citation: Sutyagin V.V., Meka-Mechenko T.V., Kovaleva G.G., Berdibekov A.T. Genetic component of great gerbil's susceptibility to plague infection. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 27-30, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.4.

Способность чумного микроба (*Yersinia pestis*) вызывать специфический инфекционный процесс у большой песчанки (*Rhombomys opimus* Lichtenstein, 1823) обусловлена инфекционной чувствительностью этих грызунов. К настоящему времени накопилось довольно много публикаций по исследованию феноменов чувствительности и резистентности, как отдельных особей большой песчанки (БП), так и их популяций к возбудителю чумы. Известно, что инфекционная чувствительность – показатель нестабиль-

ный, то есть отличается изменчивостью. Выделяют изменчивость чувствительности индивидуальную, внутрипопуляционную, межпопуляционную (географическую), внутривидовую и межвидовую. Имеющиеся факты значительных и резких внутривидовых различий в инфекционной чувствительности к чуме у ряда популяций грызунов-носителей возбудителя, свидетельствует скорее о популяционной (а не видовой) распространённости отдельных детерминант резистентности [8].

Не вызывает сомнения, что признак чувствительности БП к инфекционному агенту генетически детерминирован и относится к так называемым количественным признакам. Генетические основы его точно неизвестны, а информация о вовлечённых генах, их действии на этот признак отсутствует или недостаточна. На количественные признаки, по-видимому, влияют многие гены, то есть эти признаки полигенны. Простейшая теория количественной генетики предполагает, что все гены вносят равный вклад в развитие признака. Однако детальный генетический анализ показывает, что относительно малое число генов оказывает значительное влияние, и большое количество генов оказывает незначительное влияние на признак. Иногда их называют главными (мажорные) гены и второстепенные (минорные) гены соответственно [9].

Э.Х. Гинзбург с соавт. [1, 2] также утверждают, что число генов, которые оказывают влияние на количественные признаки, невелико (максимум 4–6). У таких генов обычна иерархия по вкладам в значение контролируемого признака. То есть на количественную величину признака один какой-либо ген влияет в большей степени, а остальные гены – соответственно далее по убыванию. Отсюда авторы делают вывод о возможном и даже необходимом описании количественных признаков не с помощью полигенной модели, а используя обычную олигогенную или даже моногенную модель наследования с одним геном.

М.И. Леви [5] изучил уровень резистентности у родительского поколения полуденной песчанки правого (Прикаспийский песчаный природный очаг чумы) и левого (Волго-Уральский песчаный природный очаг чумы) берега реки Волга, а также их потомков от смешанного скрещивания первого и второго поколений. Автором было установлено, что LD_{50} у потомства имела примерно среднее значение между LD_{50} для правобережных песчанок и LD_{50} для левобережных. Изучение возникновения бактериемии носило аналогичный характер. Таким образом, смешение генетического материала обеих популяций полуденной песчанки приводит к появлению у потомства свойств, характерных для обеих родительских популяций. Отсюда нами сделан вывод, что здесь наблюдается эффект промежуточного доминирования или аддитивное действие генов, когда относительная

приспособленность гомозигот A_1A_1 и A_2A_2 равна 1 и 1–s соответственно, а приспособленность гетерозигот A_1A_2 равна $1-s/2$. Мы считаем, что подобный вывод можно применить и к ближайшим родственникам полуденной песчанки – большой песчанке.

Известно, что относительная приспособленность особей в популяции зависит не только от конкретных генотипов, но и от условий окружающей среды. В одних условиях относительная приспособленность данного генотипа может быть высокой, а в других – низкой. На относительную приспособленность могут оказывать влияние как абиотические факторы среды (температура, влажность, тип почвы и т.д.), так и биотические факторы (межвидовая конкуренция, хищники или жертвы и т.д.).

Однако в какой степени чувствительность песчанок к *Y. pestis* зависит от генотипа грызунов, а в какой – от внешних модифицирующих факторов, в настоящее время неизвестно.

Целью настоящей работы являлось определение доли генетической составляющей варьирования признака чувствительности БП к чумному микробу.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Первичные данные, необходимые для расчётов, взяты из работы Ю.З. Ривкуса с соавт. [7], изучавших чувствительность к чуме больших песчанок Северных Кызылкумов в разные фазы эпизоотического процесса. Авторы обнаружили наличие корреляции между изменениями чувствительности зверьков к чуме и интенсивностью эпизоотий в районе Староречий (куда входят, в том числе и окрестности колодца Карабаскуприк) (табл. 1).

Данные фенотипы на протяжении изучаемого времени обитали в трёх разных условиях: 1) осень 1961 г. – весна 1962 г. – на территории протекали интенсивные эпизоотии чумы; 2) осень 1963 г. – осень 1964 г. – локальные эпизоотии; 3) весна 1965 г. – спорадические случаи чумы у грызунов.

Для изучения силы влияния изучаемого фактора (интенсивности эпизоотий чумы) на признак, характеризующий популяцию (частота фенотипов), мы использовали однофакторный дисперсионный анализ. Силу его влияния на данный признак рассчитывали методом Плохинского [4].

Таблица 1

Чувствительность к чуме больших песчанок Северных Кызылкумов, заражённых с помощью блох (данные Ю.З. Ривкуса с соавт., 1973).

Table 1

Sensitivity to plague of great gerbils of Northern Kyzylkum, infected with fleas (data by Y.Z. Rivkus et al., 1973)

Место вылова	Время заражения	Число грызунов			
		в опыте	не заразившихся	заразившихся, но выживших	павших от чумы
Колодец Карабаскуприк (участок Староречий)	Осень 1961 г.	29	6	8	15
	Весна 1962 г.	58	12	22	24
	Осень 1963 г.	31	6	8	17
	Весна 1964 г.	31	6	11	14
	Осень 1964 г.	64	13	20	31
	Весна 1965 г.	44	5	20	19

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Все особи, входящие в Карабаскуприкскую популяцию песчанок, нами условно были разделены на три фенотипа: 1) высоко резистентный фенотип – не заразившиеся особи, обозначим их условно через генотип A_1A_1 ; 2) фенотип со средним уровнем резистентности – заразившиеся, но выжившие грызуны, генотип A_1A_2 ; 3) фенотип, имеющий низкий уровень резистентности, – павшие от чумы БП, генотип A_2A_2 .

Для проведения однофакторного дисперсионного анализа первичные данные сгруппировали следующим образом (табл. 2).

Дисперсию рассчитывали по формуле:

$$H = \sum x_i^2 / N, \quad (1)$$

С последующим определением девиант – общей, факториальной и остаточной.

Степени свободы для общей, факториальной и остаточной дисперсии равны, соответственно, 8, 2 и 6.

Отсюда значения факториальной и остаточной дисперсий равны: $s_A^2 = 0,065$ и $s_e^2 = 0,003$.

Отношение межгрупповой дисперсии (факториальной) к внутригрупповой (остаточной) дисперсии служит критерием оценки влияния регулируемых факторов на результативный признак, то есть:

$$F = s_A^2 / s_e^2, \quad (2)$$

$$F = 0,065 / 0,003 = 21,7.$$

Поскольку F больше F_{st} , найденной по специальной таблице ($21,7 > 5,14$), при уровне значимости $\alpha = 1\%$, влияние уровня интенсивности эпизоотического процесса на изменение наблюдаемых частот генотипов считается статистически значимым.

После того как достоверно установлено действие фактора на признак, можно измерить силу его влияния на данный признак (методом Плохинского):

$$h_x^2 = D_A / D_y, \quad (3)$$

$$h_x^2 = 0,13 / 0,15 = 0,87,$$

с ошибкой: $S_{h_x^2} = 0,039$.

Это означает, что примерно около $87 \pm 3,9\%$ от общего варьирования признака чувствительности обусловлено его генетической составляющей и около 13% приходится на долю других воздействующих на признак (модифицирующих) факторов.

У млекопитающих, как было сказано выше, чувствительность к чуме и другим бактериальным инфекциям может определяться, по-видимому, не множеством разных генетических детерминант, а только небольшим количеством генов, один или несколько из которых выполняют главную роль в противодействии микроорганизма разным инфекционным агентам.

Известно, что генетический контроль иммунного ответа включает в себя два основных компонента: комплекс факторов, обуславливающих состояние иммунной системы, и звено регуляции иммунного ответа. Факторы первой группы не зависят от специфичности антигенов, на которые предстоит отреагировать организму. К ним относятся, в том числе, и гены, контролирующие активность макрофагов. Факторы второй группы, как правило, специфичны в отношении конкретных антигенов (или определённых групп антигенов) [10]. Следовательно, при описании работ по исследованию чувствительности и/или резистентности грызунов к чумному микробу, пока не доказано влияние на признак чувствительности особей к чуме факторов второй группы, правильнее говорить об изучении общей инфекционной чувствительности грызунов к инфекциям, на примере возбудителя чумы.

В подтверждение данного предположения можно привести работу Т.А. Новиковой [6], где приводятся данные, показывающие, что уровень чувствительности песчанок с энзоотичной по чуме территории к чумному микробу оказался выше, чем у песчанок, выловленных из неэнзоотичных мест. Этот факт, возможно, говорит о том, что на неэнзоотичной по чуме территории среди популяций песчанки с высокой интенсивностью циркулировали другие инфекции, и отбор среди песчанок проходил по генам, контролирующим факторы первой группы.

Устойчивость популяции песчанок к возбудителям инфекционных заболеваний, в том числе к возбудителю чумы, является важнейшим приспособительным признаком, который подчиняется закону «генетического гомеостаза». Генетический гомеостаз может быть определён как свойство популяции, балансировать свой генетический состав и противостоять неожиданным изменениям [3]. В ходе эволюции у популяций большой песчанки выработалась адаптивная норма

Таблица 2

Данные для проведения дисперсионного анализа

Table 2

Data for the analysis of variance

Интенсивность эпизоотии	Частоты генотипов			Суммы
	A_1A_1	A_1A_2	A_2A_2	
Интенсивные	0,2	0,35	0,45	$a = 3$
Локальные	0,2	0,31	0,49	
Спорадические случаи	0,11	0,46	0,43	
N	3	3	3	$N = 3$
1	0,51	1,12	1,37	$\sum x_i = 3$
$(\sum x_i)^2$	0,26	1,25	1,88	$\sum (\sum x_i)^2 = 3,39$
$\sum x_i^2$	0,09	0,43	0,63	$\sum x_i^2 = 1,15$

устойчивости к заболеваемости чумой, к которой популяция стремится вернуться после прекращения воздействия естественного отбора (эпизоотии чумы).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Гинзбург Э.Х. Генетическое описание наследования количественных признаков. Сообщение I. О необходимости и конструктивности полигенной модели // Генетика. – 1982. – Т. XVIII. – С. 1334–1341.
Ginzburg EK. (1992). Genetic description of the inheritance of quantitative traits. Message I. On the necessity and constructivity of the polygenic model [Geneticheskoe opisanie nasledovaniya kolichestvennykh priznakov. Soobshchenie I. O neobkhodimosti i konstruktivnosti poligennoy modeli]. *Genetika*, XVIII, 1334–1341.
2. Гинзбург Э.Х., Никоро З.С. Генетическое описание наследования количественных признаков. Сообщение II. Полигенная или олигогенная модели? // Генетика. – 1982. – Т. XVIII. – С. 1343–1352.
Ginzburg EK, Nikoro ZS. (1992). Genetic description of the inheritance of quantitative traits. Communication II. Polygenic or oligogenic model? [Geneticheskoe opisanie nasledovaniya kolichestvennykh priznakov. Soobshchenie II. Poligennaya ili oligogennaya modeli?]. *Genetika*, XVIII, 1343–1352.
3. Картавцев Ю.Ф. Молекулярная эволюция и популяционная генетика. – Владивосток: Изд-во ДГУ, 2008. – С. 176.
Kartavtsev YuF. (2008). Molecular evolution and population genetics [Molekulyarnaya evolyutsiya i populyatsionnaya genetika]. Vladivostok, 176.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия: учебное пособие для биологов специальных вузов. – М., 1990. – С. 352.
Lakin GF. (1990). Biometrics: a textbook for biologists of special universities [Biometriya: uchebnoe posobie dlya biologov spetsial'nykh vuzov]. Moskva, 352.

Сведения об авторах Information about the author

Сутягин Виталий Владимирович – заведующий лабораторией экстренной диагностики карантинных и особо опасных инфекций (ПЦР и ИФА), РГУ «Талдыкорганская противочумная станция» (004000, Республика Казахстан, г. Талдыкорган, ул. Тауелсиздик, 104; тел. (7282) 30-84-64; e-mail: vit197803@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

Sutyagin Vitaliy Vladimirovich – Head of the Laboratory of Emergency Diagnostics of Quarantine and Highly Infectious Diseases (PCR and ELISA), Taldykorgan Anti-Plague Station (004000, Republic of Kazakhstan, Taldykorgan, ul. Tauelsizdik, 104; tel. (7282) 30-84-64; e-mail: vit197803@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

Мека-Меченко Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций имени М. Айкимбаева (050054, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Капальская, 14; тел. (7272) 23-38-30; e-mail: tmeka-mechenko@kscqzd.kz)

Meka-Mechenko Tatyana Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Chief Research Officer, Kazakh Scientific Center for Quarantine and zoonotic infections named after M. Aikimbayev (050054, Republic of Kazakhstan, Almaty, ul. Kapalskaya, 14; tel. (7272) 23-38-30; e-mail: tmeka-mechenko@kscqzd.kz)

Ковалева Галина Геннадьевна – кандидат медицинских наук, начальник отдела биолого-технологического контроля Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева (e-mail: gkovaleva@kscqzd.kz)

Kovaleva Galina Gennadyevna – Candidate of Medical Sciences, Head of the Control Department, Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonotic Infections named after M. Aikimbayev (e-mail: gkovaleva@kscqzd.kz)

Бердибеков Алмас Токтамысович – руководитель РГУ «Талдыкорганская противочумная станция» (e-mail: tpcstald@mail.ru)
Berdibekov Almas Toktamysovich – Head of Taldykorgan Anti-Plague Station (e-mail: tpcstald@mail.ru)

5. Леви М.И., Зинин П.И., Штельман А.И., Ширяев Д.Т., Миронов Н.П., Чикриз Ф.Д. Наследование резистентности к чуме у полуденных песчанок // Тезисы докладов Научной конференции по природной очаговости и профилактике чумы и туляремии. – 1962. – С. 96–98.

Levi MI, Zinin PI, Shtel'man AI, Shiryayev DT, Mironov NP, Chikrizov FD. (1962). Inheritance of resistance to plague in the midday gerbils [Nasledovanie rezistentnosti k chume u poludennykh peschanok]. *Tezisy dokladov Nauchnoy konferentsii po prirodnoy ochagovosti i profilaktike chumy i tulyareмии*, 96–98.

6. Новикова Т.А., Свиридов Г.Г., Решетникова П.И., Куницкий В.Н., Давыденко Л.Ш., Марусенко К.Д. Чувствительность к чуме больших песчанок из энзоотичных и неэнзоотичных мест // Материалы VII научной конференции противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана. – 1971. – С. 151–152.

Novikova TA, Sviridov GG, Reshetnikova PI, Kunitskiy VN, Davydenko LSh, Marusenko KD. (1971). Sensitivity to plague of great gerbils from enzootic and non-enzootic places [Chuvstvitel'nost' k chume bol'shikh peschanok iz enzootichnykh i neenzootichnykh mest]. *Materialy VII nauchnoy konferentsii protivochumnykh uchrezhdeniy Sredney Azii i Kazakhstana*, 151–152.

7. Ривкус Ю.З., Островский И.Б., Мельников И.Ф., Дятлов А.И. О чувствительности к чуме больших песчанок из Северных Кызылкумов // Проблемы особо опасных инфекций. – 1973. – С. 37–42.

Rivkus YuZ, Ostrovskiy IB, Mel'nikov IF, Dyatlov AI. (1973). On the sensitivity to plague of great gerbils from the Northern Kyzylkum [O chuvstvitel'nosti k chume bol'shikh peschanok iz Severnykh Kyzylkumov]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, 37–42.

8. Слудский А.А. Эпизоотология чумы (обзор исследований и гипотез). Часть 1. – Саратов, 2014. – С. 313.

Sludskiy AA. (2014). Epizootology of the plague (a review of research and hypotheses). Part 1 [Epizootologiya chumy (obzor issledovaniy i gipotez). Chast' 1]. Saratov, 313.

9. Хедрик Ф. Генетика популяций. – М., 2003. – С. 588.
Khedrik F. (2003). Genetics of populations [Genetika populyatsiy]. Moskva, 588.

10. Ярилин А.А. Основы иммунологии. – М., 1999. – С. 607.

Yarilin AA. (1999). Fundamentals of Immunology [Osnovy immunologii]. Moskva, 607.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.5

УДК 616.83-022-053.2

Березовская Т.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ИНФЕКЦИОННОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России
(672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, Россия)

Нейроинфекции у детей являются социально-значимой проблемой современности, так как могут приводить к инвалидизации и смерти больного, что актуализует необходимость их ранней клинической диагностики. Цель исследования: выявить закономерности клинических проявлений поражения центральной нервной системы у детей при нейроинфекциях.

Материалы и методы. Проанализированы случаи нейроинфекций у 91 ребёнка, получавших лечение в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита) в период с 2007 по 2014 гг., из них с вирусными нейроинфекциями 32 пациента, с бактериальными – 59.

Результаты. Выявлено преобладание бактериальных нейроинфекций над вирусными, с превалированием среди мальчиков раннего возраста. Головная боль или её эквиваленты (у детей до года) отмечались у 73,6 %; наиболее часто у детей с вирусными инфекциями нервной системы (87,5 %), реже у пациентов с бактериальными инфекциями (66,1 %), $p < 0,01$. В большинстве случаев заболевание манифестировало с явлений лихорадки и рвоты. При оценке неврологического статуса учитывалась длительность сохранения двух часто встречающихся менингеальных знаков (ригидность мышц затылка, симптом Кернига), которая составила в группе с бактериальными нейроинфекциями $5 \pm 1,7$ дня и $4 \pm 1,9$ дня, а в группе с вирусными нейроинфекциями – $3 \pm 1,4$ и $3 \pm 1,2$ дня, соответственно ($p < 0,05$). При пневмококковой этиологии регистрируются наиболее тяжёлые и затяжные случаи течения нейроинфекций. Выявлены частые неотложные состояния при инфекционном поражении центральной нервной системы в виде отёка головного мозга, септического шока, встречающиеся чаще при бактериальных нейроинфекциях.

Заключение. Нейроинфекции характеризуются симптомокомплексом клинических проявлений, которые должны своевременно и верно интерпретироваться врачами в целях ранней диагностики и минимизации неблагоприятных исходов заболевания.

Ключевые слова: инфекции, центральная нервная система, клинические проявления, дети

Для цитирования: Березовская Т.С., Мироманова Н.А., Мироманов А.М. Особенности клинических проявлений инфекционного поражения центральной нервной системы у детей. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 31-37, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.5.

PECULIARITIES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CNS INFECTIONS IN CHILDREN

Berezovskaya T.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Chita State Medical Academy
(ul. Gorkogo 39a, Chita 672090, Russian Federation)

At present, the neuroinfections in children are a socially significant problem, as they can lead to disability and death. Aim. To reveal the patterns of clinical manifestations of neuroinfections in the children's central nervous system.

Materials and methods. We investigated 91 cases of neuroinfections in children. The children underwent treatment in the Regional Infectious Diseases Hospital (Chita) between 2007 and 2014. Among 91 cases, 32 patients had viral neuroinfections and 59 had bacterial infections.

Results. The young boys have bacterial neuroinfections more often. Headaches were found in 73.6 % of children; more often in children with viral neuroinfections – in 87.5 %, and less frequent in children with bacterial neuroinfections – in 66.1 %, $p < 0.01$. The disease often starts with fever and vomiting. The neck stiffness and the Kernig symptom were often found in patients with bacterial neuroinfections persisting for 5 ± 1.7 days and 4 ± 1.9 days correspondingly, in children with viral neuroinfections – for 3 ± 1.4 and 3 ± 1.2 days, $p < 0.05$. Pneumococcal etiology of the disease underlies the most severe and protracted cases in the course of neuroinfections. Pneumococcus causes the most severe and protracted diseases of the nervous system. Most often the bacterial neuroinfections cause cerebral edema and septic shock.

Conclusions. Neuroinfections have typical clinical signs that need to be properly interpreted and evaluated by physicians to reduce adverse outcomes.

Key words: infections, central nervous system, clinical manifestations, children

For citation: Berezovskaya T.S., Miromanova N.A., Miromanov A.M. Peculiarities of clinical manifestations of CNS infections in children. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 31-37, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.5.

Нейроинфекции – это общее название группы инфекционных заболеваний, которые характеризуются преимущественной локализацией возбудителя в центральной нервной системе (ЦНС) с соответствующими клиническими проявлениями. В Российской Федерации доля нейроинфекций в структуре инфекционной патологии у детей не превышает 5 %. При этом, инфекционное поражение структур ЦНС отличается особой тяжестью течения за счёт быстрого и частого развития осложнений, а также высокой летальностью [11, 19, 23]. Наибольшая частота развития осложнений и летальных исходов заболевания по-прежнему отмечается среди детей при бактериальных нейроинфекциях (БНИ), особенно при гипертонических формах менингококковой инфекции на фоне невысоких показателей заболеваемости [5, 9, 10, 21]. Однако существуют и отдельные территории с низкими показателями летальности, что свидетельствует о своевременной диагностике и лечении для предотвращения развития и купирования уже имеющихся осложнений [8].

Помимо бактериальных поражений ЦНС в детском возрасте особую актуальность приобретают вирусные нейроинфекции (ВНИ). Согласно официальной статистике, серозные вирусные менингиты преобладают в общей структуре нейроинфекций у детей, на их долю приходится до 75 % всех инфекционных поражений ЦНС с вовлечением в эпидемиологический процесс детей в возрасте 4–15 лет [2, 3, 23, 24]. В этиологической структуре серозных вирусных менингитов лидируют энтеровирусы (до 61 %) [11, 13]. Особая тяжесть нейроинфекций среди детей с высокой вероятностью развития летальных исходов и инвалидизирующих последствий обуславливает совершенствование их ранней клинической диагностики [11, 17, 24].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности клинических проявлений поражения центральной нервной системы у детей при нейроинфекциях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализированы случаи нейроинфекций среди детей ($n = 91$), получавших стационарное лечение в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (г. Чита, Забайкальский край) в период с 2007 по 2014 гг. Критерии включения в исследование: дети с инфекционным поражением центральной нервной системы обоего пола при наличии информированного согласия законного представителя. Критерии

исключения: шунт-ассоциированные и асептические менингиты/энцефалиты. Пациенты в зависимости от этиологической причины нейроинфекции подразделены на две группы: группу с вирусными нейроинфекциями (32 пациента) и группу с бактериальными нейроинфекциями (59 пациентов) (табл. 1).

Группа детей с БНИ включала пациентов с изолированным поражением оболочек и/или вещества головного мозга ($n = 35$, 1-я подгруппа) и 24 ребёнка с сочетанием поражения оболочек и/или вещества головного мозга с септициемией (2-я подгруппа). В 20 % случаев этиология изолированного поражения оболочек и/или вещества головного мозга установлена, заболевание одинаково часто ассоциировалось с *Neisseria meningitidis* (28,6 %), *Haemophilus influenzae b* (28,6 %), *Streptococcus pneumoniae* (28,6 %), ассоциацией *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae* (14,2 %). В 80 % этиологию изолированного поражения оболочек и/или вещества головного мозга установить не удалось. Во второй подгруппе большинство заболеваний ассоциировано с менингококком (91,7 %, 22 случая), в двух случаях этиологическая причина септицемии с менингитом не верифицирована.

Этиологическими агентами ВНИ являлись неполиомиелитные энтеровирусы (93,7 % пациентов) Коксаки А9, В2, В4, ЕСНО6. В 2 случаях (6,3 %) установить этиологию вирусной нейроинфекции не удалось, однако эти больные объединены в общую группу пациентов с энтеровирусной инфекцией на основании наличия у них типичных клинических, лабораторных и эпидемиологических признаков, характерных для этого заболевания.

Полученные результаты статистически обработаны в соответствии с рекомендациями по обработке данных медико-биологических исследований [12]. Статистическая обработка данных произведена с помощью программы BIOSTAT. Для описания характера распределения количественных признаков определены медиана (Me), стандартные отклонения (SD). Статистическая значимость различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для анализа групп по качественному бинарному признаку применялся критерий χ^2 (Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Нами выявлено, что в период с 2007 по 2014 гг. на территории Забайкальского края в структуре нейроинфекций преобладали бактериальные поражения

Таблица 1

Клиническая характеристика групп (Me $\pm$ SD)

Table 1

Clinical characteristics of the groups (Me $\pm$ SD)

Группа	Возраст, мес.			Пол, абс. (%)	
	Общий	Девочки	Мальчики	Девочки	Мальчики
Вирусные нейроинфекции ($n = 32$)	78 $\pm$ 24,4	96 $\pm$ 25,6	78 $\pm$ 21,1	12 (37,5 %)	20 (62,5 %)
Бактериальные нейроинфекции ($n = 59$)	17 $\pm$ 9	16 $\pm$ 6,8	14,5 $\pm$ 7,2	25 (42,4 %)	34 (57,6 %)

ЦНС (64,8 %), что противоречит официальной статистике, в соответствии с которой вирусные менингиты составляют до 75 % от всех нейроинфекций [11] и обусловлено эпидемическим подъёмом заболеваемости менингококковой инфекцией на территории края в 2012 г. В этиологической структуре БНИ ведущей причиной их развития являлась *N. meningitidis* (42,4 %), особенно при поражении нервной системы в сочетании с менингококкемией. Клинические формы менингококковой инфекции среди детей характеризовались преобладанием комбинации менингококкемии и менингита (56,4 %), доля которых, согласно данным литературы, может достигать до 100 % [8, 21]. Три случая смешанных форм менингококковой инфекции закончились летальным исходом в связи с fulminantным течением болезни и рефрактерным к терапии септическим шоком. Реже в клинических формах инвазивной менингококковой инфекции наблюдался изолированный сепсис (менингококкемия) (15 пациентов, 38,5 %), а также изолированный менингит (2 пациента, 5,1 %).

Поражение центральной нервной системы клинически ассоциировано с менингеальным синдромом, в понятие которого включают субъективные нарушения и объективные симптомы, выявляемые при осмотре больного. Кардинальными менингеальным симптомом является головная боль, характеризующаяся значительной интенсивностью, диффузностью и ощущением распирающего; данный симптом отмечается у 90–100 % больных вне зависимости от этиопатогена [1, 2, 7, 16, 22]. Головная боль или её эквиваленты (у детей первого года жизни) в нашем исследовании отмечалась у 67 из 91 пациентов (73,6 %), наиболее часто этот симптом обнаруживался у детей при ВНИ (28 детей, 87,5 %), у пациентов с БНИ реже (39 детей, 66,1 %) ($p < 0,01$).

Головная боль при нейроинфекциях практически всегда сопровождается тошнотой и часто рвотой, которая не связана с приёмом пищи, возникает внезапно и регистрируется от 28 % до 80 % случаев заболевания, как вирусной, так и бактериальной этиологии [1, 6, 7, 16, 22]. Явления рвоты на высоте лихорадки, то есть центрального генеза, отмечались в обеих группах пациентов с достаточно большой частотой, но при ВНИ данное клиническое проявление выявлено у 23 детей, что составило 71,8 %, против 37 детей из группы с БНИ (62,7 %) ($p \leq 0,05$). При нейроинфекциях вирусного этиогенеза рвота отмечалась преимущественно у мальчиков в возрасте от 3 до 11 лет (16 человек, 55,2 %), при бактериальном заболевании у детей до 3 лет (28 детей, 75,6 %) ($p \leq 0,01$), вне зависимости от пола. Рвота как ведущее проявление заболевания встречалась в подгруппе БНИ у детей с изолированным поражением оболочек и/или вещества головного мозга (24 пациента, 64,9 %) ($p < 0,05$), по сравнению с второй подгруппой. Тошнота и рвота у пациентов с инфекционным поражением ЦНС может сопровождаться болями в животе, при этом диарейный синдром наблюдается у трети пациентов [7]. У наших пациентов диарея преимущественно отмечалась в 32,2 % случаев из группы бактериальных нейроинфекций, против 4 пациентов (12,5 %)

с серозными менингитами ($p \leq 0,01$) без статистически значимой разницы в подгруппах БНИ. Стоит отметить, что изменения характера и частоты стула, с учётом возраста пациента, фиксировались у детей обеих групп только среди детей раннего возраста, что объясняется функциональной незрелостью, высокой чувствительностью к воздействию токсинов и самих микроорганизмов на нервно-сосудистые элементы желудочно-кишечного тракта.

Лихорадка как начальный признак нейроинфекций, согласно данным литературы, отмечается в 50 % случаев с интервалом 38,5–39,5 °C [5, 7, 15, 22]. Лихорадка у пациентов группы вирусных нейроинфекций в нашем случае достигала фебрильных цифр (38,6 ± 0,6 °C), средняя продолжительность составила 3 ± 1,2 суток. В целом, срок лихорадки при серозных менингитах составляет 4 ± 1 день, а повторные температурные волны отмечаются у 28 % больных на 5–8-е сутки и связаны с вовлечением в процесс других органов (кардит, энцефалит) [2]. У наблюдаемых пациентов с бактериальным поражением ЦНС значения температурной реакции составили 38,9 ± 0,9 °C, что не отличало данный показатель от такого при вирусных нейроинфекциях ($p > 0,05$). Однако период сохранения гипертермии у пациентов из группы БНИ регистрировался дольше, чем у пациентов с ВНИ и составил 5 ± 1,4 дня ($p < 0,05$), что является отражением агрессии патогена на макроорганизм с длительно выраженной воспалительной реакцией.

Одним из ведущих клинических проявлений нейроинфекций является повышенная чувствительность к акустическим и фотораздражителям, а также гиперестезия кожи [7, 14]. При оценке гиперестезий нами выявлено, что у пациентов с бактериальным поражением ЦНС отмечались преимущественно тактильные (26 человек, 44 %) по сравнению с группой пациентов с вирусными нейроинфекциями, где преимущественно отмечались гиперестезии на фотораздражители (14 человек, 43,7 %) ($p < 0,01$). Акустические гиперестезии выявлялись с одинаковой частотой в обеих группах ($p > 0,05$). В качестве проявления гипертензионного синдрома оценивалось выбухание и пульсация большого родничка у детей, которые имели несросшиеся кости черепа. Всего нами выявлено 11 человек с данным клиническим проявлением, из них 2 (18,2 %) – из группы ВНИ и 9 (15,2 %) – из группы с БНИ, хотя при сравнении групп статистически значимой разницы в частоте регистрации этого симптома не выявлено ($p > 0,05$). Отмечено что 8 (88,9 %) пациентов с выбуханием и пульсацией большого родничка из группы бактериальных нейроинфекций находились в подгруппе детей с изолированным менингитом/менингоэнцефалитом, на основании чего можно предположить, что гипертензионный синдром наиболее выражен при изолированном поражении оболочек и/или вещества головного мозга.

При нейроинфекциях в неврологическом статусе всегда фиксируются менингеальные знаки разной степени выраженности и продолжительности, к которым, прежде всего, относятся ригидность затылочных мышц, симптом Кернига и разновидности

симптома Брудзинского [1, 6, 23]. Частота встречаемости менингеальных знаков в группах пациентов с бактериальной и вирусной этиологией нейроинфекций представлены в таблице 2.

Следовательно, менингеальные знаки встречались одинаково часто в обеих группах, за исключением специфической менингеальной позы («легавой собаки»), которая регистрировалась исключительно в группе пациентов с БНИ ($p < 0,01$). При этом длительность сохранения менингеальных симптомов в исследуемых группах разнилась, так при БНИ ригидность мышц затылка сохранялась $5 \pm 1,7$ дня, относительно пациентов с ВНИ ($3 \pm 1,4$ дня, $p < 0,05$), положительный симптом Кернига – $4 \pm 1,9$ и $3 \pm 1,2$ дня соответственно ($p < 0,05$). Длительность сохранения менингеальных симптомов в группе пациентов при БНИ связана напрямую с увеличением времени для санации от возбудителя бактериальной флоры и активного восстановления затронутых структур ЦНС.

Отдельный интерес представляет изучение нарушения сознания у пациентов при нейроинфекциях. Известно, что до 23 % пациентов с гипертонической формой менингококковой инфекции при поступлении в стационар имеют выраженное угнетение сознания [5, 19]. Нами выявлено, что угнетение сознания наблюдалось только у пациентов с бактериальными нейроинфекциями (сопор – 6 человек (8,1 %), кома 1-й степени – 4 человека, кома 2-3-й степени – 1 человек) и не встречалось при вирусных нейроинфекциях ($p < 0,001$). Отмечено, что нарушение сознания преимущественно регистрировалось у детей раннего возраста (10 детей, 91 %) относительно других воз-

растных групп ($p < 0,01$), причём у мальчиков чаще по сравнению с девочками ($p < 0,05$).

Судорожный синдром как проявление нейроинфекции встречался редко, только у 5 (8,5 %) наблюдаемых нами пациентов с БНИ. При этом в 60 % случаев судороги у детей развивались на фоне нормальной температуры тела как проявление тяжёлого поражения вещества головного мозга в группе пациентов с менингоэнцефалитом и отёком головного мозга. Однако даже при молниеносной форме менингококковой инфекции судороги могут регистрироваться у трети больных детей [5, 15, 22].

Структура неотложных состояний и частота их встречаемости у детей при нейроинфекциях представлена в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, неотложные состояния у детей при нейроинфекциях напрямую зависят от этиологии. Так, при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах за счёт выраженных факторов агрессии возбудителей, отёк и набухание вещества головного мозга встречался статистически значимо чаще, чем при вирусных поражениях центральной нервной системы ($p < 0,05$). Клиника отёка и набухания вещества головного мозга регистрировалась чаще среди мальчиков раннего возраста (58,3 %). Считается, что особенно быстро развивается и имеет наиболее тяжёлую симптоматику отёк головного мозга при пневмококковой инфекции, который встречается более чем в 50 % случаев заболевания [4, 11, 19]. Под нашим наблюдением находились дети с пневмококковым поражением ЦНС, которые имели тяжёлое и затяжное течение заболевания, в том

Менингеальные симптомы у детей при нейроинфекциях

Таблица 2

Meningeal symptoms in children with neuroinfections

Table 2

Симптом	Бактериальные нейроинфекции (n = 59)		Вирусные нейроинфекции (n = 32)		p
	абс.	%	абс.	%	
Ригидность мышц затылка	47	79,6	28	87,5	> 0,05
Симптом Кернига	28	47,4	12	37,5	> 0,05
Симптом Брудзинского верхний	20	33,9	10	31,2	> 0,05
Симптом Брудзинского средний	8	13,5	7	21,8	> 0,05
Симптом Брудзинского нижний	24	40,6	16	50	> 0,05
Симптом Лессажа	9	15,2	3	9,3	> 0,05
Менингеальная поза	16	27,1	0	0	< 0,01

Структура неотложных состояний и частота их встречаемости у детей при нейроинфекциях

Таблица 3

The structure of urgent conditions and frequency of their occurrence in children with neuroinfections

Table 3

Неотложное состояние	Бактериальные нейроинфекции (n = 59)		Вирусные нейроинфекции (n = 32)		p
	абс.	%	абс.	%	
Отёк головного мозга	12	20,3	1	3,1	< 0,05
Септический шок	13	22	0	0	< 0,005
Нейротоксический синдром	1	1,7	0	0	> 0,05
Синдром Уотерхауса – Фридериксена	3	5	0	0	> 0,05

числе обусловленное клиникой отёка и набухания головного мозга.

Тяжесть БНИ, особенно в случае сочетания поражения ЦНС и септицемии, обуславливало течение септического шока разной степени тяжести [17, 18, 20]. Данное состояние регистрировалось исключительно при бактериальных нейроинфекциях и не встречалось при вирусных поражениях нервной системы ($p < 0,005$). Кровоизлияние в кору надпочечников (синдром Уотерхауса – Фридериксена), обнаруженное постмортально в трёх случаях с летальным исходом при молниеносных формах менингококковой инфекции, встречалось только при БНИ, но в связи с малым количеством таких случаев не имело статистической разницы ($p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На территории Забайкальского края в период с 2007 по 2014 гг. в структуре инфекционных поражений ЦНС преобладали бактериальные нейроинфекции с преимущественной регистрацией среди мальчиков первых лет жизни. В структуре этиологических причин вирусных нейроинфекций преобладали энтеровирусы Коксаки и ЕСНО, чаще регистрируясь среди мальчиков в возрасте от 3 до 11 лет. Ведущим клиническим проявлением нейроинфекций является цефалгический синдром с гиперестезиями, а также рвота центрального генеза и высокая лихорадка. Менингеальные знаки не зависят от этиологии нейроинфекции, за исключением специфической менингеальной позы, характерной для бактериальных поражений центральной нервной системы. Наибольшая продолжительность сохранения положительных менингеальных знаков регистрируется при бактериальных нейроинфекциях. Перечень неотложных состояний при нейроинфекциях зависит от этиологической причины. При бактериальном поражении тяжесть процесса обусловлена септическим шоком, синдромом Уотерхауса – Фридериксена и клиникой отёка-набухания головного мозга.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аитов К.А., Бурданова Т.М., Лемешевская М.В., Орлова Л.С., Котова И.В., Макарова С.В., Квашенкина И.А., Пустогородская Н.Г. Менингококковая инфекция в Приангарье // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 9.
- Aitov KA, Burdanova TM, Lemeshevskaya MV, Orlova LS, Kotova IV, Makarova SV, Kvashenkina IA, Pustogorodskaya NG. (2018). Meningococcal infection in the Angara region [Meningokokkovaya infektsiya v Priangar'e]. *Meningokokkovaya infektsiya: prezhnii opyt i novye ugrozy. Drugie bakterial'nye i virusnye porazheniya nervnoy sistemy: Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, Sankt-Peterburg, 9.

2. Арова А.А., Хлынина Ю.О., Невинский А.Б. Особенности течения и терапии серозных энтеровирусных менингитов у детей на современном этапе // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 9–10.

- Arova AA, Khlynina YuO, Nevinsky AB. (2018). Features of the course and therapy of serous enteroviral meningitis in children at the present stage [Osobennosti techeniya i terapii seroznykh enterovirusnykh meningitov u detey na sovremennom etape]. *Meningokokkovaya infektsiya: prezhnii opyt i novye ugrozy. Drugie bakterial'nye i virusnye porazheniya nervnoy sistemy: Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, Sankt-Peterburg, 9-10.

3. Бердалиева Ф.А., Жумагулова К.Ж., Ауельбеков М.У., Исмаилова А., Аманова М., Тораханова Ю., Мукаш А., Оразбаева Ж., Салыкбаева Г. Клиническое течение менингитов на современном этапе у детей в Южноказахстанской области // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 15–16.

- Berdaliev FA, Zhumagulova KZh, Auelbekov MU, Ismailova A, Amanova M, Torakhanova Yu, Mukash A, Orazbaeva Zh, Salykbaeva G. (2018). Clinical course of meningitis at the present stage in children in the South Kazakhstan region [Klinicheskoe techenie meningitov na sovremennom etape u detey v Yuzhnokazakhstanskoy oblasti]. *Meningokokkovaya infektsiya: prezhnii opyt i novye ugrozy. Drugie bakterial'nye i virusnye porazheniya nervnoy sistemy: Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, Sankt-Peterburg, 15-16.

4. Венгеров Ю.Я., Нагибина М.В., Волкова О.Е., Беликова Е.В., Байкова Л.Б., Чернышев Д.В., Смирнова Т.Ю., Тишкевич О.А., Пархоменко Ю.Г. Отёк и набухание головного мозга при нейроинфекциях // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 17–22.

- Vengerov YuYa, Nagibina MV, Volkova OE, Belikova EV, Baikova LB, Chernyshev DV, Smirnova TYu, Tishkevich OA, Parkhomenko YuG. (2015). Edema swelling of the brain in neuroinfections [Otek i nabukhanie golovnoy mozga pri neyroinfektsiyakh]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 20 (3), 17-22.

5. Грекова А.И., Шевченко С.С., Жодик О.В., Соновская Т.Н., Комиссарова А.В., Смолянкин Н.Н., Соколовская В.В., Жилина Е.А. Гипертоксические формы менингококковой инфекции у детей // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 18–19.

- Grekova AI, Shevchenko SS, Zhodik OV, Sosnovskaya TN, Komissarova AV, Smolyankin NN, Sokolovskaya VV, Zhilina EA. (2018). Hypertensive forms of meningococcal infection in children [Gipertoksicheskie formy meningokokkovoy infektsii u detey]. *Meningokokkovaya infektsiya: prezhnii opyt i novye ugrozy. Drugie bakterial'nye i virusnye porazheniya nervnoy sistemy: Materialy Rossiys-*

koy nauchno-prakticheskoy konferentsii, Sankt-Peterburg, 18-19.

6. Дмитриева Т.Г., Никифорова Т.П., Кожухова Ж.В., Степанова О.С., Суздолова В.П., Острелина Т.П., Слепцова А.П. Энтеровирусные серозные менингиты у детей в период эпидемической вспышки // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 19.

Dmitrieva TG, Nikiforova TP, Kozhukhova ZhV, Stepanova OS, Suzdolova VP, Ostrelina TP, Sleptsova AP. (2018). Enterovirus serous meningitis in children in the period of epidemic outbreak [Enterovirusnye seroznye meningity u detey v period epidemicheskoy vspyshki]. *Meningokokkovaya infektsiya: prezhniiy opyt i novye ugrozy. Drugie bakterial'nye i virusnye porazheniya nervnoy sistemy: Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, Sankt-Peterburg, 19.

7. Инфекционные болезни: национальное руководство / Год ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1040 с.

Yushchuk ND, Vengerov YYa. (Eds). (2009). Infectious diseases: national guidelines [*Infektsionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo*]. Moskva, 1040 p.

8. Калинин Е.Б., Захарова Н.В., Борищук И.А., Кириллова Т.А., Хабудаев В.А., Гаранин А.Г. Менингококковая инфекция среди детского населения Иркутской области за последние пять лет // Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы: матер. Рос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 22.

Kalinichenko EB, Zakharova NV, Borishchuk IA, Kirillova TA, Khabudaev VA, Garanin AG. (2018). Meningococcal infection among the children of the Irkutsk region over the past five years [Meningokokkovaya infektsiya sredi detskogo naseleniya Irkutskoy oblasti za poslednie pyat' let]. *Meningokokkovaya infektsiya: prezhniiy opyt i novye ugrozy. Drugie bakterial'nye i virusnye porazheniya nervnoy sistemy: Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*, Sankt-Peterburg, 22.

9. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика). Методические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Ю.В. Лобзина. – СПб., 2009. – 60 с.

Lobzin YuV. (Ed.). (2009). Meningococcal infection in children (epidemiology, clinic, diagnosis, therapy and prevention). Methodical recommendations [*Meningokokkovaya infektsiya u detey (epidemiologiya, klinika, diagnostika, terapiya i profilaktika)*]. Sankt-Peterburg, 60 p.

10. Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Команцев В.Н., Иванова М.В., Иванова Г.П., Горелик Е.Ю., Пульман Н.Ф., Иващенко И.А., Мазаева Е.М., Лозовская М.Э., Клочкова Л.В., Тхакушинова Н.Х., Леденко Л.А., Осипова И.Г. Бактериальные менингиты у детей. Медицинское пособие. – СПб., 2012. – 66 с.

Skipchenko NV, Vilnits AA, Komantsev VN, Ivanova MV, Ivanova GP, Gorelik EYu, Pul'man NF, Ivashchenko IA, Mazaeva EM, Lozovskaya ME, Klochko LV, Tkha-kushinova NK, Ledenko LA, Osipova IG. (2012). Bacterial meningitis in children [*Bakterial'nyye meningity u detey*]. Sankt-Peterburg, 66 p.

11. Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Алексеева Л.А., Иванова М.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей // Детские инфекции. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 8–18.

Skipchenko NV, Lobzin YuV, Ivanova GP, Komantsev VN, Alekseeva LA, Ivanova MV, Vilnits AA, Gorelik EYu, Skipchenko EYu. (2014). Neuroinfections in children [Neyroinfektsii u detey]. *Detskie infektsii*, 13 (1), 8-18.

12. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

Yunkero V, Grigoryev SG. (2005). Mathematical-statistical processing of medical research data [*Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy*]. Sankt-Peterburg, 292 p.

13. Abbasi S, Makvandi M, Teimoori A, Samarba-Zadeh A. (2018). Complete genome sequence of a multi-recombinant echovirus 6 strain isolated from CSF in Ahvaz, Southwestern Iran. *J Chin Med Assoc*, 81 (4), 340-347. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.06.026.

14. Ala A, Rahmani F, Abdollahi S, Parsian Z. (2018). Accuracy of neck stiffness, Kernig, Brudzinski, and jolt accentuation of headache signs in early detection of meningitis. *Emerg (Tehran)*, 6 (1), 8.

15. Bodilsen J, Storgaard M, Larsen L, Wiese L, Helweg-Larsen J, Lebech AM, Brandt C, Qstergaard C, Nielsen H, DASGIB study group. (2018). Infectious meningitis and encephalitis in adults in Denmark: a prospective nationwide observational cohort study (DASGIB). *Clin Microbiol Infect*, S1198-743X(18)30087-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.01.016

16. Fujimoto T. (2018). Hand-foot-and-mouth disease, aseptic meningitis, and encephalitis caused by enterovirus. *Brain Nerve*, 70 (2), 121-131. DOI: 10.11477/mf.1416200964

17. Gaensbauer JT, Birkholz M, Smit MA, Garcia R, Todd JK. (2018). Epidemiology and clinical relevance of toxic shock syndrome in US children. *Pediatr Infect Dis J*. DOI: 10.1097/INF.0000000000002002

18. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, Lee WL. (2011). Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis. *Sci Transl Med*, 3 (88), 88ps25. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002011

19. Klobassa DS, Zoehrer B, Paulke-Korinek M, Gruber-Sedlmayr U, Pfuerscheller K, Strenger V, Sonnleitner A, Kerbl R, Ausserer B, Arock W, Kaulfersch W, Hausberger B, Covi B, Eitelberger F, Vécsei A, Simma B, Birnbacher R, Kurz H, Zwiauer K, Weghuber D, Heuberg S, Quehenberger F, Kollaritsch H, Zenz W. (2014). The burden of pneumococcal meningitis in Austrian children between 2001 and 2008. *Eur J Pediatr*, 173 (7), 871-878. DOI: 10.1007/s00431-013-2260-8

20. Levi M, van der Poll T. (2010). Inflammation and coagulation. *Crit Care Med*, 38 (2 Suppl), 26-34. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181c98d21

21. Martin NG, Sadarangani M, Pollard AJ, Goldacre MJ. (2014). Hospital admission rates for meningitis and septicaemia caused by *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*, and *Streptococcus pneumoniae* in children in England over five decades: a population-based

observational study. *Lancet Infect Dis*, 14 (5), 397-405. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70027-1

22. Mofidi M, Negaresh N, Farsi D, Rezai M, Mahshidfar B, Abbasi S, Hafezimoghadam P. (2016). Jolt accentuation and its value as a sign in diagnosis of meningitis in patients with fever and headache. *Turk J Emerg Med*, 17 (1), 29-31. DOI: 10.1016/j.tjem.2016.11.001

23. Mount HR, Boyle SD. (2017). Aseptic and bacterial meningitis: evaluation, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*, 96 (5), 314-322.

24. Yuan J, Shen L, Wu J, Zou X, Gu J, Chen J, Mao L. (2018). Enterovirus A71 Proteins: Structure and Function. *Front Microbiol*, 9, 286. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00286

Сведения об авторах **Information about the authors**

Березовская Татьяна Сергеевна – ассистент кафедры детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел. (3022) 39-51-48; e-mail: baranchygovats@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6115-4423>

Berezovskaya Tatyana Sergeevna – Teaching Assistant at the Department of Children's Infections, Chita State Medical Academy (672090, Chita, ul. Gorkogo, 39a; tel. (3022) 39-51-48, e-mail: baranchygovats@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6115-4423>

Мироманова Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой детских инфекций, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (e-mail: detinf-chita@mail.ru)

Miromanova Natalya Anatolievna – Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Children's Infections, Chita State Medical Academy (e-mail: detinf-chita@mail.ru)

Мироманов Александр Михайлович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (тел. (3022) 41-11-18, e-mail: miromanov_a@mail.ru)

Miromanov Alexander Mikhailovich – Doctor of Medical Sciences, Docent, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics, Chita State Medical Academy (tel. (3022) 41-11-18, e-mail: miromanov_a@mail.ru)

Иунихина О.В., Компанец Г.Г.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ ПРИМОРСКОГО КРАЯ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова»
(690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1, Россия)

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом широко распространённая на территории Российской Федерации природно-очаговая инфекция ортохантавирусной этиологии. В возрастной структуре заболеваемости преобладают лица работоспособного возраста, в основном мужского пола, что связано с профессиональной и социальной активностью населения, способствующей более частому контакту с инфицированными выделениями грызунов. Хотя доля детского населения среди заболевших в РФ составляет около 2,5 %, разнообразие клинических симптомов, отсутствие мер специфической профилактики и низкая настороженность врачей даже в природных очагах обуславливают проблему данной инфекции. Целью данной работы явилось изучение особенностей геморрагической лихорадки с почечным синдромом среди детей и подростков Приморского края.

Материалы и методы. Проведён ретроспективный анализ 60 серологически подтверждённых случаев данной инфекции у детей и подростков. Больные были разделены на возрастные подгруппы с привязкой к возможности заражения в городском или сельском эпидемическом очаге инфекции.

Результаты. Установлено доминирование среди заболевших лиц мужского пола в возрасте 15–17 лет. Однако в сельских районах края риску заражения подвержены дети от 3 лет, что связано с приближённостью природных ландшафтов для отдыха, привлечением к сельскохозяйственным и бытовым работам с ранних лет. Циркуляция в Приморском крае 2 серотипов патогенных для человека ортохантавирусов (Hantaan и Seoul) обуславливает круглогодичную регистрацию инфекции среди населения, в том числе детского, с преобладанием среднетяжёлых форм заболевания.

Заключение. Приморский край является территорией, эндемичной по ортохантавирусной инфекции, с одновременной циркуляцией нескольких серотипов возбудителей. В период активизации эпизоотического процесса возрастает риск заражения всех категории населения, в том числе детей и подростков, у которых заболевание может протекать чаще в среднетяжёлой форме, характеризуясь полиморфизмом клинических проявлений.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, ортохантавирус, дети, Приморский край, эпидемиологические особенности

Для цитирования: Иунихина О.В., Компанец Г.Г. Особенности геморрагической лихорадки с почечным синдромом среди детского населения Приморского края. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 38-41, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.6.

FEATURES OF HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME AMONG CHILDREN POPULATION OF THE PRIMORSKI KRAI

Iunikhina O.V., Kompanets G.G.

G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology
(ul. Selskaya 1, Vladivostok 690087, Russian Federation)

Hemorrhagic fever with renal syndrome is a widespread natural-borne infection of orthohantavirus etiology in the territory of the Russian Federation. Male patients of working age dominated, which is associated with their professional and social activity. Although the rate of children among all cases of this infection in our country is 2.5 %, the variety of clinical symptoms causes the problem in the diagnostic of this disease. The purpose of this work was to study the characteristics of orthohantavirus infection among children and adolescents of Primorski Krai.

Materials and methods. A retrospective analysis of 60 serologically confirmed cases of orthohantavirus infection in children and adolescents was carried out. Patients were divided into age subgroups with a link to the possibility of infection in the urban or rural locations.

Results. The prevalence of men aged 15-17 years among all studied patients was established. However, children starting from 3 years old are at risk of infection in rural areas of the region too, which is related to proximity of natural landscapes. Circulation in the Primorski Krai of two pathogenic orthohantaviruses (Hantaan and Seoul) causes year-round registration of human orthohantavirus infection, including children.

Conclusion. The Primorski Krai is an endemic territory for orthohantavirus infection, with the simultaneous circulation of several orthohantaviruses. Risk of infection within all categories of the population, including children, in whom the disease can occur more often in a moderate form and with variety of different symptoms, is related with the activation of the epizootic process in the rodent's populations.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, orthohantavirus, children, Primorski Krai, epidemiological features

For citation: Iunikhina O.V., Kompanets G.G. Features of hemorrhagic fever with renal syndrome among children population of the Primorski Krai. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 38-41, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.6.

ВВЕДЕНИЕ

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) – природно-очаговое заболевание, широко распространённое в Евразии, в том числе на территории Российской Федерации, и вызываемое вирусами рода *Bunyavirales*, семейства *Hantaviridae*. В настоящее время идентифицировано около 30 серо/генотипов ортохантавируса, однако роль в заболеваемости людей ГЛПС установлена для вирусов *Puumala*, *Dobrava/Belgrade*, *Hantaan* и *Seoul*, причём два последних вызывают ГЛПС на территории Дальнего Востока России, Китае и Корее [14, 15]. Природными хозяевами патогенных для людей ортохантавирусов являются хронически инфицированные мышевидные грызуны, выделяющие вирус с мочой, фекалиями, слюной, при этом реализуются воздушно-пылевой, реже контактный пути заражения человека [14, 16].

Общеизвестно, что в возрастной структуре заболеваемости ГЛПС преобладают лица работоспособного возраста (30–60 лет), в основном мужского пола, что связано с профессиональной и социальной активностью населения, способствующей более частому и длительному контакту с инфицированными выделениями грызунов [8, 16, 18]. По данным Роспотребнадзора, с 2000 по 2016 гг. в 7 из 8 федеральных округов Российской Федерации было зарегистрировано более 117 тыс. случаев ГЛПС, включая приблизительно 2,8 тыс. случаев у детей до 14 лет, что составило 2,5 % [8].

В то же время данные о заболеваемости ортохантавирусной инфекцией среди детского населения, в том числе на эндемичных по ГЛПС территориях, немногочисленные, а данные по клиническим особенностям течения часто противоречат друг другу [1, 2, 5, 6, 10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Проанализировать особенности заболеваемости ГЛПС среди детей и подростков Приморского края

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2000 по 2015 гг. в Приморском крае было зарегистрировано 60 серологически подтверждённых случаев ГЛПС среди детей в возрасте до 17 лет включительно, госпитализированных в лечебные учреждения г. Владивостока и края. Диагноз устанавливали согласно положениям СП 3.1.7.2614-10 по выявлению специфических антител в сыворотке крови непрямым методом флуоресцирующих антител (НМФА) с помощью коммерческого «Диагностикума геморрагической лихорадки с почечным синдромом культурального, поливалентного», в соответствии с инструкцией производителя (Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, г. Москва). Для подтверждения острого периода инфекции определяли уровень специфических антител класса IgM и IgG, используя коммерческие наборы «ВектоХанта-IgM» и «ВектоХанта-IgG» (ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово) согласно инструкции производителя.

Описательная статистика для качественных признаков представлена абсолютными значениями,

процентными долями и их стандартными ошибками. Обработка проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Приморском крае доля детей в структуре заболеваемости ГЛПС за исследуемый период составила $5,4 \pm 0,68$ % от общего количества больных ($n = 1111$, из них лиц старше 17 лет – 1051 чел.). При этом количество случаев в городском ($n = 31$) и сельском ($n = 29$) эпидемических очагах примерно одинаково. Число мальчиков статистически доминировало и составило $71 \pm 8,2$ % в г. Владивостоке и $79,3 \pm 7,5$ % в сельских районах края ($p < 0,05$), что характерно и для взрослого населения.

Распределение детей больных ГЛПС на группы (до 7 лет, 7–11 лет, 12–14 лет и 15–17 лет) показало различия возрастной структуры жителей города и края. В г. Владивостоке абсолютное большинство ($90,32 \pm 5,31$ %) составила возрастная группа 15–17 лет, а вот дети до 7 лет среди больных ГЛПС не регистрировались. В сельских районах Приморского края возрастное распределение больных оказалось более равномерным, случаи заболевания встречались во всех обозначенных выше группах. Хотя подростки 15–17 лет также составили большинство ($44,83 \pm 9,23$ %), 2 случая было зарегистрировано у детей дошкольного возраста. Возможность заразиться ГЛПС у детей, в том числе младшего возраста, в сельских районах намного выше, чем в городе, что связано с приближённостью природных ландшафтов для отдыха, привлечением к сельскохозяйственным и бытовым работам с ранних лет, особенно на фоне усиления эпизоотического процесса среди мышевидных грызунов. Так, в Кавалеровском районе Приморского края был впервые зарегистрирован случай заболевания ГЛПС у 3-летнего ребёнка [9] на фоне роста инфицированности мышей рода *Apodemus* – природных носителей патогенного для человека вируса *Hantaan*.

Сезонное распределение больных показало рост заболеваемости детей в зимне-весенний период в городском очаге хантавирусной инфекции (16 случаев из 29) и два пика в весенне-летний и осенний период в сельских эпидемических очагах (13 и 14 случаев из 31 соответственно) на фоне круглогодичной заболеваемости. Случаи заболевания ГЛПС в Приморском крае регистрируются на протяжении всего года, а сезонные подъёмы связаны с активностью и интенсивностью эпизоотического процесса в популяциях мышевидных грызунов – природных носителей [7].

Предварительный диагноз ГЛПС у детского населения, поставленный на основании клинико-эпидемических характеристик, был подтверждён серологически в 50 % случаях в городском очаге и в 65 % – в сельском, что связано с разнообразием клинических проявлений данной инфекции, часто протекающей под маской ОРВИ или соматических поражений почек, а также невысокой насторожённостью врачей даже в эндемическом очаге [3, 4].

При изучении тяжести ГЛПС среди детского населения было установлено, что, хотя в городском и сельском эпидемических очагах Приморского края

циркулируют разные серотипы хантавируса [7, 17], у детей, заразившихся на этой эндемичной по ГЛПС территории, преобладали среднетяжёлые формы заболевания (65,5 % в сельских районах и 70,1 % в г. Владивостоке). Лёгкие и тяжёлые формы регистрировались преимущественно у детей 12–17 лет, а среднетяжёлые во всех возрастных группах. Среди детей дошкольного и младшего школьного возраста в двух случаях тяжёлое течение ГЛПС выявлено в сельском эпидемическом очаге. Клинические особенности и тяжесть течения ГЛПС у детей, включая региональные, в литературе описаны недостаточно и иногда противоречивы. По данным В.Б. Егорова с соавт. [1], ГЛПС у детей младшего возраста протекает чаще в лёгкой, «неклассической» форме: короче по продолжительности, с малым числом остаточных проявлений, что связано с особенностями гуморального иммунитета. При этом ряд авторов указывает на незначительные отличия в клинических проявлениях между детьми и взрослыми [10, 12], с возможностью развития тяжёлых форм, обусловленных менингоэнцефалитическим синдромом, нарушениями сердечно-сосудистой системы, острой почечной и печёночной недостаточностью [2, 4, 6, 13]. Мы считаем, что разнообразие и тяжесть клинической картины ГЛПС у детей связаны как с серотипом ортохантавируса, её вызвавшим, так и возрастными и индивидуальными особенностями больного. При этом не стоит забывать об отсутствии чётких критериев для установления тяжести течения ГЛПС не только у детей, но и взрослых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приморский край является эндемичной по ГЛПС территорией с ежегодной заболеваемостью, обусловленной циркуляцией двух патогенных для человека серотипов ортохантавируса, обуславливающих клинко-эпидемические особенности инфекции. Хотя доля детского населения в структуре общей заболеваемости ГЛПС в регионе, так же, как и в целом в стране невелика, полиморфизм проявлений, возможность заражения, особенно высокая на эндемичных территориях в период активизации эпизоотического процесса, а также отсутствие специфических методов профилактики указывают на важность данной проблемы в педиатрии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Егоров В.Б., Валишин Д.А., Ушакова И.А., Свирина А.С. Особенности клинических проявлений геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей и подростков // Практическая медицина. – 2012. – № 7 (62). – С. 131–136.

Egorov VB, Valishin DA, Ushakova IA, Svirina AS. (2012). Features of clinical manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome in children and adolescents [Osobennosti klinicheskikh proyavleniy gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom u detey i podrostkov]. *Prakticheskaya meditsina*, 7 (62), 131–136.

2. Еникеева З.М., Ахмадеева Э.Н., Агзамова Р.Ф. Клиническое течение осложнения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей // Медицинский вестник Юга России. – 2013. – № 2. – С. 60–64.

Enikeeva ZM, Akhmadeeva EN, Agzamova RF. (2013). Clinical course of complication of hemorrhagic fever with renal syndrome in children [Klinicheskoe techenie oslozhneniya gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom u detey]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii*, (2), 60–64.

3. Иванис В.А. Современные представления о патогенезе хантавирусной инфекции // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 15–19.

Ivanis VA. (2008). Present concepts of the pathogenesis of hantavirus infection [Sovremennyye predstavleniya o patogeneze khantavirusnoy infektsii]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*, (2), 15–19.

4. Макарова Т.Е., Константинов С.В., Отводникова Н.И., Царненко О.С., Горбатко Т.А., Стафеева Т.Н. Особенности течения геморрагической лихорадки с почечным синдромом у детей на современном этапе // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2005. – № 3. – С. 28–30.

Makarova TE, Konstantinov SV, Otvodnikova NI, Tsarenko OS, Gorbato TA, Stafeeva TN. (2005). Features of the course of hemorrhagic fever with renal syndrome in children at the present stage [Osobennosti techeniya gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom u detey na sovremennom etape]. *Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka*, (3), 28–30.

5. Мохова О.Г., Поздеева О.С., Шараев П.Н., Гришкин И.Г., Комиссарова М.М., Ермолаева И.Ю. Клинико-функциональное состояние печени при геморрагической лихорадке с почечным синдромом у детей // Детские инфекции. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 30–34.

Mokhova OG, Pozdeeva OS, Sharaev PN, Grishkin IG, Komissarova MM, Ermolaeva IYu. (2008). Clinical and functional state of the liver at hemorrhagic fever with renal syndrome in children [Kliniko-funktsional'noe sostoyanie pecheni pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom u detey]. *Detskie infektsii*, 7 (3), 30–34.

6. Поздеева О.С., Мохова О.Г., Канкасова М.Н., Кирпичева Н.С., Петренко М.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей // Практическая медицина. – 2016. – № 8 (100). – С. 53–57.

Pozdeeva OS, Mokhova OG, Kankasova MN, Kirpicheva NS, Petrenko MV. (2016). Hemorrhagic fever with renal syndrome in children [Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom u detey]. *Prakticheskaya meditsina*, 8 (100), 53–57.

7. Слонова Р.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г. Современный взгляд на природную очаговость хантавирусной инфекции // Сибирский научный медицинский журнал. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 13–19.

Slonova RA, Kushnareva TV, Kompanec GG. (2011) Present view of the natural focality of hantavirus infection [Sovremennyy vzglyad na prirodnyuyu ochagovost' khantavirusnoy infektsii]. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*, 31 (4), 13-19.

8. Ткаченко Е.А., Дзагурова Т.К., Бернштейн А.Д., Коротина Н.А., Окулова Н.М., Мутных Е.С., Иванов А.П., Ишмухаметов А.А., Юничева Ю.В., Пиликова О.М., Морозов В.Г., Транквилевский Д.В., Городин В.Н., Бахтина В.А., Соцкова С.Е. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (история, проблемы и перспективы изучения) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – № 3. – С. 23–34.

Tkachenko EA, Dzagurova TK, Bernshteyn AD, Korotina NA, Okulova NM, Mutnykh ES, Ivanov AP, Ishmukhametov AA, Yunicheva YuV, Pilikova OM, Morozov VG, Trankvilevskiy DV, Gorodin VN, Bakhtina VA, Sotskova SE. (2016). Hemorrhagic fever with renal syndrome (history, problems and prospects of study) [Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom (istoriya, problemy i perspektivy izucheniya)]. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika*, (3), 23-34.

9. Черникова А.А., Шаркова В.А., Гордеев А.В., Климова О.В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у ребёнка раннего возраста в Приморском крае // Национальные приоритеты России. – 2016. – № 4 (22). – С. 61–64.

Chernikova AA, Sharkova VA, Gordeets AV, Klimova OV. (2016) Hemorrhagic fever with renal syndrome in a young child in the Primorye Territory [Gemorragicheskaya likhoradka s pochechnym sindromom u rebenka rannego vozrasta v Primorskom krae]. *Natsional'nye prioriteti Rossii*, 4 (22), 61-64.

10. Acham-Roschitz B, Aberle SW, Pirker N, Kaulfersch W, Boehm M, Roedl S, Zenz W, Ring E, Mache CJ. (2012). Nephropathia epidemica (Puumala virus infection)

in Austrian children. *Pediatric Infection Disease Journal*, 29 (9), 874-876. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181dfbbe5

11. Dusek J, Pejcoch M, Kolsky A, Seeman T, Nemec V, Stejskal J, Vondrak K, Janda J. (2006). Mild course of Puumala nephropathy in children in an area with sporadic occurrence Hantavirus infection. *Pediatr Nephrol*, 21 (12), 1889-1892. doi:10.1007/s00467-006-0250-z

12. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Ishmukhametov AA, Balovneva MV, Klempa B, Kruger DH. (2018). Severe hantavirus disease in children. *J Clin Virol*, (101), 66-68. DOI: 10.1016/j.jcv.2018.01.018

13. Fidan K, Polat M, Isiyel E, Kalkan G, Tezer H, Söylemezoğlu O. (2013). An adolescent boy with acute kidney injury and fever. Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). *Pediatr Nephrol*, 28 (11):2113, 2115-2116. DOI: 10.1007/s00467-012-2359-6

14. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti OA. (2010). Global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev*, (23), 412-441. DOI: 10.1128/CMR.00062-09

15. Kariwa H, Yoshimatsu K, Arikawa J. (2007) Hantavirus infection in East Asia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*, (30), 341-356. DOI: 10.1016/j.cimid.2007.05.011

16. Schmaljohn C, Hjelle B. (1997). Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis*, (3), 95-103. DOI: 10.3201/eid0302.970202

17. Yashina LN, Patrushev NA, Ivanov LI, Slonova RA, Mishin VP, Kompanec GG, Zdanovskaya NI, Kuzina II, Safronov PF, Chizhikov VE, Schmaljohn C, Netesov SV. (2000). Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the far east of Russia. *Virus Res*, 70 (1-2), 31-44.

18. Zhang YZ, Zou Y, Fu ZF, Plyusnin A. (2010). Hantavirus infections in humans and animals China. *Emerging Infect Dis*, 16 (8), 1195-1203. DOI: 10.3201/eid1608.090470

Сведения об авторах Information about the authors

Иунихина Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; тел. (4232) 44-18-88; e-mail: olga_iun@inbox.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-6723-582X>

Iunikhina Olga Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (690087, Vladivostok, ul. Selskaya, 1; tel. (4232) 44-18-88; e-mail: olga_iun@inbox.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-6723-582X>

Компанец Галина Геннадиевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: galkom@inbox.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7315-6119>

Kompanets Galina Gennadievna – Candidate of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, G.P. Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: galkom@inbox.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7315-6119>

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.7

УДК 616.988.25-002

Леонова Г.Н.

ХАРАКТЕРИСТИКА ДАЛЬНЕВОСТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И РЕШЕНИЕ ВОПРОСОВ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова»
(690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1, Россия)

Подразделение вирусной популяции на субтипы и кластеры на основании молекулярно-генетической характеристики штаммов вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) предопределяет не только различия в биологических свойствах этих штаммов, но и их разную реакцию на специфические антитела у лиц, вакцинированных против КЭ.

Цель настоящего исследования: на модели двух штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, принадлежащих к разным кластерам, показать различия биологических свойств и обосновать необходимость персонализированного подхода к вакцинопрофилактике клещевого энцефалита.

Результаты. В работе были использованы два штамма ВКЭ. Штамм Dal'negorsk (FJ402886, GenBank) на основании полногеномного секвенирования отнесён к типичным представителям Sofjin-подобных, а Primorye-437 (JQ825162, GenBank) – к Oshima-подобным штаммам вируса КЭ дальневосточного субтипа. В эксперименте показаны уровни специфических антител, способные нейтрализовать разные по вирулентности штаммы вируса клещевого энцефалита. Низкие титры антител (1:100 и 1:400) могут нейтрализовать только низкую дозу неvirulentного штамма вируса клещевого энцефалита. Надёжную защиту от заболевания лиц, заразившихся virulentными штаммами вируса КЭ, может обеспечить только высокий уровень специфических антител.

Заключение. При уровне специфических антител класса IgG 1:400 и ниже следует продолжить курс вакцинации, при титре антител выше 1:400 ревакцинацию можно отсрочить при условии ежегодного контроля показателей специфического иммунитета в предэпидемический сезон КЭ.

Ключевые слова: штаммы вируса клещевого энцефалита, патогенность, специфический IgG

Для цитирования: Леонова Г.Н. Характеристика дальневосточной популяции вируса клещевого энцефалита и решение вопросов специфической профилактики. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 42-46. DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.7

CHARACTERISTICS OF THE FAR EASTERN POPULATION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS AND SOLVING ISSUES OF SPECIFIC PREVENTION

Leonova G.N.

Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology
(ul. Selskaya 1, Vladivostok 690087, Russian Federation)

The subdivision of the viral population into subtypes and clusters based on the molecular genetic characteristics of the tick-borne encephalitis virus (TBEV) strains predetermines not only the differences in the biological properties of these strains, but also their different responses to specific antibodies in persons vaccinated against TBE.

The aim of the present study is to show the differences in biological properties on the model of two strains of Far Eastern TBEV subtype belonging to different clusters and to substantiate the need for a personalized approach to the vaccine prophylaxis of tick-borne encephalitis.

Results. Two strains of TBEV were used in the studies. On the basis of full genome sequencing the Dal'negorsk strain (FJ402886, GenBank) is referred to the typical representative of Sofjin-like, and Primorye-437 (JQ825162, GenBank) – to Oshima-like TBEV strains of the Far Eastern subtype. The experiment shows the levels of specific antibodies capable of neutralizing virulence strains of tick-borne encephalitis virus. Low antibody titers (1:100 and 1:400) can neutralize only a low dose of a non-virulent strain of tick-borne encephalitis virus. Reliable protection against the disease of people infected with virulent strains of the TBEV can provide only a high level of specific antibodies.

Conclusion. If the level of specific antibodies of IgG is 1:400 or lower, the vaccination course should be continued, at a titer of antibodies above 1:400, revaccination can be postponed subject to annual monitoring of specific immunity parameters in the pre-epidemic TBE season.

Key words: TBEV strains, pathogenicity, specific IgG

For citation: Leonova G.N. Characteristics of the Far Eastern population of tick-borne encephalitis virus and solving issues of specific prevention. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 42-46, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.7.

ВВЕДЕНИЕ

Наступление весенне-летнего периода в разных регионах Евразийского континента напоминает здравоохранению об актуальной до настоящего времени проблеме клещевого энцефалита (КЭ). В 1990-х годах произошёл резкий подъём заболеваемости КЭ на всех очаговых территориях континента, что способствовало повышению научного интереса к изучению характеристики вирусной популяции. В эти годы стали внедряться молекулярно-генетические методы, использование которых постепенно открывало тайны вирусной популяции, распространённой от Тихого океана до берегов Атлантики. Для этого вначале использовали более простой и доступный метод молекулярной гибридизации, который помог понять, насколько гетерогенна популяция вируса клещевого энцефалита (ВКЭ). Секвенирование небольшого фрагмента белка Е, затем полного генома белка Е и, наконец, полного генома ВКЭ выявило значительные штаммовые различия, которые необходимо учитывать для решения вопросов лечения и профилактики заболевания. На основании биологических и молекулярно-генетических особенностей штаммы ВКЭ были сгруппированы в три основных субтипа: дальневосточный (I), европейский (II) и сибирский (III) [5].

Представление о дальневосточной вирусной популяции получено путём комплексного изучения биологической характеристики и полногеномного секвенирования 49 штаммов, изолированных от больных и умерших от КЭ пациентов, иксодовых клещей на территории юга Дальнего Востока. Было показано, что все штаммы ВКЭ принадлежат к одному дальневосточному субтипу и подразделяются ещё на 3 кластера: Oshima-подобных, Sofjin-подобных и Senzhang-подобных штаммов [4, 6]. Такое подразделение вирусной популяции на субтипы и кластеры на основании молекулярно-генетической характеристики предопределяет не только различия в биологических свойствах штаммов, но и их разную реакцию на специфические антитела у лиц, вакцинированных против КЭ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЙ

На модели двух штаммов ВКЭ дальневосточного субтипа, принадлежащих к разным кластерам, показать различия биологических свойств и обосновать необходимость персонализированного подхода к вакцинопрофилактике клещевого энцефалита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Штаммы вируса клещевого энцефалита

В работе были использованы два штамма ВКЭ из коллекции НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова. Штамм Dal'negorsk (Dal') выделен в 1973 г. из мозга умершего больного очаговой формой КЭ, заразившегося в Дальнегорском районе; штамм Primorye-437 (P-437) выделен в 1999 г. из крови клинически здорового человека после укуса клеща в пригородной зоне Владивостока (район б. Лазурная). В исследование взяты штаммы после 8 пассажей при внутримозговом заражении белых мышей в возрасте 2 сут. Штамм Dal' (FJ402886, GenBank) на основании полногеномного секвенирования отнесён к типичным представителям Sofjin-подобных, а P-437

(JQ825162, GenBank) – к Oshima-подобным штаммам вируса КЭ дальневосточного субтипа.

Изучение биологической характеристики штаммов

Изучена гемагглютинирующая активность (ГА) этих штаммов вируса КЭ в реакции гемагглютинации (РГА) при разных значениях pH буферных растворов. С этой целью из 10%-й суспензии мозга больных мышей, заражённых штаммами вируса КЭ, готовили антигены на боратном буфере с последующей очисткой протаминсульфатом (Serva). РГА проводили микрометодом с использованием 0,4%-й взвеси эритроцитов гуся, приготовленной на фосфатном буфере pH 5.4, 6.2 и 6.8.

Показана динамика накопления разных штаммов вируса КЭ в культуре клеток СПЭВ. Каждым штаммом заражали односуточный монослой клеток, выращенный во флаконах, заражающая доза вируса КЭ составляла 3 log тканевой цитопатической дозы (ТЦД₅₀/ml). Экспериментальные пробы собирали спустя 1, 3, 6, 12, 24 часов, 2, 3, 4, 5 и 6 суток после заражения клеток СПЭВ. Затем проводили одновременное исследование проб культуральной жидкости по накоплению вируса, путём титрования вируса по бляшкообразующей активности (БОЕ), гемагглютинирующей активности (ГА) и по коэффициенту позитивности (К), отражающему накопление специфического антигена в ИФА. Для проведения ИФА использовали тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

Вирулицидное действие иммуноглобулина в отношении разных штаммов вируса клещевого энцефалита

Изучено действие иммуноглобулина (ИГ) против КЭ на процессы элиминации разных штаммов ВКЭ. В экспериментах использован ИГ против КЭ производства «НПО «Микроген», титр в ИФА – 1:6400. В опытах использовали ИГ в разведениях (с титрами 1:100, 1:400 и 1:3200), 0,9 мл которых соединяли с 0,1 мл вируса КЭ (4,0 log ТЦД₅₀/ml), после чего рабочая доза вируса в опыте составила 3,0 log ТЦД₅₀/ml. Смесь помещали на 2 часа в холодильник 4 °С, затем этими пробами заражали монослой клеток СПЭВ, выращенный на пробирках, после 1 часа контакта в термостате монослой заражённых клеток трижды промывали средой и заливали средой поддержки. Через 3, 24, 48 и 72 часа собирали культуральную жидкость клеток СПЭВ, заражённых экспериментальными пробами.

В надосадочной культуральной жидкости проб определяли титр вируса. Десятикратными разведениями этих проб заражали односуточный монослой клеток СПЭВ, выращенных на 24-луночных планшетах. После 1 часа контакта при температуре 37 °С заражённый монослой клеток промывали культуральной средой 199, затем добавляли поддерживающую среду 199 с гентамицином и с 1%-й эмбриональной сывороткой коров и помещали в термостат. Наблюдения за цитопатическим действием штаммов проводили в течение 5–7 суток. Все эксперименты проводили в трёх повторах.

Статистическая значимость различий средних величин оценивали на основе t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для более полного представления о ходе инфекционного процесса разных по патогенности для

человека штаммов ВКЭ в присутствии специфических антител мы предварительно рассмотрели их молекулярно-генетическую структуру и обобщили важные биологические свойства этих штаммов, чтобы понять характер защитного действия антител у лиц, вакцинированных против КЭ. Выраженная разница биологических характеристик показана на примере штаммов Dal'negorsk и Primorye-437, принадлежащих к двум разным кластерам вируса КЭ дальневосточного субтипа Sofjin-подобных и Oshima-подобных штаммов. Ранее в наших публикациях было показано, что различия биологических характеристик штаммов из этих кластеров зависят, в первую очередь, от выявленных замен аминокислот в полипротеине [4, 6, 8]. Показано, что в полипротеине этих двух штаммов из 3414 аминокислотных остатков 3374 совпадающие, их которых 34 замены аминокислот являются синонимичными и лишь 6 аминокислотных замен являются несинонимичными. Кроме того, в штамме Primorye-437 так же, как и в других изученных нами штаммах вируса КЭ, не вызвавших манифестные формы инфекции, в капсидном белке определена типичная делеция одной аминокислоты [4, 8]. Выявленные особенности таких штаммов, как было показано нами [6], предопределяют сниженную патогенность их и относительную безопасность для человека.

Изучение сравнительной характеристики биологических свойств штаммов Dal'negorsk и Primorye-437 показало их значительные различия. Определены титры штаммов вируса КЭ на модели неинbredных мышей весом 10–12 г при внутримышечном и подкожном заражении, они составили для штамма Dal' – 9.8 и 9.5 log LD₅₀/ml и для штамма P-437 – 7.7 и 5.5 log LD₅₀/ml соответственно. Максимальное накопление штамма Dal' на культуре клеток СПЭВ отмечено до 8.0 log ТЦД₅₀/ml, штамма P-437 – до 5.0 log ТЦД₅₀/ml.

Показаны также различия гемагглютинирующих свойств при трёх значениях pH (5.4, 6.2 и 6.8) антигенов этих штаммов вируса КЭ, приготовленных из мозга больных мышей, заражённых этими штаммами. Наибольшей активностью обладал высоко патогенный для человека штамм Dal'. Показатели ГА для штамма P-437, вызвавшего инаппарантную форму КЭ, были ниже (1:84, 1:79 и 1:79) по сравнению с показателями штамма Dal' (рис. 1).

Но главные различия этих штаммов были установлены по репликативной активности их при инфицировании клеток СПЭВ одинаковой заражающей дозой (3 log ТЦД₅₀/ml), что можно наблюдать по ГА, бляшкообразующей активности и по показателям накопления антигена в культуральной жидкости. Для штамма Primorye-437 отмечено менее активное и замедленное накопление ГА. Максимальные показатели ГА в культуральной жидкости клеток СПЭВ достигали только на 6-й и 7-й день после заражения. Эти результаты совпадали с показателями по выявлению вируса в надосадочной жидкости заражённых клеток СПЭВ с помощью бляшкообразующего теста. Полученные данные по накоплению вируса в культуральной жидкости имеют характерные особенности для этих различающихся штаммов ВКЭ, что продемонстрировано на рисунке 2.

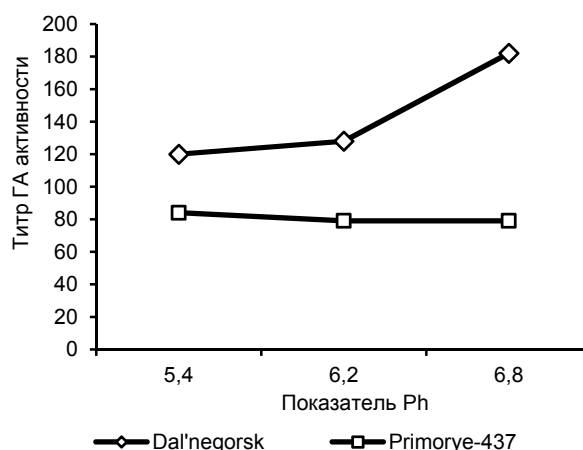


Рис. 1. Сравнительная характеристика гемагглютинирующих свойств штаммов Dal'negorsk и Primorye-437 вируса клещевого энцефалита дальневосточного субтипа.

Fig. 1. Comparative characteristics of haemagglutinating properties of Dal'negorsk and Primorye-437 strains of Far Eastern TBEV subtype.

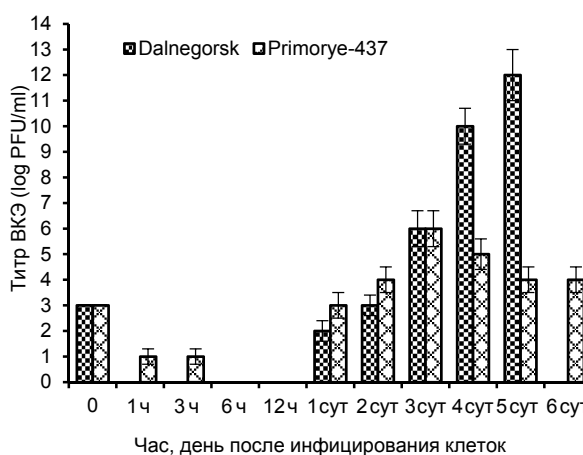
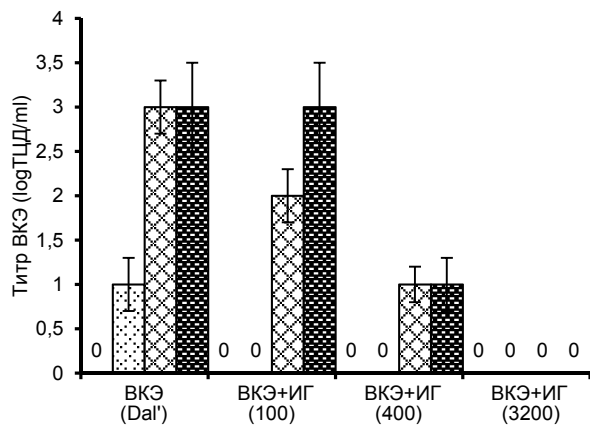


Рис. 2. Динамика накопления вируса клещевого энцефалита в культуральной жидкости культуры клеток СПЭВ, заражённых штаммами Dal'negorsk и Primorye-437.

Fig. 2. Dynamics of accumulation of TBEV in the culture fluid of PEK cell culture infected with Dal'negorsk and Primorye-437 strains.

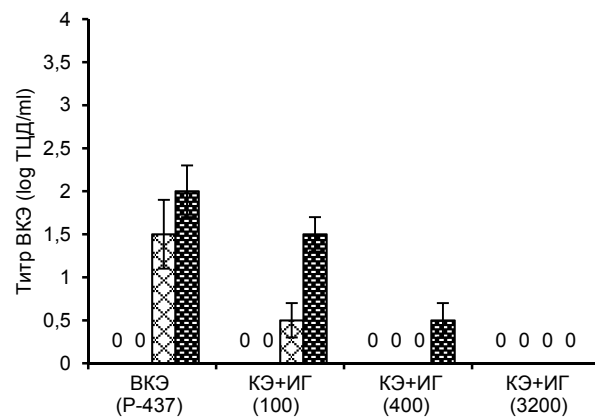
Полученные различия по молекулярно-генетической и биологической характеристике двух изученных штаммов ВКЭ с разной патогенностью для человека дали основание рассмотреть вопрос эффективности защиты специфических антител по отношению к этим штаммам вируса КЭ.

Установленные нами ранее [1, 7] уровни иммунологической памяти (1:100) и защитного титра (1:400) специфических антител при эпидемически значимой заражающей дозе ВКЭ, равной 3,0 log ТЦД₅₀/ml, требовали дополнительного подтверждения. Этот вопрос следовало рассмотреть с другой стороны: определить *in vitro* уровни остаточного вируса в динамике после взаимодействия специфических антител (ИГ в титрах 1:100, 1:400 и 1:3200) с разными по патогенности и вирулентности штаммами Dal' и P-437 ВКЭ. Результаты этих опытов смогут дополнить и уточнить представление об уровне защитного действия специфических антител у лиц, привитых против КЭ, при встрече



Показатели проб спустя 3, 24, 48, 72 час после инфицирования

а



Показатели проб спустя 3, 24, 48, 72 час после инфицирования

б

Рис. 3. Динамика выявления вируса в культуральной жидкости клеток СПЭВ, заражённых штаммами Dal'negorsk (а) и Primorye-437 (б) (контрольные пробы) и вирус+ иммуноглобулин в титрах 1:100, 1:400, 1:3200 (опытные пробы) спустя 3, 24, 48, 72 часа после инфицирования. Разница показателей во все сроки статистически значима ($p \leq 0,05$).

Fig. 3. The detection dynamics of the virus in the culture medium of PEK cells infected with Dal'negorsk strain (а) and Primorye-437 (б) (control samples) and virus + immunoglobulin in titres 1:100, 1:400 and 1:3200 (experimental samples) 3, 24, 48, 72 hours after infecting. The difference in indices at all times is reliable ($p \leq 0,05$).

их с разными штаммами ВКЭ. Мы одновременно провели сравнительные наблюдения в динамике (0, 3, 24, 48, 72 часа после инфицирования) за процессом накопления ВКЭ в культуральной среде клеток СПЭВ, заражённых пробами вируса с ИГ (опытные пробы) и без ИГ (контроль вируса).

Из данных рисунка 3 видно, что ИГ в титре 1:100 оказывал слабое вирулицидное действие по отношению к обоим штаммам, накопление которых по сравнению с контролем вируса наблюдалось, но с запозданием на одни сутки. Вирулицидное действие иммуноглобулина в титре 1:400 было более выражено: спустя 72 часа после заражения клеток пробами размножение штамма Dal' снизилось на 2 lg ТЦД₅₀/ml и штамма P-437 – на 1,5 log ТЦД₅₀/ml. Причём штамм P-437 был определён в культуральной жидкости только спустя 72 часа. Полная задержка размножения обоих штаммов вируса КЭ во все сроки наблюдалась в пробах с ИГ в титре 1:3200.

В настоящее исследование были взяты два разных по патогенности для человека штамма ВКЭ из разных кластеров дальневосточной вирусной популяции с определённой целью – показать, как происходит процесс элиминации вируса КЭ при воздействии на них специфического ИГ в разных титрах.

Учитывая, что оба штамма ВКЭ были взяты в титре 3 log ТЦД₅₀/ml, можно предположить, что вакцинированные люди с титром антител 1:100 подвержены заболеванию КЭ в высокой степени. Известно, что в группе вакцинированных лиц встречаются случаи с лихорадочной формой КЭ и иногда с клиникой поражения мозга [2]. Такие случаи возможны у вакцинированных не только при уровне антител 1:100, но и при более высоких уровнях специфических антител. Нельзя также с уверенностью считать, что титр антител 1:400 является защитным, как было показано нами ранее [1, 7]. Необходимо учитывать тот факт, что довольно часто могут формироваться низкие показатели количества специфических антител при вакцинации даже высоко иммуногенными

вакцинами против КЭ. Число иммунных лиц с титром IgG 1:100 может достигать 40–44 % в отдельных группах вакцинированных групп [3]. Тем более, как установлено нами, остаточный вирус, хоть и с запозданием на 1–2 сут., способен реплицироваться, поступать в культуральную жидкость и вызывать цитопатический эффект заражённых клеток СПЭВ.

Ранее нами было показано, что штамм P-437 обладает длительным периодом накопления вируса в мозге экспериментально заражённых белых мышей (7–14 сут.), у которых была отмечена лишь незначительная реакция сосудов мягкой мозговой оболочки [6]. Выявленные точечные мутации в активном центре вирусной сериновой протеазы (в комплексе NS2B/NS3) штамма P-437 [4, 8], вероятно, способствовали задержке накопления вируса в месте инокуляции, ограничивая распространение его в ЦНС. Вероятность выжить таким штаммам в организме даже у невакцинированных лиц невысокая. Уже в начальном периоде инфекционного процесса, как правило, происходит элиминация их из организма. С более выраженным успехом элиминация невирулентного штамма ВКЭ вируса при его низких дозах может происходить у вакцинированных лиц даже при низких титрах специфических антител.

Высокопатогенные штаммы ВКЭ, вызывающие манифестные формы инфекции, представляют наибольшую угрозу здоровью человека и заслуживают особое внимание при решении вопросов специфической профилактики. Как показывают результаты нашего эксперимента, в таких случаях надёжную защиту от заболевания у вакцинированных лиц, может обеспечить только высокий уровень специфических антител. И хотя эти исследования проведены *in vitro*, полученные результаты отражают силу специфических связей между вирусом и антителами с определёнными титрами.

Длительное сохранение антител у привитых лиц, понижение титров антител в разные сроки после проведения курса вакцинации и ревакцинации, а также нарушение курса вакцинации указывает на целе-

сообразность индивидуального подхода к каждому пациенту перед проведением ревакцинации. Мы полагаем, что если в сыворотке крови уровень антител класса IgG составляет 1:400 и ниже, то следует продолжить курс вакцинации, при титре антител выше 1:400 ревакцинацию можно отсрочить при условии ежегодного контроля показателей специфического иммунитета в предэпидемический сезон.

Представленные данные на модели разных штаммов вируса КЭ открывают новые возможности и значительно повышают эффективность специфической вакцинопрофилактики, при индивидуальном назначении количества и сроков ревакцинации не только при КЭ, но и при других инфекциях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные по молекулярно-генетической характеристике и биологическим свойствам разных по патогенности для человека штаммов ВКЭ помогают обосновать значение специфической вакцинации в целом для профилактики КЭ. Показаны уровни специфических антител, способные нейтрализовать разные по вирулентности штаммы вируса клещевого энцефалита. Низкие титры антител (1:100 и 1:400) могут нейтрализовать только низкую дозу не-вирулентного штамма вируса клещевого энцефалита.

При проведении иммунопрофилактики после присасывания клеща, инфицированного вирусом КЭ, надёжную защиту от заболевания лиц, заразившихся вирулентными штаммами вируса КЭ, вероятно, может обеспечить только высокий уровень специфических антител.

Работа выполнена в рамках научного проекта (0545-2014-0011) Федерального агентства научных организаций.

Выражение признательности

Автор выражает признательность сотрудникам лаборатории О.С. Майстровской и И.В. Сирант за техническую помощь при выполнении фрагментов исследований настоящей работы.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Леонова Г.Н. Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита в прошлом, настоящем и будущем // Бюл. СО РАМН. – 2011. – № 4. – С. 79–85.

Leonova GN. (2011). Vaccine prophylaxis against tick-borne encephalitis in past, present and future

[Vaktsinoprofilaktika kleshchevogo entsefalita v proshlom, nastoyashchem i budushchem]. *Byul. SO RAMN*, (4), 79-85.

2. Погодина В.В., Лучинина С.В., Степанова О.Н., Стенько Е.А., Горфинкель А.Н., Кармышева В.Я., Герасимов С.Г. (2015). Необычный случай летального клещевого энцефалита у пациента, привитого вакцинами разных генотипов (Челябинская область) // Эпидемиология и инфекционные болезни. – Т. 20, № 1. – С. 56–60.

Pogodina VV, Luchinina SV, Stepanova ON, Stenko EA, Gorfinkel AN, Karmysheva VY, Gerasimov SG. (2015). Abnormal lethal case of tick-borne encephalitis in the patient vaccinated with vaccines of different genotypes (Chelyabinsk Oblast) [Neobychnny sluchay letal'nogo kleshchevogo entsefalita u patsienta, privitogo vaktsinami raznykh genotipov (Chelyabinskaya oblast')]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, 20 (1), 56-60.

3. Погодина В.В., Щербинина М.С., Левина Л.С., Бочкова Н.Г. (2017). Изучение защитного титра антител против сибирского подтипа вируса клещевого энцефалита у вакцинированного населения // Медицинская вирусология. – Т. XXXI (1). – С. 39.

Pogodina VV, Shcherbinina MS, Levina LS, Bochkova NG. (2017). Study of the protective titer of antibodies against the Siberian subtype of tick-borne encephalitis virus in the vaccinated population [Izuchenie zashchitnogo titra antitel protiv sibirskogo podtipa virusa kleshchevogo entsefalita u vaktsinirovannogo naseleniya]. *Meditinskaya virusologiya*, XXXI (1), 39.

4. Belikov SI, Kondratov IG, Potapova UV, Leonova GN. (2014). The relationship between the structure of the tick-borne encephalitis virus strains and their pathogenic properties. *PLoS One*, 9 (4), 94946. DOI: 10.1371/journal.pone.0094946.eCollection 2014

5. King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. (2012). Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego, 1003-1020.

6. Leonova GN, Maystrovskaya OS, Kondratov IG, Takashima I, Belikov SI. (2014). The nature of replication of tick-borne encephalitis virus strains isolated from residents of the Russian Far East with inapparent and clinical forms of infection. *Virus Res*, 189, 34-42. DOI: 10.1016/j.virusres.2014.04.004.

7. Leonova GN, Pavlenko EV, Maystrovskaya OS, Chausov EV. (2011). Protective antibody titer for patients vaccinated against tick-borne encephalitis. *Procedia in Vaccinology*, 4, 84-91. DOI: 10.1016/j.provac.2011.07.012

8. Potapova UV, Feranchuk SI, Potapov VV, Kulakova NV, Kondratov IG, Leonova GN, Belikov SI. (2012). NS2B/NS3 protease: allosteric effect of mutations associated with the pathogenicity of tick-borne encephalitis virus. *J Biomol Struct Dyn*, 30 (6), 638-651.

Сведения об авторе Information about the author

Леонова Галина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории природно-очаговых трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская 1, тел. (4232) 44-07-12; e-mail: galinaleon41@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0001-5387-1127>

Leonova Galina Nikolaevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Research Officer at the Laboratory of Natural-Focal Transmissible Infections, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (690087, Vladivostok, ul. Selskaya, 1; tel. (4232) 44-07-12; e-mail: galinaleon41@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0001-5387-1127>

Потт А.Б.¹, Иунихина О.В.¹, Ляпун И.Н.¹, Компанец Г.Г.^{1,2}

ДИНАМИКА РАЗМНОЖЕНИЯ ШТАММОВ ОРТОХАНТАВИРУСА HANTAAN НА МОДЕЛИ МЫШИНЫХ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1, Россия)

² Дальневосточный федеральный университет, Школа биомедицины (690922, Приморский край, о. Русский, п. Аякс, Россия)

Ортохантавирусы (под Orthohantavirus, семейство Hantaviridae) – возбудители широко распространённой в Российской Федерации природно-очаговой инфекции, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Важную роль в персистенции ортохантавируса у резервуарных хозяев среди прочих иммунологических реакций, а также в распространении вируса в организме зараженного человека играют инфицированные макрофаги, которые, наряду с эндотелием сосудов, являются основными мишенями для ортохантавирусов. Цель настоящей работы состояла в изучении особенности репликации штаммов ортохантавируса Hantaan, выделенных от мышей рода *Apodemus* и влияния разной множественности заражения на динамику размножения ортохантавирусов на культуре клеток.

Материалы и методы. В работе использовали 4 штамма ортохантавируса Hantaan, выделенных от *A. agrarius* (n = 2) и *A. peninsulae* (n = 2), отловленных в разных районах Приморского края. В качестве модели использовали первичную культуру перитонеальных мышиных макрофагов, которую заражали с различной множественностью заражения (от 10 до 0,1). Оценку инфицированности проводили с помощью непрямого метода флюоресцирующих антител, выражая результаты, как долю антиген-содержащих клеток среди всех клеток в поле зрения.

Результаты. Общая динамика ортохантавирусной инфекции на этой модели характеризовалась цикличностью, проявляющейся в увеличении доли антигенпозитивных клеток через 2, 4, 6 и 8 часов после инфицирования. Размножение штаммов, выделенных от *A. agrarius*, было более интенсивным по сравнению со штаммами, изолированными от *A. peninsulae*, через 4 часа после заражения при одинаковой множественности заражения доля антигенпозитивных клеток была статистически значимо выше: $24,9 \pm 2,38\%$ vs $15,2 \pm 1,87\%$ ($t = 3,20$; $p = 0,001414$). Кроме того, при уменьшении множественности заражения закономерно снижалась интенсивность репликации.

Заключение. Полученные результаты демонстрируют выраженную фенотипическую неоднородность штаммов ортохантавируса, изолированных от *A. agrarius* и *A. peninsulae*, проявляющуюся различной динамикой репликации на культуре мышиных перитонеальных макрофагов.

Ключевые слова: ортохантавирус, мышиные перитонеальные макрофаги, культура клеток, множественность инфицирования

Для цитирования: Потт А.Б., Иунихина О.В., Ляпун И.Н., Компанец Г.Г. Динамика размножения штаммов ортохантавируса Hantaan на модели мышиных перитонеальных макрофагов. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 47-52, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.8.

THE DYNAMICS OF ORTHOHANTAVIRUS HANTAAN STRAINS REPLICATION ON THE MODEL OF MOUSE PERITONEAL MACROPHAGES

Pott A.B.¹, Iunikhina O.V.¹, Lyapun I.N.¹, Kompanets G.G.^{1,2}

¹ Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (ul. Selskaya 1, Vladivostok 690087, Russian Federation)

² Far Eastern Federal University, School of Biomedicine (pos. Ajax, Russky Island, Vladivostok 690922, Russian Federation)

Orthohantaviruses (Orthohantavirus genus, Hantaviridae family) are the causative agents of a widespread natural focal infection in the Russian Federation, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). An important role in the persistence of orthohantavirus in reservoir hosts among other immunological responses, as well as in the spread of the virus in the infected organism, is played by infected macrophages, which, along with the vascular endothelium, are the main targets for orthohantaviruses.

The aim of our study was to investigate the characteristics of replication of orthohantavirus Hantaan strains isolated from *Apodemus* mice and detect the influence of different values of multiplicity of infection (MOI) on replication dynamics of orthohantaviruses on cell culture.

Materials and methods. We used 4 strains of Hantaan virus, isolated from *A. agrarius* (n = 2) and *A. peninsulae* (n = 2), captured in the different areas of Primorsky Krai of Russia. The modeling of infection was performed on the primary cell culture of mouse peritoneal macrophages with different MOI (from 10 to 0.1). The assessing of infection was conducted via indirect fluorescent antibody assay, and results were expressed as rate of antigen-positive cells per all cells in the field of vision.

Results. Common dynamics of orthohantavirus infection on this in vitro model was characterized by periodically increased rates of infected cells after 2, 4, 6 u 8 hours post infection (p.i.). Replication of *A. agrarius*-borne strains was more intensive compare with viruses, isolated from *A. peninsulae*, in the time point 4 hour p.i. on the background the same MOI the statistically significant difference of rate of antigen-positive cell $24.9 \pm 2.38\%$ vs $15.2 \pm 1.87\%$ ($t = 3.20$; $p = 0.001414$) was observed. Additionally, the decrease of MOI was followed by determined decrease of replication effectivity.

Conclusion. The results of our study showed the significant phenotyping heterogeneity of orthohantavirus Hantaan strains, isolated from Apodemus mice, resulting in different rates of replication in the culture of mouse peritoneal macrophages.

Key words: orthohantavirus, mouse peritoneal macrophages, cell culture, multiplicity of infection

For citation: Pott A.B., Iunikhina O.V., Lyapun I.N., Kompanets G.G. The dynamics of orthohantavirus Hantaan strains replication on the model of mouse peritoneal macrophages. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 47-52, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.8.

ВВЕДЕНИЕ

Ортохантавирусы (род *Orthohantavirus*, семейство *Hantaviridae*) – возбудители широко распространённой в Российской Федерации природно-очаговой инфекции, геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) [7]. Основными природными хозяевами патогенных для человека ортохантавирусов являются мелкие грызуны: мыши и полёвки, инфекция у них протекает хронически, бессимптомно, пожизненно, с выделением инфекционного вируса с калом, мочой, слюной в окружающую среду, что обуславливает преимущественно воздушно-пылевой путь передачи вируса как между грызунами, так и при заражении человека. Считается, что немаловажную роль в персистенции ортохантавируса у резервуарных хозяев среди прочих иммунологических реакций играет инфицирование макрофагов [9]. Кроме того, данные клетки, наряду с эндотелием сосудов, являются основными мишенями ортохантавируса у человека. Морфофункциональные аспекты взаимодействия клеток врождённого иммунитета, включая моноциты/макрофаги, с ортохантавирусами изучены *in vitro* достаточно неплохо [2, 4], однако в них не учитывались различия репликативной активности разных штаммов ортохантавирусов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить особенности репликации разных штаммов ортохантавируса *Hantaan* на модели перитонеальных мышинных макрофагов, показать влияние множественности заражения на динамику репликации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовались штаммы ортохантавируса *Hantaan* из рабочей коллекции лаборатории хантавирусных инфекций НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова, выделенные на культуре клеток Vero E6 от разных грызунов, отловленных в разных географических точках.

Для получения перитонеальных макрофагов использовались самцы белых беспородных лабораторных мышей массой 18–20 г – не менее 5 животных на эксперимент. Животных содержали в стандартных условиях вивария: в пластиковых клетках с мелкой древесной стружкой, не более 5 особей в клетке, стандартный рацион и питьевой режим выдерживался в соответствии с нормами, утверждёнными приказом Министра здравоохранения СССР от 10 марта 1966 г. № 163 и приказом Минздрава СССР от 10.10.83 г. № 1179 (пункт 4.1). Все эксперименты проведены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» от 18 марта 1986 г. Уход и работу с животными осуществляли в условиях вивария с уровнем безопасности Р-3 (BSL-3). Протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова. Выписка из протокола заседания Комитета по биомедицинской этике НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова № 3 от 09.10.2015 г.

Приготовление культуры перитонеальных макрофагов проводилось по методике Р. Адамса (1983) [1]. Для получения популяции перитонеальных макрофагов животным под эфирным наркозом вводили в брюшную полость по 1,5 мл холодной среды 199 с добавлением гепарина (5 Ед./мл), в течение 2 минут массировали брюшко, затем отсасывали содержимое брюшной полости. Суспензию клеток вносили по 0,2 мл в лунки 24-луночного стерильного планшета, на дне которых размещались покровные стекла и инкубировали в CO₂-инкубаторе при 37 °С, через 40 мин монослой макрофагов отмывали дважды от неадгезированных клеток средой 199 (БиолоТ), содержащей 5 % эмбриональной телячьей сыворотки (БиолоТ), 0,004 % гентамицина-К, с последующей инкубацией в течение трёх суток в среде 199 (БиолоТ),

Штаммы ортохантавируса Hantaan, использованные в работе

Таблица 1

Table 1

Strains of Hantaan orthohantavirus used in this study

Название штамма в рабочей коллекции	Источник выделения штамма	Географическое происхождение штамма	Год выделения штамма
A.a. 60343 79-95	<i>Apodemus agrarius</i>	Приморский край, Спасский район	1996
A.a. 87316 17-10	<i>Apodemus agrarius</i>	Приморский край, Ханкайский район	2010
A.p. 19788-00	<i>Apodemus peninsulae</i>	Приморский край, Надеждинский район	2000
A.p. 25795-04	<i>Apodemus peninsulae</i>	Приморский край, Надеждинский район	2004

содержащей те же добавки, после чего отмывали два раза и использовали в экспериментах. В планшеты с культурой перитонеальных макрофагов вносили по 0,2 мл супернатанта инфицированных ортохантавирусом клеток. Титр ортохантавируса определяли по методике P.W. Lee et al. [11]. Время инкубации вируса с клетками перитонеального экссудата составило 5, 15, 30, 45, 60 мин, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 24, 27 и 48 часов, после чего покровные стекла извлекали из планшета и фиксировали спиртом в течение 10–15 секунд.

Для оценки размножения вирусов на клеточной культуре использовался непрямой метод флуоресцирующих антител (НМФА), постановка которого осуществлялась согласно методическим рекомендациям. Покровные стекла с фиксированными макрофагами окрашивались в планшете – на стеклах с антигеном наносили референс-сыворотки от людей, переболевших ГЛПС, содержащие в высоком титре антитела к хантавирусу, и оставляли на 45 мин для контакта во влажной камере при температуре 37 °C. После контакта стекла трижды в течение 3 мин отмывали фосфатно-солевым буфером pH 7,2, затем двукратно дистиллированной водой и подсушивали при комнатной температуре. На подсушенные стекла наносили рабочее разведение антивидовых, приготовленных против иммуноглобулинов человека иммуноглобулинов, меченных ФИТЦ (производство Института им. Н.Ф. Гамалеи, Москва) и также инкубировали при температуре 37 °C. Для контрастирования препарата применяли раствор голубого Эванса на ФСБ pH 7,2 в конечной концентрации 1:100000. После инкубации и промывки покровные стекла извлекали из планшета и помещали на предметные стекла, которые просматривали в люминесцентном микроскопе Люмам-1И (объектив $\times 90$, окуляры $\times 7,5$). Результаты выделения вируса оценивали по накоплению вирусного антигена, о чём свидетельствовало ярко зелёное люминесцентное гранулярное или гомогенное свечение цитоплазмы клеток. Одновременно с помощью фазового контраста оценивали морфологию макрофагов. В каждом поле зрения подсчитывали количество антигенсодержащих клеток и общее количество клеток, оценивали не менее 10 полей зрения и результат выражали в проценте инфицированных клеток к общему количеству клеток.

Полученные в ходе экспериментов данные обрабатывались при помощи статистических калькуляторов, предоставленных сервисом <http://medstatistic.ru>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первая часть нашего исследования состояла в сравнение динамики репликации штаммов вируса *Hantaan*, выделенных из разных источников (полевой и восточноазиатской мыши) на модели перитонеальных макрофагов мышей на разных стадиях инфекции (от 5 минут до 48 часов после инфицирования (п.и.)).

Общая динамика ортохантавирусной инфекции на этой модели характеризовалась следующими наблюдениями (рис. 1а): количество инфицированных макрофагов снижалось с 5 минут п.и. до 15 минут п.и., после этого отмечен подъём в 30 минут п.и. и далее наблюдалась цикличность инфекции, прояв-

ляющаяся в увеличении доли антиген-позитивных клеток через 2, 4, 6 и 8 часов п.и., причём к 4 часам показатель антиген-содержащих клеток достигал статистически значимого максимума $21,89 \pm 2,40$ % в сравнении с ближайшим показателем через 8 часов п.и. $14,5 \pm 2,24$ % ($t = 2,25$; $p = 0,024783$). Через 21 часа п.и., в 24 и 48 часа п.и. количество инфицированных клеток существенно уменьшилось, вероятно, из-за наблюдаемой деградации культуры (макрофаги становились более распластанными, отмечалось увеличение количества выемок на их поверхности, что указывало на чрезмерную вакуолизацию цитоплазмы).

При анализе только штаммов, выделенных от полевой мыши ($n = 2$), наблюдалась аналогичная динамика репликации с подъёмами каждые 2 часа и пиком инфицированности через 4 часа ($24,9 \pm 2,38$ %) (рис. 1б). После 8 часов п.и. количество инфицированных макрофагов постепенно уменьшалось, с увеличением количества признаков деградации культуры макрофагов. В то же время для штаммов, выделенных от восточноазиатской мыши, первый значимый подъём количества инфицированных клеток отмечен через 4 часа ($14,4 \pm 1,65$ %), второй достиг максимума через 21 час п.и. ($15,2 \pm 1,87$ %), и, в отличие от штаммов, выделенных от полевой мыши, деградация клеток была не так выражена, хотя к 48 часам в поле зрения отмечались только «тени» макрофагов. Кроме того, репликация штаммов, выделенных от полевой мыши, происходила статистически интенсивнее (через 4 часа п.и. доля антигенпозитивных клеток $24,9 \pm 2,38$ % vs $15,2 \pm 1,87$ % ($t = 3,20$; $p = 0,001414$)).

Во второй части исследования изучено влияние множественности заражения (МЗ) на динамику инфицирования при заражении разными штаммами с одинаковым показателем МЗ (рис. 1в) и одним штаммом с разными показателями МЗ (рис. 1г). Несмотря на одинаковое значение МЗ = 1 при заражении макрофагов, сохранялись вышеуказанные статистически значимые различия, выявленные между штаммами, выделенными от мышей разных видов (полевой и восточноазиатской), однако стала более отчётливой периодичность инфекции при заражении штаммами А.р. 19788-00 и А.р. 25795-04: примерно 3 часа. При исследовании штамма А.а. 60343 79-95 с разным показателем МЗ (10; 1 и 0,1) с уменьшением множественности заражения наблюдались ожидаемые тенденции уменьшения интенсивности репликации и статистически значимое различие в показателях инфицированности до 6 часов п.и. между МЗ 1,0 и 0,1. Стоит отметить, что к 24 часам и до 48 часов наблюдались признаки деградации или цитопатогенного действия культуры клеток, при всех исследованных показателях множественности заражения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные представления о патогенезе ортохантавирусной инфекции складываются из респираторного пути проникновения возбудителя, виремии и диссеминации, при этом в ходе длительной вирусемии моноциты крови, при их преобразовании в резидентные макрофаги, могут служить источником

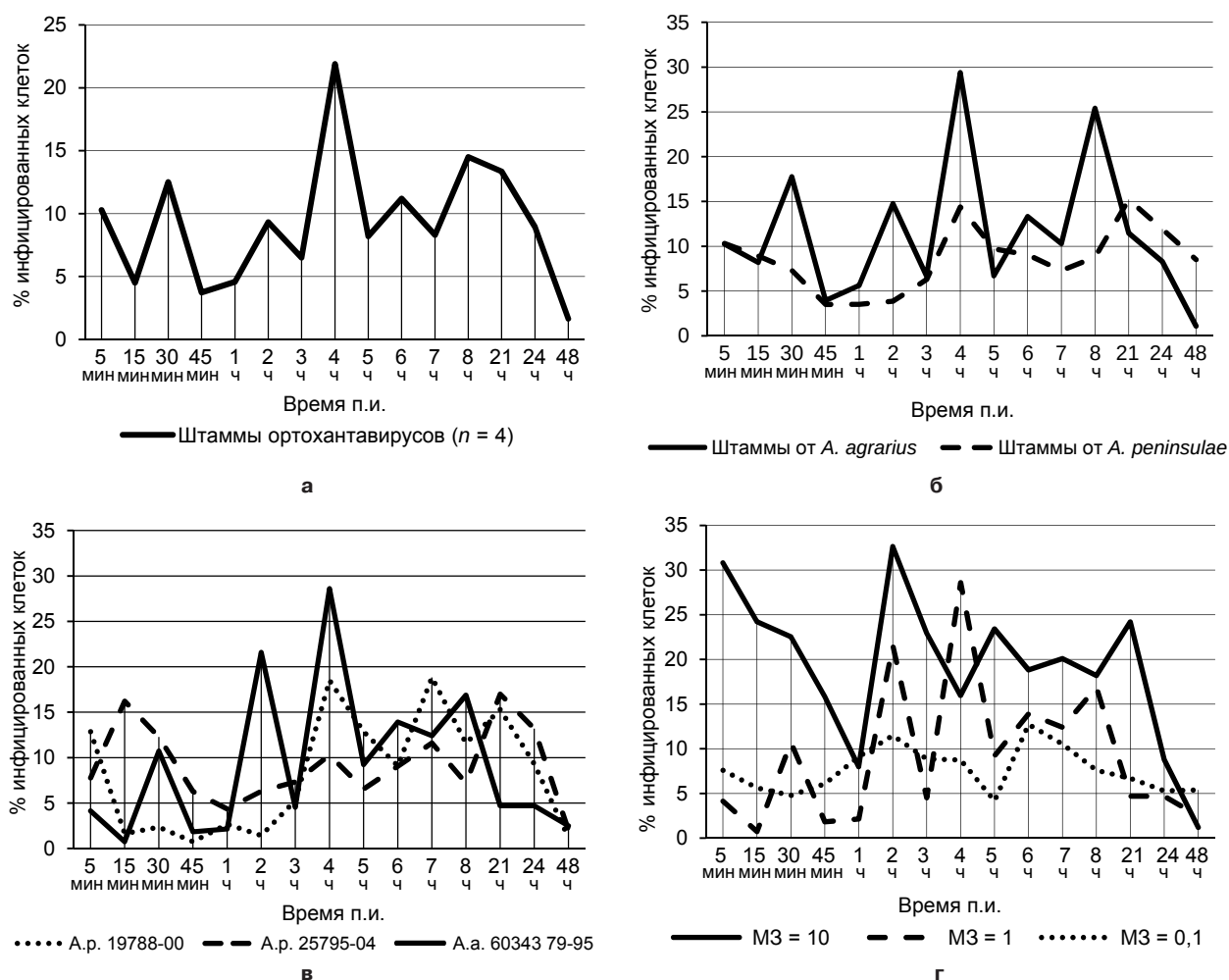


Рис. 1. Динамика ортохантавирусной инфекции на культуре мышиных макрофагов. **а** – средний показатель инфицированности макрофагов при заражении испытуемыми штаммами ($n = 4$); **б** – сравнение средних показателей инфицированности при заражении штаммами, выделенными от *A. agrarius* ($n = 2$) и *A. peninsulae* ($n = 2$); **в** – динамика инфицированности при $M3 = 1$; **г** – динамика инфицированности при разных показателях $M3$ одного штамма (A.a. 60343 79-95).

Fig. 1. Dynamics of orthohantavirus infection in mouse macrophage culture. **a** – mean rate (%) of infected macrophages after inoculation by all studied strains ($n = 4$); **б** – comparison of mean rate (%) of infected macrophages after inoculation of strains, isolated from *A. agrarius* ($n = 2$) and *A. peninsulae* ($n = 2$); **в** – the dynamics of infection with $MOI = 1.0$; **г** – the dynamics of infection by strain A.a. 60343 79-95 with different values of MOI .

этого возбудителя в различных органах хозяев [9]. По всей видимости, в ходе совместной эволюции с грызунами ортохантавирусы приобрели способность персистировать, преодолевая иммунные механизмы хозяина, в том числе биологический барьер клеток моноцитарного происхождения, что продемонстрировано длительной и эффективной репликацией ортохантавирусов в моноцитах/макрофагах животных и человека [12].

Многочисленные эксперименты показали значимые различия в репликации патогенных для человека и непатогенных ортохантавирусов на разных клеточных культурах, включая культуру макрофагов [13], что может быть связано с разной регуляцией выработки клетками интерферона, и сопровождается более эффективной и длительной персистенцией вируса в клеточной культуре [10].

В наших исследованиях мы попытались изучить особенности репликации штаммов патогенного для человека ортохантавируса *Hantaan* рода *Orthohantavi-*

rus (семейство *Hantaviridae*, порядок *Bunyavirales*) [8] (ICTV), выделенных от полевой и восточноазиатской мышей, ранее относившихся к отдельным вирусам *Hantaan* и *Amur*, значительно отличающихся антигенными, биологическими и генетическими характеристиками [3, 6, 14].

Полученная характерная цикличность с увеличением числа антигенположительных клеток отражает периодичность полных циклов размножения ортохантавирусов в чувствительной культуре клеток. Однако результаты наших исследований показали статистически значимые отличия показателей интенсивности размножения (временные интервалы, доля инфицированных клеток) штаммов, выделенных от полевой мыши и восточноазиатской мыши при одинаковой множественности заражения. Это может свидетельствовать о разных темпах репликации исследованных штаммов, и согласуется с данными, ранее полученными нами на культуре клеток Vero E6. Представленные в данном исследовании результаты

дополняют полученные ранее данные о морфофункциональных характеристиках взаимодействия макрофагов и ортохантавирусов [5] и свидетельствуют о сложных механизмах патогенеза ортохантавирусной инфекции на уровне взаимодействия вируса и клетки-хозяина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные нами данные характеризуют различия между штаммами, выделенными из разных источников, отмеченные в первые 1–2 суток после инфицирования культуры макрофагов, а выявленная нами выраженная деградация культуры клеток на 24–48 часы после инфицирования, судя по литературным данным, не является типичным событием, и, по всей видимости, связана с высокой вирусной нагрузкой, использованной в эксперименте. Дальнейшие исследования будут продолжены при физиологическом показателе множественности заражения и в более отдалённые сроки. Тем не менее, полученные нами результаты свидетельствуют, что штаммы ортохантавируса, изолированные от *A. agrarius* и *A. peninsulae*, генетически отнесённые к виду *Hantaan*, характеризуются выраженной фенотипической неоднородностью, проявляющейся различной динамикой репликации на культуре клеток.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научно-сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Адамс Р. Методы культуры клеток для биохимиков. – М.: Мир, 1983. – 264 с.
- Adams R. (1983). Methods of cell culture for biochemists [Metody kul'tury kletok dlya biokhimikov]. Moskva, 264 p.
2. Ляпун И.Н., Плехова Н.Г., Компанец Г.Г., Смирнов И.С., Сомова Л.М. Морфофункциональная характеристика нейтрофилов, заражённых хантавирусом // Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 2. – С. 26–32.
- Lyapun IN, Plekhova NG, Kompanets GG, Smirnov IS, Somova LM. (2013). Morphofunctional characteristics of neutrophils infected with hantavirus [Morfofunktsional'naya kharakteristika neytrofilov, zarazhennykh khantavirusom]. Byul. SO RAMN, 33 (2), 26–33.
3. Компанец Г.Г., Иунихина О.В., Потт А.Б. Антигенные характеристики штаммов ортохантавирусов, выделенных от мышей семейства *Apodemus* // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 12 (1). – С. 108–111.
- Kompanets GG, Iunihina OV, Pott AB. (2017). Antigenic characteristics of strains of orthochantaviruses isolated from mice of the *Apodemus* family [Antigennyye kharakteristiki shtamov ortokhantavirusov, vydelennykh ot myshey semeystva *Apodemus*]. Mezhdunarodnyy zhur-

nal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy, 12 (1), 108–111.

4. Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Слонова Р.А., Компанец Г.Г., Лукьянова В.В., Якубович Н.В. Метаболическая активность макрофагов, заражённых *hantaviruses* – возбудителями геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 9. – С. 1198–1208.

Plekhova NG, Somova LM, Slonova RA, Kompanets GG, Luk'yanova VV, Yakubovich NV. (2005). Metabolic activity of macrophages infected with hantaviruses – pathogens of hemorrhagic fever with renal syndrome [Metabolicheskaya aktivnost' makrofagov, zarazhennykh hantaviruses – vzbuditelyami gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom]. Biokhimiya, 70 (9), 1198–1208.

5. Плехова Н.Г., Сомова Л.М., Компанец Г.Г., Слонова Р.А. Роль клеток моноцитарного происхождения в патогенезе хантавирусных инфекций // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 32–36.

Plekhova NG, Somova LM, Kompanets GG, Slonova RA. (2008). The role of cells of monocytic origin in the pathogenesis of hantavirus infections [Rol' kletok monotsitarnogo proiskhozhdeniya v patogeneze khantavirusnykh infektsiy]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal, (2), 32–36.

6. Потт А.Б., Компанец Г.Г. Изучение вирулентности штаммов геноварианта *Amur* и ортохантавируса *Hantaan* // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2017. – № 5 (72). – С. 82–86. DOI: 10.5281/zenodo.1115481

Pott AB, Kompanets GG. (2017). The study of the virulence of strains of the *Amur* genovariant and *Hantaan* orthohantavirus [Izuchenie virulentnosti shtamov genovarianta *Amur* i ortokhantavirusa *Hantaan*]. Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka, 5 (72), 82–86. DOI: 10.5281/zenodo.1115481

7. Ткаченко Е.А., Бернштейн А.Д., Дзагурова Т.К., Морозов В.Г., Слонова Р.А., Иванов Л.И., Транквиловский Д.В., Крюгер Д. Актуальные проблемы геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 1. – С. 51–58.

Tkachenko EA, Bernshtein AD, Dzagurova TK, Morozov VG, Slonova RA, Ivanov LI, Trankvilevskiy DV, Kryuger D. (2013). Actual problems of hemorrhagic fever with renal syndrome [Aktual'nye problemy gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii, (1), 51–58.

8. Adams MJ, Lefkowitz EJ, King AMQ, Harrach B, Harrison RL, Knowles NJ, Kropinski AM, Krupovic M, Kuhn JH, Mushegian AR, Nibert M, Sabanadzovic S, Sanfaçon H, Siddell SG. (2017). Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch Virol, 162 (8), 2505–2538. DOI: 10.1007/s00705-017-3358-5

9. Easterbrook JD, Klein SL. (2008). Immunological mechanisms mediating hantavirus persistence in rodent reservoirs. PLoS Pathog, 4 (11), 1–5. DOI:10.1371/journal.ppat.1000172

10. Geimonen E, Neff S, Raymond T, Kocer SS, Gavrillovskaya IN, Mackow ER. (2002). Pathogenic and nonpathogenic hantaviruses differentially regulate

endothelial cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 99, 13837-13842. DOI: 10.1073/pnas.192298899

11. Lee PW, Gibbs CJ, Gajdusek DC, Yanagihara R. (1985). Serotypic classification of hantaviruses by indirect immunofluorescent antibody and plaque reduction neutralization tests. *J Clin Microbiol*, 22 (6), 940-944.

12. Nagai T, Tanishita O, Takahashi Y, Yamanouchi T, Domae K. (1985). Isolation of hemorrhagic fever with renal syndrome virus from leukocytes of rats and virus-replication in cultures of rat and human macrophages. *J Gen Virol*, (66), 1271-1278. DOI: 10.1099/0022-1317-66-6-1271

13. Shin S, Yanagihara R, Song J-W. (2012). Distinct innate immune responses in human macrophages and endothelial cells infected with shrew-borne hantaviruses. *Virology*, 434 (1), 43-49. DOI: 10.1016/j.virol.2012.08.004

14. Yashina LN, Patrushev NA, Mishin VP, Kuzina II, Safronov PE, Chizhikov VE, Netesov SV, Ivanov LI, Zdanovskaya NI, Slonova RA, Kompanez GG, Schmaljohn C. (2000). Genetic diversity of hantaviruses associated with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Far East of Russia. *Virus Research*, 70 (1-2), 31-44.

Сведения об авторах Information about the authors

Потт Анастасия Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, аспирант, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» (690087, г. Владивосток, ул. Сельская, 1; тел. (4232) 44-18-88; e-mail: pott_a.b@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-1235-4960>

Pott Anastasia Borisovna – Junior Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, Postgraduate, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (690087, Vladivostok, ul. Selskaya, 1; tel. (4232) 44-18-88, e-mail: pott_a.b@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-1235-4960>

Иунихина Ольга Викторовна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: olga_iun@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-6723-582X>

Iunikhina Olga Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: olga_iun@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-6723-582X>

Ляпун Ирина Николаевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии и гистопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: irina-lyapun@list.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

Lyapun Irina Nickolaevna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Molecular Microbiology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: irina-lyapun@list.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5290-3864>

Компанец Галина Геннадиевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной вирусологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» (e-mail: galkom@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-7315-6119>

Kompanets Galina Gennadievna – Candidate of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Experimental Virology, Somov Research Institute of Epidemiology and Microbiology (e-mail: galkom@inbox.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-7315-6119>

МОРФОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.9

УДК 578.2, 578.5, 578.833.2

Kozlova I.V. ¹, Demina T.V. ², Tkachev S.E. ³, Doroshchenko E.K. ¹, Lisak O.V. ², Verkhozina M.M. ⁴,
Karan L.S. ⁵, Dzhiyev Yu.P. ⁶, Paramonov A.I. ¹, Suntsova O.V. ¹, Savinova Yu.S. ¹,
Chernoivanova O.O. ¹, Ruzek D. ⁷, Tikunova N.V. ³, Zlobin V.I. ⁶

CHARACTERISTICS OF THE BAIKAL SUBTYPE OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS CIRCULATING IN EASTERN SIBERIA

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State University of Agriculture

(Molodezhny settlement, Irkutsk District 664038, Russian Federation)

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
(pr. Lavrentieva 8, Novosibirsk 630090, Russian Federation)

⁴ Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region
(ul. Trilissera 51, Irkutsk 664047, Russian Federation)

⁵ Central Research Institute of Epidemiology

(ul. Novogireevskaya 3a, Moscow 111123, Russian Federation)

⁶ Research Institute of Biomedical Technology of Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1/3, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁷ Veterinary Research Institute
(Hudcova str. 70, Brno 62100, Czech Republic)

Background. During the study of the genetic variability of the tick-borne encephalitis virus (TBEV) in Eastern Siberia, a group of 22 strains with a unique genetic structure significantly different from all known TBEV subtypes was identified. This TBEV variant was tentatively called "group 886". Therefore, for this original TBEV variant it was necessary to study the genetic, biological properties of the "group 886" strains, clarify its TBEV taxonomic status, its range, evolutionary history, etc. *Aim.* The generalization of the currently available data on genetic and biological properties of TBEV "886" group.

Materials and methods. The genetic structure of "group 886" strains was studied by the complex of molecular-genetic methods (MHNA, sequencing of fragments or the complete genome).

Results. It was shown that "group 886" strains form a separate cluster on phylogenetic tree, and the level of genetic differences from other genotypes is more than 12 %. It was defined that this TBEV variant has its own area (Irkutsk region, Republic of Buryatia, Trans-Baikal region, Northern Mongolia). Its ecological connection with all links of the transmissive chain (ixodid ticks, small mammals, human), participation in human pathology, stability and duration of circulation in the Baikal region, individual evolutionary history were proved. Some phenotypic characteristics of the "group 886" strains were considered.

Conclusion. The presented data testify to the validity of the "886 group" isolation as an independent genetic type. Taking into account the geographical distribution of this TBEV genotype, we propose to assign it the name "Baikal genotype/subtype".

Key words: tick-borne encephalitis virus (TBEV), genotype, subtype

For citation: Kozlova I.V., Demina T.V., Tkachev S.E., Doroshchenko E.K., Lisak O.V., Verkhozina M.M., Karan L.S., Dzhiyev Yu.P., Paramonov A.I., Suntsova O.V., Savinova Yu.S., Chernoivanova O.O., Ruzek D., Tikunova N.V., Zlobin V.I. Characteristics of the Baikal subtype of tick-borne encephalitis virus circulating in Eastern Siberia. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 53-60, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.9.

ХАРАКТЕРИСТИКА БАЙКАЛЬСКОГО СУБТИПА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА, ЦИРКУЛИРУЮЩЕГО НА ТЕРРИТОРИИ ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Козлова И.В. ¹, Демина Т.В. ², Ткачев С.Е. ³, Дорощенко Е.К. ¹, Лисак О.В. ²,
Верхозина М.М. ⁴, Карань Л.С. ⁵, Джиоев Ю.П. ⁶, Парамонов А.И. ¹, Сунцова О.В. ¹,
Савинова Ю.С. ¹, Черноиванова О.О. ¹, Ружек Д. ⁷, Тикунова Н.В. ³, Злобин В.И. ⁶

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² ФГБОУ ВО «Иркутский государственный аграрный университет им. А.А. Ежевского»
(664038, г. Иркутск, п. Молодёжный, Россия)

³ ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН
(630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8, Россия)

⁴ ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области»
(664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 51, Россия)

⁵ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора
(111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а, Россия)

⁶ Научно-исследовательский институт биомедицинских технологий
Иркутского государственного медицинского университета
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1/3, Россия)

⁷ Исследовательский институт ветеринарии
(62100, Брно, ул. Худкова, 70, Чешская Республика)

Введение. В ходе проведения цикла работ по исследованию генетической variability вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) на территории Восточной Сибири выявлена группа из 22 штаммов, обладающих уникальной генетической структурой, существенно отличающейся от всех известных генотипов/субтипов ВКЭ. Этот вариант ВКЭ получил предварительное название «группа 886» или генотип 5 ВКЭ. В связи с существованием оригинального варианта ВКЭ необходимо исследование генетических, биологических свойств штаммов «группы 886», уточнение его таксономического статуса ВКЭ, ареала, эволюционной истории и т.д. Цель. Обобщение всего имеющегося на сегодняшний день материала о генетических, биологических свойствах ВКЭ «группы 886».

Материалы и методы. С помощью комплекса молекулярно-генетических методов (МГНК, секвенирование фрагментов или полного генома штаммов ВКЭ) исследована генетическая структура штаммов «группы 886». **Результаты.** Показано, что штаммы «группы 886» формируют отдельный кластер на филогенетическом древе, уровень генетических отличий от других генотипов составляет более 12 %. Установлено, что данный вариант ВКЭ имеет собственный ареал (Иркутская область, Республика Бурятия, Забайкальский край, Северная Монголия). Доказаны его экологическая связь со всеми звеньями трансмиссивной цепи (иксодовые клещи, мелкие млекопитающие, человек), участие в патологии человека, стабильность и длительность циркуляции на территории Байкальского региона, индивидуальная эволюционная история. Рассмотрены некоторые фенотипические характеристики штаммов «группы 886», свидетельствующие о высоком патогенном потенциале этого варианта ВКЭ и его способности приспосабливаться к циркуляции в разных биоценозах и в различных ландшафтно-географических зонах.

Выводы. Представленные данные свидетельствуют в пользу правомерности аттестации «группы 886» в качестве самостоятельного генетического типа – генотипа 5. Учитывая географическое распространение данного генотипа ВКЭ, мы предлагаем присвоить ему название «Байкальский генотип/субтип».

Ключевые слова: вирус клещевого энцефалита, генотип, субтип

Для цитирования: Козлова И.В., Демина Т.В., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Верхозина М.М., Карань Л.С., Джиоев Ю.П., Парамонов А.И., Сунцова О.В., Савинова Ю.С., Черноиванова О.О., Ruzek D., Тикунова Н.В., Злобин В.И. Характеристика байкальского субтипа вируса клещевого энцефалита, циркулирующего на территории Восточной Сибири. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 53-60, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.9.

INTRODUCTION

In the XXI century tick-borne encephalitis (TBE) remains the most distributed severe natural foci infection transmitted by *Ixodes* tick bite. The causative agent of this infection is a tick-borne encephalitis virus (TBEV). According to the modern classification, it belongs to the group of mammal viruses transmitted by ticks, and is a member of the genus *Flavivirus* of the family *Flaviviridae* [9]. Based on phylogenetic analysis of E protein, the TBEV has been classified into three subtypes, namely European (Eu-TBEV), Far-Eastern (FE-TBEV), and Siberian (Sib-TBEV) [10–12].

The circulation of three TBE virus subtypes in Eastern Siberia with Sib-TBEV domination was identified by the study. Besides, the unique strains (886-84 and 178-79), which possess the different genetic structure compare to other three TBEV subtypes have been found on this territory [5]. For the first time the irregularity of 886-84 strain was found when its serological properties were investigated. A.G. Trukhina suggested that this strain takes intermediate place between two TBEV serotypes – East Siberian and Far-Eastern and shows properties of both serotypes [8].

Then, 886-84 strain was described as a representative of an independent genotype, according to criteria, developed by our team comparing the difference level of 29 strains isolated on different territories of TBEV area [4]. As a model, we used the fragment of E protein gene (positions 567 to 727). It was found that 886-84 strain amino acid sequences of this fragment (fragment of E protein 53 nt) has Leu in position

204 as genotype 3 and Asp in position 234 as genotypes 1 and 2 [5]. At that time we did not have any homological isolates and decided that new data are necessary to separate this TBEV strain into an independent genotype.

Now, by the molecular hybridization of nucleic acids method (MHNA) with genotype specific probes, gene sequencing of complete virus genome and its fragments we identified the group of 22 strains which have homology to 886-84 strain that was conditionally defined as “group 886” [2]. The results confirm the validity of “group 886” certification as a separate TBEV subtype.

The aim of our study was to summarize the currently available data on TBEV “886 group”.

MATERIALS AND METHODS

TBE virus. 22 TBEV strains from the collection of Federal State Public Scientific Institution «Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems» (Collection of strains of tick-borne encephalitis virus, ckr-rf.ru/ckp/478258/) were investigated in the study. By MHNA genotyping and full genome and fragments sequencing they were classified as “group 886” strains. Detailed strain information is presented in Table 1.

Strain genotyping. We used MHNA with three panels in 40 deoxyoligonucleic probes complemented to fragments of 10 genes of different TBEV subtypes. The probe description and their localization in TBEV genome was presented in the study by Demina et al. [2].

Table 1

Information concerning "group 886" strains of TBE virus, isolated on the Eastern Siberia territory

Strain No.	The year of isolation	Isolation source	The location of material collection
886-84	1984	<i>Myodes rutilus</i>	Irkutsk region, Ekhirit-Bulagatskiy district
258-83	1983	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
265-83	1983	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
287-83	1983	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
711-84	1984	<i>M. rufocanus</i>	Buryat Republic, Barguzinskiy district
712-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Transbaikalia, Krasnochikoyskiy district
740-84	1984	<i>M. rufocanus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
768-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
772-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
774-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
780-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
803-89	1989	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
418-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Transbaikalia, Krasnochikoyskiy district
590-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
606-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
608-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
617-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
636-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
691-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
703-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Buryat Republic, Bichurskiy district
733-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Transbaikalia, Krasnochikoyskiy district
742-90	1990	<i>I. persulcatus</i>	Transbaikalia, Krasnochikoyskiy district

The total RNA extraction from infected mice brain or porcine embryo kidney cells, applying RNA onto kapron or cellulose nitrate filters, and hybridization with probes were performed by the common methods [14].

The amplification was carried out with primers corresponding to fragment of 5'-UTR, to C- prM-E-NS1 genes, E gene, E and NS1 gene fragments, synthesized in the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS (Novosibirsk). RT-PCR was performed according to the company "Biosan" (Novosibirsk) protocol.

The sequence analysis of PCR products was carried out with BigDye Terminators Cycle Sequencing Kit v.3.1 (Applied Biosystems, USA) on the DNA sequencer ABI 310 (Applied Biosystems, USA) in the DNA Sequencing Center SB RAS, Novosibirsk. The obtained data were analyzed by Mega 5.0 program [19]. We used sequences of different TBEV strains gene fragments, belonging to different genetic subtypes from GenBank database as a material for comparison. We used BLAST program (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast/>) to search for homology of nucleic sequences with already known fragments of TBEV genome.

The nucleic sequences of "group 886" strains, obtained during the study have been deposited into international electronic database GenBank, access numbers are EF469662, EU878281-EU878283, JN936341, JN936347, JN936349-JN936350, JN936353-JN936355.

The sequencing of full genome of 886-84 strain and fragments of 606-90 and 608-90 strains have been performed by L.S. Karan et al., in Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor RF, Moscow.

RESULTS AND DISCUSSION

Comparing the complete strain 886-84 genome (EF469662) with TBEV sequences available in GenBank has shown, that it develops an independent branch and does not cluster with any of three main subtypes (Fig. 1) and by the nucleic substitution level is close to the species separation border [6] (Table 2).

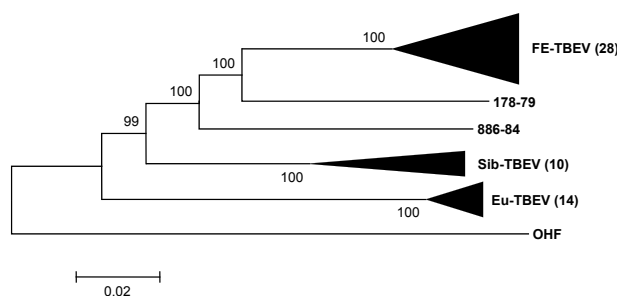


Fig. 1. Phylogenetic tree demonstrates the genetic relation level of 54 TBEV strain obtained on the base of polyprotein coding region (1042 nt). FE-TBEV cluster – Sofjin [18] X07755, AB022703, AB001026, DQ989336, AY182009, AY217093, JF316707, JF316708, FJ997899, EU816450-EU816455, AY169390, FJ906622, GQ228395, FJ402885, FJ402886, DQ862460, GU121642, HQ201303, HQ901367, HQ901366, HM859894, HM859895, JN003205; Eu-TBEV cluster – TEU27495, TEU27491, TEU39292, AF091010, EU106868, DQ401140, GV266392, HM535610, HM535611, HM120875, GU183379-GU183381, GU183383; Sib-TBEV cluster – L40361, AF527415, DQ486861, FJ968751, JN003206-JN003209, GU183382, GU183384.

Table 2
Nucleic and amino acid substitution level
between TBEV subtypes and strain 886-84 (%)
(polyprotein coding region 1042 nt)

Nucleic substitution level (%) (coding region of polyprotein, 10242 nt)			
	FE-TBEV	Eu-TBEV	Sib-TBEV
FE-TBEV	4,3		
Eu-TBEV	16,4	2,3	
Sib-TBEV	14,4	15,2	5,4
178-79	11,0	16,0	14,1
886-84	12,5	15,6	13,7
Amino acid substitution level (%) (complete amino acid sequence of polyprotein, 3414 ar.)			
	FE-TBEV	Eu-TBEV	Sib-TBEV
FE-TBEV	1,3		
Eu-TBEV	6,9	0,9	
Sib-TBEV	5,3	6,2	1,9
178-79	3,1	6,1	5,2
886-84	3,9	6,0	4,2

Comments: The level of nucleic and amino acid substitutions is shown in grey color.

The analysis of complete amino acid sequence of strain 886-84 confirmed that its genetic structure is unique "mixture" of sequences common for subtypes

FE-TBEV, Eu-TBEV and Sib-TBEV. For example, in a set of 22 positions which clear differentiate all known TBEV strains into three subtypes, the substitutions of unique amino acids (alanine (A) in position C-108, serine (S) - NS2A-127 and glycine (G) - NS3-258) with amino acids, common for main subtypes were detected for strain 886-84 [3] (Table 3).

Thirty unique substitutions were detected in strain 886-84, which were "subtype-specific" for "group 886".

Now, using MHNA and sequencing method we have found a group of 22 isolates with genetic structure analogous to strain 886-84.

Our study determined specific areas for TBEV "group 886" (Fig. 2).

Strains forming this TBE virus variant were isolated from material collected in Irkutsk region, Buryat Republic and Transbaikalia. Two "group 886" strains were isolated on the territory National Park "Alkhanai" in Duldurginskiy district, Transbaikalia, *I. persulcatus* (1999) and one from *Myodes rutilus* (2010) [1].

A common feature for meant territories is presence of several landscape forms that provide rich biodiversity. Combining of forest landscapes with steppe areas is quite common for Ekhirit-Bulagatskiy district, Irkutsk region. Bichurskiy district of Buryat Republic is presented by mountain forest ecosystems as well as submountain and mount-valley areas including submount landscapes with

Table 3
Differences between TBEV strains in 22 positions, obtained by comparing of 54 polyprotein structures

Amino acid position	TBEV subtypes				
	886-84	178-79	FE-TBEV	Eu-TBEV	Sib-TBEV
C-3	R	R	G	K	R
C-108	A	V	V/L/I	I	T
E-206	L	S	S	V	L
E-317	I	T	I/T	A	T
NS1-54	N	T	T	S	N
NS1-141	S	S	S/G	Q	G
NS1-285	K	K	R	T	K
NS2A-100	S	N	N	S	G/S
NS2A-127	S	G	A	D/E	G
NS2A-174	M	M	M/V	V	I/V
NS2A-175	L	L	L	C	I/F
NS2A-225	A	T	I/V	A	T
NS3-126	I	I	I	L/I	M/T
NS3-258	G	V	V	A	M/V/A
NS3-376	V	V	I/T	A	V
NS4B-21	Q	Q	H	R/Q	Q
NS4B-28	G	G	E	S	G
NS4B-96	A	A	A/R	T	S
NS5-18	S	S	G	N	S
NS5-297	G	G	R	E/A	G/R
NS5-671	V	V	V/G	L	I
NS5-832	A	A	A/V/T	M	T/A

Comments. Each shade of grey color in the cell points on amino acid residue correspondence to one of four TBEV subtypes. Black color shows that amino acid is unique for strain 886-84.

local pinewoods and steppe-meadows. Barguzinskiy district is located from Barguzin river mouth along Barguzin river valley in mountain-forest zone. Its middle part is an "island" of steppe and forest-steppe landscapes in isolated mountain valley surrounded by mountain-forest area. Krasnochikoiskiy district, Transbaikalia, is the eastern frontier of South-Siberian mountain landscape territory. Basic components of foci territories are similar to ones on Irkutsk region and Buryat Republic south, where we observe combining of mountain-forest, forest steppe, and steppe landscapes. The landscape of National Park "Alkhanaï" is also very diverse: steppes, meadows, forests, and rocky mounts. The National Park location on the border of Eurasia forests and Dauria steppes has a special biospheric value and significant biodiversity as a result of flora and fauna interpenetration. Bulganskiy aimak, Mongolia, located in Selenga river basin is characterized by forest-steppe, steppe, dry steppe zones and river valleys.

We obtained data concerning the ecological connection for "group 886" strains with all elements of transmissive chain. Strains 258-83, 265-83, 287-83, 712-89, 768-89, 772-89, 774-89, 780-89, 803-89, 418-90, 590-90, 606-90, 608-90, 617-90, 636-90, 691-90, 703-90, 733-90 and 742-90 were isolated from *I. persulcatus* ticks, 711-84 and 740-84 from *Myodes rufocanus* brain, 886-84 - from *Myodes rutilus*. Recently, a case of meningoencephalitis with lethal outcome was described in Mongolia, caused by isolate with genetic structure possessing the level of homology 98.5 % to strain 886-84. Infection took place in Bulganskiy aimak bordering from south four foci where «group 886» strains were isolated from collected material. The patient was hospitalized on 11th day after the tick bite with diagnosis "meningoencephalitis" and died on 11th day of the disease. Presence of TBEV RNA in macromyelon samples, in core and meninx vasculosa shows that the multilevel localization of lesions and is typical

to the most severe forms of acute TBE which results in lethal outcome or disability [15]. Our previous studies to determine the virulence of «group 886» strains for laboratory animals have confirmed that this TBEV variant has a high pathogenic potential. Six of ten examined «group 886» strains had high invasive properties, that means they are able to overcome the blood-brain barrier, penetrate into CNS and propagate in it [16]. Having studied genetic markers connected to intracellular reproduction we showed that «group 886» strains have high adaptive ability and, consequently can easily adapt to circulation in different biocenoses and in variety of landscape-geographical zones [17].

The data obtained in this study raise the question of taxonomic status of TBEV "group 886". It was shown that the level of genetic differences of TBEV "group 886" from other three subtypes is more than 12 %. In a set of 22 positions, which clearly differentiate all known TBEV strains into three subtypes, the substitution of the unique amino acids (alanine (A) in position C-108, serine (S) – NS2A-127 and glycine (G) – NS3-258) with amino acids, common for main subtypes was detected for strain 886-84. These data testify to the validity of the "group 886" certification as an independent TBEV genetic type.

The Baikal subtype of TBEV has its own evolutionary history. According to S.Y. Kovalev, a group of 886-like strains is the youngest one among Siberian strains, and its approximate age is 99 (95 %, 81-118 years) [16]. According to his hypothesis, Transbaikalia (including Buryatia, northern Mongolia, the Trans-Baikal and the Irkutsk regions) is sympatric zone of two *I. persulcatus* tick races – western (area up to Baikal Lake) and eastern (Far East), and the place of occurrence of ticks' interracial hybrids. In his opinion, a transitional form between the Far Eastern and Siberian subtypes of the virus can exist in such ticks' interracial hybrids, and "group 886" strains are

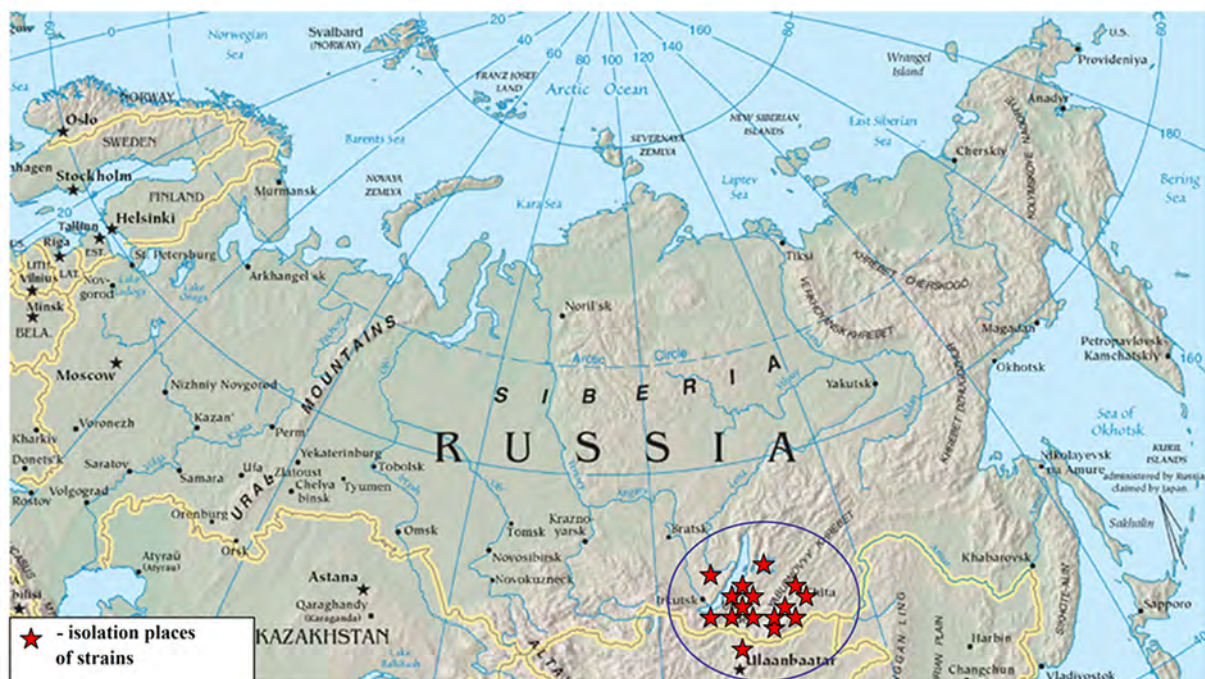


Fig. 2. TBEV "group 886" area of habitat.

considered to be such transition point. So, the conclusion about the eligibility of classifying of "group 886" as an independent subtype was made [16]. It was pointed out that, despite the presence of Leu at position 206 of E protein, as in FE-TBEV strains, the independent evolutionary origin of the "group 886" from FE-TBEV testifies to the need of its isolation into an individual subtype.

Reconstructing the evolution of the TBE complex viruses, D.M. Heinze et al. concluded that in the eastern group of TBEV, a divergence of the Sib-TBEV has occurred about 2,400 years ago (95%, 1300-3800), then the Irkutsk isolates have separated: 886-84 – 1800 years ago (95%, 1400-3800) and 178-79 – 1400 years ago (95%, 1200-2800), and then the FE-TBEV has divided [13].

Despite the differences in age characteristics, obtained by the authors during the reconstruction of TBEV evolutionary history, both these and other researchers consider the origin of the Baikal subtype to be individual.

However, in order to declare a new, independent TBEV subtype, it is necessary to take into account a number of criteria formulated earlier by V.V. Pogodina. In particular, this includes: 1) the broadness of the habitat range; 2) the stability of virus circulation, confirmed by repeated isolation of strains; 3) established role in the etiology of manifest forms of the disease; 4) the effect of strains on the formation of population immunity; 5) insufficient effectiveness of standard diagnostic and prophylactic tools [7].

For example, recently the researchers from China described a new subtype of TBEV, which they called the "Himalayan" [9]. Two strains of this TBEV subtype (Him-TBEV) were isolated as a result of study of 200 samples from the respiratory tract of the wild rodent *Marmota himalayana*, which inhabits the Tibetan plateau in China. Phylogenetic analysis of the E gene and complete genome sequences demonstrated that the Him-TBEV strains form an independent branch separated from FE-TBEV, Eu-TBEV and Sib-TBEV. The nomenclature of Him-TBEV as a new subtype was also supported by comparative analysis using nucleotide and amino acid sequences of E protein and polyprotein [9]. For E protein, the Him-TBEV showed 82.6-84.6 % nucleotide identities and 92.7-95.0 % amino acid identities with other three subtypes. For polyprotein, the Him-TBEV showed 83.5-85.2% nucleotide identities and 92.6-94.2% amino acids identities with other three subtypes. Furthermore, of 69 amino acid substitutions profiles detected in complete polyprotein of 112 strains of TBEV, Him-TBEV subtype displayed unique amino acids in the 36 positions. Notably, for the subtype-specific amino acid position 206 of E protein, Him-TBEV shared the Val with Eu-TBEV, but differed from FE-TBEV and Sib-TBEV. The evolutionary analysis with BEAST suggested that Him-TBEV diverged from other subtypes of eastern TBEV group about 2469 years ago [9]. According to this study, the divergence time of the "group 886" from TBEV eastern group was approximately 1819 years ago, which matches data previously obtained by D.M. Heinze et al. [9, 13].

In our opinion, both the strain 178-79, previously described by us as an independent subtype, and the "Himalayan" subtype, cannot yet be recognized as independent subtypes, until they don't fit the criteria necessary for such conclusion. Strains of these subtypes are single, and their broadness of the habitat range, the role in hu-

man pathology, the stability of circulation, etc. are still unknown. Currently, the only TBEV subtype described by us – "group 886" – fits all these criteria.

The case of meningoencephalitis with lethal outcome described in Bulganskiy aimak, Mongolia, caused by isolate with genetic structure, homologous to 886-84 strain demonstrates that this TBEV variant may play the role in human infectious pathology, while the "886-group" strains isolation during long period (since 1983 to 2010) confirms stability of its circulation in Eastern Siberia.

Thus, based on presented data, the strains of the "group 886" could possibly be declared as a new independent subtype. Taking into account the geographical distribution of this subtype, we propose to assign it the name "Baikal subtype".

CONCLUSION

1. New data concerning original TBE virus variant circulating on the territory of Eastern Siberia have been obtained. We showed the unique genetic structure of «group 886» strains that is a "mixture" of amino acid sequences common for FE-TBEV, Eu-TBEV and Sib-TBEV.

2. This TBEV variant can be considered as an independent TBEV subtype (high level of genetic difference comparing to other genotypes – more than 12 %, existence of its own natural area, ecological connection with all elements of transmissive chain, role in infectious pathology, stability and duration circulation in nature).

3. Ability to cause focal forms of tick-borne encephalitis with lethal outcome and laboratory results of virulence level assessment testify the high pathogenic potential of "group 886" TBEV strains, and independent evolutionary origin.

4. The presented data allow isolating the "group 886" strains as a new independent subtype. Taking into account the geographical distribution of this TBEV genotype, we propose to assign it the name "Baikal subtype".

The authors of this manuscript report that there is no conflict of interest.

Acknowledgements

The team of authors is greatly appreciated to all the colleagues, collecting the field materials and to the staff of Natural-Foci Infection Department: E.V. Arbatskaya, I.V. Voronko, O.Z. Gorin, N.A. Gusarova, G.A. Danchinova, V.M. Kogan, S.I. Lipin, O.V. Melnikova, A.G. Trukhina.

This study was supported by research work No. 01201282421 (0542-2014-0006) and the Program of Fundamental Scientific Research of State Academies of Sciences (project 55.1.1).

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

REFERENCES

1. Андаев Е.И., Сидорова Е.А., Борисова Т.И., Трухина А.Г., Карань Л.С., Погодина В.В., Туранов А.О., Адельшин Р.В., Нагибина О.А., Вершинин Е.А. Клещевой энцефалит в Забайкальском крае и молекулярно-биологическая характеристика возбудителя // Национальные приоритеты России. – 2011. – № 2 (5). – С. 148–149.

Andaev EI, Sidorova EA, Borisova TI, Trukhina AG, Karan LS, Pogodina VV, Turanov AO, Adelshin RV, Nagibina OA, Vershinin EA. (2011). Tick-borne encephalitis in the Trans-Baikal region, and molecular-biological characteristics of the pathogen [Kleshchevoy entsefalit v Zabaykal'skom krae i molekulyarno-biologicheskaya kharakteristika vozbuditelya]. *Natsional'nye prioritetny Rossii*, 2 (5), 148-149.

2. Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Верхозина М.М., Козлова И.В., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Злобин В.И. Генетическая вариабельность и генотипирование вируса клещевого энцефалита с помощью дезоксиолигонуклеотидных зондов // Вопросы вирусологии. – 2009. – № 3. – С. 33–42.

Demina TV, Dzhiyev YuP, Verkhosina MM, Kozlova IV, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Zlobin VI. (2009). Genetic variability and genotyping of tick-borne encephalitis virus with desoxyoligonucleotide probes [Geneticheskaya variabel'nost' i genotipirovaniye virusa kleshchevogo entsefalita s pomoshch'yu dezoksioligonukleotidnykh zondov]. *Voprosy virusologii*, (3), 33-42.

3. Демина Т.В., Джигоев Ю.П., Козлова И.В., Верхозина М.М., Ткачев С.Е., Дорощенко Е.К., Лисак О.В., Парамонов А.И., Злобин В.И. Генотипы 4 и 5 вируса клещевого энцефалита: особенности структуры геномов и возможный сценарий их формирования // Вопросы вирусологии. – 2012. – № 4 (57). – С. 13–19.

Demina TV, Dzhiyev YuP, Kozlova IV, Verkhosina MM, Tkachev SE, Doroshchenko EK, Lisak OV, Paramonov AI, Zlobin VI (2012). Genotypes 4 and 5 of tick-borne encephalitis virus: structural features of genomes and a possible scenario for their formation [Genotipy 4 i 5 virusa kleshchevogo entsefalita: osobennosti struktury genomov i vozmozhnyy stsensariy ikh formirovaniya]. *Voprosy virusologii*, 4 (57), 13-19.

4. Злобин В.И., Демина Т.В., Беликов С.И., Бутина Т.В., Горин О.З., Адельшин Р.В., Грачев М.А. Генетическое типирование штаммов вируса клещевого энцефалита на основе анализа гомологии фрагмента белка оболочки // Вопросы вирусологии. – 2001. – № 1. – С. 17–22.

Zlobin VI, Demina TV, Belikov SI, Butina TV, Gorin OZ, Adelshin RV, Grachev MA. (2001). Genetic typing of TBEV strains in terms of homology analysis of an envelope proteins gene fragment [Geneticheskoye tipirovaniye shtammov virusa kleshchevogo entsefalita na osnove analiza gomologii fragmenta belka obolochki]. *Voprosy virusologii*, (1), 17-22.

5. Злобин В.И., Беликов С.И., Джигоев Ю.П., Демина Т.В., Козлова И.В. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 272 с.

Zlobin VI, Belikov SI, Dzhiyev YuP, Demina TV, Kozlova IV. (2003). Molecular epidemiology of tick-borne encephalitis [Molekulyarnaya epidemiologiya kleshchevogo entsefalita]. *Irkutsk*, 271 p.

6. Карань Л.С., Маленко Г.В., Бочкова Н.Г., Левина Л.С., Ливанова Г.П., Колясников Н.М., Гамова Е.Г., Трухина А.Г., Злобин В.И., Верхозина М.М., Козлова И.В., Джигоев Ю.П., Демина Т.В., Погодина В.В. Применение молекулярно-генетических методик для изучения

структуры штаммов вируса клещевого энцефалита // Бюл. СО РАМН. – 2007. – № 4. – С. 34–40.

Karan LS, Malenko GV, Bochkova NG, Levina LS, Livanova GP, Kolyasnikova NM, Gamova EG, Trukhina AG, Zlobin VI, Verkhosina MM, Kozlova IV, Dzhiyev YuP, Demina TV, Pogodina V.V. (2007). The use of molecular genetic techniques to study the structure of tick-borne encephalitis virus strains [Primeneniye molekulyarno-geneticheskikh metodik dlya izucheniya struktury shtammov virusa kleshchevogo entsefalita]. *Byul. SO RAMN*, (4), 34-40.

7. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. – Новосибирск: Наука, 1986. – 233 с.

Pogodina VV, Frolova MP, Erman BA. (1986). Chronic tick-borne encephalitis [Khronicheskiy kleshchevoy entsefalit]. *Novosibirsk*, 233 p.

8. Трухина А.Г., Чипанин В.И., Воронко И.В. Результаты изучения биологических свойств и особенностей циркуляции вируса КЭ серотипа Айна/1448 в Прибайкалье // Этиология, эпидемиология и диагностика инфекционных заболеваний Восточной Сибири. – Иркутск, 1992. – С. 84–91.

Trukhina AG, Chipanin VI, Voronko IV. (1992). The results of studying biological properties and peculiarities of the circulation of the «Aina/1448» serotype TBE virus in the Baikal region [Rezultaty izucheniya biologicheskikh svoystv i osobennostey tsirkulyatsii virusa KE serotipa Aina/1448 v Pribaykal'e]. *Etiologiya, epidemiologiya i diagnostika infektsionnykh zabolevaniy Vostochnoy Sibiri*, 84-91.

9. Dai X, Shang G, Lu S, Yang J, Xu J. (2018). A new subtype of eastern tick-borne encephalitis virus discovered in Qinghai-Tibet Plateau, China. *Emerg Microbes Infect*, 71-74.

10. Ecker M, Allison SL, Meixner T, Heinz FX. (1999) Sequence analysis and genetic classification of tick-borne encephalitis viruses from Europe and Asia. *J Gen Virol*, 80 (1), 179-185.

11. Grard G, Moureau G, Charrel RN, Lemasson JJ, Gonzalez JP, Gallian P, Gritsun TS, Holmes EC, Gould EA, de Lamballerie X. (2007). Genetic characterization of tick-borne flaviviruses: new insights into evolution, pathogenetic determinants and taxonomy. *J Virology*, 361, 80-92.

12. Heinz FX, Collet MS, Purcell RH, Gould EA, Howard CR, Houghton RJ. (2000). Family Flaviviridae. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: 7 reports of the International committee of taxonomy of viruses. San Diego, 859-878.

13. Heinze DM, Gould EA, Forrester NL (2012). Revisiting the clinal concept of evolution and dispersal for the tick-borne flaviviruses by using phylogenetic and biogeographic analyses. *J Virol*, 86 (16), 8663-8671.

14. Herrington C., McGee J. (Ed.) (1999) Clinical molecular diagnostics: method. 558 p.

15. Khasnatinov MA, Danchinova GA, Unursaikhan U. (2009). Characterization of tick-borne encephalitis virus that caused the lethal meningoencephalitis human in Mongolia. *Inter. Conference Zoonotic Infections Disease and Tourism*. Ulaanbaatar, 88-93.

16. Kovalev SYu, Mukhacheva TA. (2017). Reconsidering the classification of tick-borne encephalitis virus

within the Siberian subtype gives new insights into its evolutionary history. *Infection, Genetics and Evolution*, (55), 159-165.

17. Kozlova IV., Verkhozina MM, Demina TV, Dzhioev YuP, Tkachev SE, Karan LS, Doroshchenko EK, Lisak OV, Suntsova OV, Paramonov AI, Fedulina OO, Revozor AO, Zlobin VI. (2013). Genetic and biological properties of original TBEV strains group circulating in Eastern Siberia. *Encephalitis. InTech. Croatia*, 95-112.

18. Pletnev AG, Yamshikov VF, Blinov VM. (1990). Nucleotide sequence of the genome and complete amino acid sequence of the polypeptide of tick-borne encephalitis virus. *Virology*, (174), 250-263.

19. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. (2011). MEGA5: Molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Molecular Biology and Evolution*, 28 (10), 2731-2739.

Information about the authors

Kozlova Irina Valeryevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazev, 16; tel. (3952) 33-39-51; e-mail: diwerhoz@rambler.ru)

Demina Tatiana Vasilievna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of TKTPP, and the All-Union Ecological University, Irkutsk State Agrarian University named after A.A. Ezhevsky (664038, Irkutsk region, Irkutsk district, pos. Molodezhny; tel. (3952) 20-75-26; e-mail: demina2006@mail.ru)

Tkachev Sergey Evgenyevich – Candidate of Biological Sciences, Research Officer, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (630090, Novosibirsk, pr. Lavrentieva, 8; tel. (3952) 363-51-37; e-mail: tkachev@niboch.nsc.ru)

Doroshchenko Elena Konstantinovna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: doroshchenko-virus@mail.ru)

Lisak Oksana Vasilievna – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: lisak.liza@rambler.ru)

Verkhozina Marina Mihailovna – Doctor of Biological Sciences, Biologist of the Virology Laboratory, Center for Hygiene and Epidemiology in the Irkutsk Region (664047, Irkutsk, ul. Trilissera, 51; tel. 23-41-97; e-mail: mverkhoz@rambler.ru)

Karan Lyudmila Stanislavovna – Research Officer at the Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology, Central Research Institute of Epidemiology (111123, Moscow, ul. Novogireyevskaya, 3A; tel. (495) 305-5424; e-mail: karan@pcr.ru)

Dzhioev Yuri Pavlovich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Research Institute of Biomedical Technology of Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1/3; tel. (3952) 24-38-25; e-mail: alanir07@mail.ru)

Paramonov Alexey Igorevich – Laboratory Assistant, Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: paramonov_a.i@mail.ru)

Suntsova Olga Vladimirovna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems» (e-mail: olga_syntsova@list.ru)

Savinova Julia Sergeevna – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: vippersona2389@rambler.ru).

Chernoivanova Olga Olegovna – Junior Research Officer at the Laboratory of Molecular Epidemiology and Genetic Diagnostics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: booksline@mail.ru)

Ruzek Daniel – M.D., Veterinary Research Institute (CZ-63100, Czech Republic, Brno, Hudcova Str., 70; e-mail: ruzekd@paru.cas.cz)

Tikunova Nina Victorovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Molecular Microbiology, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru)

Zlobin Vladimir Igorevich – Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Institute of Biomedical Technology of Irkutsk State Medical University (e-mail: vizlobin@mail.ru)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.10

УДК 616.711.17-003.4-089

Бывальцев В.А.^{1, 2, 3, 4}, Сороковиков В.А.^{2, 3, 4}, Калинин А.А.^{1, 2}, Оконешникова А.К.^{1, 2}

ПЕРИАРТИКУЛЯРНЫЕ КИСТЫ ДУГООТРОСТЧАТЫХ СУСТАВОВ: ЭТИОПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА, СПОСОБЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»
(664005, г. Иркутск, ул. Боткина, 10, Россия)

³ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

⁴ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Периартикулярные кисты дугоотростчатых суставов являются редкой патологией в нейрохирургической практике. Проведён систематизированный поиск частоты встречаемости периартикулярных кист в научных медицинских базах данных: Medline, РИНЦ, EMedicine, UMKB, Pubmed. Понятие «периартикулярные кисты» применимо для всех кист, которые располагаются либо параартикулярно в области дугоотростчатых суставов, либо исходят из них. Проведённый литературный обзор показал, что развитие данной патологии связано с дегенеративными процессами, протекающими в позвоночнике. Авторы указывают на малоизученные вопросы этиопатогенеза, диагностики и тактики ведения, лечения пациентов с периартикулярными кистами дугоотростчатых суставов. Требуется дальнейшие исследования, посвящённые эффективности различных способов хирургического лечения периартикулярных кист дугоотростчатых суставов с позиции радикальности удаления патологии и эффективности сохранения функции и опороспособности позвоночно-двигательного сегмента.

Изучено текущее состояние проблемы этиопатогенеза, диагностика и способов лечения пациентов с периартикулярными кистами дугоотростчатых суставов. В статье представлен клинический пример успешного хирургического лечения пациента с периартикулярной кистой на уровне L_{IV}-L_V справа.

Ключевые слова: дугоотростчатый сустав, периартикулярная киста, клиника, диагностика, хирургическое лечение, спондилоартроз, дегенеративно-дистрофические заболевания, позвоночно-двигательный сегмент

Для цитирования: Бывальцев В.А., Сороковиков В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К. Периартикулярные кисты дугоотростчатых суставов: этиопатогенез, диагностика, способы хирургического лечения. Клинический пример. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 61-68, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.10.

PERIARTICULAR CYSTS OF FACET JOINTS: ETIOPATHOGENESIS, DIAGNOSIS, METHODS OF SURGICAL TREATMENT. A CLINICAL EXAMPLE

Byvaltsev V.A.^{1, 2, 3, 4}, Sorokovikov V.A.^{2, 3, 4}, Kalinin A.A.^{1, 2}, Okoneshnikova A.K.^{1, 2}

¹ Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Railway Clinical Hospital at the Irkutsk-Passazhyrskiy Station
(ul. Botkina 10, Irkutsk 664005, Russian Federation)

³ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education
– Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Background. Periarthral cysts (PC) of facet joints is a rare pathology in neurosurgical practice. The concept of PC is applicable for all cysts that are located either pararthral in the region of facet joints, or start from them.

Material and methods. A systematic search was performed in medical databases: Medline, RINC, EMedicine, UMKB, Pubmed on the relevant topic in Russian and English. The search query includes words: arcuate joint, periarthral cyst, clinic, diagnosis, surgical treatment. One of the significant factors of PC development is the instability of the vertebral-motor segment of both degenerative and post-traumatic character.

Results. The result of the literature review was the writing of a clinical lecture, the current state of the issue of etiopathogenesis, diagnosis and management of patients with periarticular cysts of facet joints was studied. The article gives a clinical example of surgical treatment of a patient with a periarticular cyst at the level of LIV-LV on the right. Conclusion. Periarticular cysts of facet joints are one of the factors of compression of cauda equina roots, with surgical treatment being a radical and effective way of treatment. A detailed study of this pathology is a promising direction in spinal neurosurgery. Further research is required on comparative analysis of clinical and instrumental efficacy of various methods of surgical treatment of periarticular cysts of facet joints.

Key words: facet joint, periarticular cyst, clinic, diagnostics, surgical treatment, spondylarthrosis, degenerative-dystrophic diseases

For citation: Byvaltsev V.A., Sorokovikov V.A., Kalinin A.A., Okoneshnikova A.K. Periarticular cysts of facet joints: etiopathogenesis, diagnosis, methods of surgical treatment. A clinical example. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 61-68, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.10.

ВВЕДЕНИЕ

Периартикулярные кисты (ПК) дугоотростчатых суставов (ДС) в нейрохирургической практике встречаются редко – в 0,1–1,5 % случаев у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника [3, 11, 14].

Впервые термин ПК ввёл Von Grucker в 1880 г. по данным аутопсии. В 1968 г. С. Као во время удаления грыжи межпозвонкового диска обнаружил три ПК, расположенные на уровне L_{IV} – L_V : две из них, располагались интраканально экстрадурально, а одна – экстраканально, при этом кисты были связаны с ДС [16].

Понятие ПК применимо для всех кист, которые располагаются либо параартикулярно в области дугоотростчатых суставов, либо исходят из них [3, 6–8].

КЛАССИФИКАЦИЯ

На данный момент в литературе отсутствует единая общепринятая классификация ПК. В зависимости от наличия или отсутствия в полости кисты синовиального эпителия, периартикулярные кистозные образования можно разделить на синовиальные и ганглионарные [3, 10, 18]. В общем понимании, синовиальные кисты – это кистозные образования, главными признаками которых являются расположение кист в боковых отделах позвоночного канала, взаимосвязь их с ДС и выстилка полости сустава синовиальным эпителием [10, 11, 14]. В свою очередь, ганглионарные кисты представляют собой такие же кистозные образования, как и синовиальные кисты, располагающиеся в периартикулярной зоне, но не имеющие синовиального эпителия и не связанные с ДС [11, 15, 17, 19].

В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) самостоятельная рубрика для ПК ДС не предусмотрена. На практике при формулировании клинического диагноза для кодировки вертеброгенных неврологических синдромов используется подраздел «Дорсопатии» (M40–M54) в разделе «Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани (M00–M99)» [5].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

При изучении обзора специализированной литературы патогенез развития ПК ДС является неоднозначным. Установлено, что в основе формирования ПК лежит выпячивание синовиальной сумки ДС, что влечёт за собой заполнение образовавшейся при

этом полости синовиальной жидкостью [22, 24, 28]. Также одной из причин формирования кист являются воспалительные явления в ДС, эмбриональные и гистологические аномалии развития синовиальной сумки [4, 9, 11].

Одним из значимых факторов развития ПК считают нестабильность позвоночно-двигательного сегмента как дегенеративного, так и посттравматического характера [4, 11, 14]. Также факторами развития ПК преимущественно в пояснично-крестцовом отделе позвоночника являются такие параметры, как значительная осевая нагрузка и высокая мобильность в данном позвоночно-двигательном сегменте [7, 14, 16]. У большинства пациентов с ПК выявлены изменения в виде остеохондроза и спондилоартроза, что свидетельствует о прямой корреляции развития ПК с дегенеративно-дистрофическими процессами в позвоночно-двигательных сегментах [17, 19, 22].

В литературе указывается, что наиболее часто ПК локализуются в сегменте L_{IV} – L_V , одним из редких случаев образования кисты являются уровни L_{III} – L_{IV} , L_V – S_1 . В шейном отделе позвоночника ПК встречается на уровнях с C_V – C_{VI} до C_{VII} – Th_1 [18]. В грудном отделе позвоночника ПК выявляются крайне редко [1, 9].

КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА

ПК в течение длительного времени носят асимптомный характер [3, 9, 16]. Постепенно, в связи с увеличением ПК в размерах, с развитием спаечного процесса в тканях, ПК приводят к сдавливанию нервных структур, расположенных в спинномозговом канале. Это способствует появлению и прогрессированию клинко-неврологической картины, в виде развития радикулопатии в пояснично-крестцовом отделе, а при шейной локализации – компрессионной миелопатии [10, 14, 18]. Клинические проявления ПК поясничного отдела позвоночника могут характеризоваться топической локальной вертебральной болью у 52 % пациентов, корешковой симптоматикой – у 62 %, каудогенной перемежающейся хромотой – у 24 % пациентов. ПК могут спровоцировать острый болевой синдром в результате кровоизлияния в её полость и диагностируются в 2 % случаев [8, 11, 19]. Также у пациентов описаны неврологические нарушения [5, 11, 22] в виде моторного дефицита (37 %), сенситивных нарушений (38 %), снижения сухожильных рефлексов (35 %).

ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Наиболее оптимальной в диагностике ПК ДС на сегодняшний день является магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет верифицировать наличие кистозного образования в 90 % случаев, в сравнении с компьютерной томографией (КТ) чувствительность метода составляет 70 % случаев, что связано с недостаточным контрастированием мягких тканей [14, 16, 22]. На МРТ в T1-взвешенном изображении (ВИ) содержимое кисты представляется гипоинтенсивным или изоинтенсивным сигналами, а в T2-ВИ – гиперинтенсивным. Интенсивность сигнала зависит от содержания белка или присутствия геморрагического компонента в полости кисты [6, 10, 16, 19].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

ПК необходимо дифференцировать с другими возможными интра-экстраканальными объёмными образованиями, эпидуральной гематомой, дермоидной кистой, секвестрированной грыжей межпозвоночного диска. Уточнить диагноз можно с помощью МРТ в зависимости от интенсивности сигналов T1- и T2-взвешенных изображений. Окончательный диагноз ставится на основании гистологического исследования [5].

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Главным отличием синовиальной кисты и ганглионарной является наличие или отсутствие синовиальной выстилки. Однако отличить первую от второй бывает затруднено, тем что в ганглионарной кисте может присутствовать выстилка из фибробластов, схожая с синовиальной выстилкой. Окончательный диагноз ставится по результатам гистологического исследования [22, 24].

ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В настоящее время для терапии при ПК используют консервативное лечение, которое представлено применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), физиолечение, эпидуральные и периапартулярные инъекции стероидных гормонов. Консервативное лечение может быть эффективно в 10–40 % случаев [12, 14, 16]. У 60 % респондентов НПВС неэффективны, что связано с образованием спаечного процесса в тканях, со сдавливанием корешков конского хвоста и развитием клинических проявлений радикулопатии [3, 15, 20].

Среди хирургических вмешательств обычно используются такие методики, как чрескожная пункционная аспирация содержимого ПК и наиболее радикальный метод лечения – тотальное хирургическое удаление кистозного образования [24, 27, 29]. Описание хирургических методик лечения ПК детально представлено в разделе «Обсуждение».

Ниже приводим клинический случай успешного хирургического лечения пациентки с синовиальной кистой ДС на уровне L_{IV}–L_V справа.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

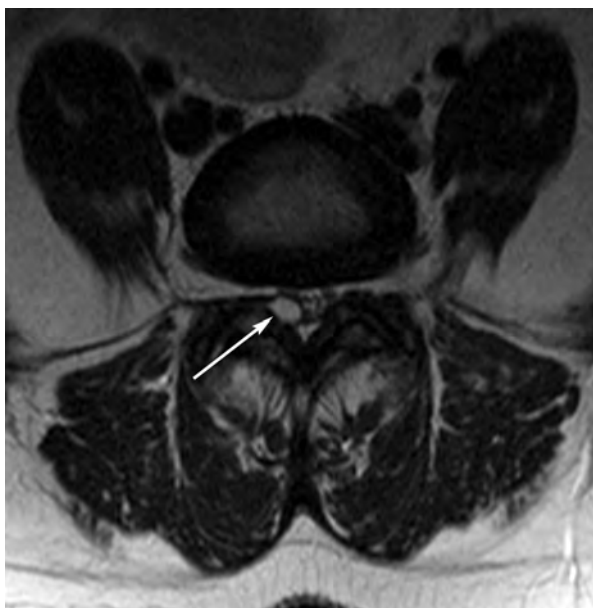
Пациентка Т., 47 лет, обратилась на консультацию в Центр нейрохирургии ДКБ на станции «Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД». Пациентку беспокоили резко выраженные боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся преимущественно при физических нагрузках, распространяющиеся по задней поверхности правой нижней конечности, также отмечала онемение по наружной поверхности голени справа.

Из анамнеза: Со слов пациентки считает себя больной в течение 8 лет. Периодически лечилась консервативно НПВС с положительной динамикой. Последнее обострение в течение 4 недель, самостоятельное лечение с незначительным эффектом. Обратилась на консультацию к неврологу. Проведено МРТ-исследование поясничного отдела позвоночника. Заключение по МРТ: Протрузия межпозвоночного диска L_{IV}–L_V. Периапартулярная киста дугоотростчатого сустава на уровне ПДС L_{IV}–L_V справа.

Объективный осмотр: Общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Грудная клетка правильной формы. Дыхание при аускультации лёгких везикулярное, равномерно проводится с двух сторон. Сердечные тоны при аускультации ясные, ритмичные, шумов нет. ЧСС 88 в мин. Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. Живот пальпаторно мягкий, безболезненный. Перитонеальных симптомов нет. При пальпации печень и селезёнка находятся в пределах возрастной нормы. Физиологические отправления в норме.

Неврологический статус при поступлении: Запыхи различает, поля зрения сохранены, движения глазных яблок в полном объёме. Зрачки равной величины, реакция их на свет живая, конвергируют, диплопии нет. Тригеминальные точки безболезненные. Лицо без грубой асимметрии. Нистагма нет. Слух не нарушен. Бульбарных нарушений нет. Язык по средней линии. Глотание нормальное. Болезненности и ограниченности при движении в шейном отделе позвоночника нет. Сухожильные рефлексы с двуглавой мышцы плеча D = S, с трёхглавой мышцы D = S, пястно-лучевой D = S живые. Болезненности при перкуссии грудного отдела позвоночника нет. Анталгическое положение. Отмечается сглаженность поясничного лордоза. Движения в пояснично-крестцовом отделе позвоночника болезненны, ограничены при наклонах назад и вперёд. Симптом Лассега справа 40 градусов, слева отрицательно. Коленные рефлексы D = S живые, ахилловы рефлексы S = D живые. Дефанс паравертебральных мышц III степени с двух сторон. Патологические симптомы отсутствуют. Мышечный тонус в руках – нормальный; в ногах нормальный. Сила мышц верхних и нижних конечностей 5 баллов. Нарушения чувствительности в виде гипестезии в зоне дерматомы L₅ справа.

Результаты дополнительных методов обследования: На МРТ поясничного отдела позвоночника (рис. 1а, 1б) – в заднелатеральных отделах



а



б

Рис. 1. Пациентка Т., МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. T2-взвешенные изображения: **а** – аксиальная проекция; **б** – сагиттальная проекция (стрелкой указана периапартулярная киста).

Fig. 1. Patient T., MRI of the lumbosacral spine. T2-weighted images: **а** – axial projection; **б** – sagittal projection (the arrow indicates a periarticular cyst).

позвоночного канала справа на промежутке L_{IV} – L_V визуализируется образование с ровными чёткими контурами, гиперинтенсивного сигнала в T2- и гипоинтенсивного сигнала – в T1-режимах, размером $12 \times 6 \times 7,4$ мм, прослеживается связь образования с дугоотростчатый суставом.

По клиническим данным и результатам дополнительных методов обследования выставлен следующий диагноз: Дорсопатия. Обострение. Остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника. Протрузия межпозвонкового диска L_{IV} – L_V . Периапартулярная киста дугоотростчатого сустава на уровне L_{IV} – L_V справа. Радикулоневрит L_5 справа. Синдром люмбоишалгии справа. Выраженный болевой и мышечно-тонический синдромы.

Тактика ведения: Пациентке назначен постельный режим. С учётом рецидивирующего болевого синдрома, а также неэффективности консервативных методов лечения, пациентке рекомендовано оперативное вмешательство.

Операция: Трансламинарное микрохирургическое удаление периапартулярной кисты дугоотростчатого сустава L_{IV} – L_V справа.

С применением тотальной внутривенной анестезии и искусственной вентиляции лёгких (ТВВА+ИВЛ) в положении пациентки на животе с разгрузочными валиками под плечами и подвздошными областями под рентген-визуализацией ЭОП произведён интраламнарный доступ к промежутку L_{IV} – L_V , выполнена резекция жёлтой связки с визуализацией ТМО дурального мешка и корешка L_5 справа. На вентральной поверхности визуализировано кистозное образование округлой формы, исходящее из внутренней по-

верхности ДС и деформирующее дуральный мешок и манжетку L_5 корешка (рис. 2). Выполнена пункция объёмного образования, получена ксантохромная жидкость, капсула объёмного образования (внутренняя часть ПК ДС) резецирована. При ревизии пульсация невральных структур на указанном уровне отчётливая. Тщательный гемостаз. Послойно швы на рану.

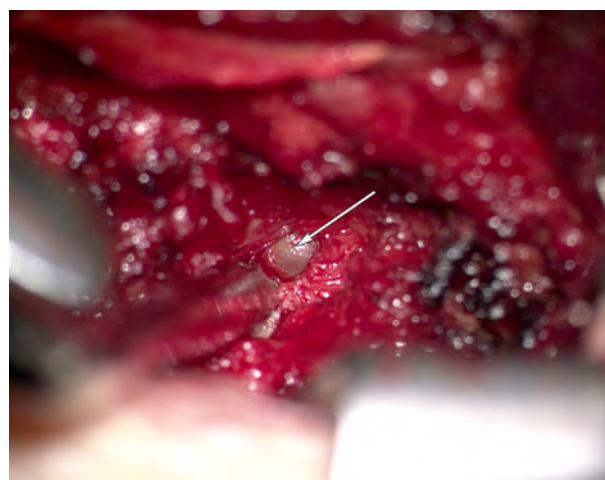


Рис. 2. Интраоперационный снимок. Объёмное образование (указанное стрелкой), исходящее из полости дугоотростчатого сустава.

Fig. 2. Intraoperative image. Space-occupying mass (indicated by the arrow), originating from the cavity of the zygapophysial joint.

На рисунке 3 представлена микрофотография гистологического материала стенки удалённой ПК.

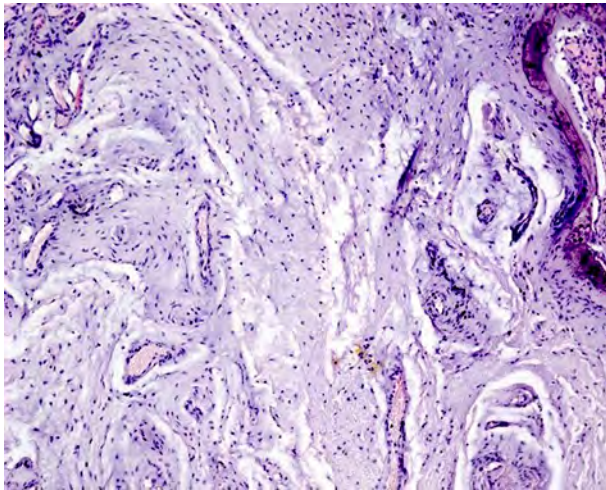


Рис. 3. Микрофотография препарата удалённой стенки кисты (×200, окраска гематоксилин-эозином). Микроскопически: волокнистая соединительная ткань синовиальной выстилки, слабая диффузно-очаговая лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, макрофаги, полнокровие. Участки склероза, грануляции. Перивазальная инфильтрация, склероз, утолщение стенок сосудов. Участки гиалиноза стромы, фокусы дистрофического обызвествления.

Fig. 3. Microphoto of the specimen of the removed wall of the cyst (×200, hematoxylin-eosin staining). Microscopically: fibrous connective tissue synovial lining, weak diffuse-focal lympho-plasmocytic infiltration, macrophages, plethora. Areas of sclerosis, granulation. Perivascular infiltration, sclerosis thickening of the walls of blood vessels. Sites of the stromal hyalinosis, foci of dystrophic calcification.

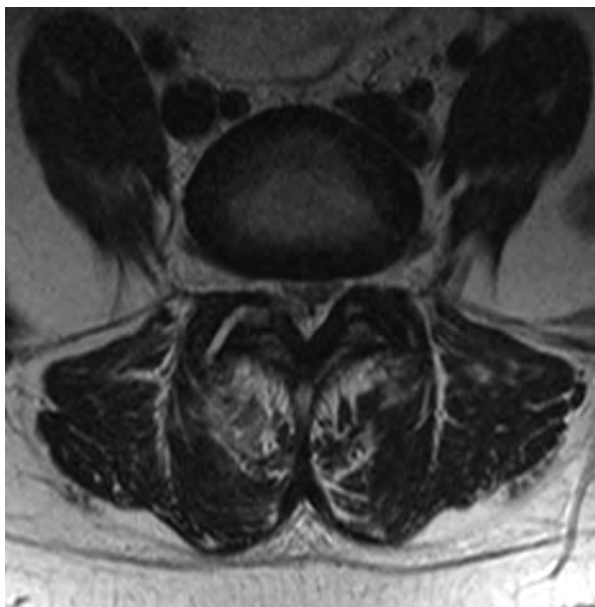
Послеоперационный период: проводилась противовоспалительная терапия НПВС и антибактериальная терапия Цефтриаксон 1.0×1 раз в сутки, болевой синдром в правой нижней конечности полностью купирован. Заживление послеоперационной раны первичным натяжением.

Неврологический статус на момент выписки: Запахи различает, поля зрения сохранены, движения глазных яблок не ограничены. Зрачки D = S, реакция их на свет живая, конвергируют, диплопия отсутствует. Тригеминальные точки безболезненные. Лицо без грубой асимметрии. Нистагма нет. Слух не нарушен. Бульбарных нарушений нет. Язык по средней линии. Глотание нормальное. Движения в шейном отделе позвоночника безболезненны, не ограничены объёмом. Рефлексы с бицепса D = S, с трицепса D = S, карпорадиальные D = S, живые. Перкуссия грудного отдела позвоночника безболезненна. Поясничный лордоз сглажен. Движения в пояснично-крестцовом отделе незначительно болезненны. Симптомы натяжения отсутствуют. Коленные рефлексы D = S живые. Ахилловы рефлексы S = D живые. Патологические симптомы отсутствуют. Мышечный тонус в руках нормальный; в ногах – нормальный. Мышечная сила верхних конечностей – 5 баллов, нижних конечностей – 5 баллов. Нарушения чувствительности на момент осмотра не выявлено. Менингеальных симптомов нет. Координаторные пробы выполняет верно.

Пациентка выписана под наблюдение невролога с полным регрессом неврологической симптоматики. Рекомендовано, в сроки до 2 месяцев ограничить физические нагрузки. Осмотрена через 2 месяца нейрохирургом – полная социальная и профессиональная реабилитация.

Результаты МРТ исследования пояснично-крестцового отдела позвоночника через 20 месяцев после оперативного лечения (рис. 4).

На МРТ – картина послеоперационных изменений в сегменте L_{IV}-L_V (неоднородность МР – сигнала в T2 от паравертебральных тканей, эпидурального пространства).



а



б

Рис. 4. Пациентка Т., МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника через 20 месяцев после оперативного лечения. T2-взвешенные изображения. Послеоперационные изменения. **а** – фронтальная проекция; **б** – сагиттальная проекция.

Fig. 4. Patient T., MRI of the lumbosacral spine 20 months after surgery. T2-weighted images. Postoperative changes. **а** – frontal projection; **б** – sagittal projection.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данный момент тактика лечения патологии ДС является неоднозначной [1, 2, 4]. Так, при наличии ПК ДС, по мнению некоторых авторов, для улучшения клинической симптоматики достаточно выполнения чрескожной пункционной аспирации кисты [14, 21, 26]. Данная методика является малоинвазивной, но при этом сопряжена с высоким риском повторного скопления содержимого в полости кисты, а также окостенения её стенок и значимой компрессии содержимого позвоночного канала [12, 14, 21, 26].

Наиболее перспективным методом лечения ПК на сегодняшний день является микрохирургическое удаление [3, 12, 13, 20, 29]. Указанная методика является наиболее эффективным способом оперативного лечения данного заболевания. В большинстве научной литературы отмечено, что рецидив кисты, развитие которого возможно из остатков синовиальной оболочки, обратно коррелирует с радикальностью удаления синовиальной ткани ДС [3, 20, 29]. Но при этом некоторые авторы считают, что необходимая в таком случае парциальная фасэктомия приводит к грубому нарушению опорной функции ДС [7, 20, 26]. Рядом исследований установлено, что тотальное удаление межпозвонкового сустава с одной стороны приводит к грубой дестабилизации позвоночного сегмента, при этом осуществление односторонней или двусторонней медиальной резекции ДС на стабильности позвонков не отражается [12, 14, 15, 21, 30]. Хирургическое вмешательство в 80 % случаев приносит отличные и хорошие результаты. Проведя динамическое наблюдение после удаления ПК ДС в анамнезе выявлено, что, несмотря на склонность к патологической сегментарной подвижности, менее чем у 2 % пациентов, развились показания к ста-

билизации оперированного сегмента в отдалённом периоде [13, 20, 23, 25, 26].

Сводные данные о клинических результатах лечения и исхода заболевания у пациентов с ПК представлены в таблице 1.

В настоящее время остаётся дискуссионным выбор оптимального лечения ПК. Анализ литературных данных, посвящённых клиническим результатам лечения пациентов с ПК ДС, показал, что консервативное лечение является лишь симптоматической временной мерой оказания специализированной хирургической помощи. Хирургическое лечение ПК ДС является эффективным способом оперативного лечения в представленных сериях, в большинстве случаев (89 %) получены отличные и хорошие клинические исходы.

Представленный нами случай подтверждает эффективность хирургического лечения ПК ДС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периартикулярные кисты дугоотростчатых суставов являются одним из факторов компрессии корешков конского хвоста, при этом хирургическое лечение является радикальным и эффективным способом их лечения. Детальное исследование данной патологии является перспективным направлением в спинальной нейрохирургии. Требуются дальнейшие исследования, посвящённые сравнительному анализу клинической и инструментальной эффективности различных способов хирургического лечения периартикулярных кист дугоотростчатых суставов.

Источник финансирования

Отсутствует.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сравнение опубликованных результатов лечения пациентов периартикулярным кистами

Таблица 1

Table 1

Comparison of the published results of treatment of periarticular cysts

Автор, год	Кол-во пациентов	Вид лечения				Результат		
		Консервативная терапия	Хирургическое вмешательство после неэффективного консервативного лечения	Хирургическое вмешательство	Хирургическое вмешательство + стабилизация PLIF	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно
Freidberg et al., 1994 [12]	26	–	–	26	–	17	7	1
Howington et al., 1988 [13]	28	–	–	27	1	20	30	5
Hsu et al., 1955 [14]	19	11	–	8	–	3	4	1
Jonsson et al., 1999 [15]	8	1	1	7	–	5	3	–
Lyons et al., 2000 [20]	194	–	–	176	18	134	–	17
Metellus et al., 2006 [21]	77	27	27	77	–	63	13	2
Sabo et al., 1996 [25]	56	12	8	48	6	40	12	2
Shah et al., 2006 [26]	10	10	8	7	1	8	–	–
Trummer et al., 2001 [30]	19	–	–	19	0	17	2	–

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К. Анализ клинической эффективности применения метода фасетопластики при лечении фасет-синдрома в поясничном отделе позвоночника у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2017. – Т. 30, № 1. – С. 84–91.
- Byvaltsev VA, Kalinin AA, Okoneshnikova AK. (2017). Analysis of the clinical efficacy of the facetoplasty in the treatment of lumbar spine facet syndrome in elderly and senile patients [Analiz klinicheskoy effektivnosti primeneniya metoda fasetoplastiki pri lechenii faset-sindroma v poynasnichnom otdele pozvonochnika u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta]. *Uspekhi gerontologii*, 30 (1), 84–91.
2. Бывальцев В.А., Калинин А.А., Оконешникова А.К., Керимбаев Т.Т., Белых Е.Г. Фасеточная фиксация в комбинации с межтеловым спондилодезом: сравнительный анализ и клинический опыт нового способа хирургического лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями поясничного отдела позвоночника // Вестник РАМН. – 2016. – Т. 71, № 5. – С. 375–383.
- Byvaltsev VA, Kalinin AA, Okoneshnikova AK, Kerimbayev TT, Belykh EG. (2016). Facet fixation in combination with interbody spondylodesis: a comparative analysis and clinical experience of a new method of surgical treatment of degenerative diseases of the lumbar spine. [Fasetochnaya fiksatsiya v kombinatsii s mezhtelovym spondilodezom: sravnitel'nyy analiz i klinicheskiy opyt novogo sposoba khirurgicheskogo lecheniya patsientov s degenerativnymi zabolevaniyami poynasnichnogo otдела pozvonochnika]. *Vestnik RAMN*, 71 (5), 375–383.
3. Евзиков Г.Ю., Егоров О.Е., Горбачева Ю.В. Поясничные периартикулярные кисты: серия наблюдений и обзор литературы // Неврологический журнал. – 2012 – Т. 17, № 3. – С. 30–33.
- Evzikov GY, Egorov OE, Gorbacheva YV. (2012). Lumbar periarticular cysts: a series of observations and a literature review [Poyasnichnye periartikulyarnye kisty: seriya nablyudeniy i obzor literatury]. *Nevrologicheskiy zhurnal*, 17 (3), 30–33.
4. Калинин А.А., Оконешникова А.К., Бывальцев В.А. Лечение пациентов с дегенеративными заболеваниями пояснично-крестцового отдела позвоночника с использованием новой методики фасеточной стабилизации имплантатом Facet Wedge // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 131–140.
- Kalinin AA, Okoneshnikova AK, Byvaltsev VA. (2017). Treatment of patients with degenerative diseases of the lumbosacral spine using a new method of facet stabilization with an implant Facet Wedge [Lechenie patsientov s degenerativnymi zabolevaniyami poynasichno-kresttsovogo otдела pozvonochnika s ispol'zovaniem novoy metodiki fasetochnoy stabilizatsii implantatom Facet Wedge]. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*, 9 (2), 131–140.
5. Цементис С.А. Дифференциальная диагностика в неврологии и нейрохирургии. – М., 2005. – 368 с.
- Tsementis SA. (2005). Differential diagnosis in neurology and neurosurgery [*Differentsial'naya diagnostika v nevrologii i neyrokhirurgii*]. Moskva, 368 p.
6. Apostolaki E, Davis AM, Evans NV, Cassar-Pullicino N. (2000). MR-imaging of lumbar facet joint synovial cyst. *Orthopedics*, 615–623.
7. Belykh E, Kalinin AA, Martirosyan NL, Kerimbayev T, Theodore N, Preul MC, Byvaltsev VA. (2018). Facet joint fixation and anterior, direct lateral, and transforaminal lumbar interbody fusions for treatment of degenerative lumbar disc diseases: retrospective cohort study of a new minimally invasive technique. *World Neurosurg*. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.03.121.
8. Boviatsis EJ, Stavrinou LC, Kouyialis AT, Gavra MM, Stavrinou PC, Themistokleous M, Selviaridis P, Sakas DE. (2008). Spinal synovial cysts: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment in a series of seven cases and literature review. *Eur Spine J*, 17 (6), 831–837.
9. Budris DM. (1991). Radiologic case study. Intraspinial lumbar synovial cyst. *Orthopedics*, 618–620.
10. Cohen-Gadol AA, White JB, Lynch JJ, Miller GM, Krauss WE. (2004). Synovial cysts of the thoracic spine. *J Neurosurg Spine*, 1 (1), 52–57.
11. Eck JC, Triantafyllou SJ. (2005). Hemorrhagic lumbar synovial facet cyst secondary to anticoagulation therapy. *Spine J*, 5 (4), 451–453.
12. Freidberg SR, Fellows T, Thomas CB, Mancall AC. (1994). Experience with symptomatic spinal epidural cysts. *Neurosurgery*, 34 (6), 989–993.
13. Howington JU, Connolly ES, Voorhies RM. (1999). Intraspinial synovial cysts: 10-year experience at the Ochsner Clinic. *J Neurosurg*, 193–199.
14. Hsu KY, Zucherman JF, Shea WJ, Jeffrey RA. (1995). Lumbar intraspinal synovial and ganglion cysts (facet cysts). Ten-year experience in evaluation and treatment. *Spine (Phila Pa 1976)*, 20 (1), 80–89.
15. Jonsson B, Tufvesson A, Stromqvist B. (1999). Lumbar nerve root compression by intraspinal synovial cysts. Report of 8 cases. *Acta Orthop Scand*, 70 (2), 203–206.
16. Kao CC, Winkler SS, Turner JH. (1974). Synovial cyst of spinal facet. Case report. *J Neurosurg*, 41 (3), 372–376.
17. Khan AM, Synnot K, Cammisa FP, Girardi FP. (2005). Lumbar synovial cyst of the spine: an evaluation of surgical outcome. *J Spinal*, 18 (2), 127–131.
18. Kjerulf TD, Terry DW, Boubelik RJ. (1986). Lumbar synovial or ganglion cysts. *Neurosurgery*, 19 (3), 415–420.
19. Koenigsberg RA. (1998). Percutaneous aspiration of lumbar synovial cyst: CT and MRI considerations. *Neuroradiology*, 40 (4), 272–273.
20. Lyons MK, Atkinson JL, Wharen RE, Deen HG, Zimmerman RS, Lemens SM. (2000). Surgical evaluation and management of lumbar synovial cysts: the Mayo clinic experience. *J Neurosurg*, 53–57.
21. Métellus P, Fuentes S, Adetchessi T, Levrier O, Flores-Parra I, Talianu D, Dufour H, Bouvier C, Manera L, Grisoli F. (2006). Retrospective study of 77 patients harbouring lumbar synovial cysts: functional and neurological outcome. *Acta Neurochir (Wien)*, 148 (1), 47–54.

22. Miwa M, Doita M, Takayam H, Muratsu H, Hara-da T, Kurosaka M. (2004). An expanding cervical synovial cyst causing acute cervical radiculopathy. *J Spinal Disord Tech*, 17 (4), 331-333.

23. Pendleton B, Carl B, Pollay M. (1983). Spinal extradural benign synovial or ganglion cyst: case report and review of the literature. *Neurosurgery*, 13 (3), 322-326.

24. Rousseaux P, Durot JF, Pluot M, Bernard MH, Scherpereel B, Bazin A, Peruzzi P, Baudrillard JC. (1989). Synovial cysts and synovialomas of the lumbar spine. Histo-pathologic and neurosurgical aspects apropos of 8 cases. *Neurochirurgie*, 35 (1), 31-39.

25. Sabo RA, Tracy PT, Weinger JM. (1996). A series of 60 juxtafacet cysts: clinical presentation, the role of spinal instability and treatment. *J Neurosurg*, 85 (4), 560-565.

26. Shah RV, Luts GE. (2003). Lumbar intraspinal synovial cysts: conservative management and review of the world's literature. *Spine J*, 3 (6), 479-488.

27. Song JK, Musleh W, Christie SD, Fessler RG. (2006). Cervical juxtafacet cysts: case report and literature review. *Spine J*, 6 (3), 279-281.

28. Tatter SB, Cosgrove GR. (1994). Hemorrhage into a lumbar synovial cyst causing an acute cauda equine syndrome. Case report. *J Neurosurg*, 81 (3), 449-452.

29. Tillich M, Trummer M, Lindbichler F, Flashka G. (2001). Symptomatic intraspinal synovial cysts of the lumbar spine: correlation of MR and surgical findings. *Neuroradiology*, 1070-1075.

30. Trummer M, Flaschka G, Tillich M, Homann CN, Unger F, Eustacchio S. (2001). Diagnosis and surgical management of intraspinal synovial cysts: report of 19 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 74-77.

Сведения об авторах Information about the authors

Бывальцев Вадим Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-клиническим отделом нейрохирургии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; заведующий курсом нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; заведующий отделением нейрохирургии, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (664082, г. Иркутск, ул. Боткина, 10; тел. (3952) 63-85-28; e-mail: byval75vadim@yandex.ru) <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Byvaltsev Vadim Anatolievich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Clinical Research Department of Neurosurgery, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Professor at the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Course of Neurosurgery, Irkutsk State Medical University; Head of the Unit of Neurosurgery, Railway Clinical Hospital at the Irkutsk-Passazhirskiy Station (664082, Irkutsk, ul. Botkina, 10; tel. (3952) 63-85-28; e-mail: byval75vadim@yandex.ru) <http://orcid.org/0000-0003-4349-7101>

Сорокиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-48; e-mail: svladimir10@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Sorokovikov Vladimir Alekseevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedy and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolutsii, 1; tel. 3952) 29-03-48; e-mail: svladimir10@gmail.com) <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Калинин Андрей Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент курса нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России; врач отделения нейрохирургии, НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД» (e-mail: andrei_doc_v@mail.ru) <http://orcid.org/0000-0003-2707-0511>

Kalinin Andrey Andreevich – Candidate of Medical Sciences Associate Professor at the Course of Neurosurgery, Irkutsk State Medical University; Neurosurgeon at the Unit of Neurosurgery, Railway Clinical Hospital at the Irkutsk-Passazhirskiy Station (e-mail: andrei_doc_v@mail.ru) <http://orcid.org/0000-0003-2707-0511>

Оконешникова Алёна Константиновна – аспирант курса нейрохирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 14; тел. (951) 632-66-35; e-mail: alena-okoneshnikova@mail.ru) <http://orcid.org/0000-0003-1556-3095>

Okoneshnikova Alena Konstantinovna – Postgraduate at the course of neurosurgery, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 14; tel. (951) 632-66-35; e-mail: alena-okoneshnikova@mail.ru) <http://orcid.org/0000-0003-1556-3095>

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.11

УДК 615.322+547.963.61.001.6

Лахтин М.В.¹, Лахтин В.М.¹, Алёшкин В.А.¹, Афанасьев М.С.², Афанасьев С.С.¹

ЛЕКТИНЫ В АНТИРАКОВЫХ СТРАТЕГИЯХ

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
(125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10, Россия)

² ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
(119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 2, Россия)

Проведён анализ литературы, преимущественно 2016–2017 гг., рассматривающей роль лектиновых паттерн-распознающих рецепторов в противоопухолевом иммунитете человека. Отмечены наиболее часто используемые рецепторные лектины в разработке противоопухолевых процедур, стратегий и потенциальных вакцин. Приведены примеры применения лектин-паттерновых (над)молекулярных и клеточных взаимоотношений в изучении связанных с кровью опухолей (лейкемий, лимфом, миеломы, других), солидных опухолей (рака яичника, шейки матки, простаты, мочевого пузыря, поджелудочной железы, кишечника, печени, почек, груди, кожи, других) и раковых клеточных линий. Отмечены основные антираковые стратегии с участием коммуникационных лектинов. Регуляция экспрессии различающихся лектинов и их взаимодействия с гликоконъюгатными паттернами, а также распределения сочетаний лектинов и антигенов CD между субпопуляциями антиген-презентирующих клеток (дендритных клеток cDC, mDC, moDC, pDC; макрофагов M2 и M1), М-клеток слизистой, природных киллерных лимфоцитов являются важным для усиления ответов врождённого и сцепленного с ним адаптивного иммунитета. Оценены перспективы зависимых от лектинов (рецепторных и растворимых) коммуникаций, обусловленных целевым действием (распознаванием и инициацией дальнейших каскадов событий – внутриклеточных и межклеточных) гликоконъюгатных паттернов в клетки врождённого иммунитета для лечения рака и разработки антираковых вакцин.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, лектины, гликоконъюгаты, адъюванты, дендритные клетки, макрофаги, М-клетки, NK-клетки, врождённый иммунитет, субпопуляции клеток, межклеточные коммуникации, антираковая терапия, антираковые вакцины

Для цитирования: Лахтин М.В., Лахтин В.М., Алёшкин В.А., Афанасьев М.С., Афанасьев С.С. Лектины в антираковых стратегиях. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 69-77, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.11.

LECTINS IN ANTI-CANCER STRATEGIES

Lakhtin M.V.¹, Lakhtin V.M.¹, Aleshkin V.A.¹, Afanasiev M.S.², Afanasiev S.S.¹

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology
(ul. Admirala Makarova 10, Moscow 125212, Russian Federation)

² The First Sechenov Moscow State Medical University
(ul. Bol'shaya Pirogovskaya 2, str. 2, Moscow 119435, Russian Federation)

The published during last few years data concerning communicative role of lectins (proteins and their complexes which recognize carbohydrates, glycoconjugates and their patterns) in on-duty supporting and increasing anticancer status of human immunity are analyzed. Examples of lectin-(glycoconjugate pattern) strategies, approaches and tactic variants in study and development of anticancer treatments, principle variants of therapy, possible vaccines in 35 cases of blood connected tumors (leukemia, lymphomas, others), solid tumors (carcinomas, sarcoma, cancers of vaginal biotopes, prostate, bladder, colon, other intestinal compartments, pancreas, liver, kidneys, others) and cancer cell lines are described and systemized. The list of mostly used communicative lectins (pattern recognition receptors, their soluble forms, other soluble lectins possessing specificities of importance) involving in key intercellular cascades and pathway co-functioning is presented. The regulation of resulting expression of distinct active lectins (available and hetero/di/oligomeric forms) and their interaction to adequate glycoconjugate patterns as well as influence distribution of co-functioning lectins and antigens CD between populations and subpopulations of antigen-presented cells (dendritic cells cDC, mDC, moDC, pDC; macrophages M2 and M1), mucosal M-cells, NK-cells play key role for choice and development of anticancer complex procedures increasing innate and innate-coupled immune responses. Prospects of (receptor lectin)-dependent intercellular communications and targeting glycoconjugate constructions into innate immunity cells for therapy of cancer and development of anticancer vaccines are evaluated and discussed.

Key words: malignant tumors, receptor lectins, glycoconjugates, adjuvants, cell targeting, dendritic cells, macrophages, M-cells, NK-cells, cell subpopulations, innate immunity, anticancer therapy, anticancer vaccines

For citation: Lakhtin M.V., Lakhtin V.M., Aleshkin V.A., Afanasiev M.S., Afanasiev S.S. Lectins in anti-cancer strategies. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 69-77, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.11.

Лектины остаются перспективными объектами микробиологии, иммунологии и биотехнологии [1]. В составе суперсемейства лектинов С-типа (Ca^{2+} -зависимые, имеют, по крайней мере, один лектиновый или лектин-подобный домен [с необязательно установленной углеводной специфичностью]) более 1000 членов (в том числе рецепторных и растворимых форм, ортологов, других). Повышенное внимание исследователей уделяется рецепторным лектинам (РЛ), которые относятся к одному из классов паттерн-распознающих рецепторов (ППР), способным не только связывать, но и распознавать нарушенные сигнализирующие 3D-образы TAMP, DAMP и SAMP. Лектины выполняют широкий спектр жизненно необходимых для организма функций. В настоящее время РЛ рассматриваются как системные динамичные поверхностноклеточные коммуникаторы защитных клеток организма, перспективные биомаркеры и биоэффекторы избирательного вовлечения антиген-презентирующих клеток (АПК), которые следует учитывать при разработке вакцинных гликоконъюгатных адъювантов [14, 16, 18], противоопухолевых дендритоклеточных вакцин [36], антираковых Т-клеточных и других профилактических и терапевтических вакцин [16, 42, 47].

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Систематизировать потенциал многообразия коммуникативных лектинов против опухолей в антираковых стратегиях.

РЛ клеток, участвующих в противоопухолевом иммунитете человека, включают следующие: *ASGPR1 (*AsialoGlycoproteins Receptor-1*, HL-1; ASGPR; CLEC4H1), CAR-T (*CAR-modified T-cells*) [8]; *CARD9 (молекула подгруппы Dectin2), нейтрофилы [18]; *BCDA (*Blood DC Antigen*) 1, 2, 3 [43]; *CD69 [30]; *CD163 (*haemoglobin scavenger receptor*), Мф М2 [12, 13, 39]; *CD169 [40]; *CD206, Мф М2 [12, 39]; *CD209, DC, моноциты [10]; *CLEC4a2, клетки крысы [46]; *CLEC6 [47]; *CLEC9A (DNCR1, BCDA3, UNQ9341, CD370), DC; *CLEC13E (Endo180, CD280, KIAA0709, MRC2, TEM9, uPARAP) [6]; *CLEC2 (формы) [45]; *CLL1 [25, 44]; *DC-ASGPR (CD301) [47]; *DC-SIGN (CD209), клетки CD8-Т [47]; *DCIR2 [47]; *DEC205 (CD205), DC [15, 47]; *Dectin1 (CLEC7A, CD37), Мф [11, 47]; *E-selectin (CD62E), клетки миеломы [33]; *Endo180 (CD280, MRC2 uPARAP) [6, 41]; *LOX [6]; *LOX1 (рецептор окисленных липопротеинов низкой плотности, CD40) [32, 47]; *Mincle (CLEC4E) [35]; *MR (фагоцитарный рецептор, MMR, MRC2, CLEC13D, CD206), Мф [4, 12, 13]; *NKG2A (*natural killer group 2A*)/CD94, pDC [7]; *NKG2D (*NK group 2D*, KLRK1, CD314), pDC [7]; *Siglec1 (CD169) [40]; *Siglec7 (CD328), *Siglec9.

В таблице 1 систематизированы данные об использовании лектинов в изучении опухолей (связанных с кровотоком, солидных, метастазирующих). Приведённые в табл. 1 данные демонстрируют разнообразие путей участия РЛ в усилении антиракового

иммунитета – основу создания новых перспективных стратегий профилактики и лечения опухолей.

Антираковые стратегии с участием лектинов. Глобальная стратегия обусловлена представлениями о целевом воздействии на клетки с участием лектинов (рецепторных и растворимых, а также лектиновых лигандов – антагонистов, синергистов, адъювантов), иницировании после клеточного распознавания паттернов каскадных событий (внутриклеточных и межклеточных коммуникационных), достижения, в конечном счёте, адекватных вариантов ответов врождённого иммунитета (проявляющего адаптивный характер на уровне образования и поведения субпопуляций) и антитела-продуцирующего иммунитета (прежнее название «адаптивный иммунитет» становится менее точным). Избирательное действие на межклеточные пути отражает сборочные процессы, участие сборочных лектин-ГК-комплексов и надмолекулярных ансамблей с модулирующей паттерновой (мини-, мега-) специфичностью, появлением новых и исчезновением прежних направленных специфичностей (их переключением, превращением в латентные или демаскированием) или модификацией выраженности (амплитуды) прежних активностей распознавания ГК-паттернов.

Ниже приводятся часто применяемые противоопухолевые стратегии общего и частного (тактического) плана, обычно комбинированные, использующие лектины (как правило, РЛ) и взаимодействующие с ними ГК.

- *Лектины как биомаркеры.* В ряде случаев РЛ проявляют себя облигатными маркерами опухолевых клеток (табл. 1), например, CLL1 на лейкоэмических клетках [44], опухоли-ассоциированный Endo180 [6], Clec9A на DC CD141+ [36], Siglec1/CD169 – маркер рака простаты [47]. Это исключительно благоприятно для специфического корректирующего влияния на АПК и клетки защитного ряда в стратегиях лечения опухолей и создания антираковых вакцин.

- *Мф CD169* в синусах лимфоузлов* обеспечивают противоопухолевую активность через индукцию противоопухолевых цитотоксических Т-лимфоцитов [40].

- *DC-управление с использованием лектиновых ортологов* (мышинного mSIGNR1, других гомологов DC-SIGN и MGL человека) для иммунотерапии рака.

- *Специфические гликолипосомы и наночастицы* для фагоцитарной целевой доставки в клетки через РЛ для усиления результирующей противораковой иммунотерпии.

- *Растворимые формы РЛ в кровотоке, лимфе, мукозе, внеклеточном матриксе, любых биологических жидкостях* служат не только биомаркерами рака (например, sMR/CD206 и sCD163 при раке желудка), но и рассматриваются (подобно лектинам другой природы) как лигандо-целевые участники межклеточных коммуникаций [4, 13, 31]. Растворимые лектины коммуникаций участвуют в выборе и целевой доставке

ГК, причём комплексные системы приобретают широкий регулируемый спектр антиопухолевых активностей, расширяют базу востребования организмом терапевтических лектиновых комплексов. Против различных опухолей в целевых доставочных процедурах применялись фитолектины GS-I и VVA, AAL и SNA; интерлектин1 (оментин); галектин3 и галектин9 [9, 11, 21, 27, 31, 34, 42]. Лектины пробиотических микроорганизмов перспективны как комплексные системы целевого воздействия на мукозальный иммунитет, в том числе в противоопухолевом направлении [1, 2]. Они кофункционируют с другими белками в модуляции продуцирования организмом цитокинов, что может быть важным в схемах взаимопереклечения про- и противовоспалительных цитокиновых рядов.

- *Применение лектиномиметиков (пептидных, циклических, других) и гликомиметиков (имитаторов ГК) в целевом действии на клетки с участием лектинов* [33, 34].

- *Введение в опухоли лектиновых коротких РНК, образующих шпильки (шпильчатые 3D-паттерны) (Clec4a2 shRNA [Small Hairpin RNA]) для усиления CD8⁺-иммунитета in vivo* [46].

- *Использование химерных NK-производных атакующих опухоли клеток* [29] (типа CAR-T-клеток [8, 44]; табл. 1).

- *Направленная в субпопуляции клеток специфическая доставка с участием образующихся лектин-ГК-паттерновых комплексов и ансамблей на примерах Мф M2, mDC, pDC и moDC* [3, 22];

- *Киллерное целевое воздействие на опухолевые субпопуляции* [29, 44];

- *РЛ-зависимое избирательное действие с целью перепрограммирования субпопуляций клеток организма (например, ассоциированных с опухолями Мф M2 [CD163] и M1 [CD11c])* [3];

- *Доставка в М-клетки с целью инициации противоопухолевых клеточных каскадов* [27, 42].

- *Усиление иммунного ответа за счёт применения гликоадъювантов, перекрёстной презентации АГ, инъекционного костимулирования (в том числе лектинами).*

- *Использование аллогенной клеточно-стволовой трансплантации для терапии гематологических опухолей* [43].

- *Дополнительное усиление иммунного ответа за счёт выбора путей введения препаратов (внутрикожного [42], вагинального, орального, ректального, через нос и других (табл. 1)).*

- *Комбинированное противоопухолевое влияние на микроокружение опухолевых клеток с целью торможения, снижения и устранения метастазов* [12] (табл. 1)).

- *Кофункционирование лектинов с другими PPP и паттерн-распознающими молекулами (например, TLR, ROS) [12].*

Раковые АГ первыми сигнализируют в организме в сеть «АГ – (РЛ субпопуляций клеток-коммуникаторов DC и Мф, киллерных и других клеток быстрого адаптивного ответа врождённого иммунитета) – (клетки АТ-ответа)» [требуются эволюционно обоснованные пути контроля в обратном направлении –

при выборе АГ-сигналов, в вариантах накопления «критического количества положительных сигналов» (перехода количества в качество), пролонгирование межклеточной коммуникационной памяти о сигналах и их действии] с результатом массовой сочетанной пролонгированной атаки на опухоли цитокинами, хемокинами и АТ. Агонисты и лиганды TLR и РЛ, комбинации ГК-содержащих адъювантов способны улучшить иммунотерапию рака (табл. 1).

Важную роль играет ГК-зависимая инициация ответов лектинами (рецепторными и растворимыми), участвующими в усилении общего антиракового иммунитета, приостановлении роста и метастазирования опухолей (табл. 1). РЛ контролируют специфические (меж)клеточные коммуникации АПК с опухолевыми АГ, что способствует результирующему торможению роста, возможному отторжению или инволюции опухолей.

Особую роль играют сиглеки в идентификации и контроле опухолей, выработке противоопухолевых стратегий. Сиглеки – РЛ, участвующие в контроле связанных с развитием рака АГ сиалил-Thomsen (SiaTn, CD175s) [33, 40]. Большинство метапластических/метастазирующих карцином (в том числе рака груди) характеризуются содержащими пространственные паттерны сочетаний остатков сиаловых кислот мишенями. Ганглиозиды (в том числе в составе паттернов) проявляют кооперацию с сиглеками, что может быть использовано в противоопухолевых стратегиях. При этом гетеродимерные формы РЛ и других рецепторов являются основой быстрого и надёжного кофункционирования рецепторов [47]. Такие сборки, способствуют проявлению новых межмолекулярных лектиновых специфичностей – протяжённых паттерновых («мегапаттерновых») и частичковых. По-видимому, что сиглеки участвуют в формировании пространственных впадин и выступов межрецепторного распознавания гликоантигенных «мегапаттернов» остатков сиаловых кислот. Перспективны также другие сиаоспецифичные лектины с противоопухолевой активностью, например, фитолектины.

Антираковые вакцины, содержащие опухоле-специфичные АГ (Т/Тn и другие), обычно включают специфические ГК-адъюванты, увеличивающие способность АГ стимулировать иммунный ответ [16]. Распознающий паттерны маннана и глюканов Dectin1 (на DC и Мф) взаимодействует с N-гликанами на поверхности опухолевых клеток, промотирует противоопухолевое действие бета-глюканов. MGL распознает другие опухолевые АГ. РЛ-зависимая доставка в клетки рассматривается как костимуляция иммунных ответов с лигандами РЛ (например, с альфа-GalCer-нагрузением РЛ-системы). Другие природные и синтетические опухолевые АГ (в том числе их гликомиметики) и лектины (в том числе лектиномиметики) перспективны для применения совместно с PPP в противоопухолевой терапии [19, 27] (табл. 1).

Среди прочих примеров сочетаний РЛ можно отметить кофункционирование Endo180 и LOX, активирование Dectin1 на Мф галектином9, участие Siglec7

Таблица 1
Противоопухолевое целевое действие на клетки-коммуникаторы с участием лектинов*
Table 1
Antineoplastic target action on communicating cells with participation of lectins*

Опухоли, особенности, лектины (Лн), клетки-мишени, результаты, перспективы	Ссылки
Опухоли, связанные с кровью	
Лейкемии (лейкозы)	
Острая миелоидная лейкемия (ОМЛ), хроническая лимфоидная (использование РЛ на антилейкемических инвариантных NK-Т-клетках)	[5]
ОМЛ (Лн CLL1; клетки CLL1 ⁺ CAR-T [лейкемические стволовые клетки], отсутствуют у гемопоэтических стволовых клеток); CAR-T специфически лизировались, как и образцы с ОМЛ от пациентов; CLL1-тарджетинг перспективен для терапии ОМЛ	[44]
Хроническая лимфоцитарная лейкемия (ХЛЛ) (CD69 – маркер активации клеток); экспрессия CD69 сопровождалась сниженной чувствительностью к бендамустину, могла быть прогностическим признаком ответа пациентов на лекарство и его модуляцию ибрутинибом и иделализом (путём разрушения микроокружения поддержки роста опухоли, выхода опухолевых клеток из лимфоидных тканей в периферический кровоток, где сигналы микроокружения опухоли намного слабее, а бендамустин может дать больший эффект); оба лекарства снижали экспрессию CD69 и тем самым повышали чувствительность ХЛЛ к бендамустину; комбинации указанных лекарств, проходящих клинические испытания, могут служить стратегией лечения плохо прогнозируемых случаев ХЛЛ типа CD69 ^{high} .	[30]
Хроническая миелоидная лейкемия; фазы: инициаторная хроническая, акселеративная, прогрессивная бластная; пропорциональное возрастание экспрессии CD163 и CD206 на Мф М2; стратегии – терапия с использованием Мф М2 (CD163 ⁺ и CD206 ⁺ в сочетании с иммунорецептором CD68 – панантигеном Мф) – целевой доставкой (тарджетингом)	[39]
В-клеточная лейкемия и лимфома (рак лимфы) (CLL1-тарджетинг)	[25]
Лимфомы	
Фолликулярная лимфома (большая диффузная В-клеточная лимфома, лимфомы Бэркита [Burkitt]), также ХЛЛ; перспективы терапевтического тарджетинга через РЛ типа DC-SIGN (распознает нарушенные N-гликаны опухолевых В-клеточных АГ-рецепторов); блокировка терапевтического действия 4-1BB-костимуляции посредством паттерна PD-1.	[19, 28]
Миелома (форма лимфоцитарного хронического лейкоза)	
Множественная миелома (использование Лн MR, CD209)	[4, 10]
Множественная миелома (использование лиганда лектина E-selectin [CD62E]); GMI-1271 (специфический гликомиметический антагонист лектина E-selectin (CD62E) для тарджетинга E-selectin с целью преодоления метастазирования опухоли.	[33]
Другие гематологические опухоли (ГО) (Лн BDCA1 mDC, лектин BDCA3 mDC); аллогенная клеточно-стволовая трансплантация (alloSCT) как терапия ГО; (гематопозитические стволовые клетки)-полученные (mDC и pDC)-базисные вакцины – высокопотентные индукторы антиопухолевых Т- и NK-клеточных ответов ex vivo; сгенерированы значительные количества BDCA1⁺ mDCs и pDC, достаточные для множественных циклов вакцинации; BDCA1⁺ mDC превосходили другие субпопуляции в усилении Т-клеточных ответов; перспективы – mDC-вакцины.	[43]
Солидные раки	
Рак груди (р. г.)	
р. г. (клеточные линии MCF7, MDA-MB-231, MDA-MB-468 [сильно метастазирующая], T47-D и ZR-75-1 – от ATCC [Manassas, VA, США]); растворимые лектины – антагонисты РЛ; реактивными к фитолектинам АГ клеточных линий р. г. иммунизировали мышей; GS-I- (лектины группы I из семян <i>Griffonia simplicifolia</i>) и VVA- (<i>Vicia villosa agglutinin</i>) истощенные фракции значительно отсрочивали образование опухоли и ингибировали лёгочные метастазы;	[31]
метастазирующий р. г.: клеточные линии MDA-MB468 (ATCC HTB-132) и SKBR3 (ATCC HTB-30); выявлены пептиды-1 и 3, сходно связывающиеся с лектином AAL (из мицелия <i>Aleuria aurantia</i>) и способные ингибировать миграцию клеточных линий метастазирующего р. г.; использованы синтезированные лектиномиметики на основе одоррана-1 – циклического лектин-подобного пептида кожи лягушки <i>Odorrana graham</i> ; перспективен тарджетинг рак-специфичных гликанов с помощью циклических пептидных лектиномиметиков.	[34]
Рак желудка (р. ж.)	
р. ж. (использование Лн MR и CD163);	[13]
р. ж. (Лн CLEC2); выявлена корреляция выраженности CLEC2 в тканях р. ж. с глубиной инвазии, метастазированием в лимфоузлы, стадией по TNM-классификации, 5-летним выживанием пациентов; CLEC2 супрессировал АКТ-киназный сигнальный и инвазивную активность клеток р. ж. блокирования экспрессии субъединиц фосфоинозитид-3-киназы (CLEC2 супрессирует метастаз клеток р. ж., инъецированных мышам).	[45]
Рак кожи (меланома, меланобластома, карцинома)	
меланома (Лн DEC205-тарджетинг через mDC);	[37]
меланома (Лн BDCA3/CD141 и CLEC9A); SLN-резидентные BDCA3/CD141 ⁺ cDC-субпопуляции (Т-клетки-стимулирующие, способные к кросс-праймаingu); BDCA3 ⁺ cDC рекрутировались в SLN (<i>sentinel lymph node</i>) зависимым от интерферона типа I образом, экспрессировали CLEC9A; воздействие на меланомные лимфоузлы путём местного введения CpG-B и GM-CSF приводило к рекрутированию и активации BDCA3/CD141 ⁺ cDC, усилению кросс-презентации; меланома-индуцированная супрессия DC в лимфоузлах SLN интерферировала с генерацией противоопухолевого иммунитета;	[38]
меланома (также опухоли прямой кишки и эндометрия влагалища), CD169 Мф синусов лимфоузлов для разработки противоопухолевых вакцин тарджетинга в лимфоузлы;	[23]
клетки сквамозной карциномы; паттерн T1PE2 регулирует ассоциированные с опухолью макрофаги.	[26]

Рак кости	
Остеосаркома (прогрессирующая с костным метастазированием и остеопорозом) – использование Лн – рецептора коллагена – Endo180 (CD280, MRC2 uPARAP) в АТ-тарджетинге Endo180 для предотвращения остеопороза и деструкции кости; Endo180 – для разработки передовых технологий лечения рака кости.	[41]
Рак мочевого пузыря (р. м. п.)	
Р. м. п. крупного рогатого скота (к. р. с.), уротелиальные раковые клетки (Лн Mincle) + (вирус папилломы типа 2 [в.п.2] или 13 [в.п.13])–ассоциированных 8 опухолей к. р. с. (нет экспрессии Mincle у здорового к.р.с.); перспектива – Mincle-DC-тарджетинговая иммунотерапия немышечного инвазивного р. м. п. человека.	[35]
Р. м. п. мыши и опухоль лёгкого мышей (использование Лн CLEC4A2); введение Clec4a2 shRNA (<i>Small Hairpin RNA</i>) замедляло рост опухолей обоих типов; устранение экспрессии Clec4a2 путём доставки через кожу shRNA обеспечивало усиление CD8+–иммунитета <i>in vivo</i> ; Clec4a2 shRNA имеет потенциал адъюванта для иммунотерапии рака.	[46]
Рак нервной симпатической системы детей до 5 лет	
Первичная опухоль надпочечной железы (нейробластома [NB] клеточная линия SJNB-7), метастазы костного мозга детей с высоким риском NB (NB–линии SK-N-AS и SK-N-DZ); использование Лн NKG2D.	[7]
Рак печени	
Гепатоклеточная карцинома (ГКК) (Лн ASGPR1 для тарджетинга CAR-T с высокими уровнями секреции цитокинов и пролиферации и способностью к апоптозу опухолевых клеток);	[8]
ГКК (Лн LOX1); клетки крови LOX1 ⁺ CD15 ⁺ PMN-MDSC (<i>polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells</i>) ассоциировались с ГКК-тканями, были прогностическим критерием ГКК (LOX1 практически не обнаруживался у нейтрофилов периферической крови здоровых доноров); стресс (маркер sXBP1) индуцировал значительное повышение у пациентов экспрессии LOX1+ CD15+ PMN-MDSC, вызывал супрессию пролиферации Т-клеток.	[32]
Рак поджелудочной железы	
Панкреатическая карцинома (использование РЛ Dectin1 и растворимого галектина9);	[11]
панкреатическая дуктальная аденокарцинома (Лн CD206 и CD163 на Мф); ассоциированные с раком фибробласты промотировали поляризацию субпопуляции Мф M2 в аденокарциноме (на M2 усиливалась экспрессия CD206 и CD163; панкреатические фибробласты CAF индуцировали опухолепродукующие фенотипы Мф, частично, через M-CSF, и усиливали продукцию ROS (паттерны-распознающих рецепторов) у моноцитов, что указывает на возможность комплексной паттерновой стратегии лечения путём тарджетинга клеток стромы в пределах микроокружения аденокарциномы.	[12]
Рак почек; Мф M2 (Лн CD163 [маркер M2] и CD206, в сочетании с CD68) перспективны как мишени для РЛ-тарджетинговой терапии.	[3, 24]
Рак простаты (р. п.)	
Метастазирующий р. п.: клеточные линии PC3, VcaP и DU145 (использование тарджетинга в клетки через Лн Endo180);	[6]
р. п. крысы: сильно метастазирующая опухоль MatLyLu, слабо метастазирующая опухоль AT1 (маркер р. п. – Лн SIGLEC1*/CD169* – показатель агрессивности/высокой степени метастазирования р. п.; наблюдалось снижение экспрессии CD169 на Мф в синусах региональных лимфоузлах – прогностического усиления риска смерти от р. п. после простатэктомии); сниженное число Мф CD169* в преметастазированных лимфоузлах ассоциировано с последующим метастазированием опухоли (на крысиной модели р. п.) и плохим исходом для пациентов с р. п.;	[40]
Обусловленный ожирением рак прямой кишки (и родственные опухоли), интелектин1 (интестинальный Лн, оментин1, один из адипокинов), клетки слизистой прямой кишки; перспективен как супрессор рака.	[21]
Рак шейки матки (р. ш. м.)	
(в. п. 16 человека)–ассоциированный р. ш. м. (набор РЛ); перспективна тарджетинговая вакцина для презентации в DC ассоциированного с в.п.16–АГ р. ш. м. через CD40 (в сравнении с РЛ: LOX1, Dectin1, DEC205, DC-ASGPR, DC-SIGN, DC-SIGN/L, DCIR, CLEC6).	[47]
Рак яичников (р. я.)	
р. я. – прогрессирующий (метастазирующий, десиминирующий) эпителиальный; супрессия рецептора маннана LY75 (DEC205, CD205) в р. я. индуцировала транзицию мезенхимы в эпителий, сопровождалась уменьшением миграции и инвазивной способности клеток <i>in vitro</i> ;	[15]
р. я. (трансплантированная мышам опухоль A2780); галектин3 (экспрессированный у клеток CD68) для тарджетинга стволовых клеток р. я. на стадиях прогрессирования опухоли; галектин3 для улучшения антираковой терапии;	[20]
р. я., SNA (<i>Sambucus nigra</i> agglutinin); тарджетинговый апоптоз клеток р. я. в результате митохондриального ответа на SNA с дальнейшей супрессией роста опухоли <i>in vivo</i> ; SNA – перспективный кандидат для предотвращения прогрессирования р. я.;	[9]
р. я., AAL (<i>Aleuria aurantia</i> lectin) для М-клеточного тарджетинга в ассоциированную с кишечником лимфоидную ткань при оральной иммунизации против ракового АГ;	[27]
р. я. (клеточная линия р. я. мыши); AAL в качестве лиганда тарджетинга, связанного с М-клетками в Пейеровых бляшках тонкой кишки; в составе трансдермальной оральной микрокапсульной комбинированной вакцины для усиления целевого поглощения из М-клеток в опухоль.	[42]

Примечание. Лн – лектин(ы); * – РЛ С-типа (учтена целевая доставка с участием растворимых Лн коммуникаций – фитолектинов, галектинов и интелектина-1).

и Siglec9 в ограничении активации моDC через TLR-сигнальный путь [6, 11]. Лектин Card9 контролирует Dectin1-индуцированную цитотоксичность Т-клеток и опухолевый рост, защищая мышей от опухоли (но не Card9-дефицитных животных) [18].

РЛ-маркерность кофункционирующих клеток обеспечивает сближение защитных коммуникаторов (клеток, клеточных цепочек и метаболических путей) иммунитета в тропных к РЛ тканях, что широко используется в антираковых стратегиях, в том числе с использованием химерных Т-клеток и Т-клеточных антираковых вакцин [8, 16]. Поскольку метастазирование рака стимулируется микроокружением опухолевых клеток, ряд антираковых стратегий направлен на устранение межклеточных коммуникационных факторов метастазирования опухолей в микроокружение [10, 17, 24, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для борьбы с опухолями (в том числе метастазирующими) особенно перспективно использование РЛ в сочетании с TLR и иммунорецепторами для тарджетинговых (целевых избирательных [меж]клеточно-доставочных каскадных) процедур, вовлекающих ГК-конструкции, ГК-паттерны, ГК-адъюванты и ГК-комплексы (с уникальными, отличными от вкладчиков, свойствами), с учётом биомаркируемых субпопуляций DC, Мф, NK-клеток и М-клеток, ткань/органный тропизм микроокружения раковых клеток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – антигены
ГК – гликоконъюгаты
ГКК – гепатоклеточная карцинома
Мф – макрофаги
AMP (associated molecular patterns) – ассоциированные молекулярные паттерны
BDCA (blood DC antigen) – антиген у DC крови
CARD9 (caspase recruitment domain 9) – адапторный белок РЛ-пути
CLEC (C-type lectin domain family) – семейство РЛ
Clec9A – (рецептор-1 NK-лектиновой группы, эндцитозный рецептор), позволяет DC быть более способными к презентации АГ некротических клеток
CLL1 (C-type lectin-like molecule-1) – лектиноподобная молекула-1 С-типа
CAR (chimeric antigen receptor) – химерный антигенный рецептор
CARD9 – белок, активирующий NF-κB-воспалительный путь
DAMP danger-AMP – сигнализирующие опасность AMP
DC (cDC, mDC, moDC, pDC) (dendritic cells – conventional, myeloid, monocyte-derived, plasmacytoid) – субпопуляции дендритных клеток
DCIR (DC immunoreceptor) – иммунорецепторы у DC
DC-SIGN (DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin) – DC-специфичная неинтегриновая молекула-3 клеточной адгезии
Mincle (macrophage-inducible C-type lectin) – индуцируемый у Мф лектин

MMR (macrophage MR) – макрофаговый MR
MR (mannose receptor) – рецептор маннозы, фагоцитозный рецептор
NK (natural killers) – природные киллерные лимфоциты
SAMP (self-AMP) – собственные AMP
TAMP (tumor-AMP) – опухолевые AMP
TLR (Toll-like receptors) – Toll-подобные рецепторы

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Алешкин В.А. Лектины: перспективы в иммунологии, микробиологии и биотехнологии // Уральский научный вестник. – 2017. – Т. 3, № 12. – С. 25–47.
2. Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS, Aleshkin VA. (2017). Lectins: prospects in immunology, microbiology and biotechnology [Lektiny: perspektivy v immunologii, mikrobiologii i biotekhnologii]. *Ural'skiy nauchnyy vestnik*, 3 (12), 25-47.
3. Лахтин М.В., Лахтин В.М., Афанасьев С.С., Байракова А.Л., Алешкин В.А., Афанасьев М.С. Кандидные маркеры болезней урогенитальных биотопов: реактивность к лектинам пробиотиков // Acta Biomedica Scientifica. – 2018. – Т. 3, № 1. – С. 49–53. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.7
4. Lakhtin MV, Lakhtin VM, Afanasiev SS, Bayrakova AL, Aleshkin VA, Afanasiev MS. (2018). Candida markers of urogenital biotopes diseases: reactivity to lectins of probiotics [Kandidnye markery bolezney urogenital'nykh biotopov: reaktivnost' k lektinam probiotikov]. *Acta Biomedica Scientifica*, 3 (1), 49-53. DOI: 10.29413/ABS.2018-3.1.7
5. Alves AM, Diel LF, Lamers ML. (2017). Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Oral Pathol Med*, 47 (5), 460-467. DOI: 10.1111/jop.12643
6. Andersen MN, Andersen NF, Rødgaard-Hansen S, Hokland M, Abildgaard N, Møller HJ. (2015). The novel biomarker of alternative macrophage activation, soluble mannose receptor (sMR/sCD206): implications in multiple myeloma. *Leuk Res*, 39 (9), 971-975. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.06.003
7. Boeck CL, Amberger DC, Dorane-Gard F, Sutanto W, Guenther T, Schmohl J, Schuster F, Salih H, Babor F, Borkhardt A, Schmetzer H. (2017). Significance of frequencies, compositions, and/or antileukemic activity of (DC-stimulated) invariant NKT, NK and CIK cells on the outcome of patients with AML, ALL and CLL. *J Immunother*, 40 (6), 224-248. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000171
8. Caley MP, King H, Shah N, Wang K, Rodriguez-Teja M, Gronau JH, Waxman J, Sturge J. (2016). Tumor-associated Endo180 requires stromal-derived LOX to promote metastatic prostate cancer cell migration on human ECM surfaces. *Clin Exp Metastasis*, 33 (2), 151-165. DOI: 10.1007/s10585-015-9765-7
9. Cordeau M, Belounis A, Lelaidier M, Cordeiro P, Sartelet H, Herblot S, Duval M. (2016). Efficient killing of high risk neuroblastoma using natural killer cells activated by plasmacytoid dendritic cells. *PLoS One*, 11 (10), e0164401. DOI: 0.1371/journal.pone.0164401

8. Chen C, Li K, Jiang H, Song F, Gao H, Pan X, Shi B, Bi Y, Wang H, Wang H, Li Z. (2017). Development of T cells carrying two complementary chimeric antigen receptors against Glypican-3 and asialoglycoprotein receptor 1 for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother*, 66 (4), 475-489. DOI: 10.1007/s00262-016-1949-8
9. Chowdhury SR, Ray U, Chatterjee BP, Roy SS. (2017). Targeted apoptosis in ovarian cancer cells through mitochondrial dysfunction in response to Sambucus nigra agglutinin. *Cell Death Dis*, 8 (5), e2762. DOI: 10.1038/cddis.2017.77
10. Costa F, Vescovini R, Bolzoni M, Marchica V, Storti P, Toscani D, Accardi F, Notarfranchi L, Dalla Palma B, Manferdini C, Manni S, Todaro G, Lisignoli G, Piazza F, Aversa F, Giuliani N. (2017). Lenalidomide increases human dendritic cell maturation in multiple myeloma patients targeting monocyte differentiation and modulating mesenchymal stromal cell inhibitory properties. *Oncotarget*, 8 (32), 53053-53067. DOI: 10.18632/oncotarget.18085
11. Daley D, Mani VR, Mohan N, Akkad N, Ochi A, Heindel DW, Lee KB, Zambirinis CP, Pandian GSB, Savadkar S, Torres-Hernandez A, Nayak S, Wang D, Hundeyin M, Diskin B, Aykut B, Werba G, Barilla RM, Rodriguez R, Chang S, Gardner L, Mahal LK, Ueberheide B, Miller G. (2017). Dectin 1 activation on macrophages by galectin 9 promotes pancreatic carcinoma and peritumoral immune tolerance. *Nat Med*, 23 (5), 556-567. DOI: 10.1038/nm.4314
12. Di Caro G, Cortese N, Castino GF, Grizzi F, Gavazzi F, Ridolfi C, Capretti G, Mineri R, Todoric J, Zerbi A, Allavena P, Mantovani A, Marchesi F. (2016). Dual prognostic significance of tumour-associated macrophages in human pancreatic adenocarcinoma treated or untreated with chemotherapy. *Gut*, 65 (10), 1710-1720. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309193
13. Ding D, Song Y, Yao Y, Zhang S. (2017). Preoperative serum macrophage activated biomarkers soluble mannose receptor (sMR) and soluble haemoglobin scavenger receptor (sCD163), as novel markers for the diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Oncol Lett*, 14 (3), 2982-2990. DOI: 10.3892/ol.2017.6547
14. van Dinther D, Stolk DA, van de Ven R, van Kooyk Y, de Gruijl TD, den Haan JMM. (2017). Targeting C-type lectin receptors: a high-carbohydrate diet for dendritic cells to improve cancer vaccines. *J Leukoc Biol*, 102 (4), 1017-1034. DOI: 10.1189/jlb.5MR0217-059RR
15. Faddaoui A, Bachvarova M, Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Gobeil S, Morin C, Macdonald E, Vanderhyden B, Bachvarov D. (2016). The mannose receptor LY75 (DEC205/CD205) modulates cellular phenotype and metastatic potential of ovarian cancer cells. *Oncotarget*, 7 (12), 14125-14142. DOI: 10.18632/oncotarget.7288
16. Feng D, Shaikh AS, Wang F. (2016). Recent advance in tumor-associated carbohydrate antigens (TA-CAs)-based antitumor vaccines. *ACS Chem Biol*, 11 (4), 850-863. DOI: 10.1021/acschembio.6b00084
17. Goswami KK, Ghosh T, Ghosh S, Sarkar M, Bose A, Baral R. (2017). Tumor promoting role of anti-tumor macrophages in tumor microenvironment. *Cell Immunol*, 316, 1-10. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.04.005
18. Haas T, Heidegger S, Wintges A, Bscheider M, Bek S, Fischer JC, Eisenkolb G, Schmickl M, Spoerl S, Peschel C, Poeck H, Ruland J. (2017). Card9 controls dectin-1-induced t-cell cytotoxicity and tumor growth in mice. *Eur J Immunol*, 47 (5), 872-879. DOI: 10.1002/eji.201646775
19. Hollander N, Haimovich J. (2017). Altered N-linked glycosylation in follicular lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: involvement in pathogenesis and potential therapeutic targeting. *Front Immunol*, 2017 Aug 2; 8: 912. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00912
20. Kang HG, Kim DH, Kim SJ, Cho Y, Jung J, Jang W, Chun KH. (2016). Galectin-3 supports stemness in ovarian cancer stem cells by activation of the Notch1 intracellular domain. *Oncotarget*, 7 (42), 68229-68241. DOI: 10.18632/oncotarget.11920
21. Kawashima K, Maeda K, Saigo C, Kito Y, Yoshida K, Takeuchi T. (2017). Adiponectin and Intelectin-1: important adipokine players in obesity-related colorectal carcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 2017 Apr 19; 18 (4), pii: E866. DOI: 10.3390/ijms18040866
22. Klauber TCB, Laursen JM, Zucker D, Brix S, Jensen SS, Andresen TL. (2017). Delivery of TLR7 agonist to monocytes and dendritic cells by DCIR targeted liposomes induces robust production of anti-cancer cytokines. *Acta Biomater*, 53, 367-377. DOI: 10.1016/j.actbio.2017.01.072
23. Komohara Y, Ohnishi K, Takeya M. (2017). Possible functions of CD169-positive sinus macrophages in lymph nodes in anti-tumor immune responses. *Cancer Sci*, 108 (3), 290-295. DOI: 10.1111/cas.13137
24. Kovaleva OV, Samoilova DV, Shitova MS, Gratchev A. (2016). Tumor associated macrophages in kidney cancer. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2016, 9307549.
25. Laborda E, Mazagova M, Shao S, Wang X, Quirino H, Woods AK, Hampton EN, Rodgers DT, Kim CH, Schultz PG, Young TS. (2017). Development of a chimeric antigen receptor targeting C-type lectin-like molecule-1 for human acute myeloid leukemia. *Int J Mol Sci*, 18 (11), 2259. DOI: 10.3390/ijms18112259
26. Li X. (2016). TIPE2 regulates tumor-associated macrophages in skin squamous cell carcinoma. *Tumour Biol*, 37 (4), 5585-5590. DOI: 10.1007/s13277-015-4388-9
27. Mattila JP, Mirandola L, Chiriva-Internati M. (2018). Development of a M cell-targeted microparticulate platform, BSK02™, for oral immunization against the ovarian cancer antigen, sperm protein 17. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 4. DOI: 10.1002/jbm.b.34092
28. McKee SJ, Doff BL, Soon MS, Mattarollo SR. (2017). Therapeutic efficacy of 4-1BB costimulation is abrogated by PD-1 blockade in a model of spontaneous B-cell lymphoma. *Cancer Immunol Res*, 5 (3), 191-197. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0249
29. Mehta RS, Rezvani K. (2018). Chimeric antigen receptor expressing natural killer cells for the immunotherapy of cancer. *Front Immunol*, 15 (9), 283. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00283
30. Montraveta A, Lee-Vergés E, Roldán J, Jiménez L, Cabezas S, Clot G, Pinyol M, Xargay-Torrent S, Rosich L, Arimany-Nardí C, Aymerich M, Villamor N, López-Guillermo A, Pérez-Galán P, Roué G, Pastor-Anglada M, Campo E, López-Guerra M, Colomer D. (2016). CD69 expression

potentially predicts response to bendamustine and its modulation by ibrutinib or idelalisib enhances cytotoxic effect in chronic lymphocytic leukemia. *Oncotarget*, 7 (5), 5507-5520. DOI: 10.18632/oncotarget.6685

31. Monzavi-Karbassi B, Jousheghany F, Kieber-Emmons T. (2016). Tumor-associated glycans and tregs in immunogenicity of an autologous cell-based vaccine. *Immunol Invest*, 19, 1-13.

32. Nan J, Xing YF, Hu B, Tang JX, Dong HM, He YM, Ruan DY, Ye QJ, Cai JR, Ma XK, Chen J, Cai XR, Lin ZX, Wu XY, Li X. (2017). Endoplasmic reticulum stress induced LOX-1+ CD15+ polymorphonuclear myeloid-derived suppressor cells in hepatocellular carcinoma. *Immunology*, 154 (1), 144-155. DOI: 10.1111/imm.12876

33. Natoni A, Smith TAG, Keane N, McEllistrim C, Connolly C, Jha A, Andrulis M, Ellert E, Raab MS, Glavey SV, Kirkham-McCarthy L, Kumar SK, Locatelli-Hoops SC, Oliva I, Fogler WE, Magnani JL, O'Dwyer ME. (2017). E-selectin ligands recognized by HECA452 induce drug resistance in myeloma, which is overcome by the E-selectin antagonist, GMI-1271. *Leukemia*, 31 (12), 2642-2651. DOI: 10.1038/leu.2017.123

34. Rodriguez MC, Yongye AB, Cudic M, Martinez Mayorga K, Liu E, Mueller BM, Ainsley J, Karabencheva-Christova T, Christov CZ, Cudic M, Cudic P. (2017). Targeting cancer-specific glycans by cyclic peptide lectinomimics. *Amino Acids*, 49 (11), 1867-1883. DOI: 10.1007/s00726-017-2485-3

35. Roberto S, Russo V, Esposito I, Ceccarelli DM, Pacello O, Avallone L, Capparelli R, Roberto F. (2015). Mincle, an innate immune receptor, is expressed in urothelial cancer cells of papillomavirus-associated urothelial tumors of cattle. *PLoS One*, 10 (10), 0141624. DOI: 10.1371/journal.pone.0141624

36. Sabado RL, Balan S, Bhardwaj N. (2017). Dendritic cell-based immunotherapy. *Cell Res*, 27 (1), 74-95. DOI: 10.1038/cr.2016.157

37. Saluja SS, Hanlon DJ, Sharp FA, Hong E, Khalil D, Robinson E, Tigelaar R, Fahmy TM, Edelson RL. (2014). Targeting human dendritic cells via DEC-205 using PLGA nanoparticles leads to enhanced cross-presentation of a melanoma-associated antigen. *Int J Nanomedicine*, 9, 5231-5146. DOI: 10.2147/IJN.S66639

38. Sluijter BJ, van den Hout MF, Koster BD, van Leeuwen PA, Schneiders FL, van de Ven R, Molenkamp BG, Voss-lamber S, Verweij CL, van den Tol MP, van den Eertwegh AJ, Scheper RJ, de Gruijl TD. (2015). Arming the melanoma sentinel lymph node through local administration of CpG-B and GM-CSF: Recruitment and activation of BDCA3/CD141+ dendritic cells and enhanced cross-presentation. *Cancer Immunol Res*, 3 (5), 495-505. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0165

39. Song JX, Dian ZJ, Wen Y, Mei F, Li RW, Sa YL. (2016). Assessment of the number and phenotype of macrophages in the human BMB samples of CML. *Biomed Res Int*, 2016, 8086398. DOI: 10.1155/2016/8086398

40. Strömvall K, Sundkvist K, Ljungberg B, Halin Bergström S, Bergh A. (2017). Reduced number of CD169+ macrophages in pre-metastatic regional lymph nodes is associated with subsequent metastatic disease in an animal model and with poor outcome in prostate cancer patients. *Prostate*, 77 (15), 1468-1477. DOI: 10.1002/pros.23407

41. Sturge J. (2016). Endo180 at the cutting edge of bone cancer treatment and beyond. *J Pathol*, 238 (4), 485-488. DOI: 10.1002/path.4673

42. Tawde SA, Chablani L, Alakotkar A, D'Souza MJ. (2016). Evaluation of microparticulate ovarian cancer vaccine via transdermal route of delivery. *J Control Release*, 235, 147-154. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.05.058

43. Thordardottir S, Schaap N, Louer E, Kester MG, Falkenburg JH, Jansen J, Radstake TR, Hobo W, Dols-tra H. (2017). Hematopoietic stem cell-derived myeloid and plasmacytoid DC-based vaccines are highly potent inducers of tumor-reactive T cell and NK cell responses ex vivo. *Oncoimmunology*, 6 (3), 1285991. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1285991

44. Wang J, Chen S, Xiao W, Li W, Wang L, Yang S, , Xu L, Liao S, Liu W, Wang Y, Liu N, Zhang J, Xia X, Kang T, Chen G, Cai X, Yang H, Zhang X, Lu Y, Zhou P. (2018). CAR-T cells targeting CLL-1 as an approach to treat acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*, 11 (1), 7. DOI: 10.1186/s13045-017-0553-5

45. Wang L, Yin J, Wang X, Shao M, Duan F, Wu W, Peng P, Jin J, Tang Y, Ruan Y, Sun Y, Gu J. (2016). C-type lectin-like receptor 2 suppresses AKT signaling and invasive activities of gastric cancer cells by blocking expression of phosphoinositide 3-kinase subunits. *Gastroenterology*, 150 (5), 1183-1195.e16. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.034

46. Weng TY, Li CJ, Li CY, Hung YH, Yen MC, Chang YW, Chen YH, Chen YL, Hsu HP, Chang JY1, Lai MD. (2017). Skin delivery of Clec4a small hairpin RNA elicited an effective antitumor response by enhancing CD8+ immunity in vivo. *Mol Ther Nucleic Acids*, 9, 419-427. DOI: 10.1016/j.omtn.2017.10.015

47. Yin W, Duluc D, Joo H, Oh S. (2016). dendritic cell targeting vaccine for HPV-associated cancer. *Cancer Cell Microenviron*, 3 (4), 1482. Epub 2017 Jan 15.

48. Zhang A, Qian Y, Ye Z, Chen H, Xie H, Zhou L, Shen Y, Zheng S. (2017). Cancer-associated fibroblasts promote M2 polarization of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Med*, 6 (2), 463-470. DOI: 10.1002/cam4.993

Сведения об авторах Information about the authors

Лактин Михаил Владимирович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел. (495) 452-18-16; e-mail: info@gabrich.com)

Lakhtin Mikhail Vladimirovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (125212, Moscow, ul. Admirala Makarova, 10; tel. (495) 708-02-62; e-mail: info@gabrich.com)

Лактин Владимир Михайлович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (тел. (495) 452-18-16)

Lakhtin Vladimir Mikhailovich – Doctor of Medical Sciences, Chief Research Officer, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (tel. (495) 452-18-16)

Алёшкин Владимир Андрианович – доктор биологических наук, профессор, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

Aleshkin Vladimir Andrianovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology

Афанасьев Максим Станиславович – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; тел. (499) 506-69-68; e-mail: mafa78@inbox.ru)  <https://orcid.org/0000-0003-4061-1407>

Afanasiev Maksim Stanislavovich – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Clinical Allergology and Immunology, The First Sechenov Moscow State Medical University (119991, Moscow, ul. Trubetskaya, 8, str. 2; tel. (499) 506-69-68; e-mail: mafa78@inbox.ru)  <https://orcid.org/0000-0003-4061-1407>

Афанасьев Станислав Степанович – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора  <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>

Afanasiev Stanislav Stepanovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology  <https://orcid.org/0000-0001-6497-1795>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.12

УДК 618.36-06:578.825.12:577.175.632]616-008.9

Довжикова И.В.¹, Андриевская И.А.¹, Ишутина Н.А.¹, Гориков И.Н.¹, Медведева С.В.²,
Луценко М.Т.¹

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СИНТЕЗА ПРОГЕСТЕРОНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В РАЗВИТИИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ ПРИ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

¹ ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
(675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22, Россия)

² ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава РФ
(675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, Россия)

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция является одной из причин врождённых неврологических расстройств, а сам вирус – наиболее распространённым вирусным агентом, вызывающим дисбаланс в продукции плацентой прогестерона и его нейроактивных метаболитов – аллопрегненолона и 5 α -дигидропрогестерона. Цель исследования – оценить содержание прогестерона и его производных – 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона – в плаценте с целью выявления причинно-следственной взаимосвязи и определения предикторов неврологических расстройств у детей при обострении ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности и 30 беременных женщин с латентным течением заболевания. Позже были исследованы их новорождённые дети. Содержание прогестерона в плаценте определяли иммуноферментным методом, 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона – гистохимическим методом. Новорождённым до года проводились нейросонографические исследования. Обострение ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности приводило к уменьшению содержания в плаценте прогестерона в 1,3 раза, 5 α -дигидропрогестерона – в 1,73 раза и аллопрегненолона – в 2 раза. При ультразвуковом исследовании головного мозга новорождённых детей до одного года от таких матерей выявлялись вентрикуломегалия, перивентрикулярная ишемия и псевдокисты. В более старшем возрасте минимальные мозговые дисфункции проявлялись двигательными нарушениями, повышением общей и вегетативной возбудимости, склонностью к расстройствам пищеварения и сна. Полученные данные свидетельствуют о том, что обострение ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности взаимосвязано с дефицитом прогестерона и его метаболитов (5 α -дигидропрогестерон, аллопрегненолон) в плаценте и развитием неврологических дисфункций у новорождённых детей.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, плацента, беременность, прогестерон, 5-дигидропрогестерон, аллопрегненолон, новорождённые

Для цитирования: Довжикова И.В., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Гориков И.Н., Медведева С.В., Луценко М.Т. Роль нарушений синтеза прогестерона и его производных в развитии неврологических расстройств у детей при цитомегаловирусной инфекции во время беременности. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 78-84, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.12.

DISTURBANCE OF THE PROGESTERONE AND ITS METABOLITES SYNTHESIS IN THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN AFTER CYTOMEGALOVIRUS INFECTION DURING PREGNANCY

Dovzhikova I.V.¹, Andrievskaya I.A.¹, Ishutina N.A.¹, Gorikov I.N.¹, Medvedeva S.V.²,
Lutsenko M.T.¹

¹ Far Eastern Scientific Centre of Physiology and Pathology of Respiration
(ul. Kalinina 22, Blagoveschensk 675000, Russian Federation)

² Amur State Medical Academy
(ul. Gorkogo 95, Blagoveschensk 675006, Russian Federation)

Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the causes of congenital neurological disorders and the virus itself is the most common viral agent causing an imbalance in the production of placenta progesterone and its neuroactive metabolites – allopregnenolone and 5 α -dihydroprogesterone. The aim was to evaluate the concentration of progesterone and its metabolites – 5 α -dihydroprogesterone and allopregnenolone – in placenta during exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy, and the impact of these disturbances on the development of neurological disorders in children. We examined 30 pregnant women with exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy and 30 pregnant women with latent disease; and later their newborns. The enzyme immunoassay was used to determine

concentration of progesterone in placenta; the histochemical method – to determine 5 α -dihydroprogesterone and allopregnenolone. Newborns underwent neurosonography studies. Exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy decreased progesterone in placenta by 1.3 times, 5 α -dihydroprogesterone – by 1.73 times and allopregnenolone – by 2 times. Ultrasound examination of the brain showed ventriculomegaly, periventricular ischemia, and pseudocysts in newborns up to one year from mothers with exacerbation of CMV during pregnancy. Later, minimal brain dysfunctions were manifested by motor disorders, increased general, vegetative excitability, and a tendency to digestive and sleep disorders. The data obtained indicate that the exacerbation of CMV infection in the first trimester of pregnancy is interrelated with a decrease in the concentration of progesterone and its metabolites (5 α -dihydroprogesterone, allopregnenolone) in the placenta and development of neurological dysfunction in newborns.

Key words: cytomegalovirus infection, placenta, pregnancy, progesterone, 5-dihydroprogesterone, allopregnenolone, neonatal infants, perinatal central nervous system lesions

For citation: Dovzhikova I.V., Andrievskaya I.A., Ishutina N.A., Gorikov I.N., Medvedeva S.V., Lutsenko M.T. Disturbance of the progesterone and its metabolites synthesis in the development of neurological disorders in children after cytomegalovirus infection during pregnancy. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 78-84, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.12.

ОБОСНОВАНИЕ

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция – самая распространённая из выявленных к настоящему времени врождённых инфекций и хорошо известная причина патологии плода и новорождённого. Одним из ведущих признаков ЦМВ-инфекции является поражение центральной нервной системы (ЦНС). ЦМВ может приводить к формированию вентрикуломегалии, перивентрикулярной лейкомаляции, эпендимата, глиозу и атрофии мозга, процессов некроза и апоптоза в нейронах и глие [1]. В 70–90 % случаев возможны очень серьёзные отдалённые последствия – задержка умственного и психомоторного развития, эпилепсия, нейросенсорная глухота, нарушение зрения, хориоретинит и церебральный паралич [11, 12, 13]. Особо опасным считается период от 8-й до 12-й недели беременности, когда ещё незакончено формирование органов и систем плода [1]. Однако до настоящего времени точно не установлены факторы, при инфекционном воздействии на которые формируются неврологические расстройства.

Среди метаболитов прогестерона в последнее время особое внимание привлекают «нейростероиды» – аллопрегненолон (5 α -прегнан-3 α -ол, 20он), 5 α -дигидропрогестерон и другие. Во время беременности в плаценте происходит синтез 5 α -дигидропрогестерона [5], который затем преобразуется в аллопрегненолон.

Метаболиты прогестерона формируют доминанту беременности, ослабляют выраженность реакции на стресс, минимизируют риск преждевременного прерывания беременности и способствуют нормальному развитию нервной системы плода [10]. Нейростероиды активно влияют на метаболические процессы нервной системы плода, поддерживают пролиферацию и дифференцировку нейронов и клеток глии, миелинизацию нервных волокон [6, 14]. В развивающемся мозге человека аллопрегненолон и 5 α -дигидропрогестерон играют ключевую роль в развитии нейрональных цепей. Аллопрегненолон существенно влияет на пролиферацию прогениторных клеток олигодендроцитов, их дифференцировку и формирование миелина.

Уменьшение их концентрации, по мнению ряда исследователей, негативно отражается на центральной нервной системе, как матери, так и плода [8]. Выявлено, что во время беременности такая ситуация ведёт к нарушению нейрогенеза с задержкой психо-

моторного и умственного развития плода, а иногда и к развитию серьёзных неврологических заболеваний [7, 9]. Установлено, что снижение концентрации метаболитов прогестерона, в частности аллопрегненолона, тормозит созревание и дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов, приводя к нарушению миелинизации нервных волокон и уменьшению содержания миелина в субкортикальном белом веществе. Это, соответственно, влечёт за собой выраженное уменьшение проводимости сигналов в головном мозге и скорости реакций ребёнка, причём сохраняются эти расстройства не только в период новорожденности, но и в последующие годы жизни [8]. Также имеются данные, что понижение уровней аллопрегненолона препятствует дифференцировке и развитию нервных клеток и, даже, увеличивает гибель нейронов головного мозга [16].

Кроме этого, резкое снижение уровня аллопрегненолона сопровождается угнетением защитных механизмов нервных клеток и повышенной уязвимостью всех структур головного мозга к различным видам повреждений [16].

Важно отметить, что 5 α -дигидропрогестерон и аллопрегненолон естественные метаболиты натурального прогестерона, поэтому введение гестагенов извне не будет приводить к увеличению концентрации данных нейростероидов [14, 15]. Поэтому возникает необходимость раскрытия причин снижения уровня нейростероидов во время осложнённой ЦМВ-инфекцией беременности.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить содержание прогестерона и его производных – 5 α -дигидропрогестерона и аллопрегненолона – в плаценте с целью выявления причинно-следственной взаимосвязи и определения предикторов неврологических расстройств у детей при обострении ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное исследование по типу «случай – контроль».

В исследование включены беременные женщины с обострением ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности ($n = 30$) и их новорождённые дети в возрасте до года, от 1 до 3 лет, от 4 до 6 лет ($n = 30$).

Критерии соответствия

Критериями включения в исследование явились лабораторно подтверждённое обострение ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности, стойкая клиническая ремиссия герпесвирусной инфекции.

Критерии исключения из исследования: первичная ЦМВ-инфекция, обострение других воспалительных заболеваний экстрагенитальной патологии, наличие инфекций, передающихся половым путём.

Клинический диагноз первичной ЦМВ-инфекции устанавливали по наличию в периферической крови антител (иммуноглобулин, Ig) класса М к ЦМВ, низкоавидных IgG (индекс авидности < 50 %), а также ДНК ЦМВ, выявляемой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови или моче; обострение хронической ЦМВ-инфекции – по наличию IgM к ЦМВ, высокоавидных IgG (индекс авидности > 65 %), а также ДНК ЦМВ в соскобах с буккального эпителия и слизистой оболочки шейки матки.

Условия проведения

Первый этап включал стационарное обследование беременных на 8–10-й неделе беременности в акушерском отделении патологии беременности Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». Второй этап включал гистохимические и биохимические исследования на базе лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких ДНЦ ФПД. Каких-либо специфических факторов, способных повлиять на внешнюю обобщаемость выводов, не выявлено.

Продолжительность исследования

Обследование беременных женщин и их новорождённых и набор материала проводились в 2012–2017 годах.

Описание медицинского вмешательства

Лабораторные исследования проводили согласно стандартам оказания медицинской помощи.

Забор периферической крови проводили из локтевой вены утром натощак в стандартные вакуумные пробирки с коагулянтом и без него в количестве 5 мл. Выделение мононуклеарных клеток крови проводили с использованием раствора фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл) (ООО «НПО ДНК-технология», Россия) согласно рекомендациям фирмы-производителя. Полученные мононуклеарные клетки хранили при температуре минус 20 °С в течение 1 месяца.

Забор буккального эпителия и содержимого цервикального канала производили стерильным тупфером в стандартные пластиковые пробирки с физиологическим раствором объёмом 0,5 мл.

Забор плацент для приготовления гомогената проводили в течение 10–15 мин после родов. Поверхность со стороны базальной пластинки отмывали большим количеством физиологического раствора. Плодовая часть плаценты срезалась скальпелем пластинками площадью 2–3 см и толщиной не более 1 мм. Кусочки ткани помещали в 200 мл физиологического раствора, отмывали от клеток крови, перемешивая 15 мин на магнитной мешалке. Для получения экстрактов отмытые кусочки плаценты слегка под-

сушивали на фильтровальной бумаге, взвешивали, растирали пестиком в фарфоровой ступке и гомогенизировали до однородной массы. К полученному гомогенату добавляли физиологический раствор в объёме, равном изначальной массе ткани (на 1 г – 1 мл физиологического раствора). Взвесь помещали в пластиковые пробирки Falcon и подвергали замораживанию при –20 °С в течение суток. Затем гомогенат размораживали и центрифугировали при 4000 g при температуре +4 °С. Надосадочную жидкость разливали мелкими аликвотами и хранили при –20 °С.

Для приготовления криостатных срезов плаценты кусочки ткани замораживали и изготавливали на криостате.

Ультразвуковое исследование (нейросонография) головного мозга новорождённых детей проводили по чрезродничковой методике. На область большого родничка головы наносили специальный гипоаллергенный гель, ставили на неё датчик и наблюдали за динамическим изображением на экране монитора, меняя положение и угол наклона.

Исходы исследования

Основной исход исследования

В результате обработки крови получены результаты иммунологического исследования: уровень антител IgM и G к ЦМВ, низкоавидных антител IgG к ЦМВ (индекс авидности). Кроме того, в результате обработки крови, соскобов с буккального эпителия и содержимого цервикального канала получены результаты ПЦР-анализа в режиме реального времени на наличие ДНК ЦМВ.

При исследовании гомогената плаценты получены результаты иммуноферментного анализа: содержание прогестерона.

При гистохимическом исследовании плаценты получены количественные показатели 5α-дигидропрогестерона и аллопрегненолона.

В результате ультразвукового исследования головного мозга новорождённых детей получены данные о мозговой дисфункции.

Дополнительных исходов исследования нет.

Осложнений для обследованных нет.

Анализ в подгруппах

В исследование включены беременные женщины с обострением ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности в возрасте 23–25 лет ($n = 30$) (основная группа) и беременные женщины с латентным течением заболевания ($n = 30$), сопоставимые по возрасту (группа контроля), и их новорождённые дети ($n = 60$).

Методы регистрации исходов

Антитела IgM и G к ЦМВ, низкоавидные IgG (индекс авидности) определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов ЗАО Вектор-Бест (Россия), прогестерона – наборами ООО Хема-Медика (Россия). ДНК ЦМВ выявляли методом ПЦР-анализа в режиме реал-тайм на аппарате ДТ-96 с использованием наборов НПО ДНК-технология (Россия).

Гистохимические исследования дегидрогеназ 5α-дигидропрогестерона и аллопрегненолона (5α-прегнан-3α-ол, 20-он) (относятся к группе 3α-гидроксистероиддегидрогеназ) выполняли на

криостатных срезах плаценты, приготовленных на замораживающем микротоме. В качестве субстратов гистохимических реакций использовались 5 α -прегнан-3,20-дион и 5 α -прегнан-3 α -ол,20-он фирмы SIGMA (США). Препараты исследовали с помощью цифрового микроскопа Meiji Techno (Япония), связанного с компьютером по программе Scion Image (Scion Corp., США). При определении плотности продуктов реакции постоянно сохранялся одинаковой величины зонд (0,1 $\times$ 0,1). Единица измерения – условная единица.

Ультразвуковые исследования головного мозга проводили на аппарате SonoScape S6 (Китай).

Этическая экспертиза

Обследование проводили с учётом требований Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и правилам клинической практики в РФ, утверждёнными приказом Министерства РФ № 200н от 1 апреля 2016 года. Работа одобрена комитетом по биомедицинской этике при Дальневосточном научном центре физиологии и патологии дыхания. Все женщины подписали письменное информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета программ Statistica 10.0. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась по критериям асимметрии, эксцесса, Колмогорова – Смирнова. Ввиду нормальности распределения показателей статистическую значимость их различий в сравниваемых группах определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Результаты представлены как $tM \pm m$. Оценка различий процентов в исследуемых группах новорождённых детей осуществлялась с помощью углового преобразования Фишера. Для всех видов статистического анализа различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Участники исследования

Основная группа – 30 беременных женщин с обострением хронической цитомегаловирусной инфекции во время первого триместра данной беременности и их новорождённые дети. Группу контроля составили 30 пар беременных женщин без обострения хронической цитомегаловирусной инфекции и их новорождённые дети. По возрасту, наследственности, основным особенностям соматического анамнеза, характеру

репродуктивной функции и отсутствию применения гормональных препаратов беременные основной группы и группы контроля были сопоставимы.

Основные результаты исследования

При анализе изменений содержания прогестерона в плацентах основной группы установлено уменьшение его средних значений по сравнению с группой контроля в 1,3 раза (табл. 1).

В плаценте прогестерон превращается в 5 α -дигидропрогестерон. Активность продукции 5-дигидропрогестерона в плаценте от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции (рис. 1, 2) была снижена по сравнению с группой контроля (табл. 1). Аналогично, отмечено существенное уменьшение активности гистохимической реакции, отражающей продукцию аллопрегненона в плаценте основной группы (рис. 3, 4) в соотношении с показателями контрольной группы (табл. 1).

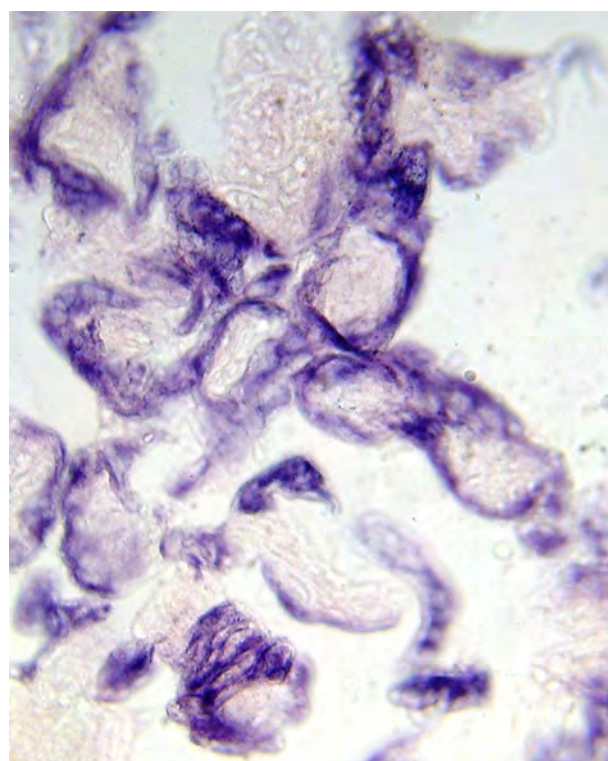


Рис. 1. Плацента (39 нед.). Латентное течение ЦМВ-инфекции. Гистохимическая реакция на 5 α -дегидропрогестерон интенсивная. Ув. $\times 150$.

Fig. 1. Placenta (39 weeks). Latent course of CMV infection. Intensive histochemical reaction to dehydrogenase of 5 α -dehydroprogesterone. Magnification $\times 150$.

Показатели прогестерона и его производных (5 α -дигидропрогестерон, аллопрегненолон) в плаценте основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Таблица 1

Progesterone and its metabolites (5 α -dihydroprogesterone, allopregnenolone) in the placenta of the main and control groups ($M \pm m$)

Table 1

Показатели	Основная группа ($n = 30$)	Группа контроля ($n = 30$)
Прогестерон, нмоль/л	$180,9 \pm 5,18$ $p < 0,01$	$237,4 \pm 5,05$
5 α -дигидропрогестерон, усл. ед.	$26,2 \pm 1,71$ $p < 0,001$	$45,0 \pm 2,31$
Аллопрегненолон, усл. ед.	$24,6 \pm 1,65$ $p < 0,001$	$48,1 \pm 2,87$

Примечание. n – число наблюдений; p – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля.

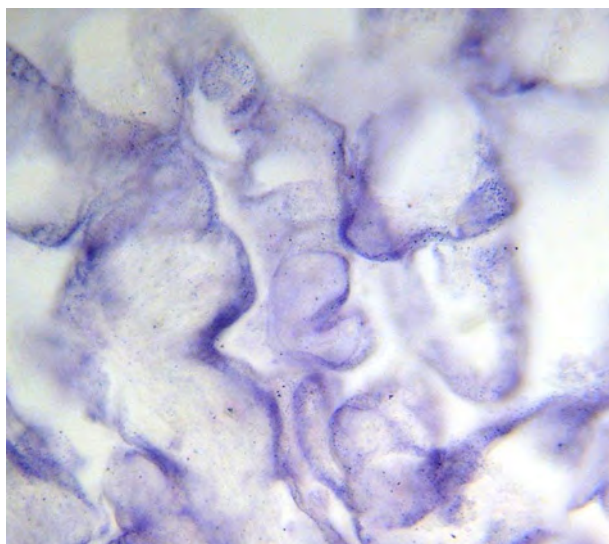


Рис. 2. Плацента (37 нед.). Обострение ЦМВ-инфекции в 8 недель беременности. Интенсивность гистохимической реакции на 5α-дегидроprogестерон снижена. Ув. ×150.

Fig. 2. Placenta (37 weeks) in a woman with exacerbation of cytomegalovirus infection. Decreased intensity of the histochemical reaction for dehydrogenase of 5α-dehydroprogesterone. Magnification ×150.

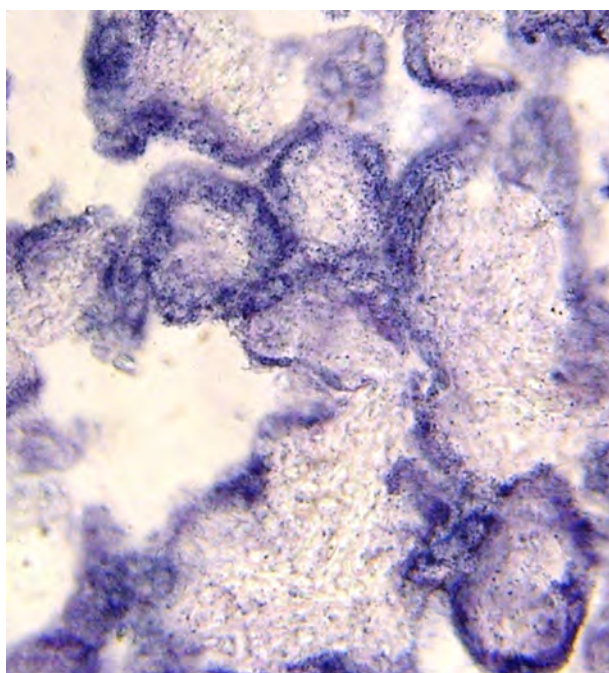


Рис. 3. Плацента (39 нед.). Латентное течение ЦМВ-инфекции. Гистохимическая реакция на аллопрегненолон интенсивная. Ув. ×150.

Fig. 3. Placenta (39 weeks). Latent course of CMV infection. Intensive histochemical reaction to dehydrogenase of 5α-pregnan-3α-ol, 20-one. Magnification ×150.

При ультразвуковом исследовании у новорождённых детей от матерей основной группы в 13 (43,3 %) случаях ($p < 0,05$) выявлена лёгкая вентрикуломегалия, в 7 (23,3 %) случаях ($p < 0,05$) – умеренная вентрикуломегалия и у одного новорождённого – выраженная вентрикуломегалия. При этом следует отметить, что у детей от матерей группы контроля

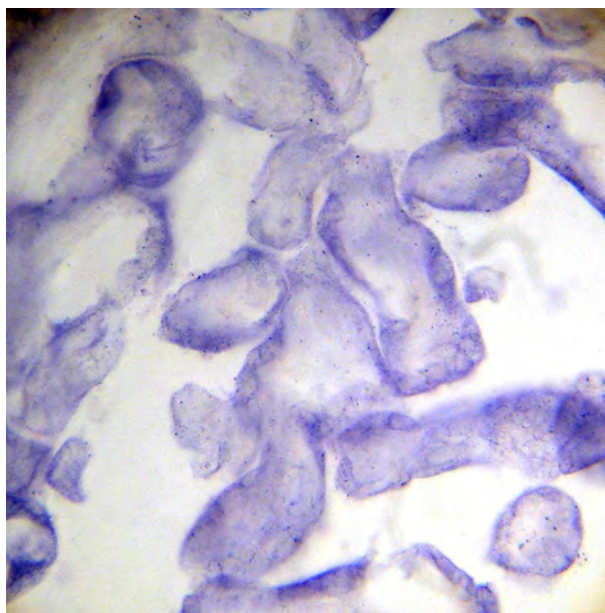


Рис. 4. Плацента (37 нед.). Обострение ЦМВ-инфекции в 8 недель беременности. Интенсивность гистохимической реакции на аллопрегненолон снижена. Ув. ×150.

Fig. 4. Placenta (37 weeks) in a woman with exacerbation of cytomegalovirus infection. Decreased intensity of the histochemical reaction for dehydrogenase of 5α-pregnan-3α-ol, 20-one. Magnification ×150.

патология головного мозга в виде выраженной вентрикуломегалии отсутствовала. Кроме этого у 10 (33,3 %) новорождённых ($p < 0,05$) от матерей основной группы выявлялась перивентрикулярная ишемия, незрелость головного мозга – у 8 (26,7 %) новорождённых детей ($p < 0,05$), тогда как в группе контроля данная патология отмечалась у одного новорождённого ребёнка. Патология нервной системы в виде псевдокиста головного мозга была выявлена у 8 (26,7 %) ($p < 0,001$) новорождённых детей. У новорождённых от матерей контрольной группы данная патология отсутствовала.

В первые три года жизни минимальные мозговые дисфункции: двигательные нарушения, повышение общей и вегетативной возбудимости (плаксивости, гипергидроза, акроцианоза), склонность к расстройствам пищеварения, расстройства сна выявлялись в 13 (43,3 %) случаях ($p < 0,05$). В более старшем возрасте минимальные мозговые дисфункции чаще проявлялись патологией ЦНС в виде гиперреактивности и дефицита внимания (42 % случаев) ($p < 0,05$). Помимо этого, неврологические нарушения ЦНС проявлялись логоневрозом у 15 % ($p < 0,05$) детей, в контрольной группе данные неврологические нарушения отсутствовали.

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования какие-либо нежелательные явления отсутствовали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Анализ активности ферментов, отвечающих за его преобразование в нейростероиды

– 5α-дигидропрогестерон и аллопрегненолон, в плаценте женщин при обострении хронической ЦМВ-инфекции на сроке беременности 8–10 недель показал снижение интенсивности процессов.

Обсуждение основного результата исследования

Было предположено, что одной из причин данного явления может быть изменение содержания единственного предшественника данных соединений – прогестерона. Действительно, концентрация гормона в плаценте от женщин с обострением цитомегаловирусной инфекции была снижена. Это может быть связано как с дефицитом поступления основного предшественника – холестерина [2] и нарушения его ферментативного преобразования в прогестерон, так и с цитопатическим действием ЦМВ и ряда цитокинов на трофобластические клетки, что также изменяет клеточный метаболизм [3, 4].

Исходя из значимости нейростероидов для развития ЦНС, мы допускаем, что снижение продукции аллопрегненолона и его предшественника – 5α-дигидропрогестерона и самого прогестерона могло стать одним из факторов нарушения формирования центральной нервной системы плода. Доказательством этой гипотезе может служить то, что вышеупомянутые данные согласуются с исследованием ЦНС новорождённых от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции. По данным нейросонографии раннего неонатального периода, у новорождённых детей от матерей с обострением цитомегаловирусной инфекции в I триместре гестации выявлялись различного рода неврологические нарушения ЦНС: вентрикуломегалия, перивентрикулярная ишемия, незрелость головного мозга, псевдокисты головного мозга. Анализ отдалённых последствий антенатального воздействия дефицита аллопрегненолона и 5α-дигидропрогестерона у детей более старшего возраста показал наличие минимальных мозговых дисфункций. Таким образом, обострение хронической ЦМВ-инфекции приводит к нарушению продукции плацентой прогестерона и его метаболитов, в частности аллопрегненолона, что, по нашему мнению, связано с формированием поражений ЦНС и развитием неврологических дисфункций у плода и новорождённых.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённого исследования установлена причинно-следственная взаимосвязь обострения ЦМВ-инфекции в первом триместре беременности, дефицита прогестерона и его производных (5α-дигидропрогестерон, аллопрегненолон) в плаценте и неврологических дисфункций головного мозга у новорождённых детей.

Источник финансирования

Исследование финансировалось за счёт средств Федерального агентства научных организаций.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Джемалиева А.Т., Кальфа М.А., Голубинская Е.П., Моцарь В.В. Морфологические особенности врождённой цитомегаловирусной инфекции // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – Т. 42. – С. 148–153.

Dzhemaliev A. T., Kalfa M. A., Golubinskaya E. P., Motsar V. V. (2017). Morphological features of congenital cytomegalovirus infection [Morfologicheskie osobennosti vrozhdennoy tsitomegalovirusnoy infektsii]. *Nauchno-metodicheskiy elektronnyy zhurnal «Konsept»*, 42, 148-153.

2. Довжикова И.В. Гистохимическая характеристика холестерина в плаценте при беременности, осложнённой герпесом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2006. – Вып. 22. – С. 42–44.

Dovzhikova I. V. (2006). Histochemical characteristics of cholesterol in placenta during pregnancy complicated with herpes infection [Gistokhimicheskaya kharakteristika kholesterina v platsente pri beremennosti, oslozhnennoy herpesom]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya*, (22), 42-44.

3. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Ишутина Н.А., Мироненко А.Г. Механизмы формирования гипоксии в период беременности и нарушение кровоснабжения плода при цитомегаловирусной инфекции // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2015. – Т. 70, № 1. – С. 106–112.

Lutsenko M. T., Andrievskaya I. A., Ishutina N. A., Mironenko A. G. (2015). Mechanisms of hypoxia development during pregnancy and the disorder of fetus blood supply at cytomegalovirus infection [Mekhanizmy formirovaniya gipoksii v period beremennosti i narushenie krovosnabzheniya ploda pri tsitomegalovirusnoy infektsii]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, 70 (1), 106-112.

4. Andrievskaya I. A., Lucenko M. T., Babenko O. P. (2015). Specific and non-specific factors of humoral immunity as markers for pregnancy loss in women with cytomegalovirus infection. *International Journal of Biomedicine*, 5 (4), 184-187.

5. Dombroski R. A., Casey M. L., MacDonald P. C. (1997). 5-Alpha-dihydroprogesterone formation in human placenta from 5alpha-pregnan-3beta/alpha-ol-20-ones and 5-pregnan-3beta-yl-20-one sulfate. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 63 (1-3), 155-163.

6. Hirst J. J., Kelleher M. A., Walker D. W., Palliser H. K. (2014). Neuroactive steroids in pregnancy: key regulatory and protective roles in the foetal brain. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 139, 144-153. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.04.002.

7. Jakovcevski I., Filipovic R., Mo Z., Rakic S., Zecevic N. (2009). Oligodendrocyte development and the onset of myelination in the human fetal brain. *Front Neuroanat*, 3, 5. doi: 10.3389/neuro.05.005.2009.

8. Kelleher M. A., Palliser H. K., Walker D. W., Hirst J. J. (2011). Sex-dependent effect of a low neurosteroid environment and intrauterine growth restriction on foetal guinea pig brain development. *J Endocrinol*, 208 (3), 301-309. DOI: 10.1677/JOE-10-0248.

9. Lebel C., Beaulieu C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood

into adulthood. *J Neurosci*, 31 (30), 10937-10947. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5302-10.2011.

10. Melcangi RC, Giatti S, Calabrese D, Pesaresi M, Cermenati G, Mitro N, Viviani B, Garcia-Segura LM, Caruso D. (2014). Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions. *Prog Neurobiol*, 113, 56-69. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.07.006.

11. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. (2016). Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 56 (1), 9-18. DOI: 10.1111/ajo.12408.

12. Ornoy A. (2002). The effects of cytomegalic virus (CMV) infection during pregnancy on the developing human fetus. *Harefuah*, 141 (6), 565-568.

13. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Velazquez-Fragua R, Viaño Lopez J. (2012). Congenital

cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations. *Neurologia*, 27 (6), 336-342. DOI: 10.1016/j.nrl.2011.12.017.

14. Schumacher M, Mattern C, Ghomari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F, Sitruk-Ware R, De Nicola AF, Guennoun R. (2014). Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. *Prog Neurobiol*, 113, 6-39. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.09.004.

15. Yawno T, Hirst JJ, Castillo-Melendez M, Walker DW. (2009). Role of neurosteroids in regulating cell death and proliferation in the late gestation fetal brain. *Neuroscience*, 163 (3), 838-847. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.07.009.

16. Yawno T, Yan EB, Walker DW, Hirst JJ. (2007). Inhibition of neurosteroid synthesis increases asphyxia-induced brain injury in the late gestation fetal sheep. *Neuroscience*, 146 (4), 1726-1733.

Информация об авторах Information about the authors

Довжикова Инна Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22; тел. (4162) 77-28-13; e-mail: dov_kova100@rambler.ru) ● <http://orcid.org/000-0001-8938-3594>

Dovzhikova Inna Viktorovna – Doctor of Biological Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (675000, Blagoveshchensk, ul. Kalinina, 22, tel. (4162) 77-28-13; e-mail: dov_kova100@rambler.ru) ● <http://orcid.org/000-0001-8938-3594>

Андреевская Ирина Анатольевна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Andrievskaya Irina Anatol'evna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: irina-andrievskaja@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-0212-0201>

Ишутина Наталия Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: ishutina-na@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Ishutina Natalia Aleksandrovna – Doctor of Biological Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: ishutina-na@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1024-1532>

Гориков Игорь Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при неспецифических заболеваниях лёгких, ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» (e-mail: dncfpd@dncfpd.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7645-0719>

Gorikov Igor Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration (e-mail: dncfpd@dncfpd.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7645-0719>

Медведева Светлана Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней факультет последипломного образования, ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава (675006, г. Благовещенск, ул. Горького, 95; тел. (4162) 31-90-28; e-mail: dekan.fpdo@amursma.su) ● <http://orcid.org/0000-0003-1045-2601>

Medvedeva Svetlana Viktorovna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Children's Diseases Faculty of Postgraduate Education, Amur State Medical Academy (675006, Blagoveshchensk, ul. Gorkogo, 95; tel. (4162) 31-90-28; e-mail: dekan.fpdo@amursma.su) ● <http://orcid.org/0000-0003-1045-2601>

Луценко Михаил Тимофеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Lutsenko Mikhail Timofeevich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS

ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ PSYCHOLOGY AND PSYCHIATRY

DOI:10.29413/ABS.2018-3.4.13

УДК 615.214.23

Беккер Р.А. ¹, Быков Ю.В. ²

ПРЕПАРАТЫ БОРА В ПСИХИАТРИИ И НЕВРОЛОГИИ: ИХ ВЗЛЁТ, ПАДЕНИЕ И ВОЗОБНОВЛЕНИЕ ИНТЕРЕСА

¹ Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
(8410501, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, Израиль)

² ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России
(355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310, Россия)

Применение препаратов бора (буры и борной кислоты) в медицине началось задолго до их выделения в чистом виде. Минеральная вода борсодержащих источников исторически применялась для лечения кожных заболеваний, промывания глаз, гноящихся ран и т.п., и, что особенно интересно в контексте данной статьи, в качестве успокаивающего, противотревожного, противосудорожного и способствующего улучшению сна средства. В 1777 г. из минеральной воды одного целебного источника во Флоренции была впервые выделена в чистом виде борная кислота. Исторически первым её названием было *sal sedativum* («успокаивающая соль»). Однако обнаружившаяся впоследствии токсичность бора привела к прекращению его применения в психиатрии и неврологии. В последние десятилетия было обнаружено, что бор является микроэлементом, необходимым для нормального протекания многих метаболических процессов в организме, влияющим на функционирование нервной системы, память, когнитивные функции, уровень тревожности, сон, настроение, на обмен лития, кальция и магния, витамина D и половых стероидов. Было также показано, что некоторые случаи резистентности, например, эпилепсии, тревожных состояний, депрессий к стандартной терапии имеют отношение к дефициту бора в организме. В связи с этим интерес к применению препаратов бора в психиатрии и неврологии, но уже в гораздо меньших дозах и на новых научных основаниях, вспыхнул вновь.

Ключевые слова: бор, кальций, магний, витамин D, память, эпилепсия, тревога, депрессия

Для цитирования: Беккер Р.А., Быков Ю.В. Препараты бора в психиатрии и неврологии: их взлёт, падение и возобновление интереса. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 85-100, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.13.

BORON PREPARATIONS IN PSYCHIATRY AND NEUROLOGY: THEIR RISE, FALL AND RENEWED INTEREST

Bekker R.A. ¹, Bykov Yu.V. ²

¹ Ben-Gurion University of the Negev
(bulv. Ben-Gurion, Beer-Sheva 8410501, Israel)

² Stavropol State Medical University
(ul. Mira, 310, Stavropol 355017, Russian Federation)

The use of boron preparations (borax and boric acid) in medicine began long before their isolation in pure form. The mineral water of boron-containing sources has been historically used to treat skin diseases, to wash eyes, to disinfect wounds, etc. Also, what is of interest in the context of this article, boron-containing waters were used as calming, anti-anxiety, anticonvulsant and sleep-promoting remedy. In 1777, boric acid was first isolated from the mineral water of a healing spring source in Florence. Historically, first name of this compound was *sal sedativum* ("soothing salt"). However, the discovery of boron toxicity led to the cessation of its internal use. In recent decades, it has been found that boron is a microelement necessary for many metabolic processes in the body. It affects memory, cognitive functions, anxiety level, sleep, mood, regulates calcium and magnesium exchange, metabolism of vitamin D and sex steroids. It has been shown that some cases of treatment resistance to standard therapy, for example in epilepsy, anxiety and depression, are related to boron deficiency. In this regard, interest in the use of boron preparations in psychiatry and neurology, but in much smaller doses and on new scientific grounds, flared up again.

Key words: boron, calcium, magnesium, vitamin D, cognition, epilepsy, anxiety, depression

For citation: Bekker R.A., Bykov Yu.V. Boron preparations in psychiatry and neurology: their rise, fall and renewed interest. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 85-100, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.13.

ВВЕДЕНИЕ

Общие сведения о химии бора

Бор – это металлоид, химический элемент 2-го периода 13-й группы периодической таблицы Мен-

делеева (группы бора). Он имеет обозначение В и атомный порядковый номер 5. Таким образом, бор идёт во 2-м периоде периодической таблицы Менделеева сразу же вслед за 3-м элементом – щелочным

металлом литием (Li), чья важная биологическая роль как микроэлемента для человека и животных установлена относительно недавно, и 4-м элементом – редко встречающимся в природе, высокоаллергенным и канцерогенным для человека и высших животных, и высокотоксичным для всех известных форм жизни щелочноземельным металлом бериллием (Be). В отличие от вышеупомянутого бериллия, бор, его простые неорганические соединения (борная кислота и её соли – бораты) и многие из органических соединений бора относительно малотоксичны. В частности, они менее токсичны, чем соединения вышеупомянутого лития. Токсичность борной кислоты и натрия тетрабората (буры) сопоставима с токсичностью поваренной соли (NaCl) [26].

Сразу же вслед за бором во 2-м периоде периодической таблицы Менделеева идут такие важнейшие, лежащие в самой основе жизни на Земле, химические макроэлементы, как углерод (C), азот (N), кислород (O), а также важный для минерализации костей и зубов человека и животных микроэлемент фтор (F) [26].

Несмотря на свою формальную принадлежность к 13-й группе периодической таблицы Менделеева, по многим своим химическим свойствам бор похож не на более тяжёлые (с возрастающей в этом ряду токсичностью) металлы из 13-й группы – алюминий (Al), галлий (Ga), индий (In), таллий (Tl), а на расположенный сразу вслед за ним во 2-м периоде углерод. В частности, бор, подобно углероду, способен образовывать с водородом соединения со сложными пространственными структурами (различные бораны) [33]. С углеродом бор даёт большое многообразие борорганических соединений, в том числе таких интересных, как карбораны [33]. Это многообразие химии бора и сходство её с химией углерода даже позволили некоторым исследователям выдвинуть гипотезу о том, что на иных планетах теоретически возможно существование жизни на основе альтернативной биохимии, использующей в качестве основы не углерод, а бор и борорганические соединения [33].

Безусловно, такое интересное расположение бора в периодической таблице Менделеева, рядом с несколькими биологически важными макро- и микроэлементами, наряду с уже упомянутым многообразием химии бора и его сходством с химией углерода, уже давно вызывало учёных и исследователей вопросы относительно того, не может ли и сам бор играть какую-либо важную биологическую роль для существующих на Земле форм жизни. Достаточно быстро было установлено, что бор является критически необходимым для жизни и развития растений микроэлементом [33]. Однако биологическая роль и необходимость бора для жизни и развития человека и животных долгое время оставалась спорным и окончательно не разрешённым вопросом науки [33].

История применения препаратов бора в медицине

На ранних этапах развития медицины, когда ещё не существовало современных психотропных и нейротропных лекарств (являющихся в большинстве своём продуктами органического синтеза), в попытках облегчить состояние психических и неврологиче-

ских больных врачи часто прибегали к применению простых химических элементов или неорганических веществ. Сюда можно отнести, в частности, практику эмпирического применения в тогдашней медицине бромидов (солей брома), солей магния, кальция, лития, металлических порошков и солей цинка, железа, меди и т.п., как в виде относительно чистых (насколько это было возможно для химии того времени) препаратов, так и в составе лечебных минеральных вод для питья, приёма ванн и купаний [33].

Разумеется, не избежали этой участи – быть эмпирически протестированными на наличие лечебной, и в том числе психотропной и нейротропной активности – и простые неорганические соединения бора. Так, уже в 1777 г. в горячих лечебных источниках возле Флоренции в Италии были обнаружены и идентифицированы в качестве одного из важных лечебных факторов этих источников борная кислота и её натриевая соль – бура (натрия тетраборат). Стоит отметить, что исторически первое название борной кислоты было *sal sedativum* («успокаивающая соль»), а основное применение борной кислоты и буры изначально было именно медицинским и гигиеническим, а не промышленным [26].

Борная кислота или бура, наряду с магнием сульфатом («эпсомской солью»), натрием хлоридом (поваренной или морской солью), натрием гидрокарбонатом (пищевой содой), бромидом и йодидом натрия или калия, традиционно входила и до сих пор входит в состав различных смесей «солей для ванн». Изначально термин «соли для ванн» подразумевал некие смеси неорганических солей, исторически применявшихся и поныне применяющихся для ванн и купаний. Эти соли добавлялись в ванны или воду для купания как с гигиеническими (моющими, фунгицидными и бактерицидными), так и с лечебными целями. В том числе такие ванны широко использовали для лечения невротических (тревожных состояний), депрессий и психосоматических заболеваний [67]. Важно отметить, что такие психоактивные компоненты солей для ванн, как ионы магния, брома, йода, а также являющиеся предметом нашего нынешнего обзора бораты, достаточно хорошо проникают через неповреждённую кожу, и действительно могут оказывать положительное терапевтическое влияние на состояние ЦНС [67]. Не следует, однако, путать термин «соли для ванн» в его исходном историческом значении, с нынешним сленговым понятием «соли для ванн», обозначающим дизайнерские психоактивные вещества (ПАВ) из ряда психостимуляторов (ПС) – производных катинона или пировалерона [67].

Кроме того, борная кислота или бура широко применялись и до сих пор применяются в медицине в качестве местного антисептика, бактерицидного, фунгицидного и дезинфицирующего средства: для промывания глаз при блефаритах и конъюнктивитах, для промывания ушей, закапывания борного спирта или раствора буры в глицерине при отитах, для полоскания полости рта и гортани при стоматитах, простудных заболеваниях, для промывания ран и ожогов, а также как компонент присыпок и мазей при грибковых заболеваниях кожи, пиодермии, мокнущей

экземе, трофических язвах и т.п. [26]. Бора широко применялась и до сих пор применяется также как слабая щёлочь, детергент и эмульгатор для удаления жиров и загрязнений при стирке (обычно в комбинации с жидким или твёрдым мылом, стиральным порошком, содой) [26]. Эти применения борной кислоты и буры в медицине общеизвестны не только специалистам, но и широкой публике.

Менее известен широкой публике тот факт, что, наряду с этими общеизвестными применениями, борная кислота и бора в XVIII, XIX и даже в первой половине XX в. широко применялись также и внутрь, для лечения различных нервных и психических заболеваний, как в качестве неспецифического седативного, противотревожного, улучшающего сон и антиагрессивного средства [24, 76], так и в качестве противозаболевающего препарата (ПЭП) [23, 41, 42].

В первой половине XX в. бора или борная кислота в комбинации с бромидом, солями кальция и магния, хлоралгидратом, фенобарбиталом, всё ещё широко использовались для лечения эпилепсии и психических заболеваний [23, 41, 42]. Однако использование буры или борной кислоты для лечения эпилепсии и психических заболеваний было гораздо менее эффективным, чем использование бромидов и препаратов магния, не говоря уже о хлоралгидрате, барбитуратах, или о более современных седатиках и ПЭП. Только у 5 % пациентов при применении буры или борной кислоты в монотерапии для лечения эпилепсии отмечалось более чем 50 % снижение частоты судорожных припадков [34].

Малая эффективность буры и борной кислоты в монотерапии при лечении эпилепсии и психических заболеваний, а также то, что применение буры и борной кислоты для лечения эпилепсии и психических заболеваний в первой половине XX в. основывалось на неверных научных предпосылках – на ошибочной и впоследствии отвергнутой, дискредитированной и высмеянной учёными теории о существовании неких «бацилл эпилепсии» (*Bacillus epilepticus*) и «бацилл безумия» (*Bacillus psychoticus*), инфицирование мозга которыми будто бы и вызывает, соответственно, эпилепсию и психические нарушения, и на том, что борная кислота или бора будто бы способствуют гибели или уничтожению этих гипотетических бактерий в мозгу, по аналогии с уничтожением ими различных бактерий и грибов при наружном их применении, послужила причиной забвения буры и борной кислоты в качестве ПЭП, седатиков, противотревожных и антиагрессивных средств и прекращения их применения в этом качестве [34].

Дополнительными аргументами в пользу постепенного прекращения применения буры и борной кислоты в качестве ПЭП, седатиков, противотревожных и антиагрессивных средств в 1950-х и 1960-х годах послужили нередко наблюдавшиеся при применении их высоких доз проявления токсичности бора, вплоть до смертных случаев [30, 34], а также появление и высокая эффективность в лечении эпилепсии первых не-барбитуровых ПЭП, таких, как фенитоин, появление и высокая эффективность в редукации возбуждения, тревоги и агрессивности первых антипсихотиков (АП), таких, как хлорпромазин [34].

ПРОТИВОРЕЧИЯ ПО ВОПРОСУ ПРИЗНАНИЯ БОРА НЕОБХОДИМЫМ МИКРОЭЛЕМЕНТОМ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Долгое время бор, так же, как и целый ряд других химических элементов, ныне признаваемых важными и необходимыми микроэлементами для человека и животных, например, таких, как литий, бром, мышьяк, хром – таковым не признавался [54, 55, 56]. Причиной этого было то, что ранее принятое определение того, что такое микроэлемент, подразумевало, что для признания некоего химического элемента необходимым микроэлементом искусственное полное лишение экспериментальных животных поступления этого элемента с пищей и водой обязательно должно приводить к развитию неких специфических, чётко очерченных симптомов дефицита именно этого микроэлемента, и в конечном итоге – к смерти животного [54, 55, 56]. При этом своевременное введение в рацион экспериментальных животных недостающего микроэлемента должно приводить к коррекции симптомов дефицита и предотвращению летального исхода [54, 55, 56].

Аналогичные симптомы дефицита, также потенциально приводящие к смертельному исходу, должны были быть описаны в литературе и для человека, причём назначение дефицитного микроэлемента должно было приводить к коррекции этих симптомов [54, 55, 56, 66]. Кроме того, должны были быть установлены биохимические причины необходимости организма в этом микроэлементе – например, обнаружены зависящие от этого элемента ферменты или другие белки, некие биохимические процессы, а также обнаружены и описаны специфические механизмы регуляции всасывания, транспорта, распределения и выведения этого элемента [54, 55, 56].

Такое определение справедливо для «классических» микроэлементов, таких, как железо, цинк, медь и др. – их дефицит действительно вызывает чётко определённые и специфические симптомы, а выраженный и длительный дефицит или длительное полное лишение поступления этих микроэлементов действительно может привести к смерти человека или животного [54, 55, 56]. Для этих элементов также известны биохимические мишени (зависящие от них ферменты и другие белки), известны и описаны специфические механизмы транспорта, всасывания, распределения и выведения.

Согласно этому определению, те химические элементы, абсолютная жизненная необходимость которых для человека и животных не доказана (полное лишение которых не приводит к смерти экспериментального животного или к развитию чётко определённых специфических симптомов дефицита, а лишь к развитию неких слабых, неопределённых или неспецифических симптомов, таких, как замедление роста и развития, снижение фертильности) – не признавались необходимыми микроэлементами. Даже в том случае, если их добавление в пищу приводит к развитию неких положительных эффектов для здоровья экспериментальных животных или человека [54, 55, 56]. Эти элементы принято было считать ксенобиотиками – более или менее токсичными, а

иногда вовсе нетоксичными (безвредными), но также и не необходимыми, и присутствующими в пище лишь постольку, поскольку в нашей пищевой цепочке так или иначе присутствует почти вся таблица Менделеева [54, 55, 66].

Касалось это, в частности, и бора, как предмета данной статьи (его дефицит не приводит к смерти экспериментальных животных, а симптомы дефицита достаточно мягки, слабо выражены и неспецифичны). Дополнительно усиливало нежелание ряда специалистов признавать бор необходимым микроэлементом и то, что долгое время не удавалось обнаружить специфических биохимических механизмов, например, ферментов и иных белков, зависящих от бора, а также специфических механизмов его всасывания, распределения, проникновения в клетки и выведения [54, 55, 56].

Однако в последние годы, в связи с более глубоким пониманием биохимии различных элементов в нашем организме и зарождением новой науки – элементоники и её части – металломики, наше определение того, что такое необходимый микроэлемент, изменилось. Сегодня для признания некоего элемента необходимым микроэлементом большинство специалистов считают достаточной демонстрацию положительного влияния его физиологических количеств в пище и воде на те или иные параметры физического и/или психического здоровья у человека и/или экспериментальных животных, и/или демонстрацию того, что полное лишение экспериментальных животных поступления этого микроэлемента с пищей и водой приводит к развитию неких неблагоприятных эффектов, а введение его в рацион приводит к их коррекции, даже если дефицит этого микроэлемента не приводит к смерти животного, а симптомы дефицита достаточно мягки и неспецифичны (например, замедление роста и развития животных, снижение фертильности) [54, 55, 56].

При таком современном определении и бор, и литий, и хром, и бром оказываются необходимыми (хотя и не жизненно важными, но полезными) микроэлементами [54, 55, 56]. Более того, показано даже, что некоторые химические элементы, ранее считавшиеся только и исключительно ксенобиотиками, экологическими токсинами – такие, как мышьяк, кадмий, свинец, алюминий и даже золото – в очень и очень малых количествах (для мышьяка, кадмия, свинца измеряемых десятками микрограммов, а для золота – десятками наногаммов на человека в сутки) – могут быть необходимыми микроэлементами, а их полное лишение может приводить к небольшим и не вполне специфическим, но всё же отчётливым неблагоприятным последствиям для здоровья экспериментальных животных [54, 55, 56]. Это даже привело к зарождению таких терминов, как «субмикроэлемент» или «ультрамикроэлемент» (*ultra-trace element*) и «нанозлемент» или «ультра-ультрамикроэлемент» (*nanoelement, ultra-ultra trace element*) [54, 55, 56].

Как указывает Ричард Докинз, этому факту есть эволюционно-биологическое объяснение. Биохимические системы всех живых организмов, в том числе и наши собственные, в ходе эволюции неиз-

бежно сталкивались с различными ксенобиотиками и выработали механизмы противодействия им и обезвреживания их в тех концентрациях, в которых они «нормально» присутствуют во внешней среде, в отсутствие антропогенных экологических загрязнений. В частности, наши ферментные системы **изначально** генетически настроены на определённый уровень активности, **заранее** учитывающий определённый уровень блокады тиоредоксин-редуктазы присутствующими в организме физиологическими микроколичествами ионов золота, определённый уровень блокады сульфгидрильных групп тиоловых ферментов присутствующими в организме физиологическими микроколичествами свинца и мышьяка, блокады инозитол-монофосфатазы физиологическими микроколичествами лития и т.д. **Полное** же лишение организма экспериментальных животных поступления этих ксенобиотиков, достижимое только в искусственных условиях, приводит к чрезмерному всплеску активности этих ферментов, которая в норме слегка блокируется «физиологическими» количествами ксенобиотиков. А это, в свою очередь, может иметь непредвиденные неблагоприятные последствия для здоровья [19].

Однако некоторые специалисты и сегодня продолжают придерживаться прежнего жёсткого определения микроэлемента, согласно которому для признания его необходимым компонентом пищи необходима демонстрация того, что его лишение вызывает чётко определённые симптомы специфического дефицита, а затем неизбежную гибель экспериментального животного [54, 55, 56]. При таком определении, разумеется, ни литий, ни бор, ни бром, ни хром, ни, тем более, мышьяк, свинец, кадмий или золото, признаны быть микроэлементами не могут [54, 55, 56].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА БИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ БОРА КАК НЕОБХОДИМОГО МИКРОЭЛЕМЕНТА ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

Взаимодействие бора с рибозо-содержащими и другими важными биомолекулами

Долгое время точный биохимический механизм положительного воздействия микроэлементных количеств бора на многообразные функции организма человека и животных оставался непонятным и неустановленным. Однако последние исследования показывают, что это действие реализуется через формирование борозфиров (эфиров борной кислоты) с различными биомолекулами, содержащими две цис-гидроксильные группы, расположенные рядом под определёнными углами (цис-диолы), прежде всего с биомолекулами, содержащими остатки рибозы, такими, как S-аденозил-метионин (SAmE), никотинамид-динуклеотид-фосфат (НАДФ), фосфаты аденозина (аденозин-монофосфат – АМФ, аденозин-дифосфат – АДФ, аденозин-трифосфат – АТФ), различные нуклеотиды и нуклеозиды [57]. Образование борозфиров способствует химической стабилизации этих соединений и увеличению их внутриклеточного пула. Впоследствии, подвергаясь гидролизу, борозфиры этих рибозо-содержащих

молекул служат источниками данных соединений для клетки [57].

Кроме того, бор также способен образовывать борозефиры с гликопротеидами, гликолипидами и фосфоинозитидами клеточных мембран, что способствует их стабилизации [57].

Более того, существуют предположения, что стабилизация бором остатков рибозы и его активность в качестве катализатора в пребиотическом формировании рибозы из формальдегида и в ряде других пребиотических процессов лежала в основе самого процесса зарождения жизни на Земле, и что без каталитической и стабилизирующей активности боратов само зарождение жизни не могло бы состояться [18, 70]. В клетках современных живых организмов бораты и образуемые ими борозефиры, по-видимому, не играют столь жизненно необходимой роли, сколь необходимы они были на этапе зарождения жизни, на этапе добиологической химической эволюции, но, тем не менее, они и сейчас важны и необходимы для клеток всех живых организмов, включая человека [18, 70].

Доказательством важной роли, которую играет бор в организмах человека и животных, является также недавнее обнаружение специального белка, играющего роль специфического механизма всасывания и внутриклеточного транспорта бора – так называемого белка SLC4A11. Мутация в гене этого белка приводит к развитию врождённой слепоты (корнеальной дистрофии типа 2), повреждению эндотелия сосудов и тяжёлому повреждению ЦНС [79].

Влияние бора на бактериальный баланс кишечника

Антисептическое, бактерицидное и фунгицидное действие неорганических соединений бора, таких, как бура и борная кислота, известно давно, и послужило основанием для широкого применения буры и борной кислоты в медицине в качестве наружных средств [32]. Более интересно то, что некоторые микроорганизмы в ходе эволюции научились использовать бактерицидные и фунгицидные свойства бора в качестве «химического оружия» против конкурирующих микроорганизмов, синтезируя различные борсодержащие природные антибиотики [32]. В частности, к таким природным борсодержащим антибиотикам относятся синтезируемые некоторыми почвенными грибами-стрептомицетами боромидин и аплазмомидин, и синтезируемые сапрофитными микобактериями кишечника тартролоны [32].

Показано, что полное лишение экспериментальных животных поступления бора с пищей и водой приводит к изменению бактериального баланса кишечника, в частности, снижению в кале количества сапрофитных микобактерий и увеличению в нём количества условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов, таких, как клостридии [32]. При этом усиливались гнилостные процессы и процессы газообразования в кишечнике и снижалась резистентность подопытных животных к экспериментальной пищевой инфекции, повышалась смертность при ней от диареи [32].

Также весьма интересен тот факт, что вырабатываемая многими видами бактерий, в том числе

сапрофитными и условно-патогенными микроорганизмами кишечника, бор-содержащая молекула, названная AI-2, оказалась универсальным аутоиндуктором для межвидового и внутривидового общения различных микроорганизмов, влияющим на такие процессы, как определение кворума, образование бактериальных матов и биоплёнок и их прикрепление к слизистой кишечника, экспрессия различных генов, сдвиги бактериального метаболизма в ту или иную сторону, экспрессия факторов вирулентности условно-патогенных бактерий и др. [10, 48]. Молекула AI-2 первоначально синтезируется в виде, не содержащем атомов бора, и только при связывании с бором активируется и приобретает свойства аутоиндуктора, межклеточного химического сигнала [71].

Показано, что добавление небольших количеств бора в питательную среду, на которой растут бактерии, повышает образование активной формы AI-2 и эффективность обмена межклеточными сигналами, усиливает биосинтез бактериями L-триптофана и серотонина, повышает гидрофобность образующейся бактериальной плёнки, её стойкость к поверхностно-активным веществам и степень её адгезии к поверхности [82]. С другой же стороны, некоторые природные и синтетические соединения бора, в том числе соединения, синтезируемые самими бактериями, наоборот, ингибируют внутриклеточные сигнальные каскады других бактерий и грибов, активируемые AI-2 (то есть служат для них «обманкой» вместо настоящего AI-2, тоже борсодержащего соединения). За счёт данного механизма эти природные борсодержащие соединения угнетают процесс «определения кворума», образования бактериальных матов и плёнок, экспрессию факторов вирулентности и в целом метаболизм и жизнедеятельность бактерий. Видимо, эти борсодержащие ингибиторы AI-2 сигнального каскада служат бактериям таким же орудием борьбы с конкурентами, как борсодержащие антибиотики [20].

Между тем, давно известно, что депрессивные и тревожные состояния сопровождаются изменением бактериального баланса кишечника, снижением в нём количества сапрофитных бактерий (в частности, бифидо- и лактобактерий) и усиленным размножением условно-патогенных грамотрицательных бактерий, снижением биосинтеза серотонина в кишечнике, низкоинтенсивным хроническим воспалением слизистой кишечника, повышением её проницаемости для бактериальных антигенов, повышением концентрации этих антигенов в крови и связанной с этим системной иммунной и воспалительной реакцией, продукцией воспалительных цитокинов, окислительным и нитрозативным стрессом [8].

Известно также, что назначение пробиотиков и/или пребиотиков способствует не только нормализации бактериального баланса кишечника, повышению в нём биосинтеза серотонина, уменьшению воспаления, окислительного и нитрозативного стресса, нормализации цитокинового профиля крови, но и улучшению психического состояния, уменьшению проявлений депрессии и тревоги, улучшению памяти, обучаемости и когнитивных функций [8]. Возможно, что положительное влияние микроэлементных доз

бора на память, когнитивные функции, на проявления депрессии и тревоги тоже отчасти связано именно с его влиянием на бактериальный баланс кишечника, то есть с действием бора как пребиотика – необходимого для питания и жизнедеятельности сапрофитных бактерий микроэлемента [8]. Но, скорее всего, это далеко не единственный механизм положительного действия бора на психику [8].

Влияние бора на регенерацию тканей

Уже давно было известно, что местное применение препаратов неорганического бора (борной кислоты или буры) при ранениях, ожогах и других повреждениях кожи и мягких тканей способствует ускорению их регенерации и эпителизации (заживления). Первоначально этот эффект связывали только с местным антисептическим и бактерицидным действием препаратов бора [5]. Однако относительно недавно показано, что этот эффект более сложен, и связан вовсе не только с действием бора как местного антисептика и бактерицидного средства. А именно, выяснилось, что бор способствует биосинтезу различных элементов внеклеточного матрикса, в частности, таких важных его белков, как коллаген, эластин и матриксные металлопротеины, и одновременно угнетает ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс (коллагеназу, эластазу, матриксные металлопротеиназы и др.) [5]. В контексте психиатрии и неврологии особенно интересно влияние бора на матриксную металлопротеиназу типа 9 (ММР-9), принимающую участие в процессах воспаления и повреждения нервной ткани [5].

Полное лишение экспериментальных животных поступления бора с пищей и водой приводит к значительному замедлению заживления и эпителизации экспериментальных ран, ожогов и трофических язв, удлинению времени до восстановления функции сустава после экспериментального небольшого травматического повреждения суставного хряща, замедлению восстановления функций периферических нервов при экспериментально вызванной травматической или винкристиновой нейропатии [5].

Влияние бора на рост и развитие организма

Показано, что дефицит бора у экспериментальных животных вызывает значительное замедление их роста и развития, торможение набора массы тела, замедление полового созревания, ухудшение состояния кожи и шерсти [50].

В свежем (2018 г.) исследовании турецких авторов на детях и подростках показано, что пониженное потребление бора с пищей и водой и пониженный уровень бора в плазме крови ассоциируется с более низким ростом, меньшей общей массой тела, костной массой и массой мышц, меньшей толщиной слоя подкожного жира, снижением аппетита, замедлением полового созревания, меньшей эластичностью кожи, по сравнению со сверстниками с нормальным потреблением бора и нормальным его уровнем в плазме [81]. Авторы указывают, что дефицит бора является часто недооцениваемой, несвоевременно выявляемой либо не корректируемой причиной отставания детей и подростков в росте и развитии, замедления полового

созревания или снижения аппетита и скорости набора массы тела, так как осведомлённость врачей о важной микроэлементной роли бора ниже, чем, например, для железа, цинка или меди [81].

Влияние бора на функцию щитовидной железы

Бор снижает функцию щитовидной железы. Выдвинуто предположение, что в физиологических (микроэлементных) количествах бор, наряду с литием и бромом, является одним из природных тиреостатиков, регуляторов функции щитовидной железы, и что наблюдаемые у экспериментальных животных при полном лишении поступления бора с пищей и водой замедление роста и развития, снижение фертильности, нервозность могут иметь отношение к повышению функции щитовидной железы, развитию гипертиреоза на фоне отсутствия «физиологического уровня блокады» её работы [65].

В то же время существуют доказательства того, что избыточное потребление бора, так же, как избыточное потребление лития или приём его фармакологических доз, может приводить к развитию гипотиреоза или зоба [65].

Влияние бора на кроветворение

В исследовании на крысах было показано, что умеренные (микроэлементные) дозы бора – 40 или 80 мг/л питьевой воды – обладают стимулирующим влиянием на эритропоэз, и приводят к повышению количества эритроцитов, концентрации гемоглобина и гематокрита в крови [25]. В то же время большие дозы бора – от 160 до 640 мг/л питьевой воды – проявляют гематологическую токсичность. А именно, большие дозы бора угнетают эритропоэз и приводят к снижению концентраций гемоглобина и гематокрита, уменьшению количества эритроцитов в крови [25].

В другом исследовании на курах также было показано, что дополнительное введение бора в рацион кур приводит к повышению содержания гемоглобина, гематокрита и эритроцитов в их крови [44]. Наряду с этим, при добавлении бора в рацион кур наблюдалось также улучшение усвоения и повышение концентрации в крови и тканях кур таких важных для кроветворной функции микроэлементов, как железо, цинк, медь [44]. Возможно, этим эффектом улучшения утилизации железа, цинка и меди под влиянием бора частично объясняется его положительное влияние на гематологические показатели [44].

В уже упоминавшемся исследовании турецких авторов от 2018 г. было показано, что пониженное потребление бора с пищей и водой и пониженный уровень бора в плазме крови детей и подростков ассоциируется, кроме всего прочего, с пониженным уровнем гемоглобина и эритроцитов в крови [81]. Авторы указывают, что дефицит бора – одна из часто недооцениваемых, несвоевременно выявляемых или не корректируемых причин анемии у детей и подростков, так как осведомлённость о важной микроэлементной роли бора и в частности о его влиянии на кроветворение среди врачей ниже, чем осведомлённость о значении в этом плане, например, железа, цинка или меди [81].

Влияние бора на обмен половых гормонов

Микроэлементные дозы бора повышают биосинтез тестостерона и эстрогенов и замедляют их катаболизм, что приводит к повышению их содержания в крови [50]. Показано также, что бор одновременно усиливает внутриклеточную передачу эстрогенного и андрогенного сигнала. Тем самым бор потенцирует влияние эстрогенов и тестостерона на ткани, в частности, на обмен кальция, магния и фосфора в костной ткани [72, 73]. Торможение бором катаболизма половых гормонов и усиление передачи внутриклеточного стероидного сигнала при его приёме повышает эффективность эстрогенной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в менопаузе или при посткастрационном синдроме, и андрогенной ЗГТ у мужчин в андропauзе, страдающих гипогонадизмом или перенёсших кастрацию [47]. Эффект бора в отношении торможения катаболизма половых гормонов связывают с его угнетающим влиянием на стероидгидроксилазы печени, осуществляющие окислительное гидроксилирование половых гормонов [47].

За счёт воздействия на обмен половых гормонов и усиления их действия на ткани бор в микроэлементных дозах также оказывает положительное действие на прирост мышечной массы, силу и выносливость мышц, то есть оказывает анаболическое и эргогенное действие [52]. В силу этого диета с повышенным содержанием бора или приём бора в виде биологически активных добавок (БАД) особенно рекомендуется спортсменам, и является более безопасной, чем применение анаболических стероидов [52].

Существуют данные и о том, что и сам бор, вернее, бораты, являются слабыми эстроген-миметиками и андроген-миметиками (то есть оказывают слабое эстрогеноподобное и андрогеноподобное действие) [53, 80]. Это вызвало интерес к синтезу борсодержащих соединений с эстрогеноподобными и андрогеноподобными свойствами. И действительно, некоторые синтетические борорганические соединения оказались эффективными эстроген-миметиками [53], а некоторые другие – эффективными андроген-миметиками [80]. Предполагается, что подобные же борорганические соединения с эстроген-миметической и андроген-миметической активностью могут эндогенно образовываться в самом организме, и что этим эстроген-миметическим и андроген-миметическим эффектом микроэлементных доз бора может быть частично обусловлено положительное влияние его на состояние костной ткани, на обмен кальция, магния и фосфатов, на настроение и когнитивные функции [53, 80].

Влияние бора на обмен витамина D

Микроэлементные дозы бора повышают образование проактивной и активной форм витамина D (25-гидроксиколекальциферола и 1,25-гидроксиколекальциферола) и одновременно тормозят катаболизм витамина D, угнетая фермент 24-гидроксилазу [47]. Это способствует повышению уровней проактивной и активной форм витамина D в крови. А это, в свою очередь, способствует улучшению всасывания и усвоения костями и другими тканями кальция, магния и фосфатов [47].

Свойство бора тормозить катаболизм витамина D и повышать образование его активной формы также способствует профилактике бором развития целого ряда заболеваний, в которых играет роль дефицит витамина D, таких, как рахит у детей, остеопороз у взрослых, особенно у пожилых женщин, злокачественные новообразования (ЗНО), депрессивные и тревожные состояния, ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет 2-го типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [47]. Кроме того, это повышает эффективность терапии заместительными дозами витамина D при его дефиците, особенно в зимнее время [47].

Антиоксидантное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие бора

Показано, что микроэлементные количества бора значительно повышают экспрессию и активность таких важных ферментов антиоксидантной защиты, как супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатион-пероксидаза, снижают уровень в крови маркеров окислительного и нитрозативного стресса, в частности, содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), и одновременно повышают содержание в клетках эндогенных антиоксидантов, таких, как глутатион [37, 64].

Кроме того, микроэлементные количества бора также оказывают противовоспалительное действие, снижают продукцию и уровни в крови воспалительных цитокинов, таких, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α), и таких маркеров воспаления, как С-реактивный белок и ревматоидный фактор (РФ) [37, 64].

Иммуномодулирующее действие бора проявляется и в том, что у экспериментальных животных, полностью лишённых поступления бора с пищей и водой, снижается клеточный иммунитет, развивается иммунодефицит, наблюдается тенденция к лейкопении и лимфоцитопении [37, 64]. Напротив, дополнительное введение умеренных количеств бора в рацион оказывает положительное влияние на иммунологические параметры и содержание лейкоцитов и лимфоцитов в крови [37, 64].

Микроэлементные количества бора также обладают антикоагулянтными свойствами, уменьшают экспрессию фактора VII в крови и риск тромбозов и связанных с ними сердечно-сосудистых катастроф [37, 64].

Бор уменьшает общую токсичность ряда токсинов и тяжёлых металлов, в частности, уменьшая окислительный и нитрозативный стресс, вызываемый воздействием пестицидов, таких, как паракват, или ионов тяжёлых металлов [37, 64].

Влияние бора на параметры ожирения, дислипидемии, метаболического синдрома и сахарного диабета

Показано, что микроэлементные концентрации бора угнетают адипогенез (образование и накопление жира в жировых клетках – адипоцитах) и тормозят размножение адипоцитов [21]. Неорганический бор и некоторые борорганические соединения, активируя TRPV2 ванилоидные рецепторы, угнетают

дифференцировку адипоцитов из клеток-предшественников [77]. Таким образом, бор способствует профилактике и лечению ожирения и МС [21].

Исследование, проведённое в 2013 г., показало, что у людей, страдающих избыточной массой тела, ожирением или морбидным ожирением и МС, часто обнаруживается пониженное содержание бора в плазме крови и в моче, причём степень снижения содержания бора коррелирует со степенью ожирения и индексом массы тела (ИМТ), а также с наличием метаболических и кардиоваскулярных осложнений ожирения (при ожирении снижение содержания бора в крови более выражено, чем при просто избыточной массе тела, а при морбидном ожирении и МС – более выражено, чем при «простом» ожирении) [29]. Пониженное содержание бора в плазме крови и в моче обнаруживается также у детей и подростков с ожирением [78].

Другое исследование не обнаружило статистически достоверной корреляции между содержанием бора в плазме крови и в моче, и ожирением или величиной ИМТ, после поправок на возраст обследуемых [39]. Однако это же исследование показало, что с возрастом содержание бора в плазме крови, а также его всасывание и усвоение в ЖКТ снижается, и дало авторам основание предположить, что повышение частоты ожирения и МС с возрастом может быть частично связано с возрастным снижением всасывания и усвоения бора [39]. Также было показано, что микроэлементные количества бора и некоторые борсодержащие соединения уменьшают неблагоприятные изменения липидного и гликемического профиля, вызванные ожирением [83].

Ещё одно исследование, проведённое в 2017 г. в Турции, показало наличие корреляции между низким содержанием бора в питьевой воде и распространённостью ожирения и МС [9].

Микроэлементные количества бора снижают уровень холестерина в крови, положительно влияют на соотношение липидных фракций в крови и снижают риск развития атеросклероза и связанных с ним ССЗ, как в экспериментах на животных, так и у людей [49, 51].

Кроме того, бор также повышает чувствительность тканей к инсулину [31]. Это приводит к снижению уровней инсулина, лептина и глюкозы в крови и уменьшению ожирения в экспериментах на животных при кормлении чрезмерно высококалорийной пищей [43]. Показано, что содержание бора в плазме крови страдающих СД ниже его содержания у сопоставимых здоровых лиц из контрольной группы [74]. Дополнительное введение микроэлементных количеств бора в рацион улучшает гликемический и липидный профиль, а также показатели окислительного стресса и иммунологические параметры как у страдающих СД людей [28, 74], так и в экспериментах на животных [7, 63].

Профилактическое противоопухолевое действие бора

Известно, что бор повышает содержание половых гормонов (эстрогенов и тестостерона) в крови, увеличивает их биосинтез и тормозит их катаболизм. С

другой же стороны, известно, что половые гормоны модулируют риск развития некоторых гормонозависимых типов ЗНО. В частности, андрогены повышают риск развития рака простаты, а эстрогены – риск развития рака молочной железы и тела матки, особенно рака эндометрия [17, 27].

В свете этого учёные заинтересовались вопросом о том, как влияет потребление бора на риск развития гормонозависимых ЗНО – повышает или, наоборот, снижает. Изучение этого вопроса показало, что бор, несмотря на свою способность повышать содержание тестостерона в крови, риск развития рака простаты не повышает, а понижает [4, 17, 64].

Предположительно это обусловлено одновременным влиянием бора на обмен эстрогенов, витамина D, кальция, магния, лития и ряда других микроэлементов, а также его антиоксидантными, противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, профилактикой таких онкогенных факторов, как развитие ожирения, СД2 и МС [17]. Возможно, этот эффект обусловлен также прямым угнетающим влиянием бора на экспрессию некоторых потенциальных онкогенов [17].

Показано также, что бор существенно снижает риск развития рака шейки матки, рака лёгких (особенно у курящих женщин) и ряда других видов ЗНО [40, 46, 69].

Между тем у больных с рядом психических заболеваний, таких, как биполярное аффективное расстройство (БАР), депрессивные состояния, шизофрения, риск развития ЗНО повышен [1]. Таким образом, для этих больных адекватное потребление бора с пищей и водой или в виде БАД важно не только в плане возможного при этом улучшения психического состояния, но и в плане снижения риска развития у них ЗНО [1].

Влияние бора на обмен ионов кальция, магния и фосфатов

Показано, что микроэлементные количества бора улучшают всасывание и усвоение кальция, магния и фосфатов, повышают уровни кальция и магния в крови и усиливают отложение фосфата кальция в костях и зубах, а также накопление в них магния, то есть минерализацию костей и зубов [37, 64]. Этот эффект бора нельзя объяснить только его влиянием на обмен эстрогенов и тестостерона или на обмен витамина D, потому что он проявляется и у овариэктомированных либо орхиэктомированных животных с искусственно созданным дефицитом витамина D [37, 64].

Положительное влияние бора на обмен кальция и магния проявляется сильнее на фоне дефицита одного из этих двух тесно связанных макроэлементов: он как бы предотвращает или уменьшает негативные последствия дефицита магния для обмена кальция, и наоборот, дефицита кальция для обмена магния [37, 64]. Также бор уменьшает негативное влияние на обмен кальция и магния таких веществ, как литий, алюминий и тяжёлые металлы [37, 64].

Влияние бора на обмен ионов лития

Первоначально интерес к одновременному изучению обмена бора и лития в организме человека

и животных вызывался тем фактом, что оба этих лёгких элемента имеют большое сечение захвата медленных тепловых нейтронов (у бора – 718 барн, у лития – 66 барн), а при захвате нейтрона излучают сильно повреждающие ближайшую клетку α -частицы высоких энергий. В то же время литий и бор, в отличие от имеющих ещё большее сечение захвата тепловых нейтронов некоторых редкоземельных металлов, типа гадолиния, легко связываются с биологическими молекулами, легко проникают в различные биологические среды организма, внутрь клеток и даже в митохондрии и клеточное ядро [2]. В отличие от тоже имеющих большое сечение захвата нейтронов таких элементов, как кадмий, литий и бор имеют достаточно низкую токсичность для человека и животных, чтобы их можно было вводить внутрь или парентерально в достаточно больших дозах [2].

Уже в 1950-х годах учёным было понятно, что эти особенности лития и бора могут иметь большое клиническое значение в радиационной и ядерной медицине. С одной стороны, эти особенности лития и бора открыли новые возможности для лечения ЗНО при помощи облучения опухоли, предварительно обогащённой по содержанию в ней лития и/или бора, узким направленным пучком слегка сверхтепловых нейтронов. С помощью такого метода, если найти подходящее транспортное вещество для избирательной доставки лития и/или бора в опухоль, с высоким коэффициентом распределения О/ЗТ (Опухоль/Здоровые Ткани), потенциально возможно доставить к опухоли дозу облучения, в разы, а то и в десятки раз превышающую дозу, которую можно доставить с помощью обычной лучевой терапии, причём при гораздо меньшем ущербе для здоровых тканей, по сравнению с обычной лучевой терапией [2].

Было также понятно из общих соображений, что одновременное, совместное введение в опухоль разных препаратов, с разными атомами-мишенями (например, лития и бора), повышающими вероятность захвата тканью опухоли медленных нейтронов, теоретически может позволить ещё больше повысить дозу облучения, получаемую опухолью, по сравнению с монотерапией одним препаратом, и в то же время избежать чрезмерной токсичности, которая могла бы иметь место при простом дальнейшем повышении дозы лития или бора [2].

В этой связи учёных очень интересовал вопрос о том, как именно изменяется токсичность лития и бора при их совместном применении: происходит ли при этом простое суммирование их токсичностей (например, вследствие некоего гипотетического сходства их токсичностей на биохимическом или органном уровне), или же происходит резкое взаимное усиление, потенцирование токсичности (например, вследствие гипотетического блокирования ими одного и того же биохимического каскада на разных уровнях), или же при этом происходит взаимное ослабление токсичности. Результаты изучения этого вопроса оказались очень интересными и поучительными. Выяснилось, что литий и бор **взаимно ослабляют** токсичность друг друга, причём это взаимное ослабление токсичности проявляется во всём диапазоне их доз, от фи-

зиологических (микроэлементных), до применяемых при нейтронной терапии доз бора и применяемых в психиатрии доз лития, соответственно [2].

С другой же стороны, уже в те годы было также понятно, что особенности распределения в органах и тканях организма лития и бора, получаемых человеком и животными в микроэлементных количествах естественным образом – из пищи и воды, могут оказывать существенное влияние на течение радиационного поражения в тех случаях, когда оно вызвано в значительной степени тепловыми или слегка сверхтепловыми нейтронами – например, при взрыве ядерной бомбы, или при аварии на ядерном реакторе [2]. Поэтому вопрос о том, в каких органах и тканях преимущественно накапливаются литий и бор, получаемые человеком и животными естественным путём, из пищи и воды, в отсутствие специальных методов их доставки в опухоль, также был сочтён важным и интересным для радиационной и ядерной медицины [2].

Уже в ранних исследованиях обнаружилось, что и литий, и бор имеют высокую тропность к одним и тем же органам и тканям. А именно, оба они склонны накапливаться в костной ткани, в некоторых эндокринных железах (в первую очередь в щитовидной железе) и в ЦНС [2]. Это может иметь неблагоприятные последствия при радиационном поражении, вызванном облучением тела нейтронами, так как находящийся в полостях трубчатых костей и таза костный мозг может получить значительную дозу облучения от наведённой радиоактивности, вызванной поглощением нейтронов атомами бора или ионами лития, содержащимися в костной ткани. Между тем именно костный мозг, из всех тканей организма, наиболее чувствителен к воздействию ионизирующей радиации. С другой же стороны, именно эта склонность лития и бора в значительных количествах накапливаться в нервной ткани и в щитовидной железе, позволяет с успехом использовать облучение нейтронным пучком именно при опухолях мозга, щитовидной железы и вообще области головы и шеи [2].

Также весьма интересным для учёных был и вопрос о том, каким образом всасываются в кровь и выделяются из организма литий и бор. Оказалось, что и литий, и бор после приёма обычных фармакологических доз (250 мг лития хлорида или 300 мг борной кислоты) быстро всасываются в ЖКТ, распределяются по всему организму и, в отличие от таких тяжёлых металлов, как серебро или золото, обычно не склонны к кумуляции [36]. Как литий, так и бор после введения в организм быстро выводятся, в основном почками с мочой, и лишь малая часть удаляется с калом через ЖКТ [36].

Однако при изучении всасывания лития и бора из естественных источников обнаружилось, что, в отличие от бора из пищи и воды, литий из пищи (но не из фармакологических препаратов и не из питьевой воды) довольно плохо всасывается и усваивается. Вероятно, это происходит вследствие сильного связывания ионов лития с растительными фитатами и белками – более сильного, чем для ионов натрия и калия, и вследствие меньшей растворимости фитата лития по сравнению с фитатами натрия и калия [36].

Оказалось также, что повышение содержания бора в пищевом рационе или в воде, или приём фармакологических препаратов бора, способствуют повышению всасывания и усвоения микроэлементных количеств лития из пищи, но не оказывают влияния на всасывание солей лития, введённых в организм в виде препаратов (и без того практически полное) [36].

Впоследствии было показано, что литий и бор в плазме крови человека в физиологических (микроэлементных) концентрациях связываются с различными белками с молекулярной массой от 60 000 дальтон до 1 000 000 дальтон, а также с низкомолекулярными пептидными лигандами с молекулярной массой около 6 000 дальтон. Особенно интересно то, что профили связывания лития и бора с различными белками и пептидами плазмы, согласно данным гелевой хроматографии, довольно близки [11, 13]. Ещё более интересно то, что профили связывания с белками плазмы лития и бора (особенно лития) у больных с БАР и у здоровых лиц значительно отличаются, причём в состоянии ремиссии профили связывания лития и бора с белками плазмы у больных с БАР становятся ближе к профилям связывания у здоровых лиц, чем в аффективной фазе любого знака [11, 13]. Также показано, что литий и бор имеют сходные коэффициенты распределения плазма крови/эритроциты [12].

Не менее интересный факт – то, что физиологические (микроэлементные) концентрации лития и бора в крови не только линейно зависят от их поступления с пищей и водой, но и проявляют известный параллелизм друг с другом, изменяясь приблизительно одновременно и всегда в одном и том же направлении с наступлением аффективной фазы (снижение концентрации обоих микроэлементов в крови, даже при том же самом уровне потребления извне) или с наступлением ремиссии (повышение концентраций обоих микроэлементов в крови до нормального уровня, даже при том же самом уровне потребления) [3, 14]. Интересно также, что физиологические микроэлементные концентрации лития и бора в крови, по-видимому, находятся под генетическим контролем, и проявляют значительно меньшую вариабельность среди близких родственников, чем среди неродственных лиц, проживающих в одной и той же местности и имеющих примерно одинаковое потребление этих микроэлементов с пищей и водой [3, 14]. Это указывает на вероятную совместную регуляцию организмом обмена этих двух лёгких микроэлементов [3, 14].

Одновременное и параллельное снижение концентраций лития, бора и селена, а также самого распространённого из лантаноидов – церия – в плазме и эритроцитах, повышение маркеров окислительного стресса и уменьшение содержания эндогенных антиоксидантов, таких, как глутатион, наблюдается также при алкоголизме [16]. Показано, что восполнение дефицитов лития, бора, селена и церия, как по отдельности, так и, особенно, в комбинации, способствует уменьшению тяжести абстиненции, ослаблению патологического влечения к алкоголю, нормализации показателей окислительного стресса, улучшению самочувствия и нормализации аффективного статуса больных [16].

В свете того, что ныне известно о важной физиологической роли лития как микроэлемента, в том числе о его роли в предотвращении суицидов, убийств других людей и животных, насильственных преступлений, импульсивного, агрессивного и разрушительного поведения, депрессивных и тревожных состояний, зависимости от алкоголя и психоактивных веществ (ПАВ), информация о том, что бор улучшает всасывание и усвоение микроэлементных количеств лития из пищи и усиливает положительное действие лития на ЦНС, одновременно уменьшая его токсичность, приобретает новое звучание [13].

Влияние бора на моноаминергические системы мозга

В экспериментах на животных (овцах) показано, что неорганический бор повышает активность серотонинергических, норадренергических и дофаминергических нейронов и содержание соответствующих моноаминов и их метаболитов в ткани мозга и в спинномозговой жидкости [75]. Это может служить одним из механизмов антидепрессивного, противотревожного и прокогнитивного действия добавок бора в пищу животных, исходно страдающих от дефицита бора в рационе [75]. Однако в пределе, при введении токсических доз бора (экспериментальном борном токсикозе), это приводит к развитию у экспериментальных животных психомоторного возбуждения, поведенческих нарушений и эпилептиформных судорог [75].

В другом интересном исследовании на крысах от 2017 г. показано, что введение микроэлементных доз бора способствует повышению и нормализации содержания L-триптофана и серотонина в ЦНС животных, у которых экспериментально вызваны алиментарное ожирение и/или СД2 при помощи кормления пищей, содержащей избыточное количество жира [58]. При экспериментальном алиментарном ожирении и СД2 усвоение L-триптофана мозгом и биосинтез серотонина в нём снижаются, что приводит к развитию депрессивных и тревожных состояний и когнитивных нарушений (КН) при этих заболеваниях [58].

Важно отметить, что положительное влияние бора на усвоение L-триптофана и биосинтез серотонина и на коррекцию депрессивных и тревожных проявлений в этой экспериментальной модели усиливается при сочетании бора с пиколинатом хрома, фосфатидилсерином, омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) [58].

Влияние бора на ГАМКергические и глутаматергические системы мозга

Давно известно, что неорганический бор (в частности, в виде борной кислоты или буры) гораздо более токсичен для наземных беспозвоночных форм жизни (в частности, для насекомых, червей, наземных моллюсков), чем для позвоночных [6]. Благодаря этому борную кислоту или буру широко применяли и до сих пор применяют в сельском хозяйстве как инсектицид для уничтожения насекомых-вредителей, в быту для уничтожения муравьёв, тараканов и других домашних вредителей, в медицине как компонент смесей, предназначенных для уничтожения головных

и лобковых вшей [6]. Более того, способность некоторых растений накапливать бор в тканях в значительных количествах и лучше большинства других растений переносить избыток бора в почве, не страдая при этом от проявлений токсичности бора, по-видимому, также является одним из выработавшихся у этих растений в ходе эволюции приспособлений для борьбы с насекомыми-вредителями [6].

Однако весьма интересен вопрос о том, почему же высшие наземные беспозвоночные, многие из которых обладают развитыми хеморецепторами и способны к гибкому, адаптивному избегающему поведению (например, тараканы или дождевые черви), не только не избегают богатой бором пищи, но нередко, наоборот, проявляют повышенный интерес к приманке, смешанной с борной кислотой или бурой, буквально «нарываясь на гибель» (что и позволяет эффективно травить их столь простым методом) [6].

Исследования показали, что нейрхимический механизм этого странного, внешне противоречащего принципам действия естественного отбора, явления, при котором очевидный токсин (бура или борная кислота) является для многих высших наземных беспозвоночных не репеллентом (отпугивающим веществом), а, наоборот, хемоаттрактантом (веществом, повышающим привлекательность пищи или места пребывания), заключается в повышении под влиянием неорганического бора активности ГАМК-А рецепторов и в реципрокном снижении активности NMDA-глутаматергической системы [6]. Это приводит к развитию своеобразного наркотического (опьяняющего) и седативного эффекта, а при более высоких дозах – к развитию анестетического эффекта и гибели беспозвоночного. Механизм действия буры или борной кислоты на беспозвоночных, таким образом, отчасти напоминает воздействие на них этилового спирта, диэтилового эфира или других подобных ГАМКергических хирургических анестетиков [6]. Возможно, что этот опьяняющий, наркотический эффект и является причиной хемоаттрактивности неорганического бора (буры или борной кислоты) для многих беспозвоночных [6].

Безусловно, строение и функционирование нервной системы беспозвоночных значительно отличается от строения и функционирования ЦНС у позвоночных. Поэтому результаты, полученные при изучении механизмов действия неорганического бора на беспозвоночных, разумеется, нельзя механически переносить на человека и высших животных. Однако рецепторные белки, такие, как белки ГАМК-А рецептора или NMDA-рецептора, и многие генетические механизмы управления их экспрессией, чувствительностью и др. проявляют значительную гомологию в диапазоне от плоских червей до человека. Поэтому представляется весьма вероятным, что неоднократно описанные в литературе седативные, противотревожные, антиагрессивные, улучшающие сон, противосудорожные свойства буры или борной кислоты у человека, из-за которых последние даже получила своё первое историческое название *sal sedativum* (успокаивающая соль), также имеют отношение к активации под влиянием неорганического

бора ГАМК-А системы и реципрокному угнетению при этом NMDA-глутаматергической системы [6].

Нейропротективные свойства бора

В одном исследовании на животных, проведённом в 2011 г., авторы показали, что неорганический бор (в виде борной кислоты) в микроэлементных дозах уменьшает нейротоксичность солей алюминия и вызываемое ими повреждение клеток мозга [15]. Это может иметь большое клиническое значение для профилактики и лечения «диализной деменции», так как её связывают с повышенным содержанием алюминия в диализной жидкости (диализате), как из-за содержания алюминия в самой воде для приготовления диализного раствора, так и из-за того, что трубки аппаратов «искусственная почка» обычно делаются из алюминия [15].

В другом исследовании, также на животных, от 2015 г. было показано, что неорганический бор (в виде буры – тетрабората натрия) в микроэлементных дозах уменьшает ишемическое повреждение головного и спинного мозга в экспериментальной модели центрального или спинального ишемического инсульта (модели ишемии и последующей реперфузии) [38].

В ещё одном интересном исследовании на животных от 2017 г. авторы показали, что неорганический бор в микроэлементных дозах, как в монотерапии, так и в комбинации с пиколином хрома, омега-3 ПНЖК, фосфатидилсерином, оказывает нейропротективное, антидепрессивное, противотревожное и прокогнитивное действие, улучшает память, обучаемость и когнитивные функции животных, уменьшает депрессивные и тревожные проявления, ослабляет повреждение нейронов ЦНС, вызванное экспериментальным алиментарным ожирением или экспериментальным СД2, спровоцированным кормлением чрезмерно богатой жирами пищей [58].

В этом исследовании нейропротективное, антидепрессивное, противотревожное и прокогнитивное действие микроэлементных доз бора коррелировало с их положительным действием на метаболические параметры ожирения и СД2 – снижением содержания инсулина и глюкозы натощак, нормализацией инсулин-чувствительности тканей и толерантности к глюкозе, снижением холестерина и улучшением липидного профиля крови, уменьшением показателей окислительного стресса, таких, как содержание в крови подопытных животных малонового диальдегида, снижением уровней воспалительных цитокинов [58]. В сочетании с пиколином хрома, фосфатидилсерином, омега-3 ПНЖК это положительное действие микроэлементных доз бора усиливалось [58].

Бор уменьшает нейротоксическое воздействие таких пестицидов, как паракват, и тяжёлых металлов [37, 64].

Снотворно-седативные, противотревожные и антиагрессивные свойства бора

Как мы уже упоминали в разделе об истории применения препаратов бора в психиатрии и неврологии, изначально борная кислота и бура широко применялись в качестве неспецифического седативного,

противотревожного, улучшающего сон и антиагрессивного средства, а исторически первым названием борной кислоты было *sal sedativum* («успокаивающая соль») [24, 76].

Проведённые позднее, уже современными методами, исследования на животных подтвердили наличие в эксперименте у борной кислоты, буры и у некоторых борорганических соединений седативного, снотворного, противотревожного и антиагрессивного эффекта [24, 62, 76]. Вероятно, этот эффект соединений бора связан с их взаимодействием с ГАМКергическими и глутаматергическими системами мозга [6].

Противосудорожные свойства бора

Мы уже рассказывали читателю о том, что на определённом этапе развития психиатрии и неврологии борная кислота и бура широко применялись при лечении эпилепсии [34]. Говорили мы и о том, что впоследствии их применение для этой цели было дискредитировано и забыто, так как базировалось на неверных научных предположениях [34].

Однако в последние годы обнаружилось, что, как говорится, «не всё так просто и однозначно» с нецелесообразностью клинического применения препаратов бора в лечении эпилепсии, как это постулировалось в ту эпоху, когда применение препаратов бора для этой цели было высмеяно, дискредитировано и забыто, вместе с теорией «бациллы эпилепсии» как причины судорог при ней. А именно, оказалось, что у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией часто обнаруживаются дефициты таких микроэлементов, как бор и селен [61]. Было также показано, что восполнение дефицитов бора и селена, по отдельности или вместе, способно улучшить терапевтический эффект ПЭП, помочь преодолеть резистентность к ПЭП и снизить частоту судорожных припадков [61]. Противосудорожное действие бора, вероятно, связано с его взаимодействием с ГАМКергическими и глутаматергическими системами мозга [6].

Важно подчеркнуть, что, в противоположность научно необоснованному историческому применению высоких доз препаратов бора для лечения эпилепсии, имевшему место до середины-конца 1960-х годов, сегодня речь идёт о применении при лечении эпилепсии физиологических, микроэлементных доз бора (от 3 до 10 мг/сут.), и не у всех подряд больных эпилепсией, а прежде всего при фармакорезистентных формах эпилепсии и/или при выявлении дефицита бора по результатам анализов его содержания в плазме крови, моче, волосах и/или ногтях. Поэтому сегодня вероятность столкнуться с проявлениями токсичности бора при таком его применении намного ниже [61].

ВОПРОСЫ ТОКСИЧНОСТИ БОРА

Было бы неверным, описывая различные аспекты положительного влияния микроэлементных доз бора на организм, не остановиться также на вопросе о возможных последствиях его передозировки, о проявлениях его острой и хронической токсичности.

Как мы уже упоминали, хроническое потребление повышенных количеств бора может привести к развитию гипотиреоза или зоба [65]. Повышенное потребление

бора с водой в некоторых регионах Юго-Восточной Азии ассоциируется с повышенной частотой развития хронической почечной недостаточности (ХПН) [60]. Избыток бора может оказывать угнетающее воздействие на кроветворение [25]. Также показано, что, несмотря на то, что физиологические микроэлементные количества бора повышают биосинтез тестостерона и эстрогенов, улучшают половую функцию, качество спермы и фертильность обоих полов, потребление его повышенных количеств, наоборот, ассоциируется с развитием неблагоприятных гистологических изменений в гонадах обоих полов (особенно в яичках), снижением качества спермы, снижением фертильности, малым весом при рождении [22].

Острые тяжёлые интоксикации бором (борной кислотой или бурой) протекают с тошнотой, рвотой, поносом, гипотензией или сердечно-сосудистым коллапсом, генерализованным кожным зудом или проявлениями, напоминающими буллезный дерматит или синдром Лайелла, синдромом Стивенса – Джонсона (с образованием пузырей и отслойкой кожи), слабостью, атаксией, различными нарушениями функции ЦНС (от возбуждения до сонливости, седации и коматозного состояния), водно-электролитными нарушениями, метаболическим ацидозом, судорогами, депрессией, олигоанурической почечной недостаточностью [45, 59, 75].

У младенцев и маленьких детей острые и хронические отравления бором раньше часто встречались в результате использования присыпок и мазей, содержащих борную кислоту или буру [45, 59]. Иногда встречается употребление борной кислоты или буры с суицидальной целью (описан, в частности, случай употребления 45-летним мужчиной с депрессией около 50 г борной кислоты с этой целью; больной не выжил) [68].

Описан также любопытный случай острого галлюциноза на фоне отравления метамфетамином у 30-летнего больного со стимуляторной наркоманией. На фоне острого галлюцинаторного состояния мужчина решил, что ему в рот, нос, глаза набиваются муравьи, и под кожей тоже ползают они. Зная о том, что борная кислота применяется как инсектицид и приманка для муравьёв, он употребил внутрь и путём вдыхания в нос около 20 граммов борной кислоты, в надежде «избавиться от назойливых насекомых». Это привело к значительному пролонгированию делирия, при отсутствии каких-либо других признаков интоксикации бором. Учитывая частое развитие при таких отравлениях тактильного галлюциноза и бреда наличия насекомых под кожей, а также нередкую контаминацию уличных стимуляторов борной кислотой с целью их разбавления, авторы, описавшие данный клинический случай, рекомендуют в подобных случаях всегда принимать во внимание возможность наличия сопутствующей интоксикации бором как причины длительного делирия [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведённых нами данных литературы, применение неорганических препаратов бора – буры или борной кислоты – в медицине имеет

давнюю, более чем двухсотлетнюю (с 1777 г. – в чистом виде, а в составе минеральных вод для приёма внутрь, ванн и купаний – ещё со времён Гиппократ и Сорана Эфесского) историю. Применялись бура или борная кислота в те времена не только как наружные, но и как неспецифические седативные, противотревожные, антиагрессивные, противосудорожные и улучшающие сон средства. Это отражено и в том, что исторически первым названием для борной кислоты было *sal sedativum* («успокаивающая соль»). Даже уже в первой половине XX века бура или борная кислота, наряду с бромидами, препаратами кальция и магния, хлоралгидратом, барбитуратами, всё ещё широко использовались в лечении эпилепсии и психических заболеваний.

Однако применение буры или борной кислоты в больших дозах внутрь для лечения нервных и психических заболеваний, наряду с первоначальным умеренным увлечением их наружным применением в качестве антисептиков, дезинфектантов, моющих, бактерицидных, фунгицидных и инсектицидных средств, компонентов мазей, присыпок, капель, полосканий и ванн, часто приводило к проявлениям острой и хронической токсичности бора (в том числе острой и хронической нейротоксичности).

Это, наряду с дискредитацией и осмеянием теории о существовании «бациллы эпилепсии» и «бацилл сумасшествия», уничтожению которых неорганические препараты бора якобы способствовали, а также наряду с появлением более эффективных снотворно-седативных средств и ПЭП, привело к постепенному забвению и временному полному прекращению применения препаратов бора в психиатрии и неврологии.

Однако в последние десятилетия, в связи с постепенным накоплением данных о том, что бор является необходимым микроэлементом для жизни и развития не только растений, но и человека и животных, об участии бора в регуляции бактериального баланса кишечника, в регуляции всасывания, усвоения и обмена таких важных для функционирования ЦНС макро- и микроэлементов, как кальций, магний, литий, а также в регуляции биосинтеза и обмена половых гормонов (эстрогенов и тестостерона) и витамина D, об антиоксидантных, противовоспалительных, иммуномодулирующих и нейропротективных свойствах бора, о влиянии бора на память и когнитивные функции, на ГАМКергическую, глутаматергическую и моноаминергические системы мозга, о возможной роли дефицита бора в патогенезе терапевтической резистентности при эпилепсии и при ряде психических заболеваний (депрессиях, тревожных состояниях, БАП и др.), интерес к применению препаратов бора в психиатрии и неврологии, но уже в малых, физиологических, микроэlementных дозах – порядка 3–10 мг/сут. – возобновился.

Ещё одно отличие от прежних времён состоит в том, что ныне бор применяют в психиатрии и неврологии не просто в гораздо меньших дозах, чем исторически было принято ранее, но теперь его применяют преимущественно не в монотерапии, а в комбинации с другими макро- и микроэlementами и нутриентами, усвоение или эффективность которых

он повышает – такими, как кальций, магний, литий, омега-3 ПНЖК, фосфатидилсерин, прекурсоры холина и др. Кроме того, бор ныне рассматривают не как малоэффективную замену современным лекарствам (ввиду отсутствия в то время других доступных психотропных или противосудорожных лекарств), а всего лишь как полезное дополнение к ним.

Внимательное изучение истории применения препаратов бора в психиатрии и неврологии также ещё раз подтверждает известную максиму о том, что нередко «новое – это хорошо забытое старое». Кроме того, история применения в психиатрии и неврологии начала и середины XX века препаратов бора на основании опровергнутой и высмеянной впоследствии гипотезы об уничтожении ими «бациллы эпилепсии» и «бацилл сумасшествия», в очередной раз учит нас тому, что недопустимо и неправильно игнорировать, высмеивать или с порога отвергать эмпирический опыт медицины прошлого, даже если он с первого взгляда представляется основанным на неверных теоретических предпосылках. Этот опыт всегда необходимо изучать на новой научной базе.

Аналогичных примеров в истории психиатрии и неврологии имеется немало: это и история применения в психиатрии XIX в. Карлом Ланге и Уильямом Александром Хэммондом препаратов лития, изначально основывавшегося на неверной, тоже опровергнутой и высмеянной впоследствии, гипотезе о «мозговом мочекишечном диатезе» или «мозговой подагре» как причине психических заболеваний, и о «выведении литием избытка мочевой кислоты из мозга», как о причине терапевтической эффективности лития, и ранняя история применения коразоловой судорожной терапии и затем электросудорожной терапии (ЭСТ), основывавшегося на опровергнутой впоследствии гипотезе Ласло Медуны о «биологической несовместимости эпилепсии и шизофрении», и ранняя история применения в психиатрии и неврологии пряных и ароматических растений, основанного на априорном – и тоже неверном и впоследствии опровергнутом – обобщении о том, что растения, имеющие столь сильный запах и аромат, непременно должны также оказывать и сильное воздействие на нервную систему.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Akiskal HS. (2017). Mood disorders: clinical features. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*, Wolters Kluwer, NY, 4184-4256.
2. Alexander GV, Nusbaum RE, McDonald NS. (1951). The boron and lithium content of human bones. *J Biol Chem*, 192 (2), 489-496.
3. Barr RD, Clarke WB, Clarke RM, Venturelli J, Norman GR, Downing RG. (1993). Regulation of lithium and boron levels in normal human blood: environmental and genetic considerations. *J Lab Clin Med*, 121 (4), 614-619.
4. Barranco WT, Hudak PF, Eckhart CD. (2007). Evaluation of ecological and in vitro effects of boron on prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*, 18 (1), 71-77. DOI: 10.1007/s10552-006-0077-8

5. Benderdour M, Bui-Van T, Dicko A, Belleville F. (1998). In vivo and in vitro effects of boron and boronated compounds. *J Trace Elem Med Biol*, 12 (1), 2-7. DOI: 10.1016/S0946-672X(98)80014-X
6. Bicho RC, Gomes SI, Soares AM, Amorim MJ. (2015). Non-avoidance behaviour in enchytraeids to boric acid is related to the GABAergic mechanism. *Environ Sci Pollut Res Int*, 22 (9), 6898-6903. DOI: 10.1007/s11356-014-3921-5
7. Cakir S, Eren M, Senturk M, Sarica ZS. (2018). The effect of boron on some biochemical parameters in experimental diabetic rats. *Biol Trace Elem Res*, 184 (1), 165-172. DOI: 10.1007/s12011-017-1182-0
8. Canli T. (2014). Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biol Mood Anxiety Disord*, 4 (1), 10. DOI: 10.1186/2045-5380-4-10
9. Cetin I, Nalbantcilar MT, Tosun K, Nazik A. (2017). How Trace Element Levels of Public Drinking Water Affect Body Composition in Turkey. *Biol Trace Elem Res*, 175 (2), 263-270. DOI: 10.1007/s12011-016-0779-z
10. Chen X, Schauder S, Potier N, Van Dorsselaer A, Pelczar I, Bassler BL, Hughson FM. (2002). Structural identification of a bacterial quorum-sensing signal containing boron. *Nature*, 415 (6871), 545-549. DOI: 10.1038/415545a
11. Clarke WB, Clarke RM, Olson EK, Barr RD, Downing RG. (1998). Binding of lithium and boron to human plasma proteins. *Biol Trace Elem Res*, 65 (3), 237-249. DOI: 10.1007/BF02789099
12. Clarke WB, Guscott R, Downing RG, Lindstrom RM. (2004). Endogenous lithium and boron red cell-plasma ratios. *Biol Trace Elem Res*, 97 (2), 105-115. DOI: 10.1385/BTER:97:2:105
13. Clarke WB, Guscott R, Lindstrom RM. (2004). Binding of lithium and boron to human plasma proteins II: results for a bipolar patient not on lithium therapy. *Biol Trace Elem Res*, 97 (2), 117-124. DOI: 10.1385/BTER:97:2:117
14. Clarke WB, Webber CE, Koekebakker M, Barr RD. (1987). Lithium and boron in human blood. *J Lab Clin Med*, 109 (2), 155-158
15. Çolak S, Geyikoğlu F, Keles ON, Türkez H, Topal A, Unal B. (2011). The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity. *Toxicol Ind Health*, 27 (8), 700-710. DOI: 10.1177/0748233710395349
16. Corrigan FM, Besson JA, Ward NI. (1991). Red cell caesium, lithium and selenium in abstinent alcoholics. *Alcohol Alcohol*, 26 (3), 309-314.
17. Cui Y, Winton MI, Zhang ZF, Rainey C, Marshall J, De Kernion JB, Eckhert CD. (2004). Dietary boron intake and prostate cancer risk. *Oncol Rep*, 11 (4), 887-892. DOI: 10.3892/or.11.4.887
18. da Silva JA, Holm NG. (2014). Borophosphates and silicophosphates as plausible contributors to the emergence of life. *J Colloid Interface Sci*, 431, 250-254. DOI: 10.1016/j.jcis.2014.02.034
19. Dawkins R. (2016). *The extended phenotype: The long reach of the gene*. Oxford University Press.
20. Dembitsky VM, Al Quntar AA, Srebnik M. (2010). Natural and synthetic small boron-containing molecules as potential inhibitors of bacterial and fungal quorum sensing. *Chem Rev*, 111 (1), 209-237. DOI: 10.1021/cr100093b
21. Doğan A, Demirci S, Apdik H, Bayrak OF, Gul-luoglu S, Tuysuz EC, Gusev O, Rizvanov AA, Nikerel E, Şahin F. (2017). A new hope for obesity management: Boron inhibits adipogenesis in progenitor cells through the Wnt/ β -catenin pathway. *Metabolism*, 69, 130-142. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.01.021
22. Duydu Y, Başaran N, Ustündağ A, Aydın S, Undeğer U, Ataman OY, Aydos K, Düker Y, Ickstadt K, Waltrup BS, Golka K, Bolt HM. (2016). Is boric acid toxic to reproduction in humans? Assessment of the animal reproductive toxicity data and epidemiological study results. *Curr Drug Deliv*, 13 (3), 324-329. DOI: 10.2174/1567201812666151029101514
23. Ernst W. (1950). Die Behandlung der traumatischen Epilepsie [Treatment of traumatic epilepsy]. *Med Monatsschr*, 4 (12), 909-911.
24. Farfán-García ED, Castillo-Mendieta NT, Ciprés-Flores FJ, Padilla-Martínez IL, Trujillo-Ferrara JG, Soriano-Ursúa MA. (2016). Current data regarding the structure-toxicity relationship of boron-containing compounds. *Toxicol Lett*, 258, 115-125. DOI: 10.1016/j.toxlet.2016.06.018
25. Feng B, Li X, Li S, Wang J. (2009). [Effect of drinking boron on blood composition in rats]. [Article in Chinese]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 38 (4), 485-488.
26. Garrett DE. (1998). Borates: Handbook of deposits, processing, properties, and use, 483 p.
27. Gonzalez A, Peters U, Lampe JW, White E. (2007). Boron intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control*, 18 (10), 1131-1140. DOI: 10.1007/s10552-007-9052-2
28. Hansen AF, Simić A, Åsvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, Flaten TP. (2017). Trace elements in early phase type 2 diabetes mellitus – A population-based study. The HUNT study in Norway. *J Trace Elem Med Biol*, 40, 46-53. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.12.008
29. Hasbahceci M, Cipe G, Kadioglu H, Aysan E, Mus-lumanoglu M. (2013). Reverse relationship between blood boron level and body mass index in humans: does it matter for obesity? *Biol Trace Elem Res*, 153 (1-3), 141-144. DOI: 10.1007/s12011-013-9680-1
30. Herren C, Wyss F. (1964). Chronische Borsäurevergiftung. [Chronic boric acid poisoning]. *Schweiz Med Wochenschr*, 94, 1815-1818.
31. Hunt CD. (2012). Dietary boron: progress in establishing essential roles in human physiology. *J Trace Elem Med Biol*, 26 (2-3), 157-160. DOI: 10.1016/j.jtemb.2012.03.014
32. Irschik H, Schummer D, Gerth K, Höfle G, Reichenbach H. (1995). The tartrolons, new boron-containing antibiotics from a myxobacterium, *Sorangium cellulosum*. *J Antibiot (Tokyo)*, 48 (1), 26-30. DOI: 10.7164/antibiotics.48.26
33. Jemmis ED, Jayasree EG. (2003). Analogies between boron and carbon. *Acc Chem Res*, 36 (11), 816-824. DOI: 10.1021/ar0300266
34. Jensen JP. (2006). The rise and fall of borax as an antiepileptic drug. *Arch Neurol*, 63 (4), 621-622. DOI: 10.1001/archneur.63.4.621

35. Johnson K, Stollings JL, Ely EW. (2017). Breaking Bad Delirium: Methamphetamine and Boric Acid Toxicity with Hallucinations and Pseudosepsis. *South Med J*, 110 (2), 138-141. DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000599
36. Kent NL, McCance RA. (1941). The absorption and excretion of 'minor' elements by man: Silver, gold, lithium, boron and vanadium. *Biochem J*, 35 (7), 837-844.
37. Khaliq H, Juming Z, Ke-Mei P. (2018). The physiological role of boron on health. *Biol Trace Elem Res*, 1-21. DOI: 10.1007/s12011-018-1284-3
38. Koc ER, Gökce EC, Sönmez MA, Namuslu M, Gökce A, Bodur AS. (2015). Borax partially prevents neurologic disability and oxidative stress in experimental spinal cord ischemia/reperfusion injury. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 24 (1), 83-90. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.07.037
39. Koc F, Aysan E, Hasbahceci M, Arpacı B, Gecer S, Demirci S, Sahin F. (2016). Relationship not found between blood and urine concentrations and body mass index in humans with apparently adequate boron status. *Biol Trace Elem Res*, 171 (2), 246-250. DOI: 10.1007/s12011-015-0533-y
40. Korkmaz M, Uzgören E, Bakırdere S, Aydın F, Ataman OY. (2007). Effects of dietary boron on cervical cytopathology and on micronucleus frequency in exfoliated buccal cells. *Environ Toxicol*, 22 (1), 17-25. DOI: 10.1002/tox.20229
41. Kramer E. (1950). Die Behandlung der Epilepsie mit Bor-Calcium-Präparaten. [Treatment of epilepsy with boron-calcium preparations]. [Article in German]. *Nervenarzt*, 21 (3), 127-129.
42. Kramer E. (1950). Neue Methoden in der Behandlung von Epilepsie mit Glyboral-Forte. [New methods in the treatment of epilepsy with glyboral-forte]. [Article in German]. *Med Monatsschr*, 4 (7), 525-527.
43. Kucukkurt I, Akbel E, Karabag F, Ince S. (2015). The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats. *Toxicol Ind Health*, 31 (3), 255-260. DOI: 10.1177/0748233712469648
44. Kurtoğlu F, Kurtoğlu V, Celik I, Keceli T, Nizamlıoğlu M. (2005). Effects of dietary boron supplementation on some biochemical parameters, peripheral blood lymphocytes, splenic plasma cells and bone characteristics of broiler chicks given diets with adequate or inadequate cholecalciferol (vitamin D3) content. *Br Poult Sci*, 46 (1), 87-96. DOI: 10.1080/00071660400024001
45. Locatelli C, Minoia C, Tonini M, Manzo L. (1987). Human toxicology of boron with special reference to boric acid poisoning. *G Ital Med Lav*, 9 (3-4), 141-146
46. Mahabir S, Spitz MR, Barrera SL, Dong YQ, Eastham C, Forman MR. (2008). Dietary boron and hormone replacement therapy as risk factors for lung cancer in women. *Am J Epidemiol*, 167 (9), 1070-1080. DOI: 10.1093/aje/kwn021
47. Miljkovic D, Miljkovic N, McCarty MF. (2004). Up-regulatory impact of boron on vitamin D function – does it reflect inhibition of 24-hydroxylase? *Med Hypotheses*, 63 (6), 1054-1056. DOI: 10.1016/j.mehy.2003.12.053
48. Miller ST, Xavier KB, Campagna SR, Taga ME, Semmelhack MF, Bassler BL, Hughson FM. (2004). Salmonella typhimurium recognizes a chemically distinct form of the bacterial quorum-sensing signal AI-2. *Mol Cell*, 15 (5), 677-687. DOI: 10.1016/j.molcel.2004.07.020
49. Naghii MR, Darvishi P, Ebrahimpour Y, Ghanizadeh G, Mofid M, Hedayati M, Asgari AR. (2012). Effect of combination therapy of fatty acids, calcium, vitamin d and boron with regular physical activity on cardiovascular risk factors in rat. *J Oleo Sci*, 61 (2), 103-111. DOI: 10.5650/jos.61.103
50. Naghii MR, Samman S. (1993). The role of boron in nutrition and metabolism. *Prog Food Nutr Sci*, 17 (4), 331-349.
51. Naghii MR, Samman S. (1997). The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Biol Trace Elem Res*, 56 (3), 273-286. DOI: 10.1007/BF02785299
52. Naghii MR. (1999). The significance of dietary boron, with particular reference to athletes. *Nutr Health*, 13 (1), 31-37. DOI: 10.1177/026010609901300104
53. Nakagawasai O, Nemoto W, Onogi H, Moriya T, Lin JR, Odaira T, Yaoita F, Ogawa T, Ohta K, Endo Y, Tan-No K. (2016). BE360, a new selective estrogen receptor modulator, produces antidepressant and antidepression effects through the enhancement of hippocampal cell proliferation in olfactory bulbectomized mice. *Behav Brain Res*, 297, 315-322. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.033
54. Nielsen FH. (1996). How should dietary guidance be given for mineral elements with beneficial actions or suspected of being essential? *J Nutr*, 126 (suppl_9), 2377S-2385S. DOI: 10.1093/jn/126.suppl_9.2377S
55. Nielsen FH. (2000). Possibly essential trace elements. In: *Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals*, 11-36. Humana Press, Totowa, NJ.
56. Nielsen FH. (2014). Should bioactive trace elements not recognized as essential, but with beneficial health effects, have intake recommendations. *J Trace Elem Med Biol*, 28 (4), 406-408. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.06.019
57. Nielsen FH. (2014). Update on human health effects of boron. *J Trace Elem Med Biol*, 28 (4), 383-387. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.06.023
58. Orhan C, Şahin N, Tuzcu Z, Komorowski JR, Şahin K. (2017). Combined oral supplementation of chromium picolinate, docosahexaenoic acid, and boron enhances neuroprotection in rats fed a high-fat diet. *Turk J Med Sci*, 47 (5), 1616-1625. DOI: 10.3906/sag-1701-54
59. O'Sullivan K, Taylor M. (1983). Chronic boric acid poisoning in infants. *Arch Dis Child*, 58 (9), 737-739.
60. Pahl MV, Culver BD, Vaziri ND. (2005). Boron and the kidney. *J Ren Nutr*, 15 (4), 362-370. DOI: 10.1053/j.jrn.2005.05.001
61. Per H, Canpolat M, Sahin U, Gumus H, Konuskan B, Kumandas S. (2012). Serum and urine boron and selenium levels in children with resistant epilepsy. *Saudi Med J*, 33 (9), 942-947.
62. Pham-Huu-Chanh, Sokan I, Quessada MH. (1974). Etude comparative de l'action des acides borique, benzène boronique et p-méthylbenzène boronique sur le système nerveux central. [Comparative study of the action of boric, benzene boronic and p-methyl-benzene boronic acids on the central nervous system]. [Article in French]. *Agrossologie*, 15 (1), 61-72.
63. Pieczyńska J, Grajeta H, Weber R, Biernat J. (2007). Dietary carbohydrate content influences boron's effect on lipid and protein indices in rats. *Biol Trace Elem Res*, 115 (2), 137-146. DOI: 10.1007/BF02686025

64. Pizzorno L. (2015). Nothing boring about boron. *Integr Med (Encinitas)*, 14 (4), 35-48.
65. Popova EV, Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Skalny AV. (2017). Boron – a potential goiterogen? *Med Hypotheses*, 104, 63-67. DOI: 10.1016/j.mehy.2017.05.024
66. Rana G, Vyakaranam K, Maguire JA, Hosmane NS. (2005). Boron Compounds as Therapeutic Drugs. In: *Metallotherapeutic Drugs and Metal-Based Diagnostic Agents: The Use of Metals in Medicine*, 19-49.
67. Regunath H, Ariyamuthu VK, Dalal P, Misra M. (2012). Bath salt intoxication causing acute kidney injury requiring hemodialysis. *Hemodial Int*, 16 (Suppl. 1), S47-S49. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2012.00750.x
68. Restuccio A, Mortensen ME, Kelley MT. (1992). Fatal ingestion of boric acid in an adult. *Am J Emerg Med*, 10 (6), 545-547. DOI: 10.1016/0735-6757(92)90180-6
69. Scorei R, Popa R Jr. (2010). Boron-containing compounds as preventive and chemotherapeutic agents for cancer. *Anticancer Agents Med Chem*, 10 (4), 346-351. DOI: 10.2174/187152010791162289
70. Scorei R. (2012). Is boron a prebiotic element? A mini-review of the essentiality of boron for the appearance of life on Earth. *Orig Life Evol Biosph*, 42 (1), 3-17. DOI: 10.1007/s11084-012-9269-2
71. Semmelhack MF, Campagna SR, Hwa C, Federle MJ, Bassler BL. (2004). Boron binding with the quorum sensing signal AI-2 and analogues. *Org Lett*, 6 (15), 2635-2637. DOI: 10.1021/ol048976u
72. Sheng MC, Taper LJ, Veit H, Qian H, Ritchey SJ, Lau KW. (2001). Dietary boron supplementation enhanced the action of estrogen, but not that of parathyroid hormone, to improve trabecular bone quality in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res*, 82 (1-3), 109-123. DOI: 10.1385/BTER:82:1-3:109
73. Sheng MC, Taper LJ, Veit H, Thomas EA, Ritchey SJ, Lau KW. (2001). Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats. *Biol Trace Elem Res*, 81 (1), 29-45. DOI: 10.1385/BTER:81:1:29
74. Simić A, Hansen AF, Åsvold BO, Romundstad PR, Midthjell K, Syversen T, Flaten TP. (2017). Trace element status in patients with type 2 diabetes in Norway: The HUNT3 Survey. *J Trace Elem Med Biol*, 41, 91-98. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.03.001
75. Sisk DB, Colvin BM, Merrill A, Bondari K, Bowen JM. (1990). Experimental acute inorganic boron toxicosis in the goat: effects on serum chemistry and CSF biogenic amines. *Vet Hum Toxicol*, 32 (3), 205-211.
76. Soriano-Ursúa MA, Farfán-García ED, López-Cabrera Y, Querejeta E, Trujillo-Ferrara JG. (2014). Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scattering spectroscopy. *Neurotoxicology*, 40, 8-15. DOI: 10.1016/j.neuro.2013.10.005
77. Sun W, Uchida K, Takahashi N, Iwata Y, Wakabayashi S, Goto T, Kawada T, Tominaga M. (2016). Activation of TRPV2 negatively regulates the differentiation of mouse brown adipocytes. *Pflugers Arch*, 468 (9), 1527-1540. DOI: 10.1007/s00424-016-1846-1
78. Tascilar ME, Ozgen IT, Abaci A, Serdar M, Aykut O. (2011). Trace elements in obese Turkish children. *Biol Trace Elem Res*, 143 (1), 188-195. DOI: 10.1007/s12011-010-8878-8
79. Vithana EN, Morgan P, Sundaresan P, Ebenezer ND, Tan DT, Mohamed MD, Anand S, Khine KO, Venkataraman D, Yong VH, Salto-Tellez M, Venkatraman A, Guo K, Hemadevi B, Srinivasan M, Prajna V, Khine M, Casey JR, Inglehearn CF, Aung T. (2006). Mutations in sodium-borate cotransporter SLC4A11 cause recessive congenital hereditary endothelial dystrophy (CHED2). *Nat Genet*, 38 (7), 755-758. DOI: 10.1038/ng1824
80. Watanabe K, Hirata M, Tominari T, Matsumoto C, Endo Y, Murphy G, Nagase H, Inada M, Miyaura C. (2016). BA321, a novel carborane analog that binds to androgen and estrogen receptors, acts as a new selective androgen receptor modulator of bone in male mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 478 (1), 279-285. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.027
81. Yalçın SS, Yalçın S. (2018). Blood boron levels and anthropometric measurements in prepubertal children. *J Trace Elem Med Biol*, 47, 31-36. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.01.010
82. Zhang SH, Yu X, Guo F, Wu ZY. (2011). Effect of interspecies quorum sensing on the formation of aerobic granular sludge. *Water Sci Technol*, 64 (6), 1284-1290. DOI: 10.2166/wst.2011.723
83. Zhao X, Xiaoli, Zong H, Abdulla A, Yang ES, Wang Q, Ji JY, Pessin JE, Das BC, Yang F. (2014). Inhibition of SREBP transcriptional activity by a boron-containing compound improves lipid homeostasis in diet-induced obesity. *Diabetes*, 63 (7), 2464-2473. DOI: 10.2337/db13-0835

Сведения об авторах Information about the authors

Беккер Роман Александрович – программист, инженер-математик, магистр в области компьютерных наук, исследователь лаборатории автономных роботов, факультет электроники и компьютерных наук, Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве (8410501, Израиль, г. Беэр-Шева, б. Бен-Гурион, тел. (+972) 8 61224-07; e-mail: rbekker1@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Bekker Roman Alexandrovich – Programmer, Computer Engineer, Magister of Computer Science, Research Officer at the Laboratory of Autonomous Security Systems (Robotics), Faculty of Electrical and Computer Engineering, Ben-Gurion University of the Negev (8410501, Israel, Beer-Sheva, bulv. Ben-Gurion; tel. +972 8 6122407; e-mail: rbekker1@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0002-0773-3405>

Быков Юрий Витальевич – врач анестезиолог-реаниматолог, врач психиатр-нарколог, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи, педиатрический факультет, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России (355017, Россия, Ставрополь» Минздрава России (355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310; тел. (652) 71-87-51; e-mail: yubykov@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Bykov Yuriy Vitalievich – anesthesiologist, psychiatrist, addiction medicine specialist, Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant at the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Care, Department of Pediatrics, Stavropol State Medical University (355017, Stavropol, ul. Mira, 310; tel. (652) 71-87-51; e-mail: yubykov@gmail.com) ● <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.14

УДК 614.23

Гайдаров Г.М., Макаров С.В., Алексеева Н.Ю., Маевская И.В.

АНАЛИЗ ВАКАНСИЙ И ПРЕДЛОЖЕНИЙ О ТРУДОУСТРОЙСТВЕ ВРАЧЕЙ В ГОСУДАРСТВЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

Анализ вакансий и предложений о трудоустройстве врачей, особенно сведений о заявленной величине заработной платы и предоставляемых льготах, позволяет не только исследовать потребность в кадрах, но и изучить уровень мотивации кандидатов на врачебные должности.

Цель исследования – проанализировать вакансии и предложения о трудоустройстве врачей от государственных медицинских организаций Иркутской области.

Методы. Исследование проводилось методом сплошного статистического анализа предложений о трудоустройстве для врачей, размещённых на официальном сайте Министерства здравоохранения Иркутской области.

Результаты. Государственный сектор системы здравоохранения Иркутской области предоставляет достаточно обширное количество вакансий для нетрудоустроенных врачей и молодых специалистов. При сравнении между собой муниципальных образований области с максимальным и минимальным заявленным уровнями заработной платы врачей выявлено, что различие между ними является почти четырёхкратным. Выводы. Хотя наиболее востребованными являются врачи, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, потребность в данных специалистах не коррелирует с уровнем заработной платы, предлагаемой им в объявлениях о вакансиях. Существенные различия между уровнями заработной платы в муниципальных образованиях Иркутской области не является следствием учёта сложных условий труда в труднодоступных районах, а обусловлено исключительно факторами экономической природы.

Ключевые слова: вакансии, врачи, предложения о трудоустройстве, заработная плата, меры социальной поддержки

Для цитирования: Гайдаров Г.М., Макаров С.В., Алексеева Н.Ю., Маевская И.В. Анализ вакансий и предложений о трудоустройстве врачей в государственных медицинских организациях Иркутской области. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 101-108, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.14.

ANALYSIS OF VACANCIES AND JOB OFFERS FOR DOCTORS IN STATE MEDICAL ORGANIZATIONS OF THE IRKUTSK REGION

Gaidarov G.M., Makarov S.V., Alekseeva N.Yu., Maevskaya I.V.

Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya, 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

The analysis of vacancies and job offers for doctors, especially information on the declared amount of wages and benefits, allows not only to study the need for personnel, but also to study the level of motivation of candidates for medical posts. The aim of the study was to analyze vacancies and job offers for doctors from state medical organizations of the Irkutsk region.

The study was conducted using the method of continuous statistical analysis of job offers for physicians posted on the official website of the Ministry of Health of the Irkutsk region.

The public sector of the healthcare system in the Irkutsk region provides a large number of vacancies for unemployed doctors and young professionals. Declared in job advertisements, the salary level of doctors is below the level reflected in regional state reports on the health of the population and the organization of health care. There is a lag in the salaries of medical workers from the average for the region, as well as the backlog of the Irkutsk region in this indicator from the Russian Federation. When comparing the municipalities of the region to the maximum and minimum declared wage levels, it is revealed that the difference between them is almost fourfold.

Although the most demanded are doctors who provide primary health care, the need for these specialists does not correlate with the level of wages offered to them in vacancy announcements. Fourfold excess of the maximum declared wage level over the minimum in the municipal formations of the region is not a consequence of taking into account difficult working conditions in hard-to-reach areas, but is due exclusively to factors of economic nature.

Key words: vacancies, doctors, job offers, wages, social support measures

For citation: Gaidarov G.M., Makarov S.V., Alekseeva N.Yu., Maevskaya I.V. Analysis of vacancies and job offers for doctors in state medical organizations of the Irkutsk region. *Acta biomedica scientifica*, 3 (4), 101-108, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.14.

Кадровые ресурсы играют важную роль в функционировании и развитии отрасли здравоохранения, отличаясь наиболее высокой рентабельностью, так как затраты на подготовку кадров, их содержание и развитие, особенно при существующем уровне оплаты труда, несравнимы с тем социальным и экономическим эффектом, который получает общество в результате деятельности медицинских кадров, в особенности, врачей, от сохранения человеческого и трудового потенциала. Кадры – единственный вид ресурсов, который со временем не только не теряет исходной стоимости, но и приобретает более высокую ценность за счёт накопления профессиональных навыков и знаний [3]. Перспективы развития здравоохранения как в Российской Федерации в целом, так и Иркутской области, в значительной степени зависят от профессионального уровня и качества подготовки медицинских кадров, как главного ресурса здравоохранения.

Между тем, в кадровом обеспечении отечественной системы здравоохранения есть ряд серьёзных проблем. К их числу относится низкая социальная защищённость медицинских работников, которая, наряду с относительно низким уровнем заработной платы приводит к снижению мотивации их труда. В проекте Концепции развития системы здравоохранения в РФ до 2020 г. подчёркивается, что основными проблемами в области управления медицинскими кадрами являются уравнильные подходы к оплате труда медицинского персонала и снижение престижа медицинской профессии.

Причины сложившейся ситуации возникли не сегодня. В 1990-е – 2000-е гг., ввиду низкой заработной платы и задержек с её выплатой, отсутствием других форм поддержки кадров (предоставление жилья и т.д.) из системы здравоохранения ушло большое число молодых кадров. В последующие десятилетия приток молодых специалистов не восполнял возникшую вследствие данных явлений убыль врачей, которая зачастую сохраняется на прежнем уровне, особенно в сельской местности [1].

Министерство здравоохранения Иркутской области ежегодно размещает на своём официальном сайте сведения о вакансиях врачебных кадров в государственных медицинских организациях и соответствующие предложения о трудоустройстве. В данных предложениях содержится информация о заработной плате приглашаемых на работу врачей. Несомненно, именно уровень заработной платы является одним из важнейших факторов мотивации при трудоустройстве любого работника, и врач не исключение. Таким образом, анализ предложений о трудоустройстве врачей, особенно сведений о заявленном уровне заработной платы и предоставляемых льготах, представляет большой теоретический и практический интерес [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами были изучены предложения о трудоустройстве врачей, исходящие от государственных медицин-

ских организаций, размещённые на официальном сайте Министерства здравоохранения Иркутской области в разделе «Вакансии подведомственных учреждений» (<http://minzdrav-irkutsk.ru/about/vacancies/>) по состоянию на 24.01.2018 г. Общее количество предложений на момент исследования составило 462.

Не все медицинские организации указали в объявлениях конкретную величину заработной платы. Часть из них указали только минимальный уровень зарплаты с пометкой «от ...», другие – максимальный, с пометкой «до...», третьи указали оба значения – диапазон «от ...» и «до ...». Так как для целей исследования требовалась унификация соответствующей величины, нами был применён следующий подход.

Для медицинских организаций, указавших в своих объявлениях обе величины – «от ...» и «до ...», в качестве заявленного уровня зарплаты была рассчитана её средняя величина, найденная как (величина зарплаты «от ...» + величина зарплаты «до ...» / 2).

Далее была определена средняя разница между уровнями «от ...» и «до ...», выраженная в процентах. Она составила 28,9 %, или, приближённо, 30 %. Следовательно, средний уровень заработной платы в тех медицинских организациях, которые указали только минимальный уровень зарплаты с пометкой «от ...», для определения её среднего уровня потребовалось прибавить к данной величине $30 \% / 2 = 15 \%$. Соответственно, для определения среднего уровня заработной платы в медицинских организациях, которые указали в предложениях о трудоустройстве только её максимальный уровень (в формате «до ...»), потребовалось из указанного в объявлении уровня вычесть 15 %. Только реализация предложенного подхода позволила представить заявленный уровень заработной платы в едином формате, перед тем, как он был подвергнут анализу.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены в ранжированном виде количество вакансий по каждой врачебной специальности и её удельный вес в структуре вакансий, а также заявленный уровень заработной платы по каждой из специальностей. Как и следовало ожидать, наибольший удельный вес в структуре вакансий принадлежал врачам наиболее распространённых специальностей, работающим по участково-территориальному принципу – участковым терапевтам (10,0 %) и педиатрам (7,1 %), акушерам-гинекологам (5,4 %). Также достаточно востребованными были оториноларингологи (4,8 %). Наиболее редкими (по 1 вакансии, или по 0,2 % в их структуре) являлись вакансии по специальностям: неонатолог, нейрохирург, судебно-психиатрический эксперт, врач по спортивной медицине, нефролог, аллерголог-иммунолог и гематолог.

Средняя величина заработной платы врачей всех специальностей, заявленная в объявлениях о трудоустройстве, рассчитанная с учётом указанного выше

подхода, составила 36 065,29 руб. Максимальный уровень заявленной заработной платы оказался у неонатологов (50 000 руб.), патанатомов (47 300 руб.) и хирургов (46 950 руб.). Аутсайдерами по величине заявленной зарплаты выступили аллергологи-иммунологи и гематологи (по 20 000 руб.), за которыми идут трансфузиологи (22 500 руб.).

Было бы логичным полагать, что высокая востребованность специалистов должна коррелировать с высоким уровнем заявленной в объявлениях о вакансиях заработной платы. Между тем, это реализуется лишь в отношении ряда врачебных специальностей.

Так, из специалистов, входящих в первую пятёрку по количеству вакансий, лишь в отношении трёх специальностей можно отметить относительно высокий уровень заявленной заработной платы. Это участковые терапевты (10-е место по уровню зарплаты), участковые педиатры (12-е место) и анестезиологи-реаниматологи (14-е место), в то время как оториноларингологи и акушеры-гинекологи занимают в этом рейтинге соответственно 30-е и 31-е места. В то же время, у неонатологов и детских хирургов, на которых вместе приходится всего 4 вакансии, заявленный уровень зарплаты превышает 40 000 руб.

Результаты ранжирования врачебных специальностей по удельному весу вакансий и среднему заявленному уровню заработной платы

Таблица 1

The results of the ranking of medical specialties by the specific gravity of vacancies and the average declared level of wages

Специальность	Кол-во ставок, абс.	Уд. вес в структуре вакансий, %	Специальность	Средняя заявленная зарплата, руб.
участковый терапевт	46	10,0	неонатолог	50 000
участковый педиатр	33	7,1	патологоанатом	47 300
акушер-гинеколог	25	5,4	хирург	46 950
оториноларинголог	22	4,8	травматолог-ортопед	43 778
анестезиолог-реаниматолог	21	4,5	детский хирург	40 000
терапевт стационара	21	4,5	врач общей практики (сем-й врач)	39 375
офтальмолог	21	4,5	инфекционист	39 172
невролог	20	4,3	нейрохирург	39 000
кардиолог	18	3,9	невролог	38 938
инфекционист	14	3,0	участковый педиатр	38 875
рентгенолог	13	2,8	рентгенолог	38 719
врач ультразвуковой диагностики	13	2,8	участковый терапевт	38 424
педиатр стационара	12	2,6	врач статистик	38 375
врач скорой медицинской помощи	12	2,6	анестезиолог-реаниматолог	38 012
врач КЛД	11	2,4	терапевт стационара	37 762
врач функциональной диагностики	11	2,4	офтальмолог	37 655
хирург	10	2,2	детский эндокринолог	37 500
фтизиатр	10	2,2	врач скорой медицинской помощи	37 438
травматолог-ортопед	9	1,9	уролог	36 875
психиатр	9	1,9	дерматовенеролог	36 667
уролог	8	1,7	фтизиатр	36 250
заведующий отделением	8	1,7	кардиолог	35 931
стоматолог	8	1,7	врач ультразвуковой диагностики	35 846
онколог	8	1,7	заведующий отделением	35 367
стоматолог детский	6	1,3	ортодонт	35 000
бактериолог	6	1,3	стоматолог	35 000
патологоанатом	5	1,1	педиатр стационара	34 833
эндокринолог	5	1,1	онколог	34 688
стоматолог-хирург	5	1,1	физиотерапевт	34 375
ревматолог	5	1,1	оториноларинголог	34 341
врач общей практики (сем-й врач)	4	0,9	акушер-гинеколог	33 892
врач статистик	4	0,9	врач КЛД	32 449

Таблица 1 (продолжение)

физиотерапевт	4	0,9	врач функциональной диагностики	32 409
врач методист	4	0,9	эндокринолог	32 200
эпидемиолог	4	0,9	стоматолог-хирург	31 500
детский хирург	3	0,6	психиатр	31 306
дерматовенеролог	3	0,6	стоматолог детский	30 333
стоматолог-терапевт	3	0,6	ревматолог	30 200
провизор	3	0,6	судебно-психиатрический эксперт	30 000
детский эндокринолог	2	0,4	стоматолог-терапевт	29 333
ортодонт	2	0,4	бактериолог	28 833
стоматолог-ортопед	2	0,4	врач методист	25 375
трансфузиолог	2	0,4	врач по спортивной медицине	25 000
неонатолог	1	0,2	нефролог	25 000
нейрохирург	1	0,2	провизор	24 500
судебно-психиатрический эксперт	1	0,2	эпидемиолог	24 125
врач по спортивной медицине	1	0,2	стоматолог-ортопед	23 361
нефролог	1	0,2	трансфузиолог	22 500
аллерголог-иммунолог	1	0,2	аллерголог-иммунолог	20 000
гематолог	1	0,2	гематолог	20 000
Итого	462	100,0	Средняя заработная плата	36 065

Далее нами было проведено изучение средней заявленной заработной платы врачей в разрезе муниципальных образований Иркутской области, результаты которого представлены в таблице 2. Для наиболее корректной оценки требовалось, чтобы сравнивались между собой уровни зарплаты представителей одной специальности. Наиболее логичным являлось провести сравнение по уровням зарплаты наиболее востребованных из них. В результате, нами были отобраны для сравнения уровни заработной платы врачей трёх специальностей, оказывающих ПМСП – участковых терапевтов, педиатров и акушеров-гинекологов, а также двух «узких» специалистов – оториноларингологов и анестезиологов-реаниматологов, представляющих первую пятёрку специальностей по числу вакансий (в общей сложности 147 вакансий).

Как видно из результатов таблицы, наиболее высоким является средний уровень заявленной заработной платы врачей в Нижнеилимском, Киренском, Качугском и Жигаловском районах, г. Усолье-Сибирское, где он превышает 45 000 руб., в то время как в Боханском, Усть-Илимском, Ольхонском и Эхирит-Булагатском районах, г.г. Зима и Саянск его величина не превышает 29 000 руб. Соотношение между заработной платой в муниципальных образованиях области с самым высоким и с самым низким её уровнем достигает 3,8 раза, что не может являться приемлемым. Не может, прежде всего, потому, что зачастую не является следствием учёта сложных условий труда в труднодоступных районах с суровыми климатическими условиями, а обусловлено исключительно факторами экономической природы, приводящими к занижению уровня

зарплаты бюджетных служащих на депрессивных территориях.

В разрезе отдельных врачебных специальностей ситуация во многом является схожей, но есть и определённые отличия. В частности, по врачам, представляющим ПМСП – участковым терапевтам, педиатрам и акушерам-гинекологам средний заявленный уровень зарплаты принимает наиболее высокие и низкие значения фактически в тех же районах, что и у врачей всех специальностей. Однако соотношение максимального и минимального уровней их заработной платы в различных муниципальных образованиях является существенно меньшим – от 2,5 раза у педиатров до 2,7 раза у акушеров-гинекологов. По врачам-оториноларингологам размах колебаний величины заработной платы ещё меньше – 2,4 раза, однако в числе муниципальных образований области с наиболее низким уровнем средней заявленной зарплаты врачей оказались столица региона г. Иркутск и два других крупных промышленных центра – г.г. Усть-Илимск и Ангарск. По зарплате анестезиологов-реаниматологов к городам-аутсайдерам с низкой зарплатой представителей данной специальности добавился г. Братск, в то время, как в Усть-Илимске уровень обещанной им зарплаты оказался приемлемым.

Наряду со средним заявленным уровнем заработной платы большой интерес представляют меры социальной поддержки молодых специалистов, отражённые в изученных нами предложениях о трудоустройстве врачей. Мы постарались обобщить в целом разрозненные меры, сгруппировав их по следующим категориям: единовременное пособие, помощь в приобретении или найме жилья, сокращённая про-

Таблица 2

Средняя заявленная заработная плата врачей наиболее востребованных специальностей в муниципальных образованиях Иркутской области, руб.

Table 2

Average declared salaries of doctors of the most popular specialties in the municipalities of the Irkutsk region, rubles

Муниципальные образования (МО)	Наименование врачебной специальности					Средняя заявленная зарплата
	участковый терапевт	участковый педиатр	акушер-гинеколог	оториноларинголог	анестезиолог-реаниматолог	
г. Ангарск	40 000	32 000	30 000	32 500	40 000	31 625
г. Братск	40 300	37 000	36 333	38 833	36 500	36 009
г. Зима	26 500	–	–	–	–	18 433
г. Иркутск	33 536	31 300	27 750	29 292	27 531	31 195
г. Шелехов	–	–	–	–	–	37 500
г. Саянск	27 500	27 500	32 500	–	37 500	28 750
г. Тулун	37 500	30 000	45 000	–	–	42 000
г. Усолье-Сибирское	45 000	50 000	47 500	50 000	50 000	48 647
г. Усть-Илимск	30 000	30 000	30 000	30 000	50 000	30 909
г. Черемхово	–	37 500	–	–	40 000	32 500
Братский район	42 500	–	42 500	42 500	42 500	42 875
Жигаловский район	55 000	–	–	–	–	45 833
Казачинско-Ленский район	36 000	–	31 000	–	–	32 000
Качугский район	50 000	–	–	–	–	50 000
Киренский район	60 000	50 000	–	–	–	56 250
Куйтунский район	–	–	30 000	–	45 000	30 909
Нижнеилимский район	70 000	70 000	50 000	70 000	70 000	60 432
Нижнеудинский район	42 500	42 500	45 000	–	50 000	41 591
Ольхонский район	–	–	–	–	–	16 500
Слюдянский район	35 000	–	40 000	–	40 000	32 857
Усть-Илимский район	–	–	–	–	–	16 500
Усть-Удинский район	42 500	–	–	–	–	42 500
Боханский район	–	–	18 295	–	–	16 013
Эхирит-Булагатский район	30 000	30 000	27 000	–	–	28 667
Средняя зарплата	38 424	38 875	33 892	34 341	38 012	36 065
Соотношение между зарплатой в МО с самым высоким и МО с самым низким её уровнем	2,6	2,5	2,7	2,4	2,5	3,8

должительность рабочего дня, дополнительный отпуск, стипендия целевым ординаторам, санаторно-курортное лечение, помощь при устройстве детей в детские дошкольные учреждения (ДДУ), полный социальный пакет. Последнее, по сути, является нормой для государственных медицинских организаций, следовательно, не может рассматриваться в роли меры социальной поддержки, поэтому не принималось нами во внимание.

В таблице 3 представлен удельный вес мер социальной поддержки врачей, заявленных в предложениях о трудоустройстве, в разрезе муниципальных образований Иркутской области.

Как видно из данных таблицы, среди мер социальной поддержки по удельному весу лидирует материальная помощь при найме жилья, представляющая собой частичную или полную компенсацию арендной платы. В большинстве случаев она огра-

ничивается предельной ежемесячной суммой. Такая мера соцподдержки фигурирует почти в 70 % всех предложений о трудоустройстве. В свою очередь, в зависимости от предельной суммы, структура соответствующих предложений выглядит следующим образом (рис. 1). В качестве предельной суммы аренды чаще выступают половина её стоимости и полная стоимость.

Среди муниципальных образований области компенсация арендной платы за жильё встречается, преимущественно, в предложениях о трудоустройстве из отдалённых районов. Легко объясним её небольшой удельный вес в столице региона – г. Иркутске. В то же время, отсутствие не только данной, но и вообще каких-либо мер соцподдержки начинающих врачей в г. Тулуне и Усть-Илимском районе свидетельствует об отсутствии внимания к проблемам дефицита врачебных кадров со стороны администрации районов.

Таблица 3
Удельный вес мер социальной поддержки врачей, заявленных в предложениях о трудоустройстве, в муниципальных образованиях Иркутской области (в % к общему числу вакансий)

Specific weight of measures of social support of doctors, declared in proposals for employment, in municipal formations of Irkutsk region (in % of the total value of vacancies)

Table 3

Муниципальные образования	помощь при найме жилья	единовременное пособие	помощь при устройстве в ДДУ	помощь в приобретении жилья	сокращённая продолжительность рабочего дня	дополнительный отпуск	стипендия целевым	санаторно-курортное лечение
г. Ангарск	68,8	62,5	12,5	—	—	12,5	—	6,3
г. Братск	98,1	94,3	18,9	79,2	—	—	—	—
г. Зима	66,7	100,0	—	—	—	—	—	—
г. Иркутск	37,3	44,4	—	—	7,1	9,5	2,4	1,2
г. Шелехов	100,0	—	—	—	100,0	100,0	100,0	100,0
г. Саянск	100,0	100,0	—	—	—	—	—	—
г. Тулун	—	—	—	—	—	—	—	—
г. Усолье-Сибирское	100,0	—	91,2	—	—	—	—	—
г. Усть-Илимск	40,9	40,9	40,9	—	—	—	—	—
г. Черемхово	100,0	85,7	—	—	—	—	—	—
Братский район	95,0	100,0	25,0	—	—	—	—	—
Жигаловский район	66,7	100,0	—	—	—	—	—	—
Казачинско-Ленский район	100,0	100,0	—	—	—	—	—	—
Качугский район	20,0	60,0	—	60,0	—	—	—	—
Киренский район	100,0	—	100,0	—	—	—	—	—
Куйтунский район	90,9	—	—	—	90,9	—	—	—
Нижнеилимский район	86,4	100,0	13,6	—	—	—	13,6	—
Нижнеудинский район	100,0	100,0	100,0	—	—	—	—	—
Ольхонский район	—	100,0	100,0	—	—	—	—	—
Слюдянский район	95,2	95,2	—	—	—	—	—	—
Усть-Илимский район	—	—	—	—	—	—	—	—
Усть-Удинский район	100,0	100,0	—	100,0	—	—	—	—
Боханский район	100,0	—	100,0	—	—	—	—	—
Эхирит-Булагатский район	83,3	66,7	—	66,7	—	—	—	—
Итого	67,1	58,4	21,0	11,3	5,0	4,1	1,7	0,9

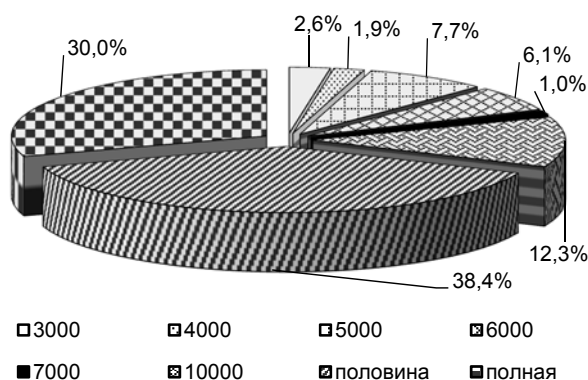
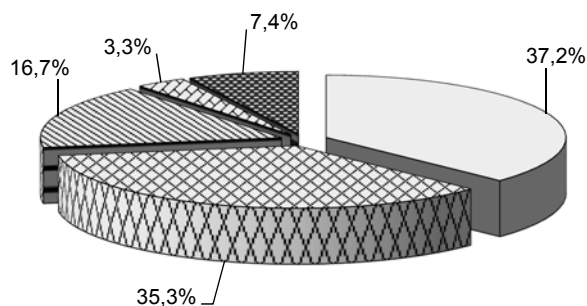


Рис. 1. Структура предложений врачам о трудоустройстве, содержащих в качестве меры социальной поддержки материальную помощь при найме жилья, в зависимости от предельной суммы аренды в месяц (в %).

Fig. 1. The structure of job offers for physicians on employment, containing as a measure of social support, material assistance in housing rent, depending on the maximum amount of rent per month (in % of the total).

В качестве следующей по частоте меры социальной поддержки приглашаемых на работу врачей следует единовременное пособие («подъёмные» для молодых специалистов). Структура соответствующих предложений представлена на рис. 2.

Как следует из данных секторной диаграммы, представленной на рис. 2, наиболее часто в качестве единовременного пособия в предложениях о трудоустройстве указываются суммы 50 000 и 100 000 руб., и далее по принципу – чем больше сумма, тем меньше предложений. Наиболее высокие суммы «подъёмных» предлагаются в г.г. Усть-Илимске и Братске. В 7,4 % предложений указывается на возможность участия в целевой программе «Земский доктор», предполагающей, в случае соблюдения требований, выплату молодому врачу суммы в 1 000 000 руб. Такие предложения в основном исходят от медицинских организаций Нижнеудинского, Братского и Качугского районов.



□ 50 000 ■ 100 000 ▨ 150 000 ▩ 200 000 ■ Земский доктор

Рис. 2. Структура предложений врачам о трудоустройстве, содержащих в качестве меры социальной поддержки выплату единовременного пособия (в %).

Fig. 2. The structure of job offers to doctors, containing the payment of a lump sum as a measure of social support (in % of the total).

В каждом пятом предложении врачам о трудоустройстве указывается на возможность устройства ребёнка в ДДУ. Они фигурируют в 100 % предложений Киренского, Нижнеудинского, Ольхонского и Боханского районов области.

На четвёртом месте в числе предложений о работе указывается на помощь в приобретении жилья. Это относится, в основном к предложениям из г. Братска, а также из трёх районов: Усть-Удинского, Качугского и Эхирит-Булагатского.

Прочие меры социальной поддержки приглашаемых на работу врачей встречаются не более, чем в 5 % предложений, и не относятся к эффективным мотивационным факторам (дополнительный отпуск и пр.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа предложений о трудоустройстве врачей от медицинских организаций, подведомственных Министерству здравоохранения Иркутской области, свидетельствуют, что государственный сектор региональной системы здравоохранения предоставляет достаточно обширное количество вакансий для нетрудоустроенных врачей и молодых специалистов. Хотя наиболее востребованными являются врачи, оказывающие первичную медико-санитарную помощь, потребность в данных специалистах не коррелирует с уровнем заработной платы, заявленной в объявлениях о вакансиях.

Не может являться приемлемым почти четырёхкратное превышение среднего заявленного уровня заработной платы в муниципальных образованиях области с самым высоким её уровнем над теми муниципальными образованиями, где уровень зарплаты наименьший. Зачастую оно не является следствием учёта сложных условий труда в труднодоступных районах, а обусловлено исключительно факторами экономической природы, приводящими к снижению уровня зарплаты медицинских работников и других бюджетных служащих на территориях с низким уровнем экономического развития.

Таким образом, методология проведённого исследования актуальна для изучения вакансий и предложений о трудоустройстве, анализа потребности в кадрах, изучения уровня мотивации кандидатов на должности не только врачей, но и средних медицинских работников, а в перспективе – и представителей других сфер деятельности. Её применение также рекомендуется при планировании кадрового обеспечения системы здравоохранения не только на территории региона, где проводилось исследование, но и в других субъектах Российской Федерации.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Маев И.В., Купеева И.А., Сон И.М., Леонов С.А., Гажева А.В. Потребность Российской Федерации во врачебных кадрах // Менеджер здравоохранения. – 2013. – № 10. – С. 6–11.

Maev IV, Kupeeva IA, Son IM, Leonov SA, Gazheva AV. (2013). Demand of Russian Federation in medical human resources [Potrebnost' Rossiyskoy Federatsii vo vrachebnykh kadrakh]. *Menedzher zdravookhraneniya*, (10), 6–11.

2. Макаров С.В., Алексеева Н.Ю., Маевская И.В., Ерофеевская Ю.И. Анализ заявленного уровня заработной платы врачей, приглашаемых на работу в учреждения здравоохранения Иркутской области по данным факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ИГМУ // Окружающая среда и здоровье: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посв. 85-летию медико-профилактического факультета Иркутского государственного медицинского университета. – 2015. – С. 296–299.

Makarov SV, Alekseeva NYu, Maevskaja IV, Erofeevskaya Yul. (2015). The analysis of the declared salary level of doctors invited to work in health institutions of the Irkutsk Region according to the data of the Faculty of Advanced Studies and Professional Retraining of Specialists of the ISMU. [Analiz zayavlennoy urovnya zarabotnoy platy vrachey, priglashaemykh na rabotu v uchrezhdeniya zdravookhraneniya Irkutskoy oblasti po dannym fakul'teta povysheniya kvalifikatsii i professional'noy perepodgotovki spetsialistov IGMU]. *Okruzhayushchaya sreda i zdorov'e: Materialy vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 85-letiyu mediko-profilakticheskogo fakul'teta Irkutskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 296–299.

3. Щепин В.О. Обеспеченность населения российской федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2013. – № 6. – С. 24–28.

Shchepin VO. (2013). The provision of population of the Russian Federation with basic personnel resource of public health care system [Obespechennost' naseleniya rossiyskoy federatsii osnovnym kadrovym resursom gosudarstvennoy sistemy zdravookhraneniya]. *Problemy sotsial'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii meditsiny*, (6), 24–28.

Сведения об авторах
Information about the authors

Гайдаров Гайдар Мамедович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел. (3952) 20-10-82; e-mail: irkafoz@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-0578-1339>
Gaidarov Gaidar Mamedovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (664003, Irkutsk, ul. Krasnogo Vosstaniya, 1; tel. (3952) 20-10-82; e-mail: irkafoz@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0003-0578-1339>

Макаров Сергей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: orgnursing@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8364-5223>

Makarov Sergey Viktorovich – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (e-mail: orgnursing@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0001-8364-5223>

Алексеева Наталья Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: nata610@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-5226-9325>

Alekseeva Natalya Yuryevna – Doctor of Medical Sciences, Professor at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (e-mail: nata610@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0001-5226-9325>

Маевская Ирина Викторовна – ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (e-mail: i.w.m@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-1812-8825>

Maevskaya Irina Viktorovna – Teaching Assistant at the Department of Public Health and Healthcare, Irkutsk State Medical University (e-mail: i.w.m@mail.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-1812-8825>

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.15

УДК 616.981.42.

Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Баранникова Н.Л., Иванова Т.А.,
Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В.

ВЛИЯНИЕ ТЕРМОЭКСТРАКТОВ *BRUCELLA ABORTUS* И-206 В L- И S-ФОРМЕ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

На территории Российской Федерации для специфической профилактики бруцеллёза применяются живые вакцины, которые, наряду с положительными свойствами, имеют некоторые недостатки, в том числе высокую агглютиногенность, реактогенность, сенсибилизирующую активность. В связи с чем разработка субъединичных вакцин, не вызывающих побочных эффектов, является перспективным направлением в современной вакцинологии.

Проведены комплексное морфологическое исследование надпочечников и сравнительный анализ периферической крови (лейкоцитарная формула, лимфоцитарный индекс и индекс аллергизации) белых мышей, иммунизированных термоэкстрактами (ТЭ) *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA. Показано, что ТЭ, в отличие от *B. abortus* 19 BA, на ранних сроках наблюдения вызывают незначительные изменения в периферической крови опытных животных (увеличение индекса аллергизации, изменения в лейкоцитарной формуле) с последующим нивелированием до значений в контроле. Установлены экспозиции зональности надпочечника и дана оценка клеточного состава с учётом морфометрии. Выявлены изменения архитектоники органа мышей, иммунизированных *B. abortus* 19 BA, которые могут свидетельствовать о развитии стресс-реакции. В случае применения ТЭ данные изменения носят незначительный характер и проявляются на ранних сроках.

Выявленные морфологические изменения в надпочечниках лабораторных животных позволяют обосновать необходимость проведения дальнейших экспериментальных исследований по применению ТЭ в качестве компонентов для создания субклеточной вакцины против бруцеллёза.

Ключевые слова: надпочечники, кровь, стресс, эозинофилия, термоэкстракты, вакцина, *Brucella abortus*

Для цитирования: Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Баранникова Н.Л., Иванова Т.А., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. Влияние термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме на морфофункциональное состояние надпочечников белых мышей. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 109-113, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.15.

INFLUENCE OF *BRUCELLA ABORTUS* I-206 THERMOEXTRACTS IN L- AND S-FORM ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF WHITE MICE ADRENAL GLANDS

Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Vityazeva S.A., Barannikova N.L., Ivanova T.A.,
Shkaruba T.T., Balakhonov S.V.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(ul. Trilissera 78, Irkutsk 664047, Russian Federation)

Live vaccines are used for specific brucellosis prophylaxis in the Russian Federation. These vaccines in addition to a number of positive properties have some limitations including high agglutinogenicity, reactogenicity, sensitizing activity. In this connection, the development of subunit vaccines without adverse reactions is a perspective direction in modern vaccinology.

Complex morphological research of the adrenal glands and comparative analysis of peripheral blood (leukogram, leukocytic index and index of allergization) of white mice immunized with thermoextracts (TE) of *Brucella abortus* I-206 in L- and S-form and inactivated vaccine *B. abortus* 19 BA were conducted. It was shown that TE unlike *B. abortus* 19 BA caused minor alterations in peripheral blood of the experimental animals in early periods of observation (increase of allergization index, changes in leukogram) with the subsequent levelling to the values in control.

Expositions of the adrenal gland zoning were determined and cellular structure was estimated in consideration of morphometry. Changes in architectonics of the mice organ immunized with *B. abortus* 19 BA were revealed. These alterations could indicate the stress-reaction development. In case of TE application the given changes were insignificant and were developed in early periods.

The revealed morphological changes in adrenal glands of laboratory animals permit to prove the necessity of realization the further experimental researches to TE application as the components for development of a subcellular brucellosis vaccine.

Key words: adrenal gland, blood, stress, eosinophilia, thermoextract, vaccine, *Brucella abortus*

For citation: Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Vityazeva S.A., Barannikova N.L., Ivanova T.A., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. Influence of *Brucella abortus* I-206 thermoextracts in L- and S-form on morphofunctional state of white mice adrenal glands. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 109-113, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.15.

ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени на территории Российской Федерации для специфической профилактики бруцеллёза применяется живая вакцина, которая, наряду с положительными свойствами, имеет ряд недостатков: это прежде всего связано с высокой агглютиногенностью, реактогенностью и сенсибилизирующей активностью [6]. Химические вакцины имеют несомненные преимущества перед живыми и убитыми. Полученные из дезинтегрированных микробных клеток и являясь очищенными бактериальными препаратами, они менее реактогенные, не вызывают при иммунизации негативных проявлений и характеризуются иммуногенной направленностью. Тем не менее, вводимый антиген может вызывать стрессовую реакцию, которая возникает при действии патологических раздражителей на макроорганизм, нарушает его гомеостаз и приводит к развитию неспецифических адаптационных механизмов [1, 2, 4, 7, 8]. В связи с этим большой интерес представляет изучение ответной реакции макроорганизма на введение экспериментальных препаратов, полученных из *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Дать сравнительную оценку изменений в надпочечниках и в периферической крови экспериментальных животных, иммунизированных термоэкстрактами, полученными из *B. abortus* И-206 в L- и S-форме, и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 ВА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали инактивированную вакцину *B. abortus* 19 ВА и два экспериментальных препарата – термоэкстракты, полученные из *B. abortus* И-206 в L- и S-форме (ТЭ в L- и S-форме) [5].

Исследование проводили на 72 сертифицированных (НПО «Вектор», Новосибирск) беспородных белых мышах, стандартных по условиям содержания и массе (18–20 г).

Животные были разделены на три опытные (по 20 особей) и контрольную (12 особей) группы. Белых мышей опытных групп иммунизировали однократно подкожно в область правого бедра. Первой опытной группе вводили инактивированную вакцину *B. abortus* 19 ВА в дозе 2×10^6 м.к., второй – ТЭ в L-форме, третью группу белых мышей иммунизировали ТЭ в S-форме. ТЭ вводили в дозе 20 мкг (в пересчёте на белок) в объёме 0,5 мл. Контрольной группе животных в том же объёме вводили изотонический раствор хлорида натрия pH 7,2. Наблюдение за животными вели в течение 21 суток.

Кровь на исследование у животных забирали прижизненно из хвостовой вены в 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки. Мышей выводили из эксперимента в соответствии с Правилами лабораторной практики

в Российской Федерации (GLP) (утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 N 267) на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с момента иммунизации. Работа с животными проводилась в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016.

Для исследования на стресс-реакцию проводили забор надпочечников. Животных и исследуемые органы взвешивали, определяли процентное отношение массы животного к массе органа. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10%-м водном растворе формалина pH 7,0–7,2, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации, заливали в целлоидин. Полутонкие целлоидиновые срезы (6 мкм) окрашивали общепринятыми методами – гематоксилином и эозином [3].

Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Levenhuk». С помощью компьютерных программ «Motic Images Plus» (версия 2) и «Axio Vision Rel 4.8» в надпочечниках определяли соотношение мозгового и коркового вещества, в корковом веществе – объём клубочковой, пучковой и сетчатой зоны (при увеличении окуляра $\times 10$, объектива $\times 10$). Подсчёт числа макрофагов в надпочечниках на границе коркового и мозгового вещества, проводили в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$. Процентное соотношение различных видов лейкоцитов (лейкоцитарную формулу) подсчитывали в фиксированных мазках крови, окрашенных по методу Романовского – Гимза. Оценку степени алергизации определяли по соотношению клеток гранулоцитарного ростка, индексу алергизации (ИА). Степень развития интоксикационных процессов оценивали по соотношению процентного количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов – лимфоцитарному индексу (ЛИ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica, версия 6.0 (Новосибирск). Статистически значимыми считались результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у белых мышей контрольной группы масса двух надпочечников в среднем составляла $6,1 \pm 0,5$ мг, что составило 0,03 % относительно массы животного. На долю коркового вещества в среднем приходится $71,5 \pm 1,05$ %, соответственно, доля мозгового вещества составляет $28,5 \pm 1,1$ %. Толщина клубочковой зоны коркового вещества составила $14,8 \pm 0,78$ %, пучковой зоны – $78,9 \pm 0,9$ %, сетчатой зоны – $6,3 \pm 0,6$ % (рис. 1).

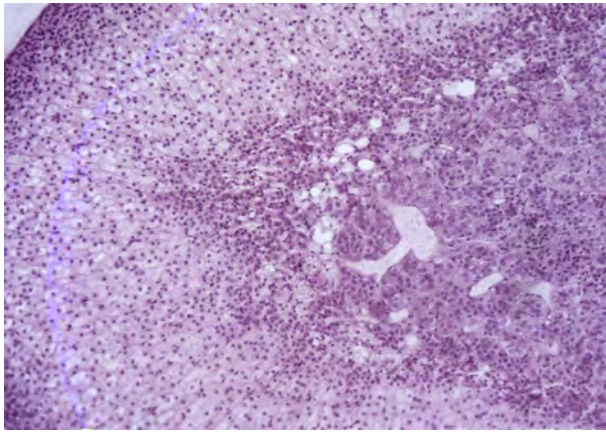


Рис. 1. Надпочечник контрольной белой мыши. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 1. Adrenal gland of a control white mouse. Staining with hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

У иммунизированных животных на 3-и сутки исследования соотношения массы надпочечников к массе животного соответствовали контролю. На 7-е сутки эксперимента масса надпочечников мышей первой опытной группы увеличилась в 2 раза, по сравнению с показателями в контрольной группе, и составила 0,06 % (в 2 раза превышая значения в контроле) от массы животного; во второй группе – 0,05 % (в 1,6 раза больше, по сравнению с контролем); в третьей – 0,04 %, что незначительно отличалось от контрольных значений. К 14-м суткам соотношение массы надпочечников и массы животного достигло следующих значений: в первой группе – 0,07 % (в 2,3 раза больше, по сравнению с контролем); во второй и третьей группах данные показатели оставались на уровне 7 суток. На 21-е сутки относительная масса надпочечников животных соответствовала значениям в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о выраженной гиперплазии надпочечников у животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, что может указывать на развитие стрессовой реакции организма. При инокуляции белым мышам ТЭ эти показатели менее выражены, что указывает на более слабую и менее продолжительную стрессовую реакцию, вызванную вводимыми препаратами.

Участие надпочечников в системе стрессовых механизмов связано главным образом с пучковой зоной, в которой спонгиозиты синтезируют глюкокортикоиды, оказывающие выраженное действие на углеводный обмен и иммунную систему. Результаты морфометрического исследования показали, что у животных первой и второй опытных групп на 3-и сутки исследования в надпочечниках наблюдалась гипертрофия корковой зоны за счёт снижения площади мозгового вещества. Толщина коркового слоя у животных первой опытной группы составила $82,3 \pm 0,9$ %, у белых мышей, иммунизированных ТЭ в S-форме, – $78,4 \pm 0,5$ %. Следует отметить, что характерная для каждой зоны архитектоника сохранена, а также прослеживается отчётливая дифференцировка на зоны. У животных первой опытной группы на границе коркового и мозгового вещества регистриру-

ются макрофаги, кровеносные сосуды полнокровны, в пучковой зоне имеют место дистрофические изменения. Микроскопически на 7-е сутки исследования в надпочечниках животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, выявлено уменьшение клубочковой зоны в два раза ($7,3 \pm 0,2$ %) на фоне заметного увеличения пучковой зоны (рис. 2). Следует отметить, что арочное строение клубочковой зоны нарушено, размер эндокриноцитов заметно меньше. Толщина пучковой зоны составила $87,1 \pm 0,9$ % от размера корковой зоны (рис. 3).

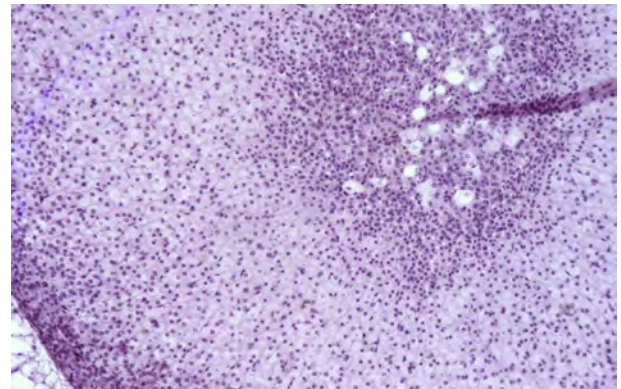


Рис. 2. Надпочечник белой мыши, иммунизированной *B. abortus* 19 BA, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 2. Adrenal gland of a white mouse immunized with *B. abortus* 19 BA at the 7th day. Staining by hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

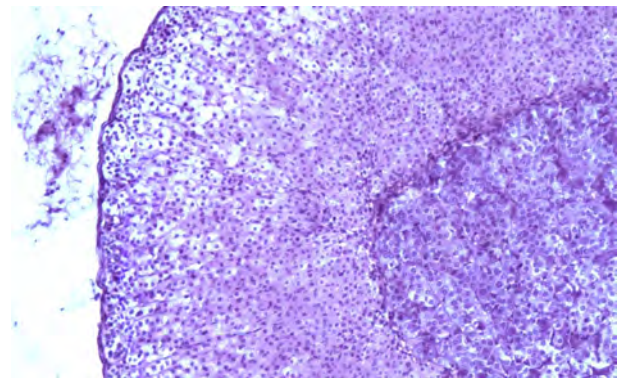


Рис. 3. Надпочечник белой мыши, иммунизированной *B. abortus* 19 BA, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 3. Adrenal gland of a white mouse immunized with *B. abortus* 19 BA at the 14th day. Staining by hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

В светлых клетках отмечается смешанная дистрофия. Начиная с 14-х суток данные изменения постепенно нивелируются. На 21-е сутки сохраняется увеличение пучковой зоны – $82,4 \pm 0,7$ % (на 2,9 %), архитектоника органа соответствует контролю.

Морфометрический анализ параметров надпочечников белых мышей, иммунизированных ТЭ в S-форме, показал, что на 7-е сутки исследования отмечалось незначительное увеличение пучковой зоны, кровеносные сосуды несколько расширены, в сравнении с контролем. К 14-м суткам заметно увеличилась толщина сетчатой зоны (рис. 4), на границе коркового и мозгового вещества обнаруживаются

макрофаги. Морфофункциональная характеристика надпочечников животных второй группы на 21-е сутки соответствовала показателям в контроле.

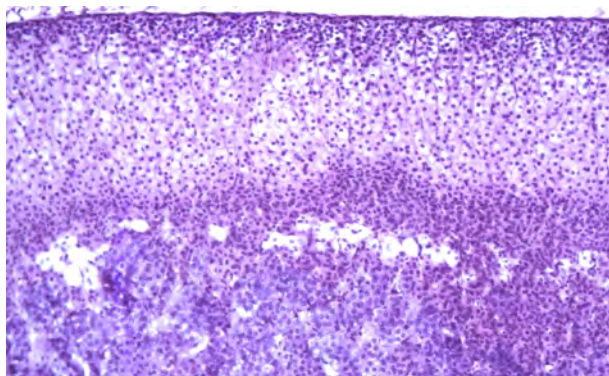


Рис. 4. Надпочечник белой мыши, иммунизированной ТЭ в S-форме, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 4. Adrenal gland of a white mouse immunized with TE in S-form at the 7th day. Staining by hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

Во все сроки наблюдения в группе белых мышей, иммунизированных ТЭ в L-форме, морфофункциональных изменений не выявлено.

Исследование периферической крови экспериментальных животных, иммунизированных *B. abortus* 19 ВА, показало, что на 1-е сутки регистрировалось статистически значимое повышение количества общего числа лейкоцитов за счёт увеличения палочкоядерных нейтрофилов в 8 раз ($t = 14,4$; $df = 10$; $p < 0,001$), $(0,50 \pm 0,02 \%)$, эозинофилов – в 3,6 раза ($t = 5,12$; $df = 10$; $p < 0,001$), сегментоядерных нейтрофилов – в 1,6 раза ($t = 23,2$; $df = 10$, $p < 0,001$), по сравнению с контролем. К 3-м суткам выявлялись лимфопения и увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, моноцитоз, что характерно при воспалительных процессах и интоксикации. ИА в эти сроки в 3 раза превосходил показатели в контроле – $0,09 \pm 0,02$ у.е., что может свидетельствовать об аллергической реакции организма на введение вакцины. Снижение ЛИ на 52,8 % ($p < 0,001$), по сравнению с контролем, указывает на развитие интоксикации и стресс-реакции в организме белых мышей. На 7-е сутки после иммунизации в крови белых мышей имело место повышение общего числа лейкоцитов за счёт увеличения числа лимфоцитов, при этом значения ИА соответствовали значениям физиологической нормы. Лимфоцитарный индекс возрос, по сравнению с контролем, на 61,9 % ($p < 0,001$). На 21-е сутки в лейкограмме периферической крови существенных изменений не выявлено.

При инокуляции ТЭ в S- и L-формах только на ранних сроках исследования (1–3-и сутки) имела место незначительная лимфопения за счёт увеличения числа моноцитов в 2,2–2,6 раза ($t = 7,2$; $df = 10$; $p < 0,001$ и $t = 18,9$; $df = 10$; $p < 0,001$ соответственно). В первом случае установлено увеличение числа эозинофилов в 2,1 раза ($t = 8,1$; $df = 10$; $p < 0,001$), во втором – в 1,6 раза ($t = 7,6$; $df = 10$; $p < 0,001$). У белых мышей, иммунизированных ТЭ в S-форме, ИА составил $0,06 \pm 0,03$ у.е.,

что в 2,1 раза превосходит показатели в контроле, а у белых мышей, иммунизированных ТЭ в L-форме, – $0,05 \pm 0,01$ у.е. Лимфоцитарный индекс соответствовал контрольным значениям. В последующие сроки наблюдения в лейкограмме периферической крови экспериментальных животных статистически значимые изменения отсутствовали.

Таким образом, результаты исследования показали, что однократное введение экспериментальным животным ТЭ в S- и L-формах не вызывает необратимых изменений в структуре надпочечников. Данное обстоятельство может свидетельствовать об отсутствии стресс-реакции в ответ на введение препаратов на организм лабораторных животных, в отличие от инактивированной вакцины, при иммунизации которой имеет место длительно сохраняющаяся гипертрофия органа за счёт увеличения пучковой зоны.

ЛИТЕРАТУРА LITERATURE

1. Изатулин А.В. Адаптивно-компенсаторные изменения структуры надпочечников при отравлении уксусной кислотой // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3, Ч. 1. – С. 199–202.
Izatulin AV. (2011). Adaptive-compensatory changes of adrenal gland structure at acetic acid poisoning [Adaptivno-kompensatornye izmeneniya struktury nadpochechnikov pri otravlenii uksusnoy kislotoy]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3-1), 199-202.
2. Киселев В.В., Каширина Н.К. Структура надпочечников белых крыс после введения ксеногенной спинномозговой жидкости до наступления полового созревания // Таврический медико-биологический вестник. – 2012 – Т. 15, № 2, Ч. 3. – С. 101–104.
Kiselev VV, Kashirina NK. (2012). Structure of adrenal glands of white rats after injection of xenogenic spinal liquid before puberty coming [Struktura nadpochechnikov belykh krysov posle vvedeniya ksenogennoy spinnomozgovoy zhidkosti do nastupleniya polovogo sozrevaniya]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*, 15 (2-3), 101-104.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
Merkulov GA. (1969). Course of pathohistological technique [Kurs patogistologicheskoy tekhniki]. Leningrad, 423 p.
4. Сотникова Е.Д. Изменения в системе крови при стрессе // Вестник РУДН, Серия Агрономия и животноводство. – 2009 – № 1. – С. 50–55.
Sotnikova ED. (2009). Changes in the blood system under stress [Izmeneniya v sisteme krovi pri stresse]. *Vestnik RUDN, Seriya Agronomiya i zhivotnovodstvo*, (1), 50-55.
5. Способ получения антигенного препарата из бруцелл в L-форме: Пат. № 2416429 Рос. Федерация; МПК А61К 39/10 (2006.01), G01N 33/531 (2006.01) / Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л., Балахонов С.В., Марков Е.Ю., Николаев В.Б., Козулина К.Ю., Шестопалов М.Ю., Андреевская Н.М., Михайлова В.А., Татарникова О.Г., Кузнецов В.И.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Иркутский ордена

Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФГУЗ ИркутскНИПЧИ Сибири и ДВ Роспотребнадзора). – № 2009120812/15; заявл. 01.06.2009; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 34.

Mikhaylov LM, Kalinovskiy A.I., Barannikova N.L., Balakhonov S.V., Markov E.Yu., Nikolayev V.B., Kozulina K.Yu., Shestopalov M.Yu., Andreevskaya N.M., Mikhaylova V.A., Tatarnikova O.G., Kuznetsov V.I. (2009). A way of antigen preparation production from *Brucella* in L-form: Patent N 2416429 of the Russian Federation [*Sposob polucheniya antigennogo preparata iz brutsell v L-forme: Pat. № 2416429 Ros. Federatsiya*].

6. Holst BS, Lofqvist K, Ernholm L, Eld K, Cedersmyg M, Hallgren G. (2012). The first case of *Brucella canis* in Sweden: background, case report and recommendations from a northern European perspective. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54 (18), 1-9.

7. Iang R, Brummett BH, Hauser ER, Babyak MA, Siegler IC, Singh A, Astrup A, Pedersen O, Hansen T, Holst C, Sørensen TI, Williams RB. (2013). Chronic family stress moderates the association between a TOMM40 variant and triglyceride levels in two independent Caucasian samples. *Biol Psychol*, 93 (1), 184-189.

8. Rostamkhani F, Zardooz H, Zahediasl S, Farrokhi B. (2012). Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. *J Zhejiang Univ Sci B*, 13 (11), 904-912.

Сведения об авторах Information about the authors

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Триллсера, 78; тел. (3952) 22-01-35, факс (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Dubrovina Valentina Ivanovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (664047, Irkutsk, ul. Trilissera, 78; tel. (3952) 22-01-35, fax (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Starovoitova Tatyana Panteleevna – Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора ● <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Department of Plague Microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor ● <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Баранникова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, врач-бактериолог отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

Barannikova Natalia Leonidovna – Candidate of Biological Sciences, Bacteriologist at the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: ita0707@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Ivanova Tatyana Aleksandrovna – Head of the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (e-mail: ita0707@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Шкаруба Татьяна Тимофеевна – научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора ● <http://orcid.org/0000-0002-3795-3687>

Shkaruba Tatyana Timofeevna – Research Officer at the Department of Scientific and Teaching Support, Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor ● <http://orcid.org/0000-0002-3795-3687>

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора ● <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Balakhonov Sergey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor ● <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Курганский И.С.¹, Лепехова С.А.³, Зарицкая Л.В.⁵, Батунова Е.В.⁵, Махутов В.Н.²,
Иноземцев Е.О.^{1,2}, Апарцин К.А.³, Григорьев Е.Г.^{1,4}

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА В УСЛОВИЯХ СУЖЕНИЯ ПРОСВЕТА ТРАХЕИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² ГБУЗ «Иркутская областная клиническая больница»
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН
(664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134, Россия)

⁴ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
(664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

⁵ Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Сужение просвета трахеи вследствие рубцовых стенозов трахеи является одной из актуальных проблем современной хирургии. Процессы, протекающие в трахее и лёгких, приводят к изменению состояния иммунной системы. Оценка динамики показателей неспецифической резистентности является одним из методов оценки тяжести течения заболевания. Проведено исследование показателей неспецифической резистентности организма при сужении просвета трахеи в эксперименте в раннем послеоперационном периоде. Исследование было выполнено на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ИНЦХТ с использованием 24 белых крыс-самцов линии Wistar с массой тела 300–350 г. Животным выполняли моделирование сужения просвета трахеи оригинальным способом путём размещения силиконовой трубки в просвете трахеи на 14 дней. Исследовали показатели фагоцитоза, состояние фагоцитарной активности нейтрофилов крови, проводили спонтанный НСТ-тест, индуцированный НСТ-тест. Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Выявлено, что в результате сужения просвета трахеи оригинальным способом нарушается неспецифическая резистентность организма с угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, снижением фагоцитарного числа в 2 раза в течение исследования и статистически значимым снижением фагоцитарного индекса к 14-м суткам исследования. Также отмечается снижение НСТ спонтанного и снижение НСТ индуцированного в 4 раза, что говорит об угнетении фагоцитарной активности лейкоцитов и истощении функционального резерва лейкоцитов. Повышение количества ЦИК говорит о системном подавлении иммунитета как следствии истощения пула нейтрофилов.

Ключевые слова: стеноз трахеи, иммунология, крыса, экспериментальная хирургия

Для цитирования: Курганский И.С., Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Махутов В.Н., Иноземцев Е.О., Апарцин К.А., Григорьев Е.Г. Оценка показателей неспецифической резистентности организма в условиях сужения просвета трахеи в эксперименте. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 114-119, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.16.

ASSESSMENT OF INDICES OF NONSPECIFIC RESISTANCE OF THE ORGANISM IN CONDITIONS OF NARROWING OF THE LUMEN OF THE TRACHEA IN AN EXPERIMENT

Kurganskiy I.S.¹, Lepekhova S.A.³, Zaritskaya L.V.⁵, Batunova E.V.⁵, Makhutov V.N.²,
Inozemtsev E.O.^{1,2}, Apartsin K.A.³, Grigoryev E.G.^{1,4}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
(ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Regional Clinical Hospital
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

³ Irkutsk Scientific Center SB RAS
(ul. Lermontova 134, Irkutsk 664033, Russian Federation)

⁴ Irkutsk State Medical University
(ul. Krasnogo Vosstaniya 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

⁵ Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education
(Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

The narrowing of the lumen of the trachea due to cicatricial stenoses of the trachea is one of the urgent problems of the modern surgery. The processes taking place in the trachea and lungs lead to a change in the state of the immune system. Assessment of the dynamics of indices of nonspecific resistance is one of the methods for assessing the severity of the course of the disease. We studied the indices of nonspecific resistance of the organism in narrowing the lumen of the trachea in an experiment in the early postoperative period. The study was carried out on the basis of the scientific department of experimental surgery with the vivarium of Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, on

24 white male Wistar rats with a body weight of 300–350 g. We simulated narrowing the lumen of the trachea by placing a silicone tube in the lumen of the trachea for 14 days. The parameters of phagocytosis, the state of phagocytic activity of blood neutrophils, spontaneous NBT-test, induced NBT-test were studied. The animals were withdrawn from the experiment on the 3rd, 7th and 14th day. We revealed that as a result of narrowing of the lumen of the trachea with the original procedure, the nonspecific resistance of the organism was violated with inhibition of the phagocytic activity of leukocytes. There was inhibition of phagocytic activity of leukocytes and depletion of the functional reserve of leukocytes.

Key words: trachea stenosis, immunology, rat, experimental surgery

For citation: Kurganskiy I.S., Lepekhova S.A., Zaritskaya L.V., Batunova E.V., Makhutov V.N., Inozemtsev E.O., Apartsin K.A., Grigoryev E.G. Assessment of indices of nonspecific resistance of the organism in conditions of narrowing of the lumen of the trachea in an experiment. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 114-119, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.16.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на прогресс в торакальной хирургии, остаётся много нерешённых вопросов, связанных с восстановлением проходимости трахеи, регенерации и осложнениями, развивающимися вследствие сужения просвета трахеи. Одним из осложнений при сужении просвета трахеи является нарушение внешнего дыхания, что приводит к формированию гипертензии малого круга кровообращения с развитием острого либо хронического лёгочного сердца [1, 11, 12]. Обструкция верхних дыхательных путей ведёт к развитию воспаления в трахеи и бронхах, нарушению процессов регенерации и изменению состояния иммунной системы [5, 6]. Одним из видов обструкции является наличие инородного тела в просвете трахеи в виде интубационной трубки или трахеостомы. Процессы воспаления и регенерации, протекающие в трахее, сопровождаются изменением иммунологического статуса. При стенозе гортани и трахеи у детей выявлено нарушение функционального состояния Т-клеточного звена иммунитета в виде цитотоксической и супрессорной недостаточности в 83 % случаев [8] и функционального состояния гуморального иммунитета, в частности повышение ЦИК в сыворотке крови [7]. Рядом исследователей отмечается развитие аутоиммунных процессов к собственному хрящу стенки трахеи, что может поддерживать воспаление и утяжелять течение заболевания [13, 15]. Отражением системных процессов, происходящих в организме вследствие воздействия на стенку трахеи, являются изменения показателей гуморального и клеточного звеньев иммунитета, что прослеживается в динамике показателей крови. Одним из показателей состояния клеточного иммунитета и системы фагоцитоза являются показатели неспецифической резистентности организма. Оценка динамики показателей неспецифической резистентности является одним из способов оценки тяжести течения заболевания у пациентов с обструкцией верхних дыхательных путей. В исследовании С.А. Ручо показано, что даже кратковременная интубация трахеи вызывает реакцию неспецифического иммунитета на введение инородного тела в просвет трахеи [14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение показателей неспецифической резистентности организма при сужении просвета трахеи в эксперименте в раннем послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на базе научного отдела экспериментальной хирургии с виварием ИНЦХТ с использованием 24 белых крыс-самцов линии Wistar 10-месячного возраста с массой тела 300–350 г. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище, что соответствует нормативам ГОСТ «Содержание экспериментальных животных в питомниках НИИ» (виварий I категории, вет. удостоверение 238 № 000360 от 30 апреля 2015 г., служба ветеринарии Иркутской области) по утверждённому СОП [3]. Опыты на животных выполняли в соответствии с правилами гуманного обращения с животными, регламентированными «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утверждёнными Приказом МЗ СССР № 742 от 13.11.1984 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» и № 48 от 23.01.85 г. «О контроле за проведением работ с использованием экспериментальных животных». Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все оперативные вмешательства проводили в стерильных условиях под общим обезболиванием.

Животным выполняли моделирование сужения просвета трахеи оригинальным способом путём размещения силиконовой трубки в просвете трахеи на 14 дней [9]. У животных исследовали показатели фагоцитоза. Иммунологические исследования проводили в лабораторном отделе Центральной научно-исследовательской лаборатории Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов крови оценивали по следующим показателям: фагоцитарный индекс (ФИ) – отображает процент нейтрофилов, способных к активному захвату частиц, активность фагоцитоза; фагоцитарное число (ФЧ) – среднее число частиц, поглощённых одним активным нейтрофилом, характеризует поглотительную способность нейтрофилов и интенсивность фагоцитоза. В качестве фагоцитируемых частиц использовали суспензию дрожжевых клеток *Saccharomyces cerevisiae*, инактивированных при температуре 80–90 °C [2]. Для оценки кислородзависимой биоцеллюлярности нейтрофилов применяли спонтанный НСТ-тест (НСТсп.). Для определения функционального резерва нейтрофилов использовали индуцированный НСТ-тест (НСТинд.).

Индукцированный НСТ-тест проводили с добавлением в среду инкубации активатора фагоцитарной реакции (раствор пирогенала) [4]. Циркулирующее иммунные комплексы (ЦИК) определялись методом преципитации полиэтиленгликолем.

Животных выводили из эксперимента на 3-и, 7-е и 14-е сутки. Забор крови для лабораторных исследований проводили у всех крыс в утренние часы на голодный желудок. За норму принимали показатели, полученные у шести здоровых животных, содержащихся в одинаковых условиях с экспериментальными.

Все экспериментальные данные исследований были статистически обработаны с использованием программы Statistica 10.0 (лицензия № AXAR402G263414FA-V) и представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (25-й и 75-й процентиля). Определение статистической значимости различий полученных данных (p) в сравниваемых выборках проведено с использованием непараметрических методов (критерий Манна – Уитни (U), критерий Вилкоксона (W)) [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки влияния моделированного сужения просвета трахеи на неспецифическую резистентность организма проведён сравнительный анализ иммунологических тестов 1-го порядка (табл. 1).

При определении количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе (фагоцитарный индекс), у животных с моделированным сужением просвета трахеи установлено, что на третьи сутки показатель существенно повышался, по сравнению с нормальными показателями здоровых животных ($p_u = 0,0038$); к 14-м суткам исследования отмечали снижение ФИ, показатель имел тенденцию к понижению, по сравнению с нормой ($p_u = 0,0588$). Поглотительная способность фагоцитов (фагоцитарное число) на 3-и

сутки оставалась в пределах нормальных показателей ($p_u = 0,8690$), снижаясь к 14-м суткам ($p_u = 0,0043$).

При оценке спонтанного теста с НСТ выявили, что у животных с моделированным сужением просвета трахеи на 3-и сутки этот показатель оставался в пределах нормы ($p_u = 0,9233$), повышаясь к 7-м суткам исследования ($p_u = 0,0033$), однако показатель НСТсп. к 14-м суткам существенно снижался, по сравнению с нормой, и был минимальным за весь период наблюдения ($p_u = 0,0259$).

При изучении индуцированного теста с НСТ установили, что в течение исследования отмечается существенное уменьшение количества активных клеток к 7-м суткам ($p_u = 0,0036$), далее к 14-м суткам показатель продолжал снижаться, по сравнению с нормой ($p_u = 0,0021$).

При оценке элиминации ЦИК выявили увеличение количества комплексов в периферической крови в течение эксперимента, к 14-м суткам показатель был максимальным и в 2,5 раза превышал норму.

При оценке фагоцитарной активности клеток в динамике исследования отмечается статистически значимое снижение показателя, по сравнению с 3-ми ($p_w = 0,0277$) и 14-ми сутками исследования ($p_w = 0,0277$); на 14-е сутки показатель был минимальным за весь период исследования. При оценке фагоцитарного числа в динамике исследования отмечается и уменьшение показателя к 14-м суткам исследования ($p_w = 0,0277$).

При оценке показателей в динамике исследования метаболического потенциала покоящихся фагоцитирующих клеток отмечается статистически значимое увеличение количества клеток к 7-м суткам ($p_w = 0,0277$) и уменьшение к 14-м суткам, по сравнению с показателем в предыдущий срок ($p_w = 0,0277$).

При оценке показателей в динамике исследования метаболического потенциала стимулированных

Таблица 1
Результаты оценки показателей неспецифической резистентности организма при моделированном сужении просвета трахеи (медиана, квартили)

Table 1
The results of the evaluation of the indices of nonspecific resistance of the organism in the modeled narrowing of the lumen of the trachea (median, quartile)

Показатель	Экспериментальная группа		
	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки
Фагоцитарный индекс (%)	83,5 (83,0–87,0)*	72,5 (69,0–78,0)*:•	44,0 (40,0–50,0)°
	Норма – 52,0 (49,0–55,0)		
Фагоцитарное число	1,55 (1,40–1,70)	1,75 (1,70–1,80)*	1,30 (1,20–1,40)*:°
	Норма – 1,55 (1,50–1,60)		
НСТсп.	4,00 (4,00–4,00)	7,00 (7,00–8,00)*:•	3,00 (2,00–3,00)*:°
	Норма – 4,00 (4,00–5,00)		
НСТинд.	16,00 (16,00–17,00)*	9,50 (8,00–11,00)*:•	3,50 (3,00–5,00)*:°
	Норма – 14,00 (14,00–15,00)		
ЦИК (усл. ед.)	7,50 (7,00–9,00)	15,00 (13,00–17,00)*:•	17,50 (16,00–19,00)*
	Норма – 7,00 (7,00–8,00)		

Примечание. * – статистически значимые различия по критерию Манна – Уитни, по сравнению с нормой ($p_u \leq 0,05$); • – статистически значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с показателем в той же группе, между 3-ми и 7-ми сутками ($p_w \leq 0,05$); ° – статистически значимые различия по критерию Вилкоксона, по сравнению с показателем в той же группе, между 7-ми и 14-ми сутками ($p_w \leq 0,05$).

фагоцитирующих клеток отмечается уменьшение количества клеток в течение всего исследования – к 7-м суткам, по сравнению с 3-ми сутками ($p_w = 0,0277$), и продолжающееся уменьшение к 14-м суткам ($p_w = 0,0277$).

При оценке количества циркулирующих иммунных комплексов в динамике исследования отмечается увеличение количества комплексов к 7-м суткам ($p_w = 0,0277$), и их количество остаётся повышенным к 14-м суткам ($p_w = 0,5917$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный нами способ моделирования сужения просвета трахеи приводит к формированию гипертензии малого круга кровообращения, аналогичной у пациентов с рубцовыми стенозами трахеи и обструкцией верхних дыхательных путей [1]. При изучении показателей неспецифической резистентности у животных при сужении просвета трахеи в раннем послеоперационном периоде выявлено нарушение неспецифической резистентности организма с угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, истощением функционального резерва лейкоцитов и системное подавление иммунитета как следствие истощения пула нейтрофилов. Данные соответствуют течению заболевания с сужением просвета трахеи или обструкцией верхних дыхательных путей у пациентов. У детей с рубцовыми стенозами гортани и трахеи отмечается нарушение функционального состояния Т-клеточного звена иммунитета в виде цитотоксической и супрессорной недостаточности в 83 % случаев [4] и функционального состояния гуморального иммунитета, в частности, повышение ЦИК в сыворотке крови [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами установлено, что моделирование сужения просвета трахеи оригинальным способом в раннем послеоперационном периоде сопровождается угнетением клеточного иммунитета, снижением функциональной активности нейтрофилов, начиная с 7-х суток эксперимента. Данные результаты могут свидетельствовать об угнетающем действии хронического воспаления стенки трахеи на организм животного вследствие присоединения локальной инфекции и угнетающего действия продуктов их жизнедеятельности на нейтрофилы. В ходе исследования выявлено нарушение неспецифической резистентности организма с угнетением фагоцитарной активности лейкоцитов, снижением фагоцитарного числа в 2 раза и статистически значимым снижением фагоцитарного индекса к 14-м суткам исследования. Также отмечается незначительное снижение НСТ спонтанного и значительное снижение НСТ индуцированного в течение эксперимента, что говорит об угнетении фагоцитарной активности лейкоцитов и истощении функционального резерва лейкоцитов. Повышение количества ЦИК говорит о нарушении элиминации антигенных комплексов как следствии истощения пула нейтрофилов. Выявленные изменения показателей неспецифической резистентности организма

при сужении просвета трахеи в эксперименте в раннем послеоперационном периоде позволяют дать обоснование для назначения стимуляторов функциональной активности лейкоцитов с целью профилактики развития осложнений.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Внутренние болезни. Книга 5 / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера, Р.Г. Петерсдорфа, Д.Д. Вилсона, Д.Б. Мартина, А.С. Фаучи; пер. с англ. – М.: Медицина, 1995. – С. 311–323.
2. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – С. 383.
3. Фримель Г. (ed.). (1987). Immunotechniques [*Immunologicheskie metody*]. Moskva, 383.
4. Лепехова С.А. Программа стандартных операционных процедур: лабораторные животные (прием, содержание, уход и контроль здоровья животных в вивариях медицинского учреждения): учеб. пособие. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН; ИГМУ, 2012. – 96 с.
5. Lepekhova SA. (2012). The program of standard operating procedures: laboratory animals (reception, maintenance, care and control of animal health in the vivariums of a medical institution) [*Programma standartnykh operatsionnykh protsedur: laboratornye zhivotnye (priem, sodержание, ukhod i kontrol' zdorov'ya zhivotnykh v vivariyakh meditsinskogo uchrezhdeniya)*]. Irkutsk, 96 p.
6. Лепехова С.А., Зарицкая Л.В., Батунова Е.В., Апарцин К.А., Постовая О.Н., Курганский И.С., Прокопьев М.В., Коваль Е.В., Макошина П.С. Влияние однократного введения экзогенного фактора роста гепатоцитов на показатели неспецифической резистентности в условиях пострезекционного повреждения печени // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – № 1 (107). – С. 49–55.
7. Lepekhova SA, Zaritskaya LV, Batunova EV, Apartsin KA, Postovaya ON, Kurganskiy IS, Prokopyev MV, Koval EV, Makoshina PS. (2016). Influence of a single administration of exogenous growth factor of hepatocytes on indices of nonspecific resistance in conditions of postresection damage to the liver [*Vliyaniye odnokratnogo vvedeniya ekzogennoho faktora rosta gepatotsitov na pokazateli nespetsificheskoy rezistentnosti v usloviyakh postrezektsionnogo povrezhdeniya pecheni*]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, 1, 49-55.
8. Никуличева В.И., Гайнитдинова В.В., Загидуллин Ш.З., Габбасова А.В. Нарушение функциональной активности лейкоцитов у больных хронической обструктивной болезнью легких тяжелой стадии // Уральский медицинский вестник. – 2012. – № 9. – С. 33–36.
9. Nikulicheva VI, Gainitdinova VV, Zagidullin ShZ, Gabbasova AV. (2012). Disturbance of the functional activity of leukocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease of severe stage [*Narusheniye funktsional'noy aktivnosti leykotsitov u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh tyazheloy stadii*]. *Ural'skiy meditsinskiy vestnik*, (9), 33-36.

6. Смирнова Е.Н., Смирнова Л.Е., Егорова Е.Н. Иммунологические показатели у больных с коморбидным течением хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – № 3. – С. 95–101.

Smirnova EN, Smirnova LE, Egorova EN. (2015). Immunological indicators in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension [Immunologicheskie pokazateli u bol'nykh s komorbidnym techeniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i arterial'noy gipertonii]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*, (3), 95-101.

7. Солдатский Ю.Л., Виноградова Т.В., Онуфриева Е.К., Шепин Н.В. Показатели иммунитета у детей с приобретенным рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи. Сообщение 1. Состояние гуморального звена иммунитета // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 4. – С. 33–36.

Soldatskiy YuL, Vinogradova TV, Onufrieva EK, Shepin NV. (2003). Immunity indices in children with acquired cicatricial stenosis of the larynx and cervical trachea. Report 1. The condition of the humoral link of immunity [Pokazateli immuniteta u detey s priobretnym rubtsovm steno- zom gortani i sheynogo otdela trakhei. Soobshchenie 1. Sostoyanie gumoral'nogo zvena immuniteta]. *Vestnik otorinolaringologii*, (4), 33-36.

8. Солдатский Ю.Л., Виноградова Т.В., Онуфриева Е.К., Шепин Н.В. Показатели иммунитета у детей с приобретенным рубцовым стенозом гортани и шейного отдела трахеи. Сообщение 2. Состояние Т-клеточного звена иммунитета // Вестник оториноларингологии. – 2003. – № 5. – С. 16–18.

Soldatskiy YuL, Vinogradova TV, Onufrieva EK, Shepin NV. (2003). Immunity indices in children with acquired cicatricial stenosis of the larynx and cervical trachea. Report 2. Status of the T-cell link of immunity [Pokazateli immuniteta u detey s priobretnym rubtsovm steno- zom gortani i sheynogo otdela trakhei. Soobshchenie 2. Sostoyanie T-kletoch- nogo zvena immuniteta]. *Vestnik otorinolaringologii*, (5), 16-18.

9. Способ моделирования гипертензии малого круга кровообращения: Пат. № 2627463 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01) / Курганский И.С., Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Махутов В.Н.; заявитель

и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». – № 2016129674; заявл. 13.06.2017; опубл. 08.08.2017. – Бюл. № 22.

Kurganskiy IS, Lepekhova SA, Goldberg OA, Makhutov VN. (2017). Method for modeling of low blood circulation hypertension: Patent N 2627463 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya gipertenzii malogo kruga krovoobrashcheniya: Pat. № 2627463 Ros. Federatsiya].

10. Спрейс И.Ф., Алферова М.А., Михалевич И.М., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях): учеб. пособие. – Иркутск: РИО ГИУВа, 2006. – 71 с.

Spreys IF, Alferova MA, Mikhalevich IM, Rozhkova NYu. (2006). Основы прикладной статистики (использование Excel и Statistica в медицинских исследованиях) [Osnovy prikladnoy statistiki (ispol'zovanie Excel i Statistica v meditsinskikh issledovaniyakh)]. Irkutsk, 71 p.

11. Çetin M, Bozan N. (2017). The effects of adenotonsillar hypertrophy corrective surgery on left ventricular functions and pulmonary artery pressure in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 101, 41-46. DOI: 10.1016/j.ijporl.2017.07.027

12. Liu P, Guo SL, Lei JQ, Dou Y, Zhang JL. (2012). Evaluation of pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease by multislice spiral CT. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 35 (4), 264-268.

13. Naumann A, Bujia J, Hammer C, Wilmes E. (1994). Autoantikörper gegen Knorpelbestandteile: Klinische Relevanz für die rekonstruktive Chirurgie im Kopf-Hals-Bereich. *Laryngorhinootologie*, 73 (3), 253-257. DOI: 10.1055/s-2007-997124

14. Puyo CA, Dahms TE. (2012). Innate immunity mediating inflammation secondary to endotracheal intubation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 138 (9), 854-858. DOI: 10.1001/archoto.2012.1746

15. Yang H, Peng L, Jian M, Qin L. (2014). Clinical analysis of 15 patients with relapsing auricular polychondritis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271 (3), 473-476. DOI: 10.1007/s00405-013-2422-3

Сведения об авторах Information about the authors

Курганский Илья Сергеевич – младший научный сотрудник научного отдела экспериментальной хирургии с виварием, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 40-78-09; e-mail: kurg.is@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0146-3395>

Kurganskiy Ilya Sergeevich – Junior Research Officer at the Scientific Department of Experimental Surgery with Vivarium, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 40-78-09; e-mail: kurg.is@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0146-3395>

Лепехова Светлана Александровна – доктор биологических наук, заведующий отделом медико-биологических исследований и технологий, ФГБНУ Иркутский научный центр СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 134; тел. (3952) 45-30-70; e-mail: isc@isc.irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Lepekhova Svetlana Aleksandrovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Biomedical Research and Technology, Irkutsk Scientific Center SB RAS (664033, Irkutsk, ul. Lermontova, 134; tel. (3952) 45-30-70; e-mail: isc@isc.irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-7961-4421>

Зарицкая Лариса Васильевна – кандидат биологических наук, заведующая центральной научно-исследовательской лабораторией, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 46-53-26; e-mail: irkmapo@irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0126-5057>

Zaritskaya Larisa Vasilyevna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 46-53-26; e-mail: irkmapo@irk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0126-5057>

Батунова Елена Владимировна – младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России ● <http://orcid.org/0000-0001-6087-2546>

Batunova Elena Vladimirovna – Junior Research Officer at the Central Research Laboratory, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education ● <http://orcid.org/0000-0001-6087-2546>

Махутов Валерий Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакальной хирургии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; тел. (3952) 38-48-42; e-mail: iokb@iokb.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Makhutov Valeriy Nikolaevich – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Thoracic Surgery, Irkutsk Regional Clinical Hospital (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; tel. (3952) 38-48-42; e-mail: iokb@iokb.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-7318-7193>

Иноземцев Евгений Олегович – аспирант, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; хирург отделения гнойной хирургии, ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница» ● <http://orcid.org/0000-0002-0146-3395>

Inozemtsev Evgeniy Olegovich – Postgraduate, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Surgeon at the Department of Purulent Surgery, Irkutsk Regional Clinical Hospital ● <http://orcid.org/0000-0002-0146-3395>

Апарцин Константин Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБУН Иркутский научный центр СО РАН ● <http://orcid.org/0000-0003-0577-9001>

Apartsin Konstantin Anatolievich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Irkutsk Scientific Center SB RAS ● <http://orcid.org/0000-0003-0577-9001>

Григорьев Евгений Георгиевич – член-корреспондент РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (тел. (3952) 40-78-09; e-mail: iscst@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5715-5113>

Grigoryev Evgeniy Georgievich – Corresponding Member of RAS, Scientific Advisor, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (тел. (3952) 40-78-09; e-mail: iscst@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5715-5113>

Муруев Б.А.¹, Мондодоев А.Г.^{1,2}, Матханов И.Э.¹, Торопова А.А.^{1,2}, Шантанова Л.Н.^{1,2},
Димитров О.Г.¹, Юндунова О.В.², Бутуханова И.С.²

АКТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ФИТОСРЕДСТВА

¹ ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН
(670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6, Россия)

² ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет», медицинский институт
(670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а, Россия)

Интенсивная физическая нагрузка является одним из стрессорных факторов, приводящих к снижению неспецифической резистентности организма, значительному увеличению потребления кислорода организмом с последующей активацией перекисного окисления липидов и снижению эффективности эндогенной антиоксидантной системы. Целью нашей работы было определение воздействия комплексного растительного средства на выносливость лабораторных животных при интенсивных физических нагрузках и выявление механизмов, повышающих физическую работоспособность. Эксперименты проведены на белых крысах линии Wistar массой 190–220 г. С помощью учёта времени плавания животного в бассейне с грузом 7 % от массы тела определяли общую физическую работоспособность животных при полном их утомлении. Крысам опытной группы внутрижелудочно вводили водный раствор исследуемого средства, представляющего собой сухой экстракт из пяти лекарственных растений в дозе 100 мг/кг, в объёме 10 мл/кг в течение недели (1 раз в сутки) и за 1 час до проведения теста. В образце гомогената скелетной мускулатуры крыс определяли содержание АТФ, молочной кислоты, пировиноградной кислоты; в образце гомогената печени – гликоген; в сыворотке крови – концентрацию малонового диальдегида (МДА), каталазы, концентрацию восстановленного глутатиона в цельной крови; активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах. Введение крысам в течение одной недели комплексного фитосредства вызывает у них повышение физической работоспособности за счёт оптимизации энергетического обмена, ингибирования процессов свободно радикального окисления биомакромолекул и повышения активности эндогенной антиоксидантной системы.

Ключевые слова: актопротекторная активность, физическая нагрузка, адаптогены, комплексное растительное средство

Для цитирования: Муруев Б.А., Мондодоев А.Г., Матханов И.Э., Торопова А.А., Шантанова Л.Н., Димитров О.Г., Юндунова О.В., Бутуханова И.С. Актопротекторная активность комплексного фитосредства. *Acta biomedica scientifica*, 3 (4), 120-124, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.17.

ACTOPROTECTIVE ACTIVITY OF THE COMPLEX PLANT REMEDY

Muruev B.A.¹, Mondodoev A.G.^{1,2}, Matkhanov I.E.², Toropova A.A.^{1,2}, Shantanova L.N.^{1,2},
Dimitrov O.G.¹, Yundunova O.V.², Butukhanova I.S.²

¹ Institute of General and Experimental Biology SB RAS
(ul. Sakhyanova 6, Ulan-Ude 670047, Russian Federation)

² Medical Institute of Buryat State University
(ul. Oktyabrskaya 36a, Ulan-Ude 670002, Russian Federation)

Background. Intensive physical exertion is one of the stress-factors leading to the decrease of non-specific resistance of the body, significant increase in oxygen consumption followed by activation of the lipid peroxidation and decrease of endogenous antioxidant system efficacy.

The aim of the present study was to evaluate the influence of the complex plant remedy on exercise tolerance of laboratory animals and to reveal mechanisms increasing physical endurance.

Materials and methods. The experiments were carried out on white Wistar rats weighing 190–220 g. The physical endurance of the animals was estimated by recording time of weighted swimming to complete exhaustion in the pool. The weighting was 7 % of the body mass. The water solution of the dry extract derived from five medicinal plants was introduced intragastrically to the animals of the experimental group at the dose of 100 mg/kg in the volume of 10 ml/kg for 7 days (once a day), an hour before testing. The content of ATP, lactic acid and pyruvic acid were determined in the skeletal muscle homogenate; glycogen was determined in the liver homogenate; in the blood serum there was estimated concentration of malonic dialdehyde, the activity of catalase; the concentration of reduced glutathione was determined in the whole blood and the activity of superoxide dismutase was estimated in erythrocytes.

Conclusion. The course introduction of the complex plant remedy to rats results in resilience to intensive physical exertion due to optimization of energy metabolism, inhibition of free-radical biomacromolecule oxidation processes and increase in endogenous antioxidant system activity.

Key words: actoprotective activity, physical exertion, oxidative stress, adaptogens, energy-protecting influence

For citation: Muruev B.A., Mondodoev A.G., Matkhanov I.E., Toropova A.A., Shantanova L.N., Dimitrov O.G., Yundunova O.V. Butukhanova I.S. Actoprotective activity of the complex plant remedy. *Acta biomedica scientifica*, 3 (4), 120-124, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.17.

ВВЕДЕНИЕ

Природные препараты растительного происхождения, обладающие адаптогенными свойствами, широко применяются в настоящее время для повышения адаптационно-компенсаторных механизмов человека, подвергающегося влиянию неблагоприятных условий. Это вызвано их широким спектром терапевтического воздействия, отсутствием физиологической или психологической зависимости, побочных эффектов при многократном использовании [5]. Установлено, что терапевтический эффект адаптогенов проявляется, прежде всего, на фоне утомления [8, 13]. Интенсивная физическая нагрузка (ИФН) является одним из стрессорных факторов, приводящих к снижению неспецифической резистентности организма, при которой значительно увеличивается потребление кислорода организмом с последующей активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением эффективности эндогенной антиоксидантной системы [3, 6, 14]. Приём растительных средств увеличивает сопротивляемость организма к неблагоприятным условиям. В Институте общей и экспериментальной биологии СО РАН создано адаптогенное средство, состоящее из пяти видов растительного сырья. Растительные средства в его составе широко применяются в народной и тибетской медицине и содержат широкий спектр биологически активных соединений, таких как фитостероиды, полисахариды, флавоноиды, дубильные вещества, природные концентраты многих витаминов, фенол-карбоновые кислоты, каротиноиды [10, 15, 16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение влияния комплексного растительного средства на выносливость лабораторных животных при интенсивных физических нагрузках и выявление механизмов, повышающих физическую работоспособность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены на белых крысах линии Wistar массой 190–220 г обоего пола. Эксперименты проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей, а также в соответствии с Приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики». Общую физическую выносливость животных до полного их утомления определяли методом учёта времени плавания в бассейне с грузом, составляющим 7 % от массы тела [2]. После рандомизации животным опытной группы внутривенно вводили водный раствор исследуемого средства, представляющего собой комплекс растительных средств (КРС) из сухих экстрактов пяти лекарственных растений: *Serratula centauroides* (L.) s. str., *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Inula heleni* (L.), *Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch, *Rosa davurica* (L.) в дозе 100 мг/кг, в объёме 10 мл/кг в течение недели (1 раз в сутки) и за 1 час до проведения теста. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в равнозначном объёме по той же схеме. Экстракт

левзеи сафлоровидной (*Rhaponticum carthamoides* (Willd.) Iljin) в объёме 5 мл/кг применяли в качестве препарата сравнения. С целью выявления механизмов устойчивости к интенсивным физическим нагрузкам в образце гомогената скелетной мышцы крыс определяли содержание АТФ, молочной кислоты (МК), пировиноградной кислоты (ПВК) [7] с расчётом окислительно-восстановительного потенциала по отношению лактат/пируват; в образце гомогената печени – гликоген [9]; в сыворотке крови – концентрацию малонового диальдегида (МДА) [12], активность каталазы [4]; восстановленного глутатиона в цельной крови; активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах [9]. Полученные в ходе эксперимента данные были статистически обработаны с определением средней величины и средней арифметической ошибки по общепринятой методике с применением t-критерия Стьюдента [11]. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Многократное интрагастральное применение КРС в дозе 100 мг/кг приводит к увеличению физической выносливости крыс, в результате чего время плавания животных повышается на 37,1 % по сравнению с данными в контрольной группе. Референтный препарат оказывал сопоставимое с опытным средством влияние (табл. 1).

Таблица 1
Влияние комплексного средства
на продолжительность плавания белых крыс
с 7% нагрузкой

Table 1
Influence of the complex remedy on the duration
of swimming of white rats with 7% loading

Группы животных	n	Продолжительность плавания, сек
Контрольная (H ₂ O)	10	307,2 ± 30,00
Опытная 1 (комплексное средство)	10	421,2 ± 41,00*
Опытная 2 (левзея)	10	426,0 ± 42,00*

Примечание. * – здесь и далее значения, статистически значимо отличающиеся от данных контрольной группы при $p \leq 0,05$.

Физическая активность сопровождается расходом энергии и приводит к уменьшению концентрации АТФ и увеличению уровня молочной и пировиноградной кислот в скелетных мышцах, что влияет на интенсивность физической работоспособности. В нашем исследовании в группе контроля наблюдается уменьшение АТФ на 50 % ($p < 0,001$) и увеличение молочной и пировиноградной кислот в 2,4 ($p < 0,001$) и 1,3 ($p < 0,05$) раза соответственно относительно интактных животных. Отношение лактат/пируват также выросло на 1,8 ($p < 0,001$) раза. Данные показатели ограничивают интенсивность физических нагрузок. Усиленная физическая работа также приводит к снижению углеводных запасов, что проявилось в уменьшении содержания гликогена в печени на 43 % ($p < 0,001$).

В опытной группе многократное применение КРС привело к увеличению физической выносливости крыс в результате активации ресинтеза АТФ. Содер-

Таблица 2
Влияние комплексного растительного средства на биохимические показатели белых крыс на фоне интенсивной физической нагрузки

Table 2
Influence of the complex remedy on biochemical indices of the white rats against the background of strenuous exercise

Показатели	Группы животных			
	Интактная (n = 10)	Контрольная (H ₂ O) (n = 10)	Опытная 1 (комплексное средство) (n = 10)	Опытная 2 (левзея) (n = 10)
МК, мкмоль/г	2,1 ± 0,17	5,0 ± 0,31	2,9 ± 0,25*	3,1 ± 0,29*
ПВК, мкмоль/г	0,50 ± 0,051	0,67 ± 0,049	0,53 ± 0,041*	0,52 ± 0,048*
Лактат/пируват	4,2 ± 0,15	7,5 ± 0,25	5,5 ± 0,24	5,9 ± 0,28
Гликоген, мг %	5717 ± 133,3	4002 ± 54,46	4829 ± 132,32*	4767 ± 27,31*
АТФ в скелетной мышце, мкмоль/г	4,52 ± 0,13	3,0 ± 0,15	3,9 ± 0,36*	3,81 ± 0,22*

Таблица 3
Влияние КРС на интенсивность процессов СРО и состояние антиоксидантной системы организма белых крыс на фоне интенсивной физической нагрузки

Table 3
Influence of the complex remedy on intensity of the free radical oxidation processes and state of the rat antioxidant system with strenuous exercise

Показатели	Группы животных			
	Интактная (n = 10)	Контрольная (H ₂ O) (n = 10)	Опытная 1 (комплексное средство) (n = 10)	Опытная 2 (левзея) (n = 10)
МДА, мкмоль/л	10,4 ± 1,03	16,0 ± 0,91	13,0 ± 0,3*	12,8 ± 0,40*
Каталаза, мкат/л	25,4 ± 0,49	20,3 ± 0,15	23,13 ± 1,1*	23,0 ± 0,90*
В/глутатион, мкмоль/л	440,2 ± 21,73	188,6 ± 15,22	306,5 ± 24,12*	393,1 ± 30,15*
СОД, усл. ед.	1,73 ± 0,150	0,96 ± 0,10	1,39 ± 0,12*	1,56 ± 0,14*

жание АТФ в скелетной мышце было на 30 % выше по сравнению с животными контрольной группы. Также отмечалось снижение молочной и пировиноградной кислот на 1,7 и 1,3 раза соответственно, сопровождаемое уменьшением соотношения МК/ПВК в среднем на 1,4 раза. Мышечная работа возрастала также за счёт увеличения запасов гликогена в печени при применении КРС на 20 % по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Референтный препарат оказывал одностороннее с полиэкстрактом действие.

На фоне ИФН у крыс контрольной группы отмечается повышение концентрации МДА в 1,5 ($p < 0,001$) раза и существенное снижение активности каталазы в 1,2 ($p < 0,001$) раза, СОД в 1,8 ($p < 0,001$) раза и восстановленного глутатиона в 2,3 ($p < 0,001$) раза по сравнению с данными интактной группы. Всё это характеризует о развитии патологического процесса свободно радикального окисления (СРО) и угнетение активности эндогенной антиокислительной системы организма (табл. 3). Применение КРС приводит к менее выраженным изменениям показателей СРО и параметров антиоксидантной защиты. Замедление процессов свободно радикального окисления проявлялось снижением уровня МДА в сыворотке крови на 23 % относительно контрольной группы. Уровень антирадикальной защиты возрастал в виде увеличения активности СОД на 44 %, каталазы – на 14 %, восстановленного глутатиона – на 62,5 % по сравнению с данными контрольной группы животных, это говорит об улучшении работы антиокислительной системы организма под влиянием КРС (табл. 3).

При сравнении с влиянием левзеи сафлоровидной установлена аналогичная активность с испытуемым средством.

На основании вышеперечисленных данных актопротекторная активность КРС связана с увеличением ресинтеза АТФ в активно работающих мышцах за счёт перехода с гликолитического пути обмена веществ на более выгодный путь окислительного фосфорилирования при ИФН. Для обеспечения достаточных резервов субстратов окисления при применении КРС наблюдалось повышение уровня гликогена в печени. При тяжёлой физической работе отмечалось уменьшение метаболического ацидоза за счёт снижения уровня молочной кислоты и соотношения МК/ПВК в интенсивно работающей скелетной мускулатуре. Биологически активные вещества, флавоноиды, фитостероиды, входящие в состав КРС, нормализуют равновесие прооксидантной и антиоксидантной систем организма [1, 17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Курсовое введение крысам опытной группы комплексного фитоэкстракта в дозе 100 мг/кг проявляет актопротекторное действие, обусловленное оптимизацией энергетического восстановления АТФ, ингибированием процессов свободнорадикального окисления и активацией ферментов антиоксидантной защиты.

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках выполнения темы госзадания № АААА-АА17-117011810037-0 «Био-

технологические основы и молекулярно-клеточные механизмы действия адаптогенных средств, созданных на основе экидистероидсодержащих растений Восточной Сибири».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Андреева Л.И., Бойкова А.А., Быкова А.А., Володин В.В. Воздействие нового экидистероидсодержащего препарата Серпистен на поведенческую активность и формирование клеточной адаптации у крыс при тепловом стрессе // Теоретическая и прикладная экология. – 2012. – № 1. – С. 36–43.

Andreeva LI, Boikova AA, Bykova AA, Volodin VV. (2012). The effect of a new drug containing ecdysteroid Serpisten on behavioral activity and formation of cellular adaptation in rats with heat stress [Vozdeystvie novogo ekdisteroidsoderzhashchego preparata Serpisten na povedencheskuyu aktivnost' i formirovanie kletochnoy adaptatsii u krys pri teplovom stresse]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*, (1), 36–43.

2. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологических веществ; под ред. член-корр. РАМН, проф. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.

Voronina TA, Ostrovskaya RU. (2005). Methodology guidelines to the study of nootropic activity of pharmacological substances [Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu nootropnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv]. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu farmakologicheskikh veshchestv*, Moskva, 832 p.

3. Дубинина Е.Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях стресса // Вопросы мед. химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.

Dubinina EE. (2001). Role of active oxygen forms as signal molecules in tissue metabolism in stress conditions [Rol' aktivnykh form kisloroda v kachestve signal'nykh molekul v metabolizme tkaney pri sostoyaniyakh stressa]. *Voprosy med. khimii*, 47 (6), 561–581.

4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.

Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IG, Tokarev VE. (1988). Method of the catalase activity evaluation [Metod opredeleniya aktivnosti katalazy]. *Laboratornoye delo*, 1, 16–19.

5. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. – Минск: БГУ, 2004. – 192 с.

Kostyuk VA, Potapovich AI. (2004). Bio-radicals and bio-antioxidants [Bioradikaly i bioantioksidanty]. Minsk, 192 p.

6. Мартинович Г.Г., Черенкевич С.Н. Окислительно-восстановительные процессы в клетках. – Минск: БГУ, 2008. – 159 с.

Martinovich GG, Cherenkevich SN. (2008). Redox processes in cells [Okislitel'no-vosstanovitel'nye protsessy v kletkakh]. Minsk, 159 p.

7. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И. Прохоровой. – Л.: Изд-во Ленинградского ун-та, 1982. – 272 с.

Prokhorova MI. (Ed.) (1982). Methods of biochemical studies (lipid and energy metabolism) [Metody biokhimicheskikh issledovaniy (lipidnyy i energeticheskiy obmen)]. Leningrad, 272 p.

8. Никулин Б.А., Родионова И.И. Биохимический контроль в спорте: научно-методическое пособие. – М.: Советский спорт, 2010. – 232 с.

Nikulin BA, Rodionova II. (2010). Biochemical control in sport [Biokhimicheskiy kontrol' v sporte]. Moskva, 232 p.

9. Практикум по биохимии / Под ред. С.Е. Северина, Г.А. Соловьевой. – М.: Изд-во МГУ, 1989. – 509 с.

Severin SE, Solovyeva GA. (Ed.) (1989). Laboratory manual on biochemistry [Praktikum po biokhimii]. Moskva, 509 p.

10. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность / Отв. ред. А.Л. Буданцев. – СПб. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2010. – Т. 3. – 601 с.

Budantsev AL. (Ed.) (2010). Russia plant resources: Wild growing flowering plants, their components and biological activity [Rastitel'nye resursy Rossii: Dikoras-tushchie tsvetkovye rasteniya, ikh komponentnyy sostav i biologicheskaya aktivnost']. Sankt-Petersburg, 3, 601 p.

11. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. – М., 2001. – 256 с.

Sergienko VI, Bondareva IB. (2001). Mathematical statistics in clinical studies [Matematicheskaya statistika v klinicheskikh issledovaniyakh]. Moskva, 256 p.

12. Темирбулатов Р.А., Селезнев Е.И. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидсодержащих компонентов крови и его диагностическое значение // Лаб. дело. – 1981. – № 4. – С. 209–211.

Temirbulatov RA, Seleznev EI. (1981). Method of intensification of free radical oxidation in lipid-containing blood components and its diagnostical significance [Metod povysheniya intensivnosti svobodnoradikal'nogo okisleniya lipidsoderzhashchikh komponentov krovi i ego diagnosticheskoe znachenie]. *Laboratornoye delo*, 4, 209–211.

13. Тимошенко Л., Горохов Н. Изменение активности отдельных ферментов сыворотки крови у спортсменов разных специализаций при выполнении кратковременной физической нагрузки // Теория и практика физической культуры. – 2007. – Вып. 10. – С. 26–28.

Timoshenko L, Gorokhov N. (2007). Changes in activity of certain enzymes of the blood serum in sportsmen with various specializations during short-term physical exertion [Izmenenie aktivnosti otdel'nykh fermentov syvorotki krovi u sportsmenov raznykh spetsializatsiy pri vypolnenii kratkovremennoy fizicheskoy nagruzki]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*, (10), 26–28.

14. Хныченко Л.К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 2–15.

Khnychenko LK, Sapronov NS. (2003). Stress and its role in pathological processes development [Stress i ego rol' v razvitii patologicheskikh protsessov]. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii*, 2 (3), 2–15.

15. Шантанова Л.Н., Дашиев Д.Б., Раднаева Д.Б., Петрова Т.Г. Адаптогены в тибетской медицине // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 175.

Shantanova LN, Dashiev DB, Radnaeva DB, Petrova TG. (2008). Adaptogens in Tibetan medicine [Adaptogeny

v tibetskoy meditsine]. *Bulleten' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 175.

16. Яременко К.В. Адаптогены в фитотерапии // I Рос. фитотерапевт. съезд: сб. науч. тр. (14–16 марта 2008; Москва). – М., 2008. – С. 363–364.

Yaremenko KV. (2008). Adaptogens in phytotherapy [Adaptogeny v fitoterapii]. *I Rossiyskiy fitoterapevticheskiy sjezd: sbornik nauchnykh trudov*, Moskva, 363–364.

17. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. (2001). Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. *Am J Clin Nutr*, 749 (4), 418–425.

Сведения об авторах Information about authors

Муруев Баир Андреевич – аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (670047, г. Улан-Удэ, ул. Сахьяновой, 6; тел. (3012) 43-37-13; e-mail: bai.andr@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8357-6256>

Muruev Bair Andreevich – Postgraduate at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology SB RAS (670047, Ulan-Ude, ul. Sakh'yanovoy, 6; tel. (3012) 43-37-13; e-mail: bai.andr@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8357-6256>

Мондодоев Александр Гаврилович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН; и. о. профессора кафедры терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (e-mail: amonbsc@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-9566-6718>

Mondodoev Aleksandr Gavrilovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology SB RAS; Acting Professor at the Department of General Medicine, Medical Institute, Buryat State University (e-mail: amonbsc@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-9566-6718>

Матханов Иринчей Эдуардович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры фармакологии и традиционной медицины медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (670002, г. Улан-Удэ, ул. Октябрьская, 36а; тел. (3012) 42-82-55; e-mail: matkh66@mail.ru)

Matkhanov Irinchey Eduardovich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Department of Pharmacology and Traditional Medicine, Medical Institute, Buryat State University (670002, Ulan-Ude, ul. Oktyabrskaya, 36a; tel. (3012) 42-82-55; e-mail: matkh66@mail.ru)

Торопова Анюта Алексеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории безопасности биологически активных веществ, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (тел. (3012) 43-37-13, факс (3012) 43-30-34; e-mail: anyuta-tor@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2618-7777>

Toropova Anyuta Alexeevna – Candidate of Biological Sciences, Research Officer at the Laboratory of Biologically Active Substances Safety, Institute of General and Experimental Biology SB RAS (tel. (3012) 43-37-13, fax (3012) 43-30-34; e-mail: anyuta-tor@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2618-7777>

Шантанова Лариса Николаевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией безопасности биологически активных веществ, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН (тел. (3012) 43-37-13; e-mail: shantanova@mail.ru)

Shantanova Larisa Nikolaevna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Biologically Active Substances Safety, Institute of General and Experimental Biology SB RAS (tel. +7 (3012) 43-37-13; e-mail: shantanova@mail.ru)

Димитров Олег Георгиевич – аспирант лаборатории экспериментальной фармакологии, ФГБНУ «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН

Dimitrov Oleg Georgievich – Postgraduate at the Laboratory of Experimental Pharmacology, Institute of General and Experimental Biology SB RAS

Юндунова Оюна Владимировна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (тел. (3012) 42-82-55; e-mail: oyu12@bk.ru)

Yundunova Oyuna Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of General Medicine, Medical Institute, Buryat State University (tel. +7 (3012) 42-82-55; e-mail: oyu12@bk.ru)

Бутуханова Ирина Сергеевна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры терапии медицинского института, ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет» (тел. (3012) 42-82-55; e-mail: irinserg64@mail.ru)

Butuhanova Irina Sergeevna – Candidate of Medical Sciences, Senior Lecturer at the Department of General Medicine, Medical Institute, Buryat State University (tel. (3012) 42-82-55; e-mail: irinserg64@mail.ru)

Шурыгина И.А.¹, Аюшинова Н.И.¹, Родионова Л.В.¹, Чепурных Е.Е.¹, Шурыгин М.Г.^{1, 2}
**ВОВЛЕЧЕНИЕ JNK MAPK КАСКАДОВ В ФОРМИРОВАНИЕ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА
 В БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ**

¹ ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»
 (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² АО «Фармасинтез»
 (664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, 23, Россия)

Формирование спаечного процесса в брюшной полости – одно из наиболее частых осложнений интраабдоминальной хирургии

Цель исследования: оценить активацию JNK MAPK каскада при экспериментальном спаечном процессе.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования проведены на 40 самцах крыс линии Wistar (9 мес.). Моделировали спаечный процесс в брюшной полости. В сроки от 2 часов (2, 6, 12 часов) до 30 суток (1, 3, 7, 14, 30 суток) проведена оценка JNK MAPK каскада в зоне повреждения серозной оболочки с использованием иммуногистохимических методов (окраска на JNK1 Phospho (pT183) / JNK2 Phospho (pT183) / JNK3 Phospho (pT221)) и real-time ПЦР (набор MAP Kinase Signaling Pathway RT² – Profiler™ PCR Array (Qiagen)).

Результаты. Установлено, что экспрессия фосфорилированной части JNK MAPK каскадов имеет волнообразную динамику с двумя пиками – на 3-и и 14-е сутки. Определено, что в процесс вовлекаются все три JNK каскада, причём на 3-и сутки синхронно активируются все каскады группы JNK (JNK1 повышается 12-кратно по сравнению с группой интактных животных, JNK2 – 8-кратно, JNK3 – 10-кратно). На 14-е сутки наиболее интенсивно повышается активность JNK3 каскада – в 30 раз (для JNK1 – примерно в 6 раз, JNK2 – в 12 раз).

Заключение. Установлена значительная активация исследуемых MAPK каскадов на 14-е сутки после травматического повреждения, что свидетельствует о необходимости длительной профилактики посттравматических изменений, в частности формирования спаечного процесса.

Ключевые слова: спаечный процесс, MAPK, JNK, моделирование

Для цитирования: Шурыгина И.А., Аюшинова Н.И., Родионова Л.В., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г. Вовлечение JNK MAPK каскадов в формирование спаечного процесса в брюшной полости. Acta bio-medica scientifica, 3 (4), 125-128, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.18.

**INVOLVEMENT OF JNK MAPK CASCADES IN THE FORMATION OF ADHESIONS
 IN THE ABDOMINAL CAVITY**

Shurygina I.A.¹, Ayushinova N.I.¹, Rodionova L.V.¹, Chepurnykh E.E.¹, Shurygin M.G.^{1, 2}

¹ Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology
 (ul. Bortsov Revolyutsii 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² JSC Farmasintez
 (ul. Krasnogvardeyskaya 23, Irkutsk 664007, Russian Federation)

Adhesive process in the abdominal cavity is one of the most frequent complications of intra-abdominal surgery.

The aim of the study was to evaluate the activation of the JNK MAPK cascade during the experimental adhesion process. Materials and methods. Experimental studies were performed on 40 male Wistar rats (9 months old). We modeled the adhesive process in the abdominal cavity. At the time from 2 hours (2, 6, 12 hours) to 30 days (1, 3, 7, 14, 30 days), a JNK MAPK cascade was evaluated in the zone of damage to the serosa using immunohistochemical methods (painting on JNK1 Phospho (pT183) / JNK2 Phospho (pT183) / JNK3 Phospho (pT221)) and real-time PCR (the MAP Kinase Signaling Pathway RT² - Profiler™ PCR Array (Qiagen) kit).

Results. We have found that the expression of the phosphorylated part of the JNK MAPK cascades has an undulating dynamics with two peaks on the 3rd and 14th day. It has been determined that all three JNK cascades are involved in the process, and all JNK cascades are synchronously activated on the 3rd day (JNK1 increases 12-fold in comparison with the group of intact animals, JNK2 is 8-fold, JNK3 is 10-fold). On the 14th day, the activity of the JNK3 cascade is the most intensively increased – 30 times (for JNK1 – about 6 times, JNK2 – 12 times).

Conclusion. Significant activation of MARK cascades has been established on the 14th day after traumatic injury, which indicates the need for long-term prevention of posttraumatic changes, in particular, the formation of adhesions.

Key words: adhesive process, MAPK, JNK, modeling

For citation: Shurygina I.A., Ayushinova N.I., Rodionova L.V., Chepurnykh E.E., Shurygin M.G. Involvement of JNK MAPK cascades in the formation of adhesions in the abdominal cavity. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 125-128, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.18.

Формирование спаечного процесса в брюшной полости – одно из наиболее частых осложнений интраабдоминальной хирургии [1].

Проблемы патогенеза спаечного процесса обсуждаются уже более 100 лет. Однако до настоящего времени остаются нерешённые проблемы, не позволяющие подойти к разработке противоспаечных средств с высокой активностью [3].

По нашему мнению, одним из перспективных направлений в разработке таких подходов является управление спаечным процессом при помощи воздействия на внутриклеточные сигнальные каскадные механизмы.

Киназы N-концевой части фактора транскрипции Jun (c-Jun N-terminal kinases) (JNK) (по унифицированной классификации JNK1 – это MAPK8, JNK2 – MAPK9, JNK3 – MAPK10) – это стресс-активируемые про-

теинкиназы. Они активируются под воздействием различных цитокинов, осмотического шока [5, 12]. Эти киназы изменяют активность различных белков за счёт фосфорилирования. Известно, что MAPK8 и MAPK9 обнаружены во всех клетках и тканях [6, 8]. Высокая активность MAPK10 характерна для головного мозга, менее выраженная – для сердца и яичек [6, 7, 9].

МАРК 8, 9 и 10 участвуют в дифференцировке клеток и их пролиферации. МАРК 8 и 9 вовлечены в апоптоз, индуцированный ультрафиолетовым излучением. МАРК 8 участвует также в апоптозе, индуцированном фактором некроза опухолей TNF- α , в процессах нейродегенерации, воспалении, продукции цитокинов [10].

Поиск «ABDOMINAL ADHESION AND JNK» от 20.03.18 г., проведённый в Pubmed, выявил всего 7 работ, в которых рассматривается возможная вовлечённость JNK каскада в процесс спайкообразования.

L. Tian et al. (2018) связывают противовоспалительный и потенциальный противоспаечный эффект комбинации хитозана, целлюлозы и полисахарида морских водорослей со снижением активности основных классов МАРК, в частности, JNK, p38 и ERK. [11]. Такой же механизм действия предполагают у берберина гидрохлорида [13].

Однако до настоящего времени не опубликовано работ, раскрывающих вовлечение JNK каскада в спаечный процесс, сроки активации каскадных механизмов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить активацию JNK МАРК каскада при экспериментальном спаечном процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Моделировали асептический воспалительный процесс в брюшной полости разработанным нами методом [2, 4]. Экспериментальные исследования проведены на 40 самцах крыс линии Wistar (9 мес.), по 5 животных на временную точку. Эксперименты выполнялись в соответствии с нормами гуманного обращения с животными, которые регламентированы «Guidelines of the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care, international» согласно протоколу, одобренному этическим Комитетом ИНИЦХТ.

Выведение из эксперимента осуществлялось в сроки от 2 часов до 30 суток.

Фиксацию зон травмы брюшины, формирования спаечного процесса осуществляли в FineFix (Milestone, Италия), заливали материала в парафиновые блоки, изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Во все сроки наблюдения проводили иммуногистохимическое окрашивание образцов. В качестве первичных антител применяли JNK1 Phospho (pT183) / JNK2 Phospho (pT183) / JNK3 Phospho (pT221) (МАРК10) Rabbit Monoclonal Antibody (Epitomics, Clone ID: EPR5693, Cat. N 3893-1, Lot YH122306C), рабочее разведение 1:200. Использовали вторичные антитела Novolink Polymer (Novocastra, REF=7112, Lot 6006512), меченные пероксидазой. Срезы докрашивали 0,02% раствором гематоксилина Эрлиха.

Для оценки экспрессии генов, кодирующих JNK МАРК, забирался материал из зоны повреждения в области слепой кишки, помещался в раствор RNAlater (Ambion, Canada, Cat #7020). Выделялась матричная

РНК, и с использованием наборов для ПЦР MAP Kinase Signaling Pathway RT² – Profiler™ PCR Array (Qiagen GmbH, Германия, кат. № PARN-061Z) исследовалась динамика изменения активности генов, кодирующих участвующие в данных каскадах белки.

Исследования проведены в сроки от 12 часов до 14 суток. Контролем служили исследования серозно-мышечного слоя слепой кишки у интактных животных ($n = 5$).

ПЦР проведён с использованием BioRAD CFX 96.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием оригинальной on-line программы анализа массивов данных, полученных на наборах RT²_Profiler PCR ARRAY фирмы SA Bioscience – <http://www.qiagen.com/Products/Genes and Pathways/Data Analysis Center Overview Page/RT2 Profiler PCR Arrays Data Analysis Center/>.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено изучение экспрессии маркеров JNK МАРК-каскадов в тканях зоны повреждения, причём именно их активной фосфорилированной формы (JNK1 Phospho (pT183) / JNK2 Phospho (pT183) / JNK3 Phospho (pT221)).

Установлено, что через 2 часа после операции наблюдалась минимальная активация JNK-каскадов. По интенсивности специфической окраски через 6 часов интенсивность экспрессии JNK нарастала, достигая умеренной выраженности, а через 12 часов – выраженной активности. К 3-м суткам активность JNK-каскадов резко возрастала, наблюдалась интенсивная окраска области травмы брюшины и субсерозного слоя (рис. 1).

На 7-е сутки интенсивность окраски в зоне повреждения снижалась до умеренной (рис. 2).

На 14-е сутки отмечен второй пик активности JNK МАРК-каскадов, при этом специфическая окраска была наиболее интенсивной за весь период наблюдения (рис. 3).

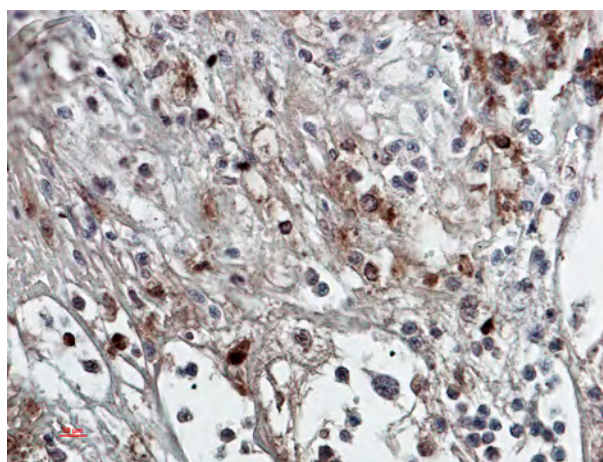


Рис. 1. 3-и сутки эксперимента. Ярко выраженная экспрессия JNK в субсерозном слое. Иммуногистохимия, первичные антитела – JNK1 / JNK2 / JNK3 Phospho (Epitomics), 1:200, докрашивание гематоксилином.

Fig. 1. The third day of the experiment. The pronounced expression of JNK in the subserosal layer. Immunohistochemistry, primary antibodies – JNK1/JNK2/JNK3 Phospho (Epitomics), 1:200, staining with hematoxylin.

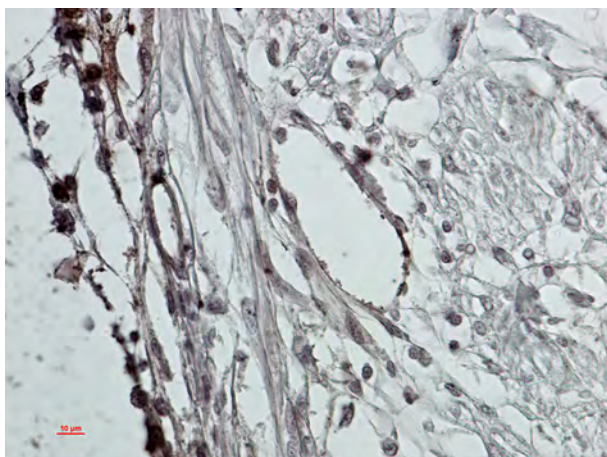


Рис. 2. 7-е сутки эксперимента, умеренно выраженная экспрессия JNK в области формирования спайки. Иммуногистохимия, первичные антитела – JNK1/ JNK2/ JNK3 Phospho (Epitomics), 1:200, докрашивание гематоксилином.

Fig. 2. The 7th day of the experiment, moderate expression of JNK in the area of adhesion formation. Immunohistochemistry, primary antibodies – JNK1/JNK2/JNK3 Phospho (Epitomics), 1:200, staining with hematoxylin.

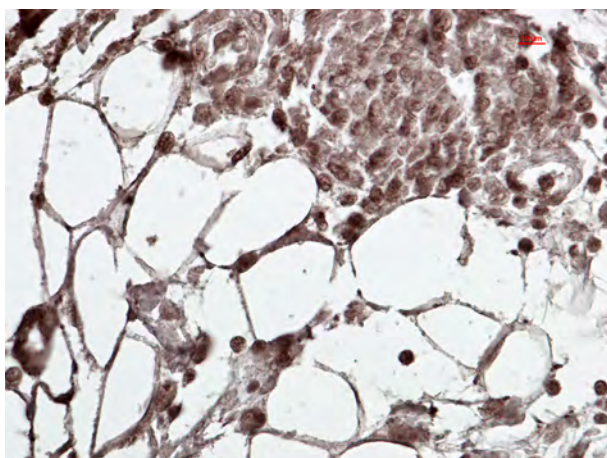


Рис. 3. 14-е сутки эксперимента. Выраженная экспрессия JNK в области формирования спайки «кишка – сальник». Иммуногистохимия, первичные антитела – JNK1/ JNK2/ JNK3 Phospho (Epitomics), 1:200, докрашивание гематоксилином

Fig. 3. The 14th day of the experiment. Expressed expression of JNK in the area of formation of the adhesion «gut – omentum». Immunohistochemistry, primary antibodies – JNK1/JNK2/ JNK3 Phospho (Epitomics), 1:200, staining with hematoxylin.

К 30-м суткам активность каскадов снижалась.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что экспрессия фосфорилированной части JNK MAPK-каскадов имеет волнообразную динамику с двумя пиками – на 3-и и 14-е сутки. Проведена оценка экспрессии генов JNK регуляторного каскадов в зоне повреждения слепой кишки. Результаты представлены по отношению количества копий мРНК последовательностей, кодирующих белки JNK-каскада, к регистрируемому уровню их экспрессии в области серозно-мышечного слоя слепой кишки у intactных животных.

При оценке экспрессии генов Mapk8 (JNK1), Mapk9 (JNK2), Mapk10 (JNK3) установлено, что пики активности наблюдались на 3-и и 14-е сутки (рис. 4).

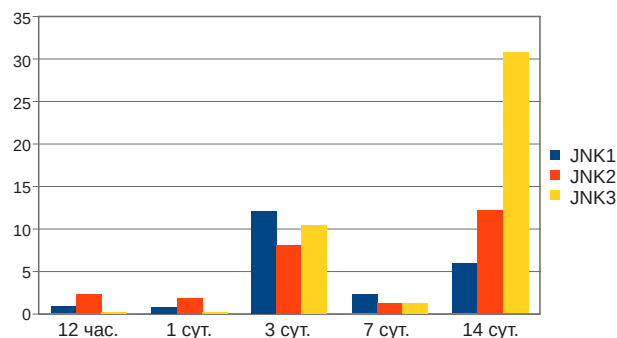


Рис. 4. Экспрессия JNK MAPK, кратность повышения по сравнению с intactными животными.

Fig. 4. Expression of JNK MAPK, multiplicity of increase in comparison with intact animals.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на экспериментальной модели установлены временные сроки и уровень активации JNK MAPK-киназных каскадов при асептическом повреждении брюшины. Показано, что при травматическом повреждении брюшины наблюдается активация JNK MAPK каскадов. При этом определено, что для данного процесса характерно двухволновое повышение активности JNK MAPK – на 3-и и 14-е сутки после повреждения брюшины.

Иммуногистохимическое исследование, с учётом использования маркеров, отражающих активность всех трёх JNK-каскадов, не позволило отдельно оценить активность JNK1, 2 и 3 каскада. При применении ПЦР-исследования определено, что в процесс вовлекаются все три каскада, причём на 3-и сутки синхронно активируются все каскады группы JNK (JNK1 повышается в 12,08 раза по сравнению с группой intactных животных, JNK2 – в 8,14 раза, JNK3 – в 10,52 раза). На 14-е сутки наиболее интенсивно повышается активность JNK3 каскада – в 30,8 раза (для JNK1 – в 5,94 раза, JNK2 – в 12,17 раза). Таким образом, получены новые данные о том, что выраженная активация MAPK10 наблюдается не только в головном мозге, сердце и яичках [7, 9], но и в серозной оболочке при её повреждении.

Установлена значительная активация исследуемых MAPK каскадов на 14-е сутки после травматического повреждения, что свидетельствует о необходимости длительной профилактики посттравматических изменений, в частности формирования спаечного процесса, в сроки не менее чем 2 недели после травмы.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Чепурных Е.Е., Шурыгин М.Г., Григорьев Е.Г. Спаечная болезнь брюшной полости – междисциплинарная проблема // Врач. – 2017. – № 5. – С. 8–10.
Ayushinova NI, Shurygina IA, Chepurnykh EE, Shurygin MG, Grigoriev EG. (2017). Adhesive disease of abdominal cavity – interdisciplinary problem [Spaechnaya bolezn' bryushnoy polosti – mezhdistsiplinarnaya problema]. *Vrach*, (5), 8-10.
2. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Лепехова С.А., Балыкина А.В., Малгатаева Е.Р., Попова А.Д., Янкевич С.А. Экспериментальная модель для разработки способов профилактики спаечного

процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 51–53.

Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Lepekova SA, Balykina AV, Malgatayeva ER, Popova AD, Yankelovich SA. (2012). Experimental model for the development of prevention of adhesions in the abdominal cavity [Eksperimental'naya model' dlya razrabotki sposobov profilaktiki spaechnogo protsessa v bryushnoy polosti]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 109 (2), 51-53.

3. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Панасюк А.И. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 16–20.

Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Panasyuk AI. (2011). Modern approaches to the prevention of intraperitoneal adhesions [Sovremennye podkhody k profilaktike spaechnogo protsessa v bryushnoy polosti]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 105 (6), 16-20.

4. Способ моделирования спаечного процесса в брюшной полости: Патент № 2467401 Рос. Федерация; МПК G09B 23/28 (2006.01) / Аюшинова Н.И., Лепехова С.А., Шурыгина И.А., Рой Т.А., Шурыгин М.Г., Зарицкая Л.В., Гольдберг О.А.; заявитель и патентообладатель Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН (НЦРВХ СО РАМН). – № 2011131678/14; заявл. 27.07.2011; опубл. 20.11.2012. – Бюл. № 32.

Ayushinova NI, Lepekova SA, Shurygina IA, Roy TA, Shurygin MG, Zaritskaya LV, Goldberg OA. (2012). Method for modeling the adhesion process in the abdominal cavity: Patent N 2467401 of the Russian Federation [Sposob modelirovaniya spaechnogo protsessa v bryushnoy polosti: Patent № 2467401 Ros. Federatsiya].

5. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Зеленин Н.В., Гранина Г.Б. Роль MAP-киназных механизмов в регуляции

клеточного роста (обзор литературы) // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 36–40.

Shurygina IA, Shurygin MG, Zelenin NV, Granina GB. (2009). Role of MAP-kinase mechanisms in the regulation of cell growth [Rol' MAP-kinaznykh mekhanizmov v regulatsii kletochnogo rosta (obzor literatury)]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*, 89 (6), 36-40.

6. Bode A., Zigang D. (2007). The functional contrary of JNK. *Mol Carcinogen*, 46 (8), 591-598.

7. Barnat M, Enslen H, Propst F, Davis RJ, Soares S, Nothias F. (2010). Distinct roles of c-Jun N-terminal kinase isoforms in neurite initiation and elongation during axonal regeneration. *J Neurosci*, 30 (23), 7804-7816.

8. Karin M, Gallagher E. (2005) From JNK to pay dirt: jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. *IUBMB Life*, 57 (4-5), 283-295.

9. Mielke K, Herdegen T. (2002). Fatal shift of signal transduction is an integral part of neuronal differentiation: JNKs realize TNFalpha-mediated apoptosis in neuronlike, but not naive, PC12 cells. *Mol Cell Neurosci*, 20 (2), 211-224.

10. Oltmanns U, Issa R, Sukkar MB, John M, Chung KF. (2003). Role of c-jun N-terminal kinase in the induced release of GM-CSF, RANTES and IL-8 from human airway smooth muscle cells. *Br J Pharmacol*, 139 (6), 1228-1234.

11. Tian L, Li H, Li Y, Liu K, Sun Y, Cong Z, Luan X, Li Y, Chen J, Wang L, Ren Z, Cong D, Wang H, Pei J. (2018). A combination of chitosan, cellulose, and seaweed polysaccharide inhibits postoperative intra-abdominal adhesion in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 364 (3), 399-408.

12. Waetzig V, Herdegen T. (2005). Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage. *Br J Pharmacol*, 26 (9), 455-461.

13. Zhang Y, Li X, Zhang Q, Li J, Ju J, Du N, Liu X, Chen X, Cheng F, Yang L, Xu C, Bilal MU, Wei Y, Lu Y, Yang B. (2014). Berberine hydrochloride prevents postsurgery intestinal adhesion and inflammation in rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 349 (3), 417-426.

Сведения об авторах Information about the authors

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по науке, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел. (3952) 29-03-69; e-mail: irinashurygina@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Shurygina Irina Aleksandrovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of RAS, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664003, Irkutsk, ul. Bortsov Revolyutsii, 1; tel. (3952) 29-03-69; e-mail: irinashurygina@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Аюшинова Наталья Ильинична – кандидат медицинских наук, хирург отделения гнойной хирургии № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100; e-mail: katnatlove@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

Ayushinova Natalia Ilyinichna – Candidate of Medical Sciences, Surgeon at the Unit of Purulent Surgery N 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (664049, Irkutsk, Yubileyniy, 100; e-mail: katnatlove@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5200-3962>

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (тел. (3952) 29-03-50; e-mail: greidmacho@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Rodionova Lyubov Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (tel. (3952) 29-03-50; e-mail: greidmacho@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Чепурных Елена Евгеньевна – кандидат медицинских наук, учёный секретарь, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (тел. (3952) 29-03-39; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Chepurnykh Elena Evgenyevna – Candidate of Medical Sciences, Academic Secretary, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of Advanced Level Surgery, Irkutsk State Medical University (tel. (3952) 29-03-39; e-mail: chepurnikh.ee@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3197-4276>

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; директор по науке и инновационной деятельности, АО «Фармасинтез» (664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, 3, оф. 3; e-mail: shurygin@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Shurygin Mikhail Gennadyevich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Director for Science and Innovations, JSC Farmasintez (664007, Irkutsk, ul. Krasnogvardeyskaya, 3, office 3; e-mail: shurygin@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ EPIDEMIOLOGY

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.19

УДК 614.449

Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Манзарова Э.Л., Ляпунова Н.А., Соловаров И.С., Петрова И.В.,
Хаснатинов М.А.

НЕОБХОДИМОСТЬ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЭКСТРЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЛЮДЕЙ, ПОСТРАДАВШИХ ОТ УКУСОВ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕЙ ЗА ПРЕДЕЛАМИ РОССИИ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Введение. С каждым годом среди людей, пострадавших от присасываний иксодовых клещей и обратившихся в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск), всё чаще отмечаются факты укусов, произошедшие за пределами Прибайкалья и даже Российской Федерации. При этом данная категория людей редко доставляет для исследования клеща или его фрагменты, обычно удаётся провести исследование крови. Особый интерес к этим случаям связан с возможностью инфицирования этого контингента людей неизвестными и/или новыми патогенами от клещей других видов. В практическом плане в связи с появлением новых инфекций у специалистов медицинских учреждений могут возникнуть затруднения в постановке диагноза и лечении таких пациентов.

Цель исследования: анализ потенциальной опасности инфицирования патогенами, переносимыми иксодовыми клещами за пределами РФ.

Материал и методы. В статье использована информация электронных баз данных, созданных авторами по материалам обращаемости населения в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций за 2007 по 2017 гг.

Результаты и обсуждение. За 11 лет зарегистрировано 52 присасывания клещей, произошедших в 20 странах, большинство из которых – в восточном полушарии (92,3 %), три – в США и одно – в Республике Куба. Это исследование свидетельствует о реальной опасности инфицирования «клещевыми» патогенами людей, выезжающих с туристическими и деловыми целями в страны Европы, Азии и Америки. Имеется вероятность заражения населения арбовирусами, бактериями (*Borrelia*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Neorickettsia*), простейшими (*Babesia*) и др.

Заключение. Необходимо усовершенствование существующего алгоритма диагностики, профилактики и лечения для людей, пострадавших от присасываний иксодовых клещей за пределами РФ, с учётом возможности заражения людей «экзотическими» завозными инфекциями.

Ключевые слова: иксодовые клещи, переносчики, природно-очаговые инфекции, завозные инфекции

Для цитирования: Данчинова Г.А., Ляпунов А.В., Манзарова Э.Л., Ляпунова Н.А., Соловаров И.С., Петрова И.В., Хаснатинов М.А. Необходимость совершенствования экстренной диагностики клещевых инфекций у людей, пострадавших от укусов иксодовых клещей за пределами России. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 129-137, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.19.

NECESSITY TO IMPROVE THE EMERGENCY DIAGNOSTICS OF TICK-BORNE INFECTIONS IN PEOPLE BITTEN BY IXODID TICKS ABROAD OF THE RUSSIAN FEDERATION

Danchinova G.A., Liapunov A.V., Manzarova E.L., Liapunova N.A., Solovarov I.S.,
Petrova I.V., Khasnatinov M.A.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(ul. Timiryazeva 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

Introduction. Annually, there are several patients attended the Center for Diagnosis and Prevention of Tick-borne Infections in Irkutsk after bites of ticks that happened outside the Pribaikalye region or abroad. In such cases, the attacking ticks do not belong to convenient species that are usual for Eastern Siberia. Consequently, the spectrum of pathogenic microorganisms transmitted by these ticks may significantly differ from those that are detected by usual laboratory tests. Thus, both physicians and laboratory personnel may have difficulties in proper detection and identification of pathogens as well as in diagnosing and treating of such patients.

The purpose of the study was the analysis of potential risks of human infection with the pathogens that are common in foreign countries outside the Russian Federation.

Material and methods. The article uses information from electronic databases created by the authors during 2007-2017. Results and discussion. During 11 years of observations, 52 tick bites were registered in 20 countries, with 48 of them in the Eastern Hemisphere (92.3 %), three (5.8 %) in the United States and one (1.9 %) in the Republic of Cuba. The

results indicate a real danger of infection by tick-borne pathogens of people traveling as the tourists and with business purposes to the countries of Europe, Asia and America.
Conclusion. It is necessary to improve the existing algorithm for diagnosis, prevention and treatment for people bitten by ixodid ticks outside the Russian Federation, taking into account the possibility of infection by inconvenient imported infections.

Key words: ixodid ticks, vectors, natural foci infections, imported infections

For citation: Danchinova G.A., Liapunov A.V., Manzarova E.L., Liapunova N.A., Solovarov I.S., Petrova I.V., Khasnatinov M.A. Necessity to improve the emergency diagnostics of tick-borne infections in people bitten by ixodid ticks abroad of the Russian federation. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 129-137, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.19.

Введение

Прибайкалье является территорией, эндемичной по клещевым инфекциям и здесь в весенне-летне-осенний сезон высока вероятность нападения иксодовых клещей на людей. По данным официальной статистики, ежегодно в Иркутской области регистрируется около 30 тыс. присасываний клещей. Фауна иксодид и спектр переносимых ими инфекций практически известны [2, 3, 25], хотя продолжают уточняться и пополняться.

С начала нового тысячелетия отмечено увеличение миграционной активности населения: всё больше россиян и в том числе иркутян, выезжает на отдых и в служебные командировки за пределы России, в страны, где есть вероятность пострадать от укусов различных клещей – переносчиков инфекционных болезней, с которыми незнакомы специалисты практического здравоохранения. Так, известны случаи заболевания риккетсиозами группы клещевой пятнистой лихорадки у граждан России, вернувшихся из ЮАР, Мозамбика, Зимбабве, Ливана, Коста-Рики и Индонезии, Лаоса, Вьетнама и Чехии [4]. По результатам лабораторных тестов им были поставлены такие диагнозы, как лихорадка цуцугамуши, крысиный сыпной тиф, Ку-лихорадка, астраханская пятнистая лихорадка, дальневосточный клещевой риккетсиоз, SENLAT и др. Аналогичные проблемы встречаются и у врачей в Европейских странах [14, 24].

В связи с этим случаи обращения людей с укусами иксодовых клещей, произошедшими за пределами Российской Федерации, вызывают научный и практический интерес.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ потенциальной опасности инфицирования неизвестными (новыми) патогенами, переносимыми иксодовыми клещами из других стран.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено с использованием материалов, содержащихся в трёх созданных нами и зарегистрированных в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) баз данных Центра диагностики и профилактики клещевых инфекций ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Для диагностики антигена вируса клещевого энцефалита (ВКЭ) использован иммуноферментный анализ (ИФА) суспензии клеща или сыворотки крови по инструкциям производителей тест-систем; для диагностики заражённости клеща *Borrelia burgdorferi sensu lato* – прямая микроскопия препарата из содержимого кишечника клеща, окрашенного по

Романовскому – Гимзе с докраской кристаллическим фиолетовым. Для детекции нуклеиновых кислот при исследовании на 4 инфекции (вирус КЭ, боррелии, анаплазмы и эрлихии) использовали коммерческую тест-систему «Amplisens® TBEV, *B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophilum*, *E. muris*/*E. chaffeensis* – F1» (производитель – «АмплиСенс», Россия). Амплификация, анализ и учёт результатов проведён с помощью «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

С 2007 по 2017 гг. в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций обратилось 52 человека с укусами клещей, которые произошли в 20 странах мира (табл. 1). Большинство людей (48 чел.) пострадало от клещей в восточном полушарии: это страны Северной (Финляндия и Швеция), Западной (Германия и Франция), Восточной (Белоруссия, Литва, Польша, Украина и Чехия) и Южной Европы (Болгария и Италия), а также государства Ближнего Востока (Грузия, Израиль и Турция), Центральной, Восточной (Казахстан, Китай, Монголия) и Юго-Восточной Азии (Таиланд). Также зарегистрировано три обращения с присасыванием клещей на территории США и одно – на Кубе. В 47 случаях – это россияне, посещавшие зарубежные страны с различными целями. В этих странах фауна иксодовых клещей и разнообразие опасных клещевых патогенов отличается от иксодофауны Восточной Сибири. Остальные двое – граждане Монголии и три женщины из Европы, путешествовавшие в Монголии. В экосистемах Прибайкалья в настоящее время встречается не менее 8 видов иксодовых клещей, среди которых обнаружены новые, в том числе экзотические виды. Наиболее массовыми являются: *Ixodes persulcatus* P. Sch., 1930 – таёжный клещ и *Dermacentor nuttalli* Ol., 1929 – степной клещ. Намного реже регистрируются *Haemaphysalis concinna* Koch, 1844; *D. silvarum* Ol., 1932 – лесостепной клещ; *I. lividus* – птичий клещ; *I. trianguliceps* Bir., 1895 [2, 3]. Зарегистрированы случаи присасывания заносных видов *Amblyomma americanum* L., 1758 и *Rhipicephalus sanguineus* Latreilli, 1806 [25].

Далее представлен краткий обзор по видам иксодовых клещей и переносимых ими патогенах в странах, где люди пострадали от присасываний клещей и обратились за диагностической помощью в Центр диагностики и профилактики клещевых инфекций. (табл. 1).

Европа. Известно о 27 случаях присасываний клещей на территории 11 государств Европы. В европейских странах самым распространённым видом является *Ixodes ricinus* L., 1758, который наиболее

Таблица 1

Страны мира (кроме России), где люди пострадали от укусов клещей (2007–2017 гг.)

Table 1

The countries (excluding Russian Federation) where people were bitten by ticks (2007–2017)

Страна	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Всего
Белоруссия	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1	2
Болгария	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1
Германия	–	1	1	–	2	1	–	–	–	1	–	6
Италия	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Литва	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	2
Польша	–	–	1	–	–	–	1	–	–	–	–	2
Украина	2	–	–	–	1	1	–	1	–	–	1	6
Финляндия	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	–	1
Франция	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	1
Чехия	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1	1	3
Швеция	–	1	–	–	–	1	–	–	–	–	–	2
Грузия	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1	1
Израиль	–	–	–	–	–	–	–	–	1	–	–	1
Казахстан	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
Китай	–	–	–	–	–	1	2	–	–	–	–	3
Монголия	1	–	2	1	1	–	1	1	1	1	3	12
Таиланд	–	–	–	–	–	–	–	–	–	2	–	2
Турция	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1
США	–	2	1	–	–	–	–	–	–	–	–	3
Куба	–	–	–	–	–	–	1	–	–	–	–	1
Всего	4	5	6	1	5	5	5	2	3	7	9	52

изучен в медицинском и ветеринарном аспекте [11]. Доказано, что клещи этого вида являются основным переносчиком ВКЭ и большого разнообразия инфекций бактериальной и протозойной природы, а также ряда гельминтов. Нередки случаи, когда они содержат несколько патогенов и могут вызывать микст-инфекции [16]. Эти клещи играют значительную роль в циркуляции таких микроорганизмов, как *Borrelia burgdorferi* s.l. (*B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*, *B. valaisiana*) и *B. miyamotoi* [13, 19, 32, 35–37, 41, 42], *Rickettsia slovaca* и *R. helvetica*, *R. felis*, *R. monacensis* и *R. massiliae* [9, 28], *Coxiella burnetii* [18, 33]. Отмечены единичные случаи заражения *I. ricinus* трипаносомами [27]. Имеются данные о наличии возбудителей бабезиоза (*Babesia divergens*, *B. venatorum*, *B. microti*) [26].

Наряду с *I. ricinus*, в европейских странах широко распространены такие виды, как *D. reticulatus*, Fabricius, 1794; *D. marginatus*, Sulzer, 1776 и *R. sanguineus*, которые являются основными переносчиками риккетсий, вызывающими широкий спектр заболеваний.

В **Белоруссии** зарегистрировано 12 видов клещей, среди них доминируют клещи *I. ricinus* и *D. reticulatus*. На территории Минска также обнаружены *I. arboricola* и *I. lividus*. В клещах *I. ricinus* на территории республики выявлены ВКЭ, *B. b.s.l.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, *Ehrlichia* spp., *R. helvetica*, *R. monacensis* и *R. raoultii*, *Francisella tularensis*. Установлено также, что в кле-

щах *I. ricinus*, собранных в Брестской и Гомельской областях, встречаются два вида бабезий: *B. microti* – возбудитель бабезиоза человека в Северной Америке и Европе и *B. venatorum*, патогенность которого для человека до конца не выяснена [34].

По последним данным фауна **Болгарии** представлена 36 видами иксодид: *I. ricinus*, *I. canisuga*, *I. hexagonus*, *H. anatolicum*, *H. marginatum*, *D. marginatus*, *H. leachi*, *H. parva*, *H. punctata*, *R. sanguineus*, *R. bursa* Canestrini et Fanzago, 1877, *R. rossicus* Jakimov et Khol-Jakimova, 1911, *R. turanicus* Pom., 1940, и *Boophilus annulatus* Say, 1821 и др. Клещи *R. sanguineus* являются основными переносчиками риккетсий – возбудителей марсельской пятнистой лихорадки, а *Hyalomma plumbeum* – крымской геморрагической лихорадки [15].

В экосистемах **Германии** доминирует клещ *I. ricinus*, также широко распространены *D. marginatus* и *D. reticulatus*. Установлено, что клещ ежа – *I. hexagonus* Leach, 1815 участвует в циркуляции ВКЭ и ИКБ (*B. afzelii*, *B. garinii*); *I. apronophorus* Schulze, 1924 – в туляремии, омской геморрагической лихорадки. В клещах *I. canisuga* Johnston, 1849 и *I. trianguliceps* Birula, 1895 выявлены *B. burgdorferi* s.l. и *Anaplasma phagocytophilum*. Также встречаются: *I. arboricola* Sch. и Schlottke, 1929; *Ixodes frontalis* Panzer, 1798, *I. lividus*, *I. rugicollis* Sch. and Schlottke, 1929; *I. simplex* Neumann, 1906 и *I. vespertilionis* Koch, 1844 [31].

В **Италии** самыми массовыми являются клещи *I. ricinus* и *R. sanguineus*. Значительную роль играют

клещи и других видов: *D. marginatus*, *R. turanicus* Pom., 1940, *R. bursa* Canestrini et Fanzago, 1877, *Boophilus annulatus* Say, 1821. Также регистрируются: *I. arboricola*, *I. frontalis*, *I. hexagonus* Leach, 1815, *I. simplex* Neumann, 1906, *I. trianguliceps* Bir., 1895, *I. vespertilionis*. Установлено, что эти клещи переносят следующие микроорганизмы: *Rickettsia* spp., *Babesia venatorum*, *Theileria*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *A. phagocytophilum* [30].

В **Польше** основным источником инфекций является *I. ricinus*. Также на территории страны отмечено обитание ещё 15 видов: *I. trianguliceps*, *I. arboricola*, *I. crenulatus*, *I. hexagonus*, *I. lividus*, *I. rugicollis*, *I. caledonicus*, *I. frontalis*, *I. simplex*, *I. vespertilionis*, *I. apronophorus*, *I. persulcatus*, *Haemaphysalis punctata*, *H. concinna*, *D. reticulatus*. Кроме этого периодически встречаются другие виды: *Amblyomma sphendonti*, *A. exornatum*, *A. flavomaculatum*, *A. latum*, *A. nuttalli*, *A. quadricavum*, *A. transversale*, *A. varanensis*, *D. marginatus*, *Hyalomma aegyptium*, *H. marginatum*, *I. eldaricus*, *I. festai*, *R. rossicus*, *R. sanguineus*. Они проникают на территорию Польши как естественным образом (*I. eldaricus* Djaparidze, 1950, *I. festai* Rondelli, 1926), например, при миграции птиц и млекопитающих, так и при перевозке животных, торговлях/презентах экзотических животных (*A. flavomaculatum* Lucas, 1846; *A. latum* Koch, 1844; *A. nuttalli*, *A. quadricavum* Schulze, 1941; *A. sphendonti* Dumbleton, 1943; *A. exornatum* Koch, 1844) [40].

На **Украине** также доминирует *I. ricinus* и встречаются: *I. trianguliceps*, *I. crenulatus*, *I. laguri*, *I. apronophorus* Schulze, *I. arboricola*, *I. kaiseri* Arthur, *I. lividus* h, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis punctata* Canestrini et Fanzago, *H. concinna*, *Rhipicephalus rossicus* Jakimov et Kohl-Jakimova. На территории Киева зарегистрировано 14 видов клещей, массовыми из них являются *I. ricinus* и *D. reticulatus*. Доказано наличие в клещах этих видов ДНК *Babesia canis*, *Rickettsia raoulti*, *R. monacensis*, *R. helvetica* и *A. phagocytophilum* [17]. Известно о случаях заболеваний после присасываний клещей ИКБ, риккетсиозом Северной Азии, МЭЧ, бабезиозом, Ку-лихорадкой, туляремией, иерсиниозом [38].

В **Финляндии** *I. ricinus* встречается в южных районах, также отмечаются находки *I. arboricola*, *Ixodes frontalis* Panzer, 1798, *Ixodes simplex* Neumann, 1906, *I. trianguliceps* [43]. В центральных и северных районах важную роль в циркуляции ВКЭ, *Borrelia burgdorferi* s.l. и *B. miyamotoi* играют клещи *I. persulcatus*. На архипелаге Коккола выявлен очаг клещевого энцефалита с вирусом сибирского типа и переносчиком – клещом *I. persulcatus* [6, 21].

В экосистемах **Франции** основой вид – *I. ricinus*, кроме него широко распространены *D. marginatus*, *R. turanicus*, *H. punctata* и *D. reticulatus*. Также встречаются: *I. apronophorus*, *I. arboricola*, *I. canisuga*, *I. frontalis*, *I. hexagonus*, *I. rugicollis*, *I. simplex*, *I. trianguliceps*, *I. vespertilionis*, *R. bursa* и *R. sanguineus*. В них обнаружены возбудители болезни Лайма, бабезиозов, средиземноморской пятнистой лихорадки.

В **Чехии** зарегистрировано 15 видов иксодовых клещей. Самый распространённый и изученный –

I. ricinus, а также *D. reticulatus*, *I. laguri* и *I. hexagonus*. Также отмечено обитание *I. apronophorus*, *I. arboricola*, *I. frontalis*, *I. simplex*, *I. trianguliceps* и *I. vespertilionis*. В конце прошлого столетия в стране был один из самых высоких в Европе уровней заболеваемости «клещевыми» инфекциями. Чаще всего регистрировался КЭ и ИКБ [10].

В **Швеции** практически повсеместно распространён *I. ricinus*. За 20 лет в северных районах страны *I. persulcatus* превратился из заносного вида в стабильно существующий [23]. Также отмечено постоянное обитание *I. uriae*, *I. caledonicus*, *I. unicavatus*, *I. arboricola*, *I. lividus*, *I. trianguliceps*, *I. canisuga*, *I. hexagonus* и *H. punctata*. Кроме этого отмечается периодический занос таких видов как *H. marginatum* и *R. sanguineus* [22].

Азия. Всего зарегистрировано 21 обращение людей с укусами клещей на территории 7 стран Азии. Поскольку азиатские страны популярны у российских туристов, они могут подвергнуться присасываниям обитающих там видов клещей и инфицироваться их патогенами.

В **Израиле** фауна иксодид представлена широким спектром видов, типичных для данных экосистем: *R. sanguineus*, *R. turanicus*, *R. bursa*, *Boophilus annulatus* (Say, 1821), *B. kohlsi* Hoogstraal et Kaiser, 1960, *Anomalohimalaya cricetuli* Tehg Kuo-fan et Huang Chong-an, 1981, *I. redikorzevi* Olenov, 1927, *H. parva* Neumann, 1897. Также известно о нескольких завезённых из Северной Америки видах клещей: *A. americanum*, *D. variabilis*, *I. scapularis*, исходно обитатели. Клещ *R. sanguineus* является основным резервуаром и переносчиком *R. conorii* – возбудителя средиземноморской пятнистой лихорадки. В крупных городах вероятность нападений этих клещей на людей выше, чем в сельскохозяйственных кибуцах.

В экосистемах **Казахстана** обычны виды *D. reticulatus*, *D. marginatus*, также встречаются: *D. niveus* (Neumann, 1897), *D. ushakovae* (Filippova et Panova, 1987); *I. apronophorus*, *I. ricinus*, *H. punctata* (Canestrini et Fanzago, 1878), *Rhipicephalus rossicus* (Yakimov et Kol-Yakimova, 1911), *R. pumilio* (Schulze, 1935), *Hyalomma* spp. и др., являющиеся естественными переносчиками возбудителя туляремии и конго-крымской геморрагической лихорадки.

Фауна **Китая** насчитывает почти 100 видов иксодид. Отмечено присасывание к человеку не менее 30 видов: *A. testudinarium*, *Dermacentor abaensis* Teng Kuo-fan, 1963, *D. daghestanicus*, *D. marginatus*, *D. niveus* Neumann, 1897, *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. sinicus* Schulze 1932, *Haemaphysalis bispinosa* Neumann, 1897, *H. concinna*, *H. flava* Neumann, 1897, *H. japonica* Warburton, 1908, *H. longicornis* Neumann, 1901, *H. punctata* Canestrini & Fanzago, 1878, *H. qinghaiensis* Teng, 1980, *H. sinensis* Zhang, 1981, *H. verticalis* Itagaki, Noda & Yamaguchi, 1944, *H. yeni* Toumanoff, 1944, *Hyalomma anatolicum* Koch, 1844. *Hy. detritum* Schulze, 1919. *Hy. asiaticum kozlovi* Olenov, 1931. *Hy. scupense* Schulze, 1919, *I. granulatus* Supino, 1897, *I. myospalacis* Teng, 1986, *I. ovatus* Neumann, 1899, *I. persulcatus*, *I. sinensis* Teng, 1977, *R. haemaphysaloides* Supino, 1897, *R. microplus* Canestrini, 1888, *R. pumilio* Schulze, 1935,

R. sanguineus (Latreilli, 1806), *R. turanicus* Pomerantzev, 1940 и другие [12].

В северных провинциях Китая выявлены клещевые патогены, аналогичные патогенам из клещей приграничных российских регионов (Забайкальский, Приморский и Хабаровский края, Амурская и Еврейская автономная области, Республика Алтай): ВКЭ и боррелии. В разнообразных экосистемах КНР спектр возбудителей клещевых инфекций очень широк, регулярно обнаруживаются новые виды. За последние 3–4 десятилетия установлена циркуляция более 30 новых клещевых патогенов. Среди них агенты группы клещевых пятнистых лихорадок: *R. heilongjiangensis*, *R. sibirica* sp. BJ-90, *R. sibirica* sp. *mongolotimonae*, *R. monacensis*, *R. raoultii*, *R. slovaca*, *Candidatus R. hebei*, *Candidatus R. tarasevichiae*. Также обнаружены микроорганизмы семейства Anaplasmataceae: *Ehrlichia chaffeensis*, *E. canis*, *E. sp. Tibet*, *A. phagocytophilum*, *A. platys*, *A. capra*, *Candidatus Neoehrlichia mikurensis*, и представители *B. burgdorferi* s.l.: *B. garinii*, *B. valaisiana*, *B. sinica*, *B. afzelii*, *B. burgdorferi* s.s.t. Показана циркуляция 11 видов из рода *Babesia*: *B. ovis*, *B. major*, *B. ovata*, *B. orientalis*, *B. motasi*, *B. caballi*, *Babesia* sp. Kashi, *Babesia* sp. Xinjiang, *B. microti*, *B. divergens*, *B. venatorum*. Кроме этого установлена возможность заражения человека флэбовирусом, который был выделен от клещей *H. longicornis* и вызывал сильную лихорадку с синдромом тромбоцитопении (SFTSV). Чаще всего вышеназванные патогены обнаруживались в *A. testudinarium*, *D. nuttalli*, *D. silvarum*, *D. sinicus*, *H. concinna*, *H. japonica*, *H. longicornis*, *Hy. anatolicum*, *H. asiaticum kozlovi*, *I. granulatus*, *I. persulcatus*, *Rh. microplus*, *R. sanguineus* s.s. [12].

В силу географической близости Прибайкалья и **Монголии** можно говорить о схожести фауны переносчиков и спектра циркулирующих патогенов. В экосистемах этой страны отмечено обитание клещей: *I. persulcatus*, *D. nuttalli*, *D. silvarum* и *H. concinna* [1, 2, 45], которые переносят микроорганизмы, вызывающие такие заболевания, как КЭ, ИКБ, КР. Ряд реализуемых и планируемых крупных проектов по освоению природных ресурсов в этой стране (добыча полезных ископаемых, строительство ГЭС), ведёт к преобразованию природных экосистем, одним из последствий которого может стать изменение численности и видового состава иксодовых клещей.

В **Таиланде** также обитает большое видовое разнообразие клещей. По данным Nithikathkul C. et al., отмечено 49 видов клещей из 8 родов: *Amblyomma*, *Aponomma*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Ixodes*, *Rhipicephalus* и *Nosomma*. Прокормителями клещей являются дикие и домашние копытные, свиньи и собаки. Наиболее распространённые виды: *Rh. haemaphysaloides*, *Rh. sanguineus* и *Rh. (Boophilus) microplus*, *Nosomma monstrosus* и *Am. testudinarium*, *Ha. asiatica*, *H. bandicota*, *H. hystricis*, *H. semermis*, *I. granulatus* [29]. Значительную роль в поддержании высокой численности клещей в Таиланде и других странах Юго-Восточной Азии играют популяции бродячих собак.

В клещах Таиланда выявлено большое число патогенов. Среди простейших – это трипаносомы

Babesia и *Theileria*, микроорганизмы, вызывающие гемопаразитарные заболевания у людей и животных, и *Hepatozoon canis* – представитель подкласса кокцидий (поражает селезёнку, костный мозг, печень, лёгкие, лимфатические узлы, миокард и мышцы у животных). Доказано медицинское значение внутриэритроцитарного паразита *Babesia* spp. [5]. Из микроорганизмов порядка *Rickettsiales* в клещах (*I. granulatus*, *D. auratus*, *Am. testudinarium*, *Ha.s. ornithophila*) были обнаружены следующие патогены: *R. conorii*, *R. helvetica*, *R. felis*, *R. japonica* и *Rickettsia honei* – агент пятнистой лихорадки острова Флиндерс. В сыворотках крови людей был выявлен *E. chaffeensis* – облигатный внутриклеточный паразит, поражающий моноциты и вызывающий МЭЧ. *Ehrlichia canis* обнаружен в *Rh. Sanguineus*; *A. platys* – в *D. auratus*, *Am. javanense*, *Ha. lagrangei*, *Rh. Microplus*; *A. phagocytophilum* и *N. risticii* – в сыворотках крови собак; *A. marginale* – у телят и коз. В тайских клещах обнаружены представители *Bartonella* spp., в крови тайских людей – *Bartonella tamiae*, поражающие эритроциты, эндотелиальные клетки и макрофаги; в клещах *Ha. papuana* – флавивирус Лангат (Langat), входящий в комплекс ВКЭ.

Из-за большого количества бродячих собак и кошек в Таиланде можно подвергнуться присасыванию клещей можно не только в сельской или лесной местности, но и в городской среде. Как отмечают учёные из Таиланда, большая опасность грозит туристам, отправляющимся в лесные участки, поскольку крайне мало известно о патогенных микроорганизмах, передаваемых клещами из этих биотопов [5].

В **Турции** установлено повсеместное обитание 22 видов иксодид: *I. ricinus*, *I. hexagonus*; *A. variegatum*, 6 видов *Haemaphysalis*: *H. parva*, *H. punctata*, *H. sulcata*, *H. inermis*, *H. concinna*, *H. numidiana* и 6 видов *Hyalomma*: *Hy. aegyptium*, *Hy. anatolicum anatolicum*, *Hy. anatolicum excavatum*, *Hy. marginatum*, *Hy. detritum*, *Hy. dromedarii*; а также *Boophilus (Rhipicephalus) annulatus* и *B. kohlsi*, *Rh. bursa*, *Rh. sanguineus*, *Rh. turanicus* и *D. marginatus*, *D. niveus* [7]. С географическим положением страны связано наличие разнообразных ландшафтов с особыми природно-климатическими условиями, позволяющими существовать различным видам клещей и широкому спектру патогенов. В Турции, как и в большинстве азиатских туристических стран, угрозе подвергнуться нападению клеща можно в течение всего года.

В турецких клещах обнаружены различные патогены, поражающие человека и животных: простейшие (*Babesia*, *Theileria*, *Cytauxzoon*, *Hepatozoon*), филяриальная нематода (*acanthocheilonemiasis*), бактерии (*A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*, *Rickettsia conorii*, *R. hoogstraali*, *R. aeschlimannii*, *R. slovaca*, *Candidatus Rickettsia vini*, *Borrelia* sp., *F. tularensis*, *Bartonella henselae* и *Mycoplasma haemofelis*). Также встречаются возбудители вирусных заболеваний: ВКЭ, вирус крымско-конгской геморрагической лихорадки, вирус овечьего энцефаломиелита, вирус кожной бугорчатки или нодулярного дерматита [20].

В странах **Северной Америки** обычными являются виды *I. scapularis* Say, 1821, *I. pacificus*, *D. andersoni*, *D. variabilis*, *Am. americanum*, *Am. maculatum*, а

также в высока численность завозного вида *Rh. sanguineus* [39, 44]. В США клещ *I. scapularis* – основной переносчик *B. microti*, *B. burgdorferi*, *A. phagocytophilum*, риккетсий группы пятнистых лихорадок и вируса Повассан, инфицирование которым может привести к энцефалиту. В клещах других видов обнаружены *Coxiella*, *Francisella*, *B. burgdorferi*, а также патогены родов *Rickettsia* и *Babesia*. Сведение лесов, усиленная урбанизация, более тёплые зимы, затяжная осень и ранние весенние сезоны способствуют расширению ареалов некоторых видов клещей в северные географические районы и, вслед за этим, прогнозируется появление новых опасных инфекций [44].

Фауна иксодовых клещей Республики Куба представлена 9 видами: *I. capromydis*, *A. albopictum*, *A. cajennense*, *A. dissimile*, *A. quadricavum*, *A. torrei*, *D. nitens*, *R. sanguineus* and *R. (Boophilus) microplus* [8]. Судя по имеющимся данным, можно предположить наличие на территории республики активных природных очагов ГАЧ и болезни Лайма. В частности, выявлена циркуляция возбудителей ГАЧ – *Anaplasma spp.* – в клещах *R. sanguineus*. У местного населения при эпидеобследованиях обнаружены антитела к *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего семь человек доставили для исследования клещей, присосавшихся на территории иностранных государств: 1) самка клеща рода *Ixodes* (снята с мужчины 55 лет в окрестностях г. Киева, июль 2007 г.); 2) самка *I. persulcatus*, заражена *B. burgdorferi sensu lato* (снята с женщины 43 лет в Монголии, июль 2010 г.); 3) самец *Dermacentor spp.* (снят с женщины 26 лет, путешествовавшей по Монголии, июнь 2014 г.); 4) питавшаяся нимфа (снята с мужчины 40 лет в Таиланде); 5) самка *Ixodes spp.* (снята с мужчины 54 лет, 2017 г. в г. Батуми, Грузия); 6) самка *I. persulcatus*, обнаружена ДНК *A. phagocytophilum* (снята с женщины 47 лет, июнь 2017 г., побережье оз. Хубсугул, Монголия) и 7) нимфа *Dermacentor spp.* (снята с девочки, 10 лет, июнь 2017 г., г. Мурен, Хубсугульский аймак, Монголия). В 45 случаях клещи были утеряны, поэтому исследованы образцы крови. При серологическом (ИФА) и/или молекулярно-биологическом (ПЦР) исследовании этих семи экземпляров клещей и 45 образцов крови на наличие антигена или РНК ВКЭ получены отрицательные результаты. На основании лабораторных исследований, всем людям, пострадавшим от присасывания клеща за пределами России, были даны рекомендации по профилактике клещевых инфекций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастающие миграционные потоки населения за пределы РФ неизбежно приведут к увеличению контактов россиян с клещами-переносчиками инфекций, которые встречаются в этих странах, опасности инфицирования и заболевания. Это опасно и в связи с тем, что клещи всё чаще внедряются и обитают в пригородных и городских экосистемах.

Таким образом, проведённый анализ показывает, что имеется реальная возможность инфицирования несвойственными для РФ клещевыми патогенами людей, выезжающих за пределы страны с любыми целями и практически в любое время года (например, в Юго-Восточную Азию). Существует вероятность заражения бактериями (*Rickettsia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma* и *Neorickettsia*), простейшими (*Babesia*) и рядом флавивирусов. В связи с этой угрозой организациям практического здравоохранения России необходимо знать о существовании новых неизвестных заболеваний, которые могут появиться после присасываний клещей на территориях других стран. Кроме этого нужна разработка алгоритмов по своевременным действиям в случае возникновения подобных ситуаций для диагностики, профилактики и/или лечения инфекционных заболеваний у этого контингента людей. При путешествиях за пределы страны туристическим фирмам необходимо проводить инструктаж по безопасному поведению людей на отдыхе, недопущению присасываний клещей и опасности игнорирования подобных случаев.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики

При работе соблюдены этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 г., в редакции 2000 г.). Работа проведена с одобрения Комитета по биомедицинской этике НЦ ПЗСРЧ и информированного согласия пациентов.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Абмэд Д., Батаа Ж., Нямдава П., Цэренноров Д., Отгонбаатор Д., Нямху Д., Хишигсүрэн Н. Фауна и экология популяций иксодовых клещей – переносчиков клещевых инфекций в Монголии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3 (55). – С. 90–93.
2. Danchinova GA, Khasnatinov MA, Abmed D, Bataa J, Nyamdavaa P, Tserennorov D, Otgonbaatar D, Neamchy D, Khishigsuren N. (2007). Fauna and ecology of populations of Ixodid ticks – carriers of tick-borne infections in Mongolia [Fauna i ekologiya populyatsiy iksodovykh kleshchey – perenoschikov kleshchevykh infektsiy v Mongolii]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 90–93.
3. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Верхозина М.М., Сунцова О.В., Шулунов С.С., Абмэд Д., Батаа Ж., Бат-Очир Д., Цэнд Н., Бадиева Л.Б., Лисак О.В., Горина М.О. (2006). Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная заражённость возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Бюл. сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № S1. – С. 137–143.

Danchinova GA, Khasnatinov MA, Zlobin VI, Kozlova IV, Verkhozina MM, Sountsova OV, Shulunov SS, Abmed D, Bataa J, Bat-Ochir D, Tsend N, Badueva LN, Lisak OV, Gorina MO. (2006). Ixodid ticks in Southern part of Eastern Siberia and Mongolia and their spontaneous infectiveness by infectious agents [Iksodovye kleshchi yuga Vostochnoy Sibiri i Mongolii i ikh spontannaya zarazhennost' vzbuditelyami prirodno-ochagovykh transmissivnykh infektsiy]. *Byul. sibirskoy meditsiny*, 5 (1), 137-143.

3. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Шулунов С.С., Арбатская Е.В., Бадueva Л.Б., Сунцова О.В., Чапоргина Е.А., Богомазова О.Л., Тимошенко А.Ф. Фауна и экология популяций иксодовых клещей – переносчиков клещевых инфекций в Прибайкалье // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3S (55). – С. 86–89.

Danchinova GA, Khasnatinov MA, Shulunov SS, Arbatskaya EV, Badueva LB, Sountsova OV, Tchaporgina EA, Bogomazova OL, Timoshenko AF. (2007). Fauna and ecology of Ixodid ticks in Pribaikalye [Fauna i ekologiya populyatsiy iksodovykh kleshchey – perenoschikov kleshchevykh infektsiy v Pribaykal'e]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3), 86-89.

4. Тарасевич И.В., Сайфуллин М.А., Лучшев А.В., Пантюхина А.Н., Мазанкова Л.Н., Дудина К.Р., Макарова В.А., Шпынов С.Н. Завозные риккетсиозы, выявленные в Москве у туристов из эндемических очагов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2015. – № 3. – С. 55–61.

Tarasevich IV, Saifullin MA, Luchshev AV, Pantyukhina AN, Mazankova LN, Dudina KR, Makarova VA, Shpynov SN. (2015). Imported rickettsial diseases detected in Moscow among tourists from endemic foci [Zavoznye rikketsiozy, vyyavlennye v Moskve u turistov iz endemicheskikh ochagov]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, (3), 55-61.

5. Ahantari A, Trinachartvanit W, Milne JR. (2008). Tick-borne pathogens and diseases of animals and humans in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public health*, 39 (6), 1015-1032.

6. Alekseev AN, Dubinina HV, Jääskeläinen AE, Vapalahti O, Vaheri A. (2007). First report on tick-borne pathogens and exoskeletal anomalies in *Ixodes persulcatus* Schulze (Acari: Ixodidae) collected in Kokkola coastal region, Finland. *International Journal of Acarology*, (3), 253-258.

7. Aydin L, Bakirci S. (2007). Geographical distribution of ticks in Turkey. *Parasitol Res*, (2), 163-166.

8. Barros-Battesti DM, Hernández MR, Famadas KM, Onofrio VC, Beati L, Guglielmone AA. (2009). The Ixodid ticks (Acari: Ixodidae) of Cuba. *Systematic & Applied Acarology*, (14), 101-128.

9. Dobler G, Wölfel R. (2009) Typhus and other rickettsioses: emerging infections in Germany. *Deutsches Ärzteblatt International*, (106), 348-354.

10. Dusbábek F. (1995). Present state of research on ticks (Ixodoidea) in the Czech Republic. *Wiad Parazytol*, 41 (3), 267-276.

11. Estrada-Peña A, Jongejan F. (1999). Ticks feeding on humans: a review of records on human-biting Ixodoidea with special reference to pathogen transmission. *Experimental and Applied Acarology*, (23), 685-715.

12. Fang LQ, Liu K, Li XL, Liang S, Yang Y, Yao HW, Sun RX, Sun Y, Chen WJ, Zuo SQ, Ma MJ, Li H, Jiang JF, Liu W, Yang XF, Gray GC, Krause PJ, Cao WC. (2015). Emerging tick-borne infections in mainland China: an increasing public health threat. *Lancet Infect Dis*, 15 (12), 1467-1479. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00177-2

13. Fingerle V, Schulte-Spechtel UC, Ruzic-Sabljic E, Leonhard S, Hofmann H, Weber K, Pfister K, Strle F, Wilske B. (2008). Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *Int J Med Microbiol*, (298), 279-290.

14. Gaatret P, Schlagenhaut P, Gandarf J, Castelli F, Brouqui Ph, Sonnenburg F, Loutan L, Parola Ph. (2009) Multicenter EuroTravNet/GeoSentinel study of travel-related infections diseases in Europe. *Emerg Infect Dis*, 15 (11), 1783-1790.

15. Georgieva G, Gecheva G. (2013). *Fauna Bulgarica. V. 32 Acari Order Ixodida, Family Ixodidae*, Academic Publishing House, Sofia, p. 226. (In Bulgarian, English keys).

16. Halos L, Jamal T, Maillard R, Beugnet F, Le Menach A, Boulouis HJ, Vayssier-Taussat M. (2005). Evidence of Bartonella sp. in questing adult and nymphal *Ixodes ricinus* ticks from France and co-infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Babesia* sp. *Veterinary Research*, 36, 79-87.

17. Hamel D, Silaghi C, Zapadynska S, Kudrin A, Pfister K. (2013). Vector-borne pathogens in ticks and EDTA-blood samples collected from client-owned dogs, Kiev, Ukraine. *Ticks Tick-Borne Diseases*, (4), 152-155.

18. Hellenbrand W, Breuer T, Petersen L. (2001). Changing epidemiology of Q-fever in Germany, 1947-1999. *Emerging Infectious Diseases*, (7), 789-796.

19. Hubalek Z, Stünzer D, Halouzka J, Sixl W, Wendelin I, Juricova Z, Sanogo YO. (2003). Prevalence of borreliae in ixodid ticks from a floodplain forest ecosystem. *Wiener Klinische Wochenschrift*, (115), 121-124.

20. Inci A, Yildirim A, Duzlu O, Doganay M, Aksoy S. (2016). Tick-Borne Diseases in Turkey: A Review Based on One Health Perspective. *PLoS Negl Trop Dis*, 10 (12): e0005021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005021>

21. Jääskeläinen AE, Sironen T, Murueva GB, Subbotina N, Alekseev AN, Castrén J, Alitalo I, Vaheri A, Vapalahti O. (2010). Tick-borne encephalitis virus in ticks in Finland, Russian Karelia, and Buryatia. *J Gen Virol*, (91), 2706-2712.

22. Jaenson TG, Tälleklint L, Lundqvist L, Olsen B, Chirico J, Mejlön H. (1994). Geographical distribution, host associations, and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden. *J Med Entomol*, (2), 240-256.

23. Jaenson TGT, Värvi K, Fröjdman I, Jääskeläinen A, Rundgren K, Versteirt V, Estrada-Peña A, Medlock JM, Golovljova I. (2016). First evidence of established populations of the taiga tick *Ixodes persulcatus* (Acari: Ixodidae) in Sweden. *Parasites & Vectors*, (9), 377. DOI: 10.1186/s13071-016-1658-3

24. Jenesins M, Xiaohong D, von Sonnenbarg F, Schwartz E, Keystone J, Leder K, Lopez-Velez R, Caumes E, Cramer J, Chen L, Parola Ph. (2009) Multicenter GeoSentinel analysis of rickettsial diseases in international travelers, 1996–2008. *Emerg Infect Dis*, 15 (11), 1791-1796.

25. Khasnatinov MA, Liapunov AV, Manzarova EL, Petrova IV, Danchinova GA, Kulakova NV. (2016). The diversity and prevalence of hard ticks attacking human hosts in Eastern Siberia (Russian Federation) with first description of invasion of non-endemic tick species. *Parasitology Research*, 115 (2), 501-510. DOI: 10.1007/s00436-015-4766-7
26. Kjemtrup AM, Conrad PA. (2000). Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *International Journal of Parasitology*, (30), 1323-1337.
27. Monod RY, Aeschlimann A, Derscheid JM. (1986). Sur 3 infections à trypanosomes observées chez *Hyalomma detritum*, *Ixodes ricinus* et *Rhipicephalus sanguineus* (Acarina: Ixodidae). *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, (128), 243-254.
28. Nilsson K, Lindquist O, Liu AJ, Jaenson TGT, Frieman G, Pahlson C. (1999). *Rickettsia helvetica* in *Ixodes ricinus* ticks in Sweden. *J Clin Microbiol*, (37), 400-403.
29. Nithikathkul C, Polseela P, Changsap B, Leemingsawat S. (2002). Ixodid ticks on domestic animals in Samut Prakan province, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public health*, 33 (S.3), 41-44.
30. Otranto D, Dantas-Torres F, Giannelli A, Latrofa MS, Cascio A, Cazzin S, Ravagnan S, Montarsi F, Zanzani SA, Manfredi MT, Capelli G. (2014). Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens. *Parasites & Vectors*, (7), 328.
31. Petney TN, Pfäffle M, Skuballa J. (2011). An annotated checklist of the ticks of Germany. *Syst Appl Acarol*, (17), 115-170. DOI: 10.11158/saa.17.2.2
32. Rauter C, Hartung T. (2005). Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis. *Applied and Environmental Microbiology*, (71), 7203-7216.
33. Rehacek J, Kaaserer B, Urvölgyi J, Lukacova E, Kocianova E. (1994). Isolation of *Coxiella burnetii* and an unknown rickettsial organism from *Ixodes ricinus* ticks collected in Austria. *Eur J Epidemiol*, (10), 719-723.
34. Reye AL, Stegny V, Mishaeva NP, Velhin S, Hübschen JM, Ignatyev G, Muller CP. (2013) Prevalence of Tick-Borne Pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* Ticks from Different Geographical Locations in Belarus, *PLoS One*, 2013; 8 (1). DOI: 10.1371/journal.pone.0054476
35. Richter D, Matuschka FR. (2010). Elimination of Lyme disease spirochetes from ticks feeding on domestic ruminants. *Applied and Environmental Microbiology*, (76), 7650-7652.
36. Richter D, Matuschka FR. (2011). Differential risk for Lyme disease along hiking trail, Germany. *Emerging Infectious Disease*, (17), 1704-1706.
37. Richter D, Schlee DB, Matuschka FR. (2003). Relapsing fever-like spirochetes infecting European vector tick of Lyme disease agent. *Emerging Infectious Diseases*, (9), 697-701.
38. Rogovskyy AS, Nebogatkin IV, Scoles GA. (2017) Ixodid ticks in the megapolis of Kyiv, Ukraine. *Ticks Tick Borne Dis*, 8 (1), 99-102. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2016.10.004
39. Scott JD, Fernando K, Banerjee SN, Durden LA, Byrne SK, Banerjee M, Mann RB, Morshed MG. (2001). Birds disperse ixodid (Acari: Ixodidae) and *Borrelia burgdorferi* – infected ticks in Canada. *J Med Entomol*, 38 (4), 493-500. DOI: 10.1603/0022-2585-38.4.493
40. Siuda K. (1996). Bionomical and ecological characteristic of ticks (Acari: Ixodida) of significant medical importance on the territory of Poland. *Rocz Akad Med Białymst*, 41 (1), 11-19.
41. Skuballa J, Oehme R, Hartelt K, Petney TN, Bücher T, Kimmig P, Taraschewski H. (2007). European hedgehogs as hosts for *Borrelia* spp., Germany. *Emerging Infectious Diseases*, (13), 952-953.
42. Skuballa J, Petney T, Pfäffle M, Oehme R, Hartelt H, Fingerle V, Kimmig P, Taraschewski H. (2011). Occurrence of different *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies including *B. afzelii*, *B. bavariensis* and *B. spielmanii* in hedgehogs (*Erinaceus* spp.) in Europe. *Ticks Tick-Borne Dis*, (3), 8-13.
43. Sormunen JJ, Klemola T, Vesterinen EJ, Vuorinen I, Hytonen J, Hänninen J, Ruohomäki K, Sääksjärvi I, Tonteri E, Penttinen R. (2016). Assessing the abundance, seasonal questing activity, and *Borrelia* and tick-borne encephalitis virus (TBEV) prevalence of *Ixodes ricinus* ticks in a Lyme borreliosis endemic area in Southwest Finland. *Ticks Tick-Borne Dis*, (7), 208-215.
44. Varela-Stokes AS, Park SH, Kim SA, Ricke SC. (2017). Microbial Communities in North American Ixodid Ticks of Veterinary and Medical Importance. *Front Vet Sci*, (4) 179. DOI: 10.3389/fvets.2017.00179
45. Walder G, Orth D, Würzner R, Dierich MP, Lkhamasuren E, Batmunkh T, Shagdar A, Bataa J, Heinz FX, Danichova GA, Khasnatinov MA. (2006). Serological evidence for tick-borne encephalitis, borreliosis, and human granulocytic anaplasmosis in Mongolia. *International Journal of Medical Microbiology*, 296 (1), 69-75. DOI: 10.1016/j.ijmm.2006.01.063

Сведения об авторах Information about the authors

Данчинова Галина Анатольевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 33-39-71; e-mail: dan-chin@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-6705-3070>

Danchinova Galina Anatolyevna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 33-39-71; e-mail: dan-chin@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-6705-3070>

Ляпунов Александр Валерьевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: liapunov.asp@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-6947-5771>

Liapunov Alexander Valeryevich – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: liapunov.asp@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-6947-5771>

Манзарова Эллина Лопсоновна – лаборант-исследователь лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: manzarova89@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-3891-7661>

Manzarova Ellina Lopsonovna – Clinical Research Assistant at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: manzarova89@yandex.ru) ● <https://orcid.org/0000-0002-3891-7661>

Ляпунова Наталья Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: nataly2193@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6039-0854>

Liapunova Natalya Andreevna – Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: nataly2193@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6039-0854>

Соловаров Иннокентий Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: keshass@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Solovarov Innokentiy Sergeevich – Junior Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: keshass@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-9936-5330>

Петрова Ирина Викторовна – врач высшей категории, руководитель отделения аллергологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: irina_petrova_62@list.ru)

Petrova Irina Viktorovna – Head of the Allergology Department, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: irina_petrova_62@list.ru)

Хаснатинов Максим Анатольевич – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории трансмиссивных инфекций, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: khasnatinov@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Khasnatinov Maxim Anatolyevich – Candidate of Biological Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Arthropod-Borne Infections, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: khasnatinov@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-8441-3640>

Сильченко Е.В. ¹, Ошорова Л.М. ¹, Бальжинимаева И.Ц. ², Бондаренко Е.И. ³, Дашеева Н.А. ¹,
Балданов Б.В. ¹, Сымбелова Т.А. ¹

ВЫЯВЛЕНИЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ПЦР-АНАЛИЗА, ПРОВОДИМОГО В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА БАЗЕ «РЕСПУБЛИКАНСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ БОЛЬНИЦЫ» Г. УЛАН-УДЭ

¹ ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница»
(670047, г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, 9А, Бурятия)

² ФГБОУ ВО «Бурятский государственный университет»
(670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24А, Россия)

³ ФБУН ГНЦ ВиБ «Вектор» Роспотребнадзора
(630559, г. Новосибирская обл., р.п. Кольцово, Россия)

Статья посвящена изучению циркулирующих на территории Республики Бурятия возбудителей трансмиссивных инфекций. Авторами проведена работа по выявлению генетического материала вируса клещевого энцефалита, *Borrellia burgdorferi*, *Borrellia miyamotoi*, *Coxiella burnetii* и *Rickettsia sibirica* в различных образцах биологического материала. Объектом исследования послужили цельная кровь, лейкоцитарная фракция и сыворотка крови пациентов, поступивших в стационар в состоянии лихорадки, возникшей после присасывания клеща, а также клещи, принесённые населением.

Детальный анализ полученных данных показал, что в 11,7 % (в 9 из 70) образцах клинического материала и 17,8 % (в 50 из 281) образцах клещей присутствуют генетические маркеры возбудителей клещевых инфекций. В материале от пациентов чаще всего определялась РНК вируса клещевого энцефалита, а в клещах ДНК *Borrellia burgdorferi*. Кроме этого, авторами впервые подтверждена этиологическая роль *Borrellia miyamotoi* в развитии случаев боррелиоза в республике.

Неожиданной находкой явилось обнаружение ДНК *Coxiella burnetii* как в клещах, так и в клиническом материале. В Республике Бурятия Ку-лихорадка с помощью лабораторной диагностики выявлена впервые. Данный факт подтверждает циркуляцию этого возбудителя в регионе. В связи с этим авторами был проведён ретроспективный анализ историй болезни пациентов, у которых были обнаружены генетические маркеры Ку-лихорадки.

Ключевые слова: инфекции, передающиеся при присасывании клещей, природно-очаговые инфекции, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)

Для цитирования: Сильченко Е.В., Ошорова Л.М., Бальжинимаева И.Ц., Бондаренко Е.И., Дашеева Н.А., Балданов Б.В., Сымбелова Т.А. Выявление возбудителей клещевых инфекций с помощью ПЦР-анализа, проводимого в рамках клинических исследований на базе «Республиканской клинической инфекционной больницы» г. Улан-Удэ. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 138-142, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.20.

DETECTION OF CAUSATIVE AGENTS OF TICK-BORNE INFECTIONS BY POLYMERASE CHAIN REACTION ASSAY CARRIED OUT AS A PART OF CLINICAL STUDIES IN THE “REPUBLICAN CLINICAL INFECTIOUS DISEASES HOSPITAL” OF ULAN-UDE

Silchenko E.V. ¹, Oshorova L.M. ¹, Balzhinimaeva I.Ts. ², Bondarenko E.I. ³, Dasheeva N.A. ¹,
Baldanov B.V. ¹, Symbelova T.A. ¹

¹ Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases
(ul. Pirogova 9A, Ulan-Ude 670047, Republic of Buryatia, Russian Federation)

² Buryat State University
(ul. Smolina 24A, Ulan-Ude 670000, Republic of Buryatia, Russian Federation)

³ State Research Center of Virology and Biotechnology “Vector”
(Koltsovo settlement 630559, Novosibirsk region, Russian Federation)

The article is devoted to the study of vector-borne pathogens circulating in the Republic of Buryatia. The authors have carried out identification of the genetic material of tick-borne encephalitis virus, *Borrellia burgdorferi*, *Borrellia miyamotoi*, *Coxiella burnetii* and *Rickettsia sibirica* in various samples of biological material. The object of the study were whole blood, leukocyte fraction and blood serum of patients admitted to the hospital in a state of fever that occurred after sucking of the tick, as well as mites brought by the population.

A detailed analysis of the data showed that 11.7 % (9 out of 70) of the clinical material samples and 17.8 % (50 out of 281) of the tick samples had genetic markers of tick-borne pathogens. In the material from the patients, the RNA of tick-borne encephalitis virus was most often determined, and in the DNA of *Borrellia burgdorferi* mites. In addition, the authors first confirmed the etiologic role of *Borrellia miyamotoi* in the development of cases of Lyme disease in the Republic.

An unexpected finding was the detection of *Coxiella burnetii* DNA in ticks and in clinical material. In the Republic of Buryatia Q-fever was detected by laboratory diagnostics for the first time. This fact confirms the circulation of this pathogen in the region. In this regard, the authors conducted a retrospective analysis of the medical histories of patients who were found to have genetic markers of Q-fever.

Key words: tick-borne infections, feral herd infections, polymerase chain reaction method (PCR)

For citation: Silchenko E.V., Oshorova L.M., Balzhinimaeva I.Ts., Bondarenko E.I., Dasheeva N.A., Baldanov B.V., Symbelova T.A. Detection of causative agents of tick-borne infections by polymerase chain reaction assay carried out as a part of clinical studies in the "Republican clinical infectious diseases hospital" of Ulan-Ude. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 138-142, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.20.

На территории Сибирского федерального округа широко распространён ряд клещевых инфекций с природной очаговостью. Лидирующее место среди них занимают иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), клещевой энцефалит (КЭ), клещевой риккетсиоз (КР). Согласно данным Федерального центра гигиены и эпидемиологии в РФ в 2017 г. было зарегистрировано снижение заболеваемости КЭ на 5 %, а заболеваемость ИКБ возросла на 8,5 % [2].

Случаи заболеваний человека, вызванных *Borellia miyamotoi*, в России описаны преимущественно в Европейской части страны и на Урале, в Восточно-Сибирском регионе они остаются малоизученными [1]. Случаи заболевания клещевым боррелиозом, вызванного данным возбудителем, регистрируются также в США, Японии [10, 11]. При проведении ретроспективного анализа истории болезни пациента с ИКБ, вызванным *Borellia miyamotoi*, отмечена безэритемная форма с отсутствием выраженных клинических проявлений, что противоречит литературным данным [3, 4].

Спорадические случаи и локальные вспышки Ку-лихорадки (коксиеллёза) регистрируют на всех континентах. В России заболевание встречается в Красноярском и Алтайском крае, на Сахалине, в Читинской области, в ряде регионов Западной и Центральной Сибири. При этом доказано, что отсутствие данных официальной регистрации заболеваний людей Ку-лихорадкой на многих территориях свидетельствует лишь о гиподиагностике этой инфекции [6]. Это острая природно-очаговая инфекция с разнообразными механизмами передачи возбудителя, характеризующаяся развитием распространённого ретикулэндотелиоза. Заболеванию свойственны лихорадка, интоксикация, полиморфная симптоматика, поражение органов дыхания, в отдельных случаях – склонность к затяжному и хроническому течению. Одним из характерных клинических симптомов коксиеллёза (до 85 % больных) – увеличение печени [5].

Заболеваемость трансмиссивными инфекциями является актуальной проблемой для здравоохранения Республики Бурятия. На протяжении многих лет уровень заболеваемости клещевым энцефалитом значительно превышает аналогичный показатель по РФ. Так, в 2017 г. заболеваемость КЭ составила 4,98 на 100 тыс. населения и более чем в три раза превысила общенациональный уровень (1,33 на 100 тыс. населения). Кроме этого, традиционно регистрируется превышение уровня заболеваемости КБ: в 2017 г. в РФ – 2,54 на 100 тыс. населения, в Бурятии – 4,6 на 100 тыс. населения (в 2 раза). Однако показатели заболеваемости КР в Республике и по стране отличаются незначительно (в 2017 г. по РФ – 1,36 на 100 тыс. населения, по Бурятии – 1,73 на 100 тыс. населения). Возможно, в случае выявления КР имеет место ги-

подиагностика заболевания, так как на протяжении последних 8 лет диагноз выставлялся на основании только ярких характерных клинических симптомов (первичный аффект, лимфаденит, интоксикация, лихорадка, сыпь), лабораторные исследования не проводились. Кроме того, в последние годы стали появляться данные о возможной инфицированности клещей возбудителями Ку-лихорадки (коксиеллёза) [7, 8]. При этом на территории Бурятии заболевание ранее не регистрировалось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение уровня инфицированности возбудителями трансмиссивных инфекций и коксиеллёза в клещах и в клиническом материале, а также ретроспективный анализ истории болезни пациентов, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Улан-Удэ (РКИБ) в эпидемический сезон 2017 г.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Для выявления возбудителей природно-очаговых инфекций в исследуемых клинических образцах и клещах использовали наборы для выделения суммарной ДНК/РНК и диагностические системы АО «Вектор-Бест» (Новосибирск) на основе метода ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) [9]. Для проведения комплексного исследования были собраны клинические образцы (цельная кровь, лейкоцитарная фракция крови и плазма) от 77 больных, поступивших в Республиканскую клиническую инфекционную больницу г. Улан-Удэ в состоянии лихорадки, возникшей после присасывания клеща, в мае-июне 2017 г. Также с помощью ПЦР-РВ был анализирован 281 клещ, принесённый населением в лабораторию на анализ после присасывания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведённых исследований в 11,7 % (9 из 77) клинических образцов биологического материала от больных были обнаружены генетические маркеры возбудителей клещевых инфекций. В группе положительных образцов обнаружены в убывающем порядке: РНК вируса клещевого энцефалита, ДНК *Borrellia burgdorferi*, ДНК *Borrellia miyamotoi*, ДНК *Coxiella burnetii* и ДНК *Rickettsia sibirica* (табл. 1).

Полученные данные ПЦР-анализа образцов нуклеиновых кислот, выделенных из суспензий гомогенизированных клещей, свидетельствовали, что в 17,8 % (в 50 из 281) образцов присутствовала ДНК возбудителей инфекций. В подавляющем большинстве случаев была выявлена ДНК *Borrellia burgdorferi* – в 12,8 % (36 из 281), что согласуется с литературными данными. Значительно реже выделялись маркеры других возбудителей (табл. 2).

Таблица 1
Распределение генетических маркеров инфекционных заболеваний в положительных образцах клинического материала от больных (n = 9)

Table 1
Distribution of genetic markers of infectious diseases in the positive clinical material samples taken from patients (n = 9)

Вид генетического маркера	%	Абсолютное значение
РНК вируса клещевого энцефалита	33,3 %	3
ДНК <i>Borrelia burgdorferi</i>	22,2 %	2
ДНК <i>Borrelia miyamotoi</i>	22,2 %	2
ДНК <i>Coxiella burnetii</i>	11,1 %	1
ДНК <i>Rickettsia sibirica</i>	11,1 %	1
Общее количество обследованных		77

Таблица 2
Распределение генетических маркеров инфекционных заболеваний в положительных образцах от клещей (n = 50)

Table 2
Distribution of genetic markers of infectious diseases in the positive samples from ticks (n = 50)

Вид генетического маркера	%	Абсолютное значение
РНК вируса клещевого энцефалита	8 %	4
ДНК <i>Borrelia burgdorferi</i>	72 %	36
ДНК <i>Borrelia miyamotoi</i>	4 %	2
ДНК <i>Coxiella burnetii</i>	8 %	4
ДНК <i>Rickettsia sibirica</i>	8 %	4
Общее количество анализированных образцов суспензий клещей		281

Мы изучили эпидемиологический анамнез и клинические проявления коксиселлёза у 2 пациентов, госпитализированных в РКИБ в эпидемический сезон 2017 г.

Больной П., 48 лет, обратился в РКИБ с жалобами на повышение температуры тела до 40 °С, головные боли, рвота 1 раз в день, слабость. Из анамнеза заболевания: заболел остро 31.05.17 г. с появлением сильной головной боли разлитого характера, повышение температуры тела до 39–40,1 °С, однократная рвота. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты. Работает скотником (пастух общественного стада). Укусы клеща отмечал ежедневно с мая месяца, снимал самостоятельно, в ЛПУ не обращался. В феврале и марте 2006 г. была вакцинация против КЭ, в дальнейшем не вакцинировался. При объективном осмотре выраженный астеновегетативный синдром, интоксикационный синдром, катаральные явления, увеличение печени. Менингеальные знаки отрицательные. Места присасывания клещей без патологических изменений.

В гемограмме нейтрофиллёз, палочкоядерный сдвиг влево, лейкопения, тромбоцитопения, выраженное повышение трансаминаз (АСТ – 115, АЛТ – 154 в последующем с нарастанием). ИФА на ВКЭ IgG положительно (титр 1:547, поствакцинальный иммунитет?), на ИКБ отрицательно, маркеры вирусных гепатитов отрицательные. ПЦР ДНК *Coxiella burnetii* обнаружены (со значениями Ct = 32, 36, 38 и 39). В связи с полиморфизмом клинической картины, что соответствует литературным данным, проводилась дифференциальная диагностика с клещевыми инфекциями, вирусными гепатитами, острыми

респираторными заболеваниями и другими инфекционными заболеваниями. На фоне проводимой антибактериальной, дезинтоксикационной и иммуномоделирующей терапии лихорадка купировалась на 5-е сутки от начала заболевания, постепенно состояние улучшилось, нормализовались показатели лабораторных данных, но сохранялся высокий уровень трансаминаз. Больной выписан на 13-й день с момента поступления. Таким образом, разнообразие клинических проявлений и отсутствие патогномичных признаков заболевания, отсутствие настоятельности в отношении этой инфекции приводят к поздней постановке достоверного диагноза. Кроме этого, учитывая характер трудовой деятельности пациента, достоверно установить источник инфицирования сложно, послужило ли причиной заболевания присасывание клеща или контакт с животными.

При ретроспективном анализе истории болезни другого пациента клинические проявления Ку-лихорадки отличались менее выраженным полиморфизмом и лёгким течением инфекции. Больной С., 47 лет, госпитализирован в РКИБ на 9-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38,4 °С, недомогание, снижение аппетита, общая слабость, боли в горле при глотании. При объективном осмотре отмечались интоксикационный синдром, катаральные явления и синдром тонзиллита. В гемограмме лейкоцитоз до $16,5 \times 10^9$, нейтрофиллёз. Биохимические анализы в пределах нормальных значений. ИФА крови на клещевые инфекции отрицательный. ПЦР ДНК *Coxiella burnetii* обнаружены. Больной выписан на 6-й день с момента поступления в стационар.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённых нами исследований впервые установлено существование на территории Республики Бурятия природных очагов Ку-лихорадки и КБ, вызванного *Borellia miyamotoi*. Установлена неспецифичность симптомов заболевания коксиеллёзом. Данные исследования являются основанием для включения в комплекс обследования пациентов с лихорадкой после присасывания клеща, с наряду традиционными методами лабораторной диагностики, проведение анализа образцов крови методом ПЦР на наличие ДНК-маркеров возбудителей *Borellia miyamotoi* и *Coxiella burnetii*.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Дударов М.В., Малинин О.В. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* // Практическая медицина. – 2013. – № 5. – С. 125–130.

Bagautdinova LI, Sarksyian DS, Dudarev MV, Malinin OV. (2013). Clinical polymorphism of disease caused by *Borrelia miyamotoi* [Klinicheskiy polimorfizm zabolevaniya, vyzvayemogo *Borrelia miyamotoi*]. *Prakticheskaya meditsina*, (5), 125-130.

2. Бондаренко Е.И., Щучинова Л.Д., Тимофеев Д.И., Мишенова Е.В. Выявление генетических маркеров возбудителей клещевых риккетсиозов в ПЦР с помощью наборов реагентов «РеалБест ДНК Rickettsiaspecies» и «РеалБест ДНК Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis» // Новости «Вектор-Бест». – 2018. – № 1. – С. 2–10.

Bondarenko EI, Socinova LD, Timofeev DI, Mishanova EV. (2018). Detection of genetic markers of pathogens of tick-borne rickettsiosis disease in PCR using sets of reagents "DNA Realbest Rickettsiaspecies and Realbest DNA Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis" [Vyyavlenie geneticheskikh markerov vozbuditeley kleshchevykh rikketsiozov v PtsR s pomoshch'yu naborov reagentov «RealBest DNK Rickettsiaspecies» i «RealBest DNK Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis»]. *Novosti «Vektor-Best»*, (1), 2-10.

3. Емельянов А.Н., Кижло Л.Б. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском крае // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 103–104.

Emelyanova AN, Kizhlo LB. (2012). Clinical and epidemiological features of ixodic tick borreliosis in the Trans-Baikal territory [Kliniko-epidemiologiches-

kie osobennosti iksodovogo kleshchevogo borrelioza v Zabaykal'skom kra]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*, (5), 103-104.

4. Карпенко С.Ф., Галимзянов Х.М. Лихорадка Ку в Астраханской области: современные реалии эпидемиологии и клиники // РЭТ-Инфо. – 2017. – № 7. – С. 5–10.

Karpenko SF, Galimzyanov HM. (2017). Q-fever in the Astrakhan region: modern realities of epidemiology and clinics [Likhoradka Ku v Astrakhanskoy oblasti: sovremennye realii epidemiologii i kliniki]. *RET-Info*, (7), 5-10.

5. Нафеев А.А., Безик В.В. Случай лихорадки Ку на неэндемичной территории // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012. – № 6. – С. 38–40.

Nafeev AA, Bezik VV. (2012). Case of Q-fever in non-endemic area [Sluchay likhoradki Ku na neendemichnoy territorii]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*, (6), 38-40.

6. Савельева М.В., Краснова Е.И. Особенности клиники и лабораторной диагностики заболеваний, вызванных боррелиями, у жителей Новосибирской области // Журнал инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 2. – С. 93.

Saveliev MV, Krasnova EI. (2018). Features of clinic and laboratory diagnostics of diseases caused by borreliae, the inhabitants of Novosibirsk region [Osobennosti kliniki i laboratornoy diagnostiki zabolevaniy, vyzvannykh borreliyami, u zhtelei Novosibirskoy oblasti]. *Zhurnal infektologii*, (2), 93.

7. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10. – С. 41–44.

Sarkisyan DS, Maleev VV, Platonov AE. (2012). Differential diagnosis of Ixodes tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* [Differentsial'naya diagnostika iksodovogo kleshchevogo borrelioza, vyzvannogo *Borrelia miyamotoi*]. *Infektsionnye bolezni*, 41-44.

8. Фетисова Н.Ф., Гафарова М.Т. Эколого-эпидемиологические аспекты коксиеллёза // Вестник РАМН. – 2008. – № 7. – С. 15–18.

Fetisova NF, Gafarova MT. (2008). Ecological and epidemiological aspects of coxyellosis [Ekologo-epidemiologicheskie aspekty koksiielleza]. *Vestnik RAMN*, (7), 15-18.

9. Pieter J, Sprong H. (2015). *Borrelia miyamotoi*: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete. *Trends in Parasitology*, 6, 260-268.

10. Platonov A, Karan L. (2011). Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*. *Emerging Infectious Diseases*, 17, 1816-1823.

11. Fukunaga M, Takahashi Y. (1995). Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*, 4, 804-810.

Сведения об авторах Information about the authors

Сильченко Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» (670047, г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, 9А; e-mail: gib_70@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5475-4663>

Silchenko Elena Vladimirovna – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician, Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases (670047, Ulan-Ude, ul. Pirogova, 9A; e-mail: gib_70@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0002-5475-4663>

Ошорова Лариса Молотовна – врач ПЦР-лаборатории, ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» (e-mail: nmoosho@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-9780-3675>

Oshorova Larisa Molotovna – Doctor at the Laboratory of PCR diagnostics, Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases (e-mail: nmoosho@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-9780-3675>

Бальжинимаева Ирина Цыренжаповна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры, ФГБОУ ВПО «Бурятский государственный университет» (670000, г. Улан-Удэ, ул. Смолина, 24А; e-mail: irbalzh@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0793-3992>

Balzhinimaeva Irina Tsyrenzhapovna – Candidate of Medical Sciences, Teaching Assistant, Buryat State University (670000, Ulan-Ude, ul. Smolina, 24A; e-mail: irbalzh@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0793-3992>

Бондаренко Евгений Иванович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории ПЦР, ФБУН ГНЦ «Вектор» Роспотребнадзора (630559, г. Новосибирская обл., Кольцово; e-mail: ebondarenko@ngs.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4699-9548>

Bondarenko Evgeny Ivanovich – Candidate of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of PCR diagnostics, State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector" (630559, Novosibirsk region, Koltsovo settlement; e-mail: ebondarenko@ngs.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-4699-9548>,

Дашеева Наталья Александровна – врач отделения № 4, ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» (e-mail: gib_70@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-1925-7081>

Dasheeva Natalya Aleksandrovna – Doctor at the Department N 4, Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases (e-mail: gib_70@mail.ru); ● <http://orcid.org/0000-0002-1925-7081>

Балданов Батор Владимирович – заведующий приёмным отделением, ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» (670047, г. Улан-Удэ, ул. Пирогова, 9А) ● <http://orcid.org/0000-0003-1132-4070>

Baldanov Bator Vladimirovich – Head of the Reception Department, Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases (670047, Ulan-Ude, ul. Pirogova, 9A) ● <http://orcid.org/0000-0003-1132-4070>

Сымбелова Татьяна Аюшеевна – главный врач ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» (e-mail: tat_symbolova@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5475-4663>

Cimbelova Tatiana Ayusheevna – Head Physician of Republican Clinical Hospital of Infectious Diseases (e-mail: tat_symbolova@yandex.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-5475-4663>

Чумаченко П.А. ¹, Саловарова В.П. ¹, Чумаченко И.Г. ²

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДИФИЛЛОБОТРИОЗАМИ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ И ИРКУТСКОЙ ОБЛАСТИ

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет»
(664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1, Россия)

² Управление Роспотребнадзора по Иркутской области
(664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 8, Россия)

В работе проведён сравнительный анализ заболеваемости дифиллоботриозами в Сибирском федеральном округе (СФО) и Иркутской области. Установлено, что Иркутская область, занимая 4-е ранговое место, входит в группу территорий с высокой заболеваемостью. На основании углублённого изучения структуры очагов, функционирующих на территории Иркутской области, с учётом интегрального показателя «по сумме занятых мест» проведено районирование территории по степени риска заражения дифиллоботриозами, выделены зоны с низким, средним, высоким и очень высоким уровнями заболеваемости. Проанализированы уровень и динамика заболеваемости среди различных возрастных групп, среди сельского и городского населения. В результате проведённых исследований выявлены отличительные особенности заболеваемости дифиллоботриозом в Иркутской области, которая имеет стабильный тренд к увеличению и, по сравнению с другими регионами Сибирского федерального округа, характеризуется большей долей заболевших детей и самыми низкими темпами снижения заболеваемости в этой группе. По данным эпидрасследований определены способы технологической обработки рыбы, наиболее опасные в отношении риска заражения дифиллоботриозом. С учётом полученных данных внесены предложения о переориентации проводимой среди населения профилактической и разъяснительной работы.

Ключевые слова: дифиллоботриоз, *Diphyllobothrium*, Иркутская область, эпидемиология

Для цитирования: Чумаченко П.А., Саловарова В.П., Чумаченко И.Г. Анализ эпидемиологических особенностей заболеваемости дифиллоботриозами в Сибирском федеральном округе и Иркутской области. *Acta biomedica scientifica*, 3 (4), 143-146, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.20.

ANALYSIS OF EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF THE INCIDENCE OF DIPHYLLOBOTHRISIS IN SIBERIAN FEDERAL DISTRICT AND IRKUTSK REGION

Chumachenko P.A. ¹, Salovarova V.P. ¹, Chumachenko I.G. ²

¹ Irkutsk State University
(ul. Karla Marksa 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Administration of Rospotrebnadzor in Irkutsk Region
(ul. Karla Marksa 8, Irkutsk 664003, Russian Federation)

The article presents the comparative analysis of the incidence of diphyllobothriasis in the Siberian Federal District and the Irkutsk Region, and the peculiarities of its epidemiology in the Irkutsk Region. On the basis of in-depth study of the structure of diphyllobothriasis foci functioning on the territory of Irkutsk Region, the zoning of the territory was carried out according to the degree of risk of contamination with diphyllobothriidae. The categories of the population of various age groups exposed to invasion is defined, and dynamics of morbidity within groups is analyzed. The analysis revealed a distinctive feature of the Irkutsk Region, which is expressed in a greater proportion of children among the sick people compared to other regions of the Siberian Federal District and the lowest incidence reduction rates among this group. The question of reorientation of preventive and explanatory work with the population, taking into account the identified data, is raised. The cases are also considered on the basis of belonging to the rural or urban population; among the rural population, the incidence is almost twice as high. The analysis of morbidity in some territories of the Irkutsk Region was carried out on the basis of an integral indicator, which was carried out by ranking individual territories according to the degree of infection of the population, areas with low, medium, high and very high levels of morbidity were allocated.

Key words: diphyllobothriasis, *Diphyllobothrium*, Irkutsk Region, epidemiology

For citation: Chumachenko P.A., Salovarova V.P., Chumachenko I.G. Analysis of epidemiological features of the incidence of diphyllobothriasis in Siberian Federal District and Irkutsk Region. *Acta biomedica scientifica*, 3 (4), 143-146, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.20.

Сибирский федеральный округ является одним из лидеров среди субъектов Российской Федерации по количеству зарегистрированных случаев инвазии дифиллоботриозами.

В Иркутской области дифиллоботриозы, согласно данным официальной отчётности, ежегодно составляют до 44 % от общей заболеваемости гельминтозами (без энтеробиоза) и до 72 % от выявленных случаев биогельминтозов, что позволяет считать эти

гельминтозы одной из актуальных проблем здравоохранения в регионе [3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Дать сравнительную оценку эпидемиологических особенностей дифиллоботриозов в Сибирском федеральном округе и Иркутской области, провести ранжирование территории Иркутской области по степени опасности заражения дифиллоботриозами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение инвазированности дифиллоботриидами в Сибирском федеральном округе и Иркутской области проводили на основе сведений, полученных из государственных форм статистического мониторинга и информационных материалов ^{1,2}.

Для обработки полученных показателей использовали стандартные методы статистики и эпидемиологии, включая корреляционный и регрессионный анализ [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сформировавшиеся в бассейнах рек Енисей, Лена, Колыма и др., водохранилищ и озёр, расположенных в Красноярском крае, Иркутской области, Республиках Тыва, Бурятия, Хакасия, очаги дифиллоботриозов определяют высокую заражённость дифиллоботриозами в Сибирском федеральном округе: в 2007–2014 гг. – в 3,0–3,1 раза ($12,04\text{--}25,71\text{ ‰}$ по СФО; $3,83\text{--}7,5\text{ ‰}$ в Российской Федерации) [3], в 2015 г. – в 4,0 раза ($14,45\text{ ‰}$ и $3,6\text{ ‰}$ соответственно), в 2016 г. – в 4,3 раза ($12,95\text{ ‰}$ и $3,0\text{ ‰}$ соответственно) [2], – выше, чем усреднённая по стране. При этом внутри округа степень заражённости за анализируемый промежуток времени различается в десятки раз – от $0,2\text{ ‰}$ в Республике Алтай до $190,8\text{ ‰}$ в Республике Хакасия.

С целью выявления эпидемиологических особенностей дифиллоботриозов в Иркутской области было проведено сопоставление уровней заболеваемости этими гельминтозами в Сибирском федеральном округе и его отдельных регионах. Для этого проведён расчёт средних показателей заболеваемости, динамики и интегральных показателей за тринадцатилетний период (с 2005 по 2017 гг.). На основании полученных данных субъекты СФО были распределены на группы с низким, высоким и очень высоким риском заражения дифиллоботриидами (табл. 1). Иркутская область была отнесена к числу территорий с высоким риском и за указанный временной отрезок заняла 4-е ранговое место среди регионов СФО.

Как видно из таблицы 1, динамика заболеваемости дифиллоботриозами в субъектах СФО характеризуется тенденцией к снижению либо стабилизацией ситуации, о чём свидетельствуют отрицательные или нулевые темпы прироста. Иркутская область, которая отличается среднегодовым приростом в 1,2 % и стабильным неблагоприятным трендом к увеличению заболеваемости, составляет исключение.

Были выявлены особенности и в структуре заболеваемости. Стратифицированный по возрастному признаку анализ инвазированности дифиллоботриозами показал доминирование жителей старше 18 лет среди заболевших во всех субъектах СФО. Доля детей составила $9,3 \pm 0,2\text{ ‰}$ при уровне заболеваемости $11,8 \pm 1,45\text{ ‰}$ (усреднённо по Сибирскому федеральному округу).

В Иркутской области процент детей среди инвазированных был больше – $10,5 \pm 0,4\text{ ‰}$, а уровень заболеваемости на 31 % ниже ($6,6 \pm 0,4\text{ ‰}$), при этом отмечена поражённость детей и подростков всех возрастных категорий, кроме детей младше 1 года (табл. 2). Особую тревогу вызывает инвазированность детей младшей возрастной группы (1–2 года).

Таблица 2
Заболеваемость детского населения Иркутской области дифиллоботриозами: уровень регрессии, темпы прироста (2005–2017 гг.)

Table 2
The incidence of diphyllobothriasis among children population of the Irkutsk Region: level regression, growth rates (2005–2017)

Возраст	M ± m	Уравнение регрессии	Темпы прироста
1–2 года	$6,1 \pm 0,7$	$y = -0,2x + 7$	–6 %
3–6 лет	$7 \pm 0,4$	$y = -0,2x + 7$	–2 %
7–14 лет	$6,4 \pm 0,4$	$y = -0,1x + 6,4$	–2 %
15–18 лет	$7,1 \pm 0,9$	$y = -0,8x + 7$	–11 %

Таблица 1
Динамика заболеваемости дифиллоботриозами в субъектах СФО в 2005–2017 гг.

Table 1
Dynamics of the incidence of diphyllobothriasis in the subjects of the Siberian Federal District in 2005–2017

Субъект	M ± m (‰ ₀₀₀₀)	Темпы прироста	Сумма рангов	Показатель наглядности	Уровень заболеваемости дифиллоботриозами
Республика Алтай	$0,2 \pm 0,5$	0,0	18,0	0,0	Низкий
Алтайский край	$0,2 \pm 0,1$	–0,1	24,5	7,1	
Кемеровская область	$0,2 \pm 0,03$	–0,1	28,5	11,4	
Новосибирская область	$0,5 \pm 0,03$	0,0	46,0	30,4	
Томская область	$0,7 \pm 0,1$	–0,1	46,0	30,4	
Омская область	$0,6 \pm 0,1$	–0,2	47,0	31,5	Высокий
Республика Тыва	$8,6 \pm 1,5$	–0,2	73,0	59,8	
Иркутская область	$10,2 \pm 0,5$	1,2	77,0	64,1	Очень высокий
Республика Бурятия	$40,6 \pm 3,3$	–0,6	90,0	78,3	
Красноярский край	$80,8 \pm 6,8$	–0,1	100,0	89,1	
Республика Хакасия	$208,8 \pm 22,4$	–0,1	110,0	100,0	

¹ Формы статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 1990–2017 гг. // Отчёты Управления Роспотребнадзора.
² Формы статистического наблюдения № 87-СЭС «Противогельминтные мероприятия» за 1979–1990 гг. // Отчёты Центра Госсанэпиднадзора по Иркутской области.

Вектор заболеваемости дифиллоботриозами детей во всех субъектах Сибирского федерального округа направлен на снижение, однако в Иркутской области эта тенденция проявляется значительно слабее: в Иркутской области $T_{пр} = -3\%$, в СФО $T_{пр} = -12,3\%$.

Сравнение заболеваемости дифиллоботриозами среди жителей урбанизированных территорий и сельских поселений субъектов СФО выявило её более высокий уровень среди жителей села ($14,9\text{ ‰}_{0000}$ – показатель заболеваемости жителей поселений сельского типа; $9,7\text{ ‰}_{0000}$ – городского). Однако в Иркутской области усреднённые показатели заболеваемости за исследуемый период практически не отличаются: среди горожан – $10,2 \pm 0,4\text{ ‰}_{0000}$, среди жителей поселений сельского типа – $10,2 \pm 0,7\text{ ‰}_{0000}$. При этом надо учитывать, что последние имеют более высокий риск заражения вследствие повсеместно распространённого любительского рыболовства и исторически сложившихся способов технологической обработки рыбы. Если зарубежные авторы в качестве основных источников заражения дифиллоботриозами называют такие блюда, как «севиче» (сырая рыба, маринованная в лимонном соке) [4], «суши» и «сашими» [6, 7], «карпаччо di persico» и «карпаччо d'omble кавалер» (тонко нарезанная сырая рыба), «poisson du lac façon nordique» (в переводе с французского – рыба из северного озера); «Gefilte fish» (тефтели из рыбного фарша) [8], то среди населения Иркутской области наибольший риск в отношении возможности заражения дифиллоботриозами представляют малосолёные рыба и икра, копчёная рыба, а также «расколотка» – замороженная до твёрдого состояния сырая рыба, отбитая со всех сторон твёрдым предметом для более лёгкого отделения шкуры. Это подтверждается данными эпидемиологических исследований, проведённых за период с 2005

по 2017 гг.: среди заболевших дифиллоботриозами жителей области 40–69 % употребляли слабосолёную рыбу; 9–36 % – рыбу холодного копчения; 10–17 % – расколотку; 4,2–10 % – слабосолёную икру; 0–4 % – рыбу горячего копчения. Следует отметить, что в зону риска заражения дифиллоботриозом попадают и члены семей рыбаков-любителей, особенно те из них, кто занимается приготовлением пищи [5].

Возможно низкая выявляемость дифиллоботриозов среди сельских жителей связана с более низким уровнем их обследованности на кишечные гельминтозы: по данным годовых отчётов медицинских организаций, за период с 2013 по 2017 гг. уровень обследованности сельского населения был на 7,3 % ниже, чем городского.

При сопоставлении показателей заболеваемости дифиллоботриозами на отдельных административных территориях Иркутской области прослеживается выраженная неоднородность показателей: от нулевого уровня за исследуемый период (Нижнеудинский район) до показателей, более чем в 30 раз превышающих областной уровень (Киренский район). Расчёт интегральных показателей заболеваемости «по сумме занятых мест» позволил распределить территории Иркутской области на группы с низким, средним, высоким и очень высоким риском заражения, что нашло графическое отображение в рисунке 1.

Проведённые исследования позволили сделать вывод о том, что более 70 % населения области проживают в зонах с высоким и очень высоким риском заражения дифиллоботриозами, на которые приходится более 90 % выявленных случаев инвазии (табл. 3).

Таким образом, проведённый ретроспективный анализ заболеваемости дифиллоботриозами показал, что Иркутская область относится к числу территорий

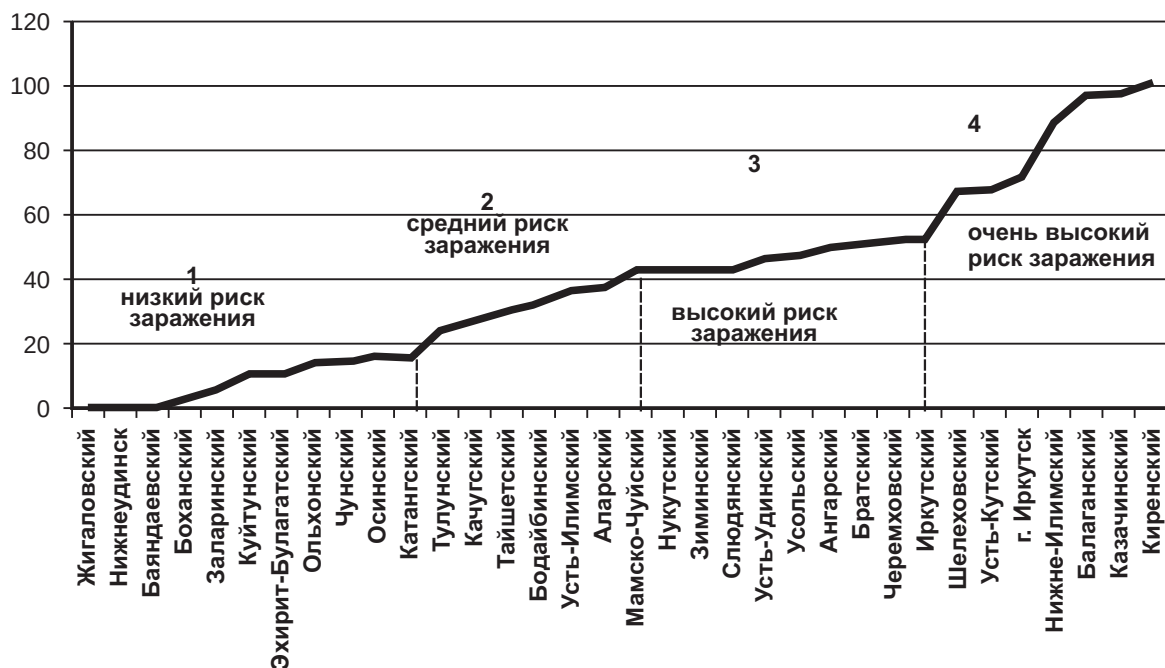


Рис. 1. Распределение административных территорий Иркутской области по заболеваемости дифиллоботриозами на основе расчёта интегрального показателя.

Fig. 1. The distribution of administrative territories of the Irkutsk Region on the incidence of diphillobothriasis on the basis of an integrated indicator.

Заболееваемость населения Иркутской области дифиллоботриозом

Таблица 3

The incidence of diphyllobothriasis among the population of the Irkutsk Region

Table 3

Группа	Уровень риска заражения дифиллоботриозами	Доля населения	Доля зарегистрированных случаев дифиллоботриозов (2005–2017 гг.)
1	низкий	11 %	0,7 %
2	средний	16 %	9 %
3	высокий	34,5 %	20,8 %
4	очень высокий	38,5 %	69,5 %

с высокой заболеваемостью дифиллоботриозами во всех исследованных социальных группах и характеризуется сохранением неблагоприятного тренда к повышению заболеваемости.

Отличительной чертой эпидемиологии дифиллоботриозов в Иркутской области является более высокая доля детского населения и самые низкие в Сибирском федеральном округе темпы снижения заболеваемости в этой группе, что необходимо учесть при проведении профилактических мероприятий, которые традиционно ориентированы, прежде всего, на взрослое население.

73 % населения проживает на территориях с высоким риском заражения этими гельминтозами, на которые приходится 90 % выявленных случаев заболевания.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Здравоохранение в России – 2015: Статистический сборник. – М., 2015. – 174 с.
- Health care in Russia – 2015: statistics digest. (2015). [Zdravookhraneniye v Rossii – 2015: Statisticheskiiy sbornik]. Moskva, 174 p.
2. Савилов Е.А., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ. Методы

статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-центр, 2011. – 153 с.

Savilov EA, Astafyev VA, Zhdanov SN, Zarudnev EA. (2011). The epidemiological analysis. Methods of statistical processing of the material [Epidemiologicheskiiy analiz. Metody statisticheskoy obrabotki materiala]. Novosibirsk, 153 p.

3. Ястребов В.К. Распространение дифиллоботриозов в Сибири и на Дальнем Востоке // Итоги и перспективы изучения проблем инфекционных и паразитарных болезней: Сб. тр. Рос. науч.-практ. конф. – Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та, 2015. – Т. 2. – С. 233.

Yastrebov VK. (2015) Distribution of diphyllobothriasis in Siberia and the Far East [Rasprostraneniye difillobotriozov v Sibiri i na Dal'nem Vostoke]. Itogi i perspektivy izucheniya problem infektsionnykh i parazitarnykh bolezney: Sbornik trudov Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Tyumen, 2, 233.

4. Beldsoe GE, Oria MP. (2001). Potential hazards in cold-smoked fish: parasites. J Food Sci, 66, 1100-1103.

5. Dupouy-Camet J, Peduzzi R. (2004). Current situation of human diphyllobothriasis in Europe. Euro Surveill, 9, 31-34.

6. Nawa Y, Hatz C, Blum J. (2005). Sushi delights and parasites: the risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. Clin Infect Dis, 41, 1297-1303.

7. Pancharatnam S, Jacob E, Kang G. (1998). Human diphyllobothriasis: first report from India. Trans R Soc Trop Med Hyg, 92, 179-180.

8. Scholz T, Garcia H, Kuchta R, Wicht B. Update on the human broad tapeworm (genus diphyllobothrium), including clinical relevance. J Clin Microbiol, 22 (1), 146-160.

Сведения об авторах Information about the authors

Чумаченко Павел Андреевич – кандидат биологических наук, преподаватель кафедры товароведения и экспертизы товаров, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 1; тел. (3952) 52-11-59; e-mail: p_chumachenko@list.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-9011-5500>

Chumachenko Pavel Andreevich – Candidate of Biological Sciences, Lecturer at the Department of Commodity Science and Goods Examination, Irkutsk State University (664003 Irkutsk, ul. Karla Marksa, 1, tel. (3952) 52-11-59; e-mail: p_chumachenko@list.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-9011-5500>

Саловарова Валентина Петровна – доктор биологических наук, профессор, преподаватель кафедры физико-химической биологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный университет» (тел. (3952) 24-18-55; e-mail: vsalovarova@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3693-9058>

Salovarova Valentina Petrovna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Lecturer at the Department of Physical and Chemical Biology, Irkutsk State University (tel. (3952) 24-18-55; e-mail: vsalovarova@rambler.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-3693-9058>

Чумаченко Ирина Георгиевна – заместитель начальника отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории, Управление Роспотребнадзора по Иркутской области (664003, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, 8; тел. (3952) 24-33-17; e-mail: cumacenkoi50@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0002-1343-3740>

Chumachenko Irina Georgievna – Deputy Head of the Department of Transport Supervision and Sanitary Control of the Territory, Administration of Rospotrebnadzor in Irkutsk Region (664003, Irkutsk, ul. Karla Marksa, 8; tel. (3952) 24-33-17; e-mail: cumacenkoi50@gmail.com) ● <http://orcid.org/0000-0002-1343-3740>

ЛЕКЦИИ LECTURES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.22

УДК 575.829:599.32

Сутягин В.В.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ДРЕЙФ И ПОТОК ГЕНОВ В ПОПУЛЯЦИЯХ БОЛЬШОЙ ПЕСЧАНКИ

РГУ «Талдыкорганская противочумная станция»
(004000, г. Талдыкорган, ул. Тауелсиздик, 104, Казахстан)

В статье дано описание дополнительных эволюционных факторов, помимо естественного отбора, могущих влиять на генетическую структуру популяций основных носителей чумного микроба – большой песчанки. Рассмотрено влияние генетического дрейфа на случайную флуктуацию аллелей. С помощью стохастической матрицы, на примере семейной группы песчанки, состоящей из четырёх особей, рассчитаны вероятности перехода частот аллелей от родителей к потомкам. На основании рассчитанного ранее размера соседства у песчанок, сделан вывод, что любую крупную популяцию большой песчанки можно рассматривать как малую с точки зрения отклонения генных частот. В таких малых группах – парцеллах – большое значение будет иметь дрейф генов. Дополнительно рассмотрено влияние потока генов на генетическую структуру популяции песчанки на примере простейшей популяционной модели «материк – остров». Рассчитана динамика изменения аллельных частот в течение 100 поколений. Показано, что частота аллеля на протяжении 20–30 поколений изменяется в максимальном темпе, а затем при приближении к равновесию замедляется. Сделан вывод, что разные популяции песчанки следует рассматривать как отдельные исторически сложившиеся структуры, с разной последовательностью воздействия на них внешних факторов среды.

Ключевые слова: большая песчанка, популяция, генетический дрейф, поток генов

Для цитирования: Сутягин В.В. Генетический дрейф и поток генов в популяциях большой песчанки. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 147-151, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.22.

GENETIC DRIFT AND GENE FLOW IN POPULATIONS OF THE GREAT GERBILS

Sutyagin V.V.

Taldykorgan Antiplague Station
(ul. Tauelsizdik 104, Taldykorgan, 004000, Kazakhstan)

The article describes the additional evolutionary factors, apart from natural selection, which can influence the genetic structure of the populations of the main carriers of the plague microbe – the great gerbil. The influence of genetic drift on random fluctuation of alleles is considered. With the help of a stochastic matrix, on the example of the family group of gerbils consisting of four individuals, the probabilities of the transition of allele frequencies from parents to offspring are calculated. Based on the previously calculated size of the neighborhood in gerbils, it is concluded that any large population of great gerbils can be considered as small in terms of deviation of gene frequencies. In such small groups – parcels – the drift of genes will be of great importance. In addition, the effect of the gene flow on the genetic structure of the gerbil population on the example of the simplest population model "continent-island" is considered. The dynamics of changes in allelic frequencies for 100 generations has been calculated. It is shown that the allele frequency during the 20-30 generations changes at the maximum rate, and then slows as the equilibrium is approached. It is concluded that different populations of gerbils should be considered as separate historically formed structures, with different sequence of influence of external environmental factors on them.

Key words: great gerbil, population, genetic drift, gene flow

For citation: Sutyagin V.V. Genetic drift and gene flow in populations of the great gerbils. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 147-151, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.22.

В противочумной системе на протяжении всего её существования накопилось немало работ, посвящённых изучению различных свойств отдельных популяций носителей и переносчиков чумного микроба (*Yersinia pestis*). Эти исследования были направлены на выявление различий по морфофизиологическим, репродуктивным показателям, а также чувствительности грызунов, относящихся к разным популяциям и видам, к возбудителю чумы. Однако авторы боль-

шинства трудов все процессы, происходящие в популяциях носителей и переносчиков, рассматривали через «призму» одного-единственного эволюционного фактора – естественного отбора, главную роль в котором играют эпизоотии чумы. Исследователи забывают, что, помимо естественного отбора, на генетический состав популяций млекопитающих и их эктопаразитов могут влиять такие эволюционные факторы, как мутации, генетический дрейф, поток

генов и инбридинг. Очень часто за доказательство естественного отбора принимают просто наличие функциональных отличий между двумя популяциями, в то время как при этом необходимо учитывать ещё выживаемость и плодовитость.

В представленной статье, мы ограничимся описанием влияния генетического дрейфа и потока генов на генетическую структуру популяций основного носителя возбудителя чумы – большой песчанки (*Rhombomys opimus* Lichtenstein, 1823).

В настоящее время зоологи чаще всего рассматривают популяции грызунов с экологической точки зрения и предполагают, что они достаточно велики. В этом случае, при постоянных внешних условиях, в популяции должна поддерживаться устойчивая равновесная частота гена. Однако если принять во внимание, что численность популяции или группы, на которые она подразделена, ограничена, ситуация становится более сложной. Так как при этом частоты генов будут подвергаться изменениям особого типа, совершенно независимым от изменений, вызванных мутациями, отбором или миграцией. Подобные случайные флуктуации аллелей в малых группах называют *генетическим дрейфом*, потому что частоты аллелей от поколения родителей к потомкам как бы дрейфуют, не стремясь к какому-либо определённом значению в отличие от ситуации, возникающей при систематических их изменениях.

Так как частота аллеля (например, q) заключена между $\frac{1}{2N}$ и $\frac{2N-1}{2N}$, (где N – количество особей) дрейф q может происходить в обоих направлениях. В независимости от начального значения q через достаточно большое число поколений случайного скрещивания она может стать практически любой.

Так, вероятность того, что в следующем поколении q примет значение q_j в популяции, состоящей из N особей, равна:

$$\frac{(2N)!}{i!j!} \times p^i \times q^j \quad (1)$$

Эта величина известна как биномиальная вероятность [6].

Проследим за случайными изменениями генных частот в отдельной колонии большой песчанки, состоящей из четырёх взрослых особей (1 самец и 3 самки): $N = 4$. Они несут $2N = 8$ генов (A или a). Тогда число генов a в этой группе (j) может быть 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и частоты генов будут равны соответственно:

A	$p = 1$	7/8	6/8	5/8	4/8	3/8	2/8	1/8	0
a	$q = 0$	1/8	2/8	3/8	4/8	5/8	6/8	7/8	1
Состояние	$j = 0$	1	2	3	4	5	6	7	8

То есть данная группа может принимать 9 состояний ($j = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8$). Если $j = 1$, это означает, что популяция находится в состоянии 1, и т.д.

Считается, что популяция, состоящая из N особей, образует $2N$ гамет, извлечёнными случайным образом. Следовательно, если, например, родительская популяция находится в состоянии 3 (что примерно соответствует частотам генов, ответственных за синтез каталазы сыворотки крови в приаральско-кара-

кумской популяции большой песчанки [5]): $p = 0,619$, $q = 0,381$, то вероятность того, что популяция потомков окажется в состоянии 2, равна (формула 1):

$$t_{32} = \frac{8!}{6! \times 2!} \times \left(\frac{5}{8}\right)^6 \times \left(\frac{3}{8}\right)^2 = 0,24, \text{ или } 24 \%,$$

где t_{32} – это вероятность перехода популяции из состояния 3 в состояние 2 за одно поколение. Далее была составлена таблица условных вероятностей перехода для данной родительской группы, которая называется матрицей вероятностных переходов, или стохастической матрицей.

$$T = \begin{matrix} & \begin{matrix} \text{Популяция потомков} \\ (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) \end{matrix} \\ \begin{matrix} (0) \\ (1) \\ (2) \\ (3) \\ (4) \\ (5) \\ (6) \\ (7) \\ (8) \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ t_{10} & t_{11} & t_{12} & t_{13} & t_{14} & t_{15} & t_{16} & t_{17} & t_{18} \\ t_{20} & t_{21} & t_{22} & t_{23} & t_{24} & t_{25} & t_{26} & t_{27} & t_{28} \\ t_{30} & t_{31} & t_{32} & t_{33} & t_{34} & t_{35} & t_{36} & t_{37} & t_{38} \\ t_{40} & t_{41} & t_{42} & t_{43} & t_{44} & t_{45} & t_{46} & t_{47} & t_{48} \\ t_{50} & t_{51} & t_{52} & t_{53} & t_{54} & t_{55} & t_{56} & t_{57} & t_{58} \\ t_{60} & t_{61} & t_{62} & t_{63} & t_{64} & t_{65} & t_{66} & t_{67} & t_{68} \\ t_{70} & t_{71} & t_{72} & t_{73} & t_{74} & t_{75} & t_{76} & t_{77} & t_{78} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \end{matrix} =$$

$$T = \begin{matrix} & \begin{matrix} \text{Популяция потомков} \\ (0) (1) (2) (3) (4) (5) (6) (7) (8) \end{matrix} \\ \begin{matrix} (0) \\ (1) \\ (2) \\ (3) \\ (4) \\ (5) \\ (6) \\ (7) \\ (8) \end{matrix} & \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,34 & 0,39 & 0,2 & 0,06 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 \\ 0,1 & 0,27 & 0,31 & 0,21 & 0,09 & 0,02 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 \\ 0,02 & 0,11 & 0,24 & 0,28 & 0,21 & 0,1 & 0,03 & 0,01 & \rightarrow 0 \\ 0,005 & 0,03 & 0,11 & 0,22 & 0,27 & 0,22 & 0,11 & 0,03 & 0,005 \\ \rightarrow 0 & 0,01 & 0,03 & 0,1 & 0,21 & 0,28 & 0,24 & 0,11 & 0,02 \\ \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & 0,02 & 0,06 & 0,21 & 0,31 & 0,27 & 0,1 \\ \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & \rightarrow 0 & 0,01 & 0,06 & 0,2 & 0,39 & 0,34 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \end{matrix}$$

Столбец (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) слева от матрицы показывает состояние, в котором находится популяция родителей. Строка (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) наверху матрицы – состояние популяции потомков. Видно, что сумма вероятностей перехода для каждого данного состояния родительской популяции равна единице. Важно указать, что если родительская популяция находится в состоянии 0 (т.е. состоит только из особей AA), то и популяция потомков останется именно в этом состоянии. Точно так же, если родительская популяция будет находиться в состоянии 8 (все особи aa), популяция потомков тоже должна остаться в состоянии 8. Эти два состояния (0 и 8) называют «поглощающими». К ним популяция может перейти из других состояний, но, однажды оказавшись в одном из них, уже не сможет из него выйти [6].

Однако понятно, что рассматривать в качестве примера малочисленной популяции колонию большой песчанки, на которой обитают четыре взрослых особи, некорректно. Поэтому ранее мы попытались определить ту наименьшую популяционную структурную единицу данного вида, которая будет в реальной степени соответствовать условиям существования песчанки [3]. Согласно определению термина,

принятому в популяционной генетике, популяция – это группа особей, в пределах которой вероятность скрещивания во много раз превосходит вероятность скрещивания с представителями других подобных групп. Согласно С. Райту [2], размер соседства приблизительно соответствует числу генетически эффективных особей внутри круга, радиус которого равен удвоенному стандартному отклонению протяжённости миграции в одном направлении в данном поколении (или, что то же самое, дистанции между местами рождения родителей и потомков). Отсюда, в соответствии с нашими расчётами [4], можно сделать вывод, что круг площадью 0,5 км² с обитающими там примерно 150 особями можно считать наименьшей структурной популяционной единицей, вероятность скрещивания в пределах которой во много раз превосходит вероятность скрещивания с другими подобными группами.

При таком размере соседства дифференциация между группами, вследствие генетического дрейфа, может быть ещё достаточно выраженной [2].

Важность парцеллярных группировок у большой песчанки (в том числе и в диффузных поселениях) в формировании мелкой структуры эпизоотий чумы отмечал В.Н. Чекашов [7]. Им показано, что развитие очажков колоний с инфицированными чумой животными осуществляется в первую очередь в пределах той парцеллы, в которую попал возбудитель, с периодическими заносами заражённых блох в соседние парцеллярные группировки. При этом парцеллы зверьков способствуют очажково-гнездовому проявлению мелкой структуры эпизоотии чумы и поэтапному формированию группы смежных заражённых нор.

Таким образом, любую крупную популяцию большой песчанки мы можем рассматривать как малую с точки зрения отклонения генных частот. Вследствие этого даже соседние популяции имеющие одинаковые исходными генные частоты будут со временем всё больше и больше различаться по своему генетическому составу, несмотря даже на то, что условия среды для всех групп будут одинаковыми. В таких малых группах – парцеллах – большое значение будет иметь дрейф генов.

Влияние генетического дрейфа на распределение аллельных частот в популяциях большой песчанки возможно не только на уровне отдельных колоний с малым количеством особей и для генов, сцепленных с полом, но и при объединении песчанок в более крупные популяционные структуры (парцеллы). Также важно помнить, что любая крупная популяция песчанок время от времени проходит через резкое снижение своей численности (так называемое «бутылочное горлышко»), когда на территории определённое время она существует только в виде единичных обитаемых колоний. Именно в это время могут происходить случайные флуктуации аллелей, обусловленные генетическим дрейфом. И в последующем вновь возникающая от этих основателей популяция по генетическому составу будет отличаться от родительской популяции.

Известно, что у большинства видов животных популяции часто подразделяются на более мелкие

единицы вследствие различных причин: географических, экологических или этологических. Когда популяция подразделена, то межпопуляционные генетические связи зависят, главным образом, от величины эффективного генного потока или миграции между субпопуляциями. Когда интенсивность потока генов между группами высока, он направлен на гомогенизацию генетической изменчивости между группами. Если же миграция незначительна, то генетический дрейф, отбор и даже мутации, происходящие в отдельных группах, могут привести к значительной генетической дифференциации между ними.

Не все миграции обязательно приводят к обмену генами между субпопуляциями. Передвижение или распространение особей на другие территории в поисках пищи, в процессе которых не происходит спариваний, не являются генетически эффективными генными потоками. Даже перемещение взрослых особей, способных к репродукции, может не привести к генетическому вкладу из-за отсутствия спаривания в результате действия поведенческих или других факторов. Таким образом, под генным потоком надо понимать «передвижение» генов между группами, которые приводят к генетическому обмену [6].

Для рассмотрения эффекта потока генов в популяции большой песчанки воспользуемся данными Сухова В.В., определившего в приаральско-каракумской популяции большой песчанки распространённость особей с разным уровнем каталазной активности крови [5].

Для рассмотрения потока генов, обратимся к простейшей популяционной модели – «материк – остров». Под «материковой» популяцией подразумевается основной массив всех входящих в неё особей, а под «островной» – ту часть особей, которая заселяет периферическую часть ареала. Далее, основываясь на экспериментальных данных по подвижности больших песчанок [1, 3], предположим, что пропорция мигрирующих особей из «материки» в «островную» часть популяцию в каждом поколении, равна $m = 0,07$, или 7 %, а пропорция немигрантов, соответственно $1 - m$. Если частота аллеля a у мигрантов с «материки» равна $q_m = 0,381$, а частота этого аллеля на «острове» до потока генов равна $q_0 = 0$, то частота аллеля a после действия генного потока составит:

$$q_1 = (1 - m)q_0 + mq_m = q_0 - m(q_0 - q_m), \quad (2)$$

$$q_1 = 0 - 0,07 \times (0 - 0,381) = 0,027$$

Если поток генов постоянен, то во втором поколении частоту аллеля можно найти по формуле:

$$q_2 = (1 - m)q_1 + mq_m \quad (3)$$

Или:

$$q_2 = (1 - m)^2 q_0 + \left[1 - (1 - m)^2 \right] q_m. \quad (4)$$

Общее решение для этого уравнения, связывающего частоту аллеля a в поколении t с частотой аллеля в «нулевом» поколении, следующее:

$$q_t = (1 - m)^t q_0 + \left[1 - (1 - m)^t \right] q_m. \quad (5)$$

Следовательно, через 10 поколений частота аллеля a в «островной» части популяции составит:

$$q_{10} = (1 - 0,07)^{10} \times 0,0 + \left[1 - (1 - 0,07)^{10} \right] \times 0,381 = 0,199.$$

А примерно через 100 поколений эта величина увеличится до $q_{100} = 0,381$, то есть частоты аллеля a в обеих популяциях сравняются.

На рисунке 1 изображена иллюстрация темпа приближения частот аллеля к равновесию.

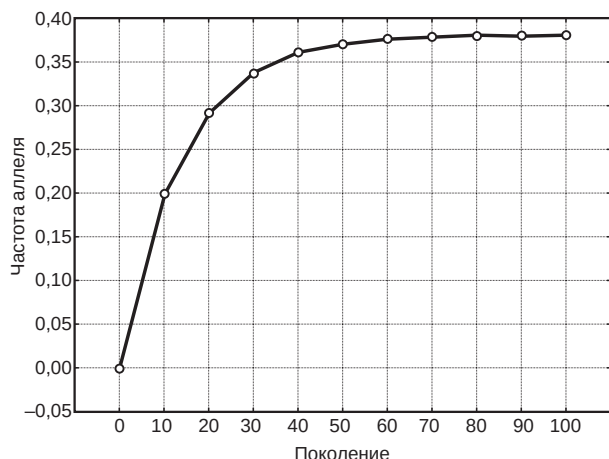


Рис. 1. Изменение частоты аллеля a со временем в модели «материк – остров» при $q_m = 0,381$ и $m = 0,07$.

Fig. 1. Change in allele frequency a over time in the “continent-island” model at $q_m = 0,381$ and $m = 0,07$.

Как видно на рисунке, частота аллеля изменяется сначала в максимальном темпе и замедляется при приближении к равновесию.

Отсюда мы видим, что миграция может являться важным фактором в изменении динамики частот генов, так как популяции существуют не обособленно, а во взаимодействии друг с другом.

В данной статье мы привели несколько примеров показывающих как такие эволюционные факторы как генетический дрейф и поток генов могут влиять на частоты генов и, следовательно, признаков ими контролируемых, в популяциях носителей чумного микроба. Таким образом, две популяции, подвергавшиеся в течение долгого времени частому воздействию внешних условий среды, могут иметь совершенно различные средние генные частоты, потому что внешние условия могут действовать в разной последовательности. Напрасно искать недостающий фактор среды, который с позиции естественного отбора позволил бы объяснить, почему в одной популяции средняя частота генов (или признаков) высокая, а в другой – низкая. Для этого необходимо рассматривать популяции, как исторически сложившиеся структуры, где важную роль играют и другие эволюционные факторы.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвященной 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Алексеев А.Ф. Продолжительность жизни и особенности подвижности больших песчанок в

северо-западных Кызылкумах // Матер. VIII науч. конф. противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана. – 1974. – С. 220–222.

Alekseev AF. (1974). Life expectancy and features of mobility of great gerbils in the northwestern Kyzylkum [Prodolzhitel'nost' zhizni i osobennosti podvizhnosti bol'shikh peschanok v severo-zapadnykh Kyzylkumakh]. *Materialy VIII nauchnoy konferentsii protivochumnykh uchrezhdeniy Sredney Azii i Kazakhstana*, 220–222.

2. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях: учеб. пособие; 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ИКЦ «Академкнига», 2003. – С. 42–44.

Altukhov YuP. (2003). Genetic processes in populations [Geneticheskie protsessy v populyatsiyakh]. Moskva, 42–44.

3. Панченко А.Н., Волков В.М., Куницкий В.Н., Павлов А.Н., Яковлев М.Г. Подвижность больших песчанок в северо-восточной части Прикаспийской низменности // Матер. VII науч. конф. противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана. – 1971. – С. 323–326.

Panchenko AN, Volkov VM, Kunitskiy VN, Pavlov AN, Yakovlev MG. (1971). The mobility of great gerbils in the northeastern part of the Caspian lowland [Podvizhnost' bol'shikh peschanok v severo-vostochnoy chasti Prikaspiyskoy nizmennosti]. *Materialy VII nauchnoy konferentsii protivochumnykh uchrezhdeniy Sredney Azii i Kazakhstana*, 323–326.

4. Сутягин В.В., Бердибеков А.Т. Эффективная численность и размер соседства в популяции большой песчанки // Бюл. МОИП. Отдел биологический. – 2017. – Т. 122, № 2. – С. 3–7.

Sutyagin VV, Berdibekov AT. (2017). Effective number and size of the neighborhood in the great gerbil population [Effektivnaya chislennost' i razmer sosedstva v populyatsii bol'shoi peschanki]. *Byul. MOIP. Otdel biologicheskii*, 122 (2), 3–7.

5. Сухов В.В., Айткалиев Б.А. Активность каталазы крови у больших песчанок и некоторых других млекопитающих из Приаральско-Каракумского мезоочага чумы // Тез. X науч. конф. противочумных учреждений Средней Азии и Казахстана. – 1979. – Вып. 2. – С. 60–62.

Sukhov VV, Aytkaliev BA. (1979). Activity of catalase of blood in large gerbils and some other mammals from the Aral-Karakum mesozochag of the plague [Aktivnost' katalazy krovi u bol'shikh peschanok i nekotorykh drugikh mlekopitayushchikh iz Priaral'sko-Karakumskogo mezo-ochaga chumy]. *Tezisy X nauchnoy konferentsii protivochumnykh uchrezhdeniy Sredney Azii i Kazakhstana*, (2), 60–62.

6. Хедрик Ф. Генетика популяций. – М.: Мир, 2003. – 588 с.

Khedrik F. (2003). Genetics of populations [Genetika populyatsiy]. Moskva, 588 p.

7. Чекашов В.Н., Корнеев Г.А., Тарасов М.А., Кузнецов А.А. Особенности формирования мелкой структуры эпизоотии чумы в поселениях больших песчанок в связи с понятием парцеллярных группировок у этих грызунов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2001. – Вып. 2 (82). – С. 54–61.

Chekashov VN, Korneev GA, Tarasov MA, Kuznetsov AA. (2001). Features of the formation of a small structure of plague epizootic in great gerbil settlements in

connection with the concept of parcellular groupings in these rodents [Osobennosti formirovaniya melkoy struktury epizootii chumy v poseleniyakh bol'shikh peschanok

v svyazi s ponyatiem partsellyarnykh gruppirovok u etikh gryzunov]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, 2 (82), 54-61.

Сведения об авторе
Information about the author

Сутягин Виталий Владимирович – заведующий лабораторией экстренной диагностики карантинных и особо опасных инфекций (ПЦР и ИФА), РГУ «Талдыкорганская противочумная станция» (004000, Республика Казахстан, г. Талдыкорган, ул. Тауелсиздик, 104; тел. 8 777 1635820; e-mail: vit197803@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

Sutyagin Vitaliy Vladimirovich – the Head of the Laboratory of Emergency Diagnostics of Quarantine and Highly Infectious Diseases (PCR and ELISA), Taldykorgan Anti-Plague Station (004000, Republic of Kazakhstan, Taldykorgan, ul. Tauelsizdik, 104; tel. 8 (7282) 30-84-64; e-mail: vit197803@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0003-2152-1609>

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ BRIEF REPORTS

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.23

УДК 579.61

Ану Д. ¹, Хон Сун-Хи ², Ли Сан-Юн ², Ли Уон-Жа ², Абмэд Д. ¹, Нямхүү Д. ¹, Нимадава П. ¹

НОВЫЕ ДАННЫЕ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В МОНГОЛИИ

¹ National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia
(ul. Nam-Yan-Ju, Ulaanbaatar 210648, Mongolia)

² Korea Centers for Disease Control and Prevention
(187 Osongsaengmyeong 2-ro, Cheongwon-gun, Chungbuk 363-951, Republic of Korea)

В работе приведены новые данные о распространённости микроорганизмов, инфицирующих иксодовых клещей в Монголии. Показано, что клещи *Dermacentor nuttalli* в 96,2–98,7 % случаев заражены *R. raoultii*. Среди клещей *Ixodes persulcatus* заражённость *R. raoultii* составляет от 78 % до 93,75 %, наличие *B. microti* при исследовании 97 особей клещей *I. persulcatus* составило 17,5 %. Заражённость *Candidatus R. tarasevichiae* была выявлена в 27,9 % клещей.

Ключевые слова: клещевые инфекции, Монголия

Для цитирования: Ану Д., Хон Сун-Хи, Ли Сан-Юн, Ли Уон-Жа, Абмэд Д., Нямхүү Д., Нимадава П. Новые данные по исследованию клещевых инфекций в Монголии. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 152-154, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.23.

RECENT STUDIES OF TICK-BORNE INFECTIONS IN MONGOLIA

Anu D. ¹, Hong Sung-Hee ², Lee Sang-Eun ², Lee Won-Ja ², Abmed D. ¹, Nyamkhuu D. ¹, Nymadawa P. ¹

¹ National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia
(ul. Nam-Yan-Ju, Ulaanbaatar 210648, Mongolia)

² Korea Centers for Disease Control and Prevention
(187 Osongsaengmyeong 2-ro, Cheongwon-gun, Chungbuk 363-951, Republic of Korea)

We have aimed to detect both *Rickettsia* species and *Babesia microti* in adult ticks of *Dermacentor nuttalli* in Tuv province; and looked for only *Rickettsia* species in *Ixodes persulcatus* in Selenge province. Using the PCR and DNA sequencing techniques, we amplified and sequenced the 16S rRNA, *gltA*, *rOmpA* genes of *Rickettsia* and 18S rRNA gene of *B. microti* and *Rickettsia* species were identified. Infection rate for *Rickettsia* spp. was 82.7 % (115/139 samples) by 16S rRNA sequencing results and among them the highest prevalence rate was that for *R. raoultii* strain – 71.4 % (80/111 samples) by *gltA* gene sequencing and 100 % (81/81 samples) by *rOmpA* gene sequencing. *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* strain was detected in 27.9 % (31/111 samples) by *gltA* gene sequencing. Infection rate for *Rickettsia* spp. in *D. nuttalli* ticks was 84.3 % (81/96 samples) and *R. raoultii* strain comprised 96.2–98.7 % among them. Adult ticks of *I. persulcatus* were infected with *Rickettsia* spp. with 78 % and 93.75 % of them were *R. raoultii* strain. Seventeen out of 97 ticks (17.5 %) were found to be infected with *B. microti*. Nucleotide DNA sequencing of partial 18S rRNA and *gltA* genes supported the PCR results. We have identified that the same species of ticks commonly distributed in Mongolia have been infected with *R. sibirica*, *R. raoultii* and *B. microti*. It might be the strength of our study as *B. microti* have not been detected in *D. nuttalli* ticks yet. We are considering to detect the tick-borne infections in humans.

Key words: tick-borne infections, Mongolia

For citation: Anu D., Hong Sung-Hee, Lee Sang-Eun, Lee Won-Ja, Abmed D., Nyamkhuu D., Nymadawa P. Recent studies of tick-borne infections in Mongolia. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 152-154, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.23.

Начиная с 1998 г. совместно с российскими учёными Института эпидемиологии и микробиологии Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН (г. Иркутск), мы проводили комплексные исследования эколого-эпидемиологических и молекулярно-генетических характеристик переносчиков и возбудителей клещевых инфекций в Северной и Центральной Монголии. В результате многолетних совместных

экспедиций на территориях природных очагов Монголии, сбора большого количества материалов и лабораторных исследований установлен видовой состав, численность и заражённость клещей, впервые описаны генотипы вируса клещевого энцефалита и боррелий в Монголии, напечатано более 30 работ, подготовлено 2 кандидата наук (Даваажав Абмэд и Жанцандоо Батаа). Наиболее значимые совместные

результаты опубликованы в высокорейтинговых журналах [1–8]. В настоящей работе представлены краткие результаты исследований иксодовых клещей, проведённых совместно с корейскими специалистами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сбор клещей *Ixodes persulcatus* проводили в Селенгинском аймаке, *Dermacentor nuttalli* – в Центральном аймаке. Амплифицированы и секвенированы 16S rRNA, gltA, rOmpA гены *Rickettsia* sp. и гены 18S rRNA *Babesia microti*.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было исследовано 97 экземпляров клещей *D. nuttalli*, 41 экземпляр *I. persulcatus* на инфицированность *Rickettsia* spp. и *Babesia* spp. Заражённость клещей *Rickettsia* spp. составила 82,7 % (115/139 проб) в ампликонах 16S rRNA, также отмечена высокая заражённость *R. raoultii* (71,4 %, 80 из 111 проб) при анализе в gltA гене и 100 % (81/81 проб) rOmpA гене. *Candidatus Rickettsia tarasevichiae* была выявлена в 27,9 % (31/111 проб) в gltA гене. Заражённость *Rickettsia* spp. клещей *D. nuttalli* составила 84,3 % (81/96 проб), *R. raoultii* – 96,2–98,7 %. Встречаемость *R. raoultii* в клещах *I. persulcatus* составила от 78 % до 93,75 %, наличие *B. microti* при исследовании 97 особей клещей *I. persulcatus* составило 17,5 %.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Сунцова О.В., Бадиева Л.Б., Горина М.О., Шулунов С.С., Дигас С.Э., Козлова И.В., Верхозина М.М., Черногор Л.И., Арбатская Е.В., Чапоргина Е.А., Беликов С.И., Борисов В.А., Злобин В.И., Абмэд Д., Батаа Ж., Бат-Очир Д., Цэнд Н., Нарантуяа Л. Переносчики и возбудители трансмиссивных клещевых инфекций на юге Восточной Сибири и севере Монголии // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2004. – № 1–3. – С. 107–112.

Danchinova GA, Khasnatinov MA, Suntsova OV, Badueva LB, Gorina MO, Shulunov SS, Digas SE, Kozlova IV, Verkhosina MM, Chernogor LI, Arbatskaya EV, Chaporgina EA, Belikov SI, Borisov VA, Zlobin VI, Abmed D, Bataa Zh, Bat-Ochir D, Tsend N, Narantuyaa L. (2004). Vectors and agents of tick-borne infections in the south of Eastern Siberia and the north of Mongolia [Perenoschiki i vozbuditeli transmissivnykh kleshchevykh infektsiy na yuge Vostochnoy Sibiri i severe Mongolii]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (1-3), 107–112.

2. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Злобин В.И., Козлова И.В., Верхозина М.М., Сунцова О.В., Шулунов С.С., Абмэд Д., Батаа Ж., Бат-Очир Д., Цэнд Н., Бадиева Л.Б., Лисак О.В., Горина М.О. Иксодовые клещи юга Восточной Сибири и Монголии и их спонтанная заражённость возбудителями природно-очаговых трансмиссивных инфекций // Бюл. сибирской медицины. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 137–143.

Danchinova GA, Khasnatinov MA, Zlobin VI, Kozlova IV, Verkhosina MM, Suntsova OV, Shulunov SS, Abmed D, Bataa Zh, Bat-Ochir D, Tsend N, Badueva LB, Lisak OV, Gorina MO. (2006). Ixodid ticks of the south of Eastern Siberia and Mongolia and their spontaneous infection with pathogens of tick-borne infections [Iksodovye kleshchi yuga Vostochnoy Sibiri i Mongolii i ikh spontannaya zarazhennost' vozbuditelyami prirodno-ochagovykh transmissivnykh infektsiy]. *Byul. sibirskoy meditsiny*, 5 (1), 137–143

3. Данчинова Г.А., Хаснатинов М.А., Арбатская Е.В., Шобоева Р.С., Ханхареев С.С., Абмэд Д., Бата Ж., Цэрэнноров Д., Отгонбаатор Д. Распространение клещевых инфекций в бассейне р. Селенга на территории республик Бурятия и Монголия // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 5-1 (87). – С. 206–209.

Danchinova GA, Khasnatinov MA, Arbatskaya EV, Shoboyeva RS, Khankhareyev SS, Abmed D, Bataa ZH, Tserennorov D, Otgonbaator D. (2012). Distribution of tick infections in the pool of the Selenga river in the republics of Buryatia and Mongolia [Rasprostraneniye kleshchevykh infektsiy v basseynе r. Selenga na territorii respublik Buryatiya i Mongoliya]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (5-1), 206–209.

4. Хаснатинов М.А., Данчинова Г.А., Кулакова Н.В., Тунгалог К., Арбатская Е.В., Миронова Л.В., Тсеренноров Д., Болормаа Г., Отгонбаатар Д., Злобин В.И. Генетическая характеристика возбудителя клещевого энцефалита в Монголии // Вопросы вирусологии. – 2010. – Т. 55, № 3. – С. 27–32.

Khasnatinov MA, Danchinova GA, Kulakova NV, Tungalag K, Arbatskaya EV, Mironova LV, Tserennorov D, Bolormaa G, Otgonbaatar D, Zlobin VI. (2010). Genetic characteristics of tick-borne encephalitis virus in Mongolia [Geneticheskaya kharakteristika vozbuditelya kleshchevogo entsefalita v Mongolii]. *Voprosy virusologii*, 55 (3), 27–32.

5. Fomenko NV, Stronin OV, Goltsova NA, Khasnatinov MN, Danchinova GA, Bataa J. (2009) Heterogeneity of the OspA gene structure from isolates of *Borrelia garinii* and *Borrelia afzelii* from Western Siberia and Mongolia. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 24 (4), 183–188.

6. Sabitova Y, Fomenko N, Tikunov A, Stronin O, Khasnatinov M, Abmed D, Danchinova G, Golovljova I, Tikunova N. (2018). Multilocus sequence analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from Western Siberia, Russia and Northern Mongolia. *Infect Genet Evol*, pii: S1567-1348(18)30193-X. DOI: 10.1016/j.meegid.2018.04.015

7. Khasnatinov M, Tserennorov D, Nymadavaa P, Tchapgina EA, Glushenkova T, Arbatskaya E, Bataa J, Abmed D, Danchinova GA, Otgonbaatar D. (2010). Tick-borne encephalitis virus in Mongolia. *Int J Infect Dis*, 14 (Suppl. 1), 372–373.

8. Walder G, Orth D, Würzner R, Dierich MP, Lkhamsuren E, Batmunkh T, Shagdar A, Bataa J, Heinz FX, Danchinova GA, Khasnatinov MA. (2006). Serological evidence for tick-borne encephalitis, borreliosis, and human granulocytic anaplasmosis in Mongolia. *Int J Med Microbiol*, 296 (Suppl. 1), 69–75.

Сведения об авторах
Information about the authors

Ану Даваасурэн – врач паразитологической лаборатории, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Монголии (210648, Монголия, Улаанбаатар, ул. Нам-Ян-Жу; тел. +976-11-99188222, факс +976-11-458699; e-mail: anu8222@yahoo.com)

Anu Davaasuren – MD, Doctor at the Parasitologic Laboratory, National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (210648, Mongolia, Ulaanbaatar, ul. Nam-Yan-Ju; tel. 976-11-99188222, fax 976-11-458699; e-mail: anu8222@yahoo.com)

Хон Сун-Хи – научный сотрудник отделения малярии и паразитарных болезней, Корейский национальный институт здравоохранения, Корейский центр по контролю и профилактике заболеваний (187 Osongsaengmyeong 2-ro, Cheongwon-gun, Chungbuk 363-951, тел. +82-43-719-8525, факс +82-43-719-8559)

Hong Sung-Hee – Research Officer, Korea National Institute of Health, Division of Malaria and Parasitic Diseases, Korea Centers for Disease Control and Prevention (187 Osongsaengmyeong 2-ro, Cheongwon-gun, Chungbuk 363-951; tel. +82-43-719-8525, fax +82-43-719-8559)

Ли Сан-Юн – DVM, PhD, научный сотрудник отделения малярии и паразитарных болезней, Корейский национальный институт здравоохранения, Корейский центр по контролю и профилактике заболеваний (e-mail: wonja@nih.go.kr)

Lee Sang-Eun – DVM, PhD, Research Officer, Division of Malaria and Parasitic Diseases, Korea Centers for Disease Control and Prevention

Ли Уон-Жа – директор отдела арбовирусов, Корейский национальный институт здравоохранения, Корейский центр по контролю и профилактике заболеваний (e-mail: wonja@nih.go.kr)

Lee Won-Ja – Director, Division of Arboviruses, Korea National Institute of Health, Korea National Institute of Health, Korea Centers for Disease Control and Prevention (e-mail: wonja@nih.go.kr)

Абмэд Даваажав – кандидат биологических наук, заведующий паразитологической лабораторией, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Монголии (тел. +976-11-99778211, факс +976-11-458699; e-mail: abmed99@yahoo.com)

Abmed Davvajav – Candidate of Biological Sciences, Head of the Parasitologic Laboratory, National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (tel. +976-11-99778211, fax +976-11-458699; e-mail: abmed99@yahoo.com)

Нямхүү Дулмаа – MD, PhD, профессор, Генеральный директор, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Монголии (тел. +976-11-99113030, факс +976-11-458699; e-mail: dnyamkhuu_hanui@yahoo.com)

Nyamkhuu Dulmaa – MD, PhD, Professor, General Director of the National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (tel. +976-11-99113030, fax +976-11-458699; e-mail: dnyamkhuu_hanui@yahoo.com)

Нимадава Пагважав – MD, PhD, доктор медицинских наук, академик, профессор, Заслуженный деятель Здравоохранения Монголии, советник, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Монголии (тел. +976-11-99112306, факс +976-11-458699; e-mail: nymadawa@gmail.com)

Nymadawa Pagvajav – MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Academician, Professor, Advisor, National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (tel. +976-11-99112306, fax +976-11-458699; e-mail: nymadawa@gmail.com)

Хишигмөнх Ч. ¹, Энхсайхан Д. ¹, Дармаа Б. ¹, Амаржаргал Я. ¹, Нямхүү Д. ¹, Цогтсайхан С. ²,
Накаучи М. ³, Нимадава П. ¹

РЕЗУЛЬТАТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГРИППА И ДРУГИХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ МЕТОДА RT-LAMP

¹ National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia
(ul. Nam-Yan-Ju, Ulaanbaatar 210648, Mongolia)

² National Medical University, School of Pharmacology and Biomedical Medicine
(ul. Ikh Surguuliin 1, Ulaanbaatar 14200, Mongolia)

³ National Institute of Infectious Diseases
(Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan)

Своевременное выявление и идентификация вирусов, вызывающих респираторные и гриппоподобные заболевания (ГПЗ), является одной из главных задач общественного здравоохранения настоящего времени. В 2016–2017 гг. были собраны носоглоточные смывы у 200 больных детей в возрасте от 0 до 5 лет. Выявление возбудителей ГПЗ проводили методом RT-LAMP амплификации. У 43 % больных выявлены вирусы ГПЗ. Из всех выявленных случаев вирусной инфекции, в 49 % был выявлен респираторно-синцитиальный вирус, в 16 % – риновирусы, в 9 % – коронавирусы, в 6 % – вирусы парагриппа и в 2 % – метапневмовирусы человека. Вирусы гриппа А обнаружены в 6 % инфицированных образцов. Полученные результаты доказывают эффективность использования RT-LAMP амплификации в дифференциальной лабораторной диагностике ГПЗ вирусной этиологии.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, лабораторная диагностика, RT-LAMP

Для цитирования: Хишигмөнх Ч., Энхсайхан Д., Дармаа Б., Амаржаргал Я., Нямхүү Д., Цогтсайхан С., Накаучи М., Нимадава П. Результаты выявления возбудителей гриппа и других острых респираторных инфекций с помощью метода RT-LAMP. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 155-157, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.24.

RESULTS OF IDENTIFICATION OF INFECTIOUS AGENTS OF INFLUENZA AND OTHER ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS WITH THE METHOD OF RT-LAMP

Khishigmunkh Ch. ¹, Enkhsaykhan D. ¹, Darmaa B. ¹, Amarzhargal Y.A. ¹, Nyamkhuu D. ¹,
Tsogtsaykhan S. ², Nakauchi M. ³, Nymadawa P. ¹

¹ National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia
(ul. Nam-Yan-Ju, Ulaanbaatar 210648, Mongolia)

² National Medical University, School of Pharmacology and Biomedical Medicine
(ul. Ikh Surguuliin 1, Ulaanbaatar 14200, Mongolia)

³ National Institute of Infectious Diseases
(Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8640, Japan)

Currently, the detection and identification of viruses that cause respiratory and influenza-like illness (ILI) is one of the main tasks of public healthcare. In 2016-2017, nasopharyngeal swabs were collected from 200 sick children with ILI aged 0 to 5 years. Detection of pathogens in ILI patients was carried out by RT-LAMP amplification method. In 43 % of patients ILI viruses were detected. Among all confirmed cases of viral infection, a respiratory-synctial virus was detected in 49 %, rhinoviruses in 16 %, coronaviruses in 9 %, parainfluenza viruses in 6 %, and human metapneumoviruses in 2 % of samples. Influenza A viruses were found in 6 % of infected specimens. The results obtained demonstrate the effectiveness of using RT-LAMP amplification in differential laboratory diagnostics of the ILI of viral etiology.

Key words: acute respiratory viral infections, laboratory diagnostics, RT-LAMP

For citation: Khishigmunkh Ch., Enkhsaykhan D., Darmaa B., Amarzhargal Y.A., Nyamkhuu D., Tsogtsaykhan S., Nakauchi M., Nymadawa P. Results of identification of infectious agents of influenza and other acute respiratory infections with the method of RT-LAMP. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 155-157, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.24.

Во всём мире заболевания, вызванные респираторными вирусами всё чаще становятся причиной смертности и госпитализации среди детей младшего возраста, престарелых, а также людей с пониженным иммунитетом. Главными возбудителями острых респираторных заболеваний являются вирусы гриппа А и В, а также другие вирусы, вызывающие гриппоподобные заболевания (ГПЗ). Клинические выражения этих заболеваний очень похожие. Поэтому

без лабораторных анализов затруднены подходящая профилактика, выявление и лечение вирусных респираторных инфекций. Своевременное выявление новых вариантов вирусов гриппа и ГПЗ является одной из главных задач общественного здравоохранения настоящего времени.

Для выявления возбудителей гриппа и ГПЗ применяют различные варианты полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые являются многоступенными

и требуют существенных затрат времени и дорогостоящей аппаратуры. С 2000 г. для выявления возбудителей инфекционных заболеваний стали широко применять метод изотермальной ампликации Loop Mediated Isothermal Amplification (LAMP). Мы исследовали возможность применения метода RT-LAMP, выявляющего в одном образце несколько различных возбудителей гриппа и ГПЗ.

Цель исследования состояла в выявлении некоторых вирусных возбудителей острых респираторных заболеваний с помощью метода RT-LAMP в носоглоточных смывах, взятых у детей младшего возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Вирусологической лаборатории Национального центра инфекционных заболеваний (НЦИЗ) были проанализированы 200 образцов носоглоточных смывов, взятых у пациентов, проходивших лечение с ноября 2016 г. по март 2017 г. в Национальном центре охраны здоровья матери и ребёнка (НЦОЗМР).

Анализ проводился на оборудовании ABI 7500 Real time PCR FAST System по методике RT-LAMP, разработанной компанией «EIKEN» (Токио, Япония). С помощью методики RT-LAMP можно обнаружить 13 подтипов семи различных видов вирусов, а именно вирусы гриппа А (FluA, H1N1pdm и H3N2) и В (FluB), респираторно-синцитиальный вирус (RSV(A), RSV(B)), вирусы парагриппа (HpiV1, HpiV2, HpiV3), коронавирусы (NL63, OC43), риновирусы (HRVA), метапневмовирус человека (HMPV).

Реакционная смесь: 100 мкл носоглоточного смыва смешивали с 900 мкл Extraction Buffer. Брали 25 мкл смеси и капали на 1-й и 2-й комплекты реактива и помещали в термоблок амплификатора ABI 7500 Real time PCR FAST System. Условия реакции RT-LAMP: этап 1: 62 °C, 1 с.; этап 2: 63 °C, 59 с. (1-й, 2-й этапы по 30 циклов); этап 3: 50 °C, 2 мин (1 цикл). Результат регистрировали через 32 минуты. При интерпретации результатов образец считали положительным, если интенсивность флуоресценции снижалась в течение 21 минуты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 200 детей 112 (56 %) были мальчики, 88 (44 %) были девочки, из которых 66 (33 %) были в возрасте

от 0 до 6 месяцев, 76 (38 %) – в возрасте от 7 до 23 месяцев и 58 (29 %) – в возрасте от 2 до 5 лет.

С помощью метода RT-LAMP в 89 (43,5 %) из 200 образцов были выявлены вирусы гриппа и ГПЗ. Из них 5 (6 %) принадлежали к вирусам гриппа А (H3N2), 44 (49 %) – к RSV (8 – RSV(A), 36 – RSV(B)), 14 (16 %) – к риновирусам, 5 (6 %) – к вирусам парагриппа (4 – HPIV3, 1 – HPIV1), 8 (9 %) – к коронавирусам (2 – NL63, 6 – OC43) и 2 (2 %) – к метапневмовирусам человека. В 11 (13 %) образцах была обнаружена сочетанная инфекция. Это были дети от 0 до 23 месяцев (10 (90 %)) и один ребёнок в возрасте от 2 до 5 лет. Из всех этих образцов в 8 (77 %) случаях была выявлена сочетанная инфекция с респираторно-синцитиальным вирусом, а именно, в 4 образцах – РСВ с риновирусом, в 2 образцах – РСВ с паравирусом 2 и в 2 образцах – РСВ с коронавирусом 2. Также в 3 (23 %) образцах была выявлена сочетанная инфекция риновируса с паравирусом 2 и с коронавирусом 1.

Период начиная с 46-й недели 2016 года по 3-ю неделю 2017 г. были наивысшими по количеству собранных образцов и количеству выявленных вирусов. Начиная с 4-й недели эти показатели начали падать. По результатам нашего исследования в собранных образцах преобладал респираторно-синцитиальный вирус.

По результатам RT-LAMP анализа из всех выявленных вирусов 49 % были респираторно-синцитиальным вирусом, 16 % риновирусом. С помощью метода RT-LAMP из носоглоточных смывов можно выявить возбудитель без выделения РНК. Исследование показало, что этот метод является недорогим, требует мало времени и идеально подходит к нашим условиям.

Выражается глубокая благодарность врачам Отделения респираторной патологии НЦОЗМР Б. Ариунхишиг, О. Солонго, собравшим и приславшим образцы для анализа, а также организации АМЕР Правительства Японии за помощь в проведении анализов этих образцов.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

Сведения об авторах Information about the authors

Хишигмөнх Чимэдрэгзэн – магистр, научный сотрудник, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Монголии (210648, Монголия, г. Улаанбаатар, ул. Намянжу; тел. +976-99390199; e-mail: ch.khishigmunkh@gmail.com)

Khishigmunkh Chimedregzen – Master of Science, Research Officer, National Center of Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (210648, Mongolia, Ulaanbaatar, ul. Nam-Yan-Ju; tel. +976-99-390199; e-mail: ch.khishigmunkh@gmail.com)

Энхсайхан Дашдондог – PhD, сотрудник отдела науки и инновации, Монгольский государственный университет (14200, Монголия, г. Улаанбаатар, ул. Их Сургуулийн, 1; тел. +976-99-181558; e-mail: enkhsaikhan_dashdondog@yahoo.com)

Enkhsaikhan Dashdondog – PhD, Research Officer at the Department of Research and Innovation, National University of Mongolia (14200, Mongolia, Ulaanbaatar, ul. Ikh Surguuliin, 1; tel. +976-99-181558; e-mail: enkhsaikhan_dashdondog@yahoo.com)

Дармаа Бадарч – PhD, заведующая Национальным центром гриппа, Национальный центр инфекционных заболеваний (210648, Монголия, Улаанбаатар, ул. Намянжу; тел. +976-99-754824; e-mail: darmaanmcn@gmail.com)

Darmaa Badarch – PhD, Head of the National Influenza Center, National Center of Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (210648, Mongolia, Ulaanbaatar, ul. Nam-Yan-Ju; tel. +976-99-754824; e-mail: darmaanmcn@gmail.com)

Амаржаргал Ядамсүрэн – PhD, глава отдела, Министерство здравоохранения Монголии (14210, Монголия, Улаанбаатар, район Сүхбаатар, ул. Олимпийская, 28; тел.: +976-99-030894; e-mail: amarjargaly@yahoo.com)

Amarjargal Yadamsuren – PhD, Head of the Department of Ministry of Health of Mongolia (14210, Mongolia, Ulaanbaatar, Sukhbaatar District, ul. Olympiyskaya, 2; tel. +976-99-030894; e-mail: amarjargaly@yahoo.com)

Нямхүү Дулмаа – PhD, профессор, генеральный директор, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства Здравоохранения Монголии (тел. +976-99-113030; e-mail: dnyamkhuu_hanui@yahoo.com)

Нямкхуу Дулма – PhD, Professor, General Director of National Center of Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (tel. +976-99-113030; fax +976-11-458699; e-mail: dnyamkhuu_hanui@yahoo.com)

Цогтсайхан Сандаг – PhD, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии, Школа фармакологии и биомедицины Монгольского государственного университета медицинских наук (14210, Монголия, г. Улаанбаатар, ул. Их Сургуулийн, 1; тел. +976-91-918246; e-mail: tsogt_san@yahoo.com)

Tsogtsaikhan Sandag – PhD, Professor, Head of the Department of Microbiology and Immunology, School of Pharmacology and Biomedical Medicine, Mongolian National University of Medical Sciences (14200, Mongolia, ul. Ikh Surguuliin 1; tel. +976-91918246; e-mail: tsogt_san@yahoo.com)

Накаучи Мина – PhD, старший научный сотрудник, Центр вирусологических исследований, Национальный институт инфекционных заболеваний (Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku Tokyo 162-8640, Japan)

Nakauchi Mina – PhD, Senior Research Officer, Virus Research Center, National Institute of Infectious Diseases (Toyama 1-23-1, Shinjuku-ku Tokyo 162-8640, Japan)

Нимадава Пагважав – MD, PhD, доктор медицинских наук, академик, профессор, Заслуженный деятель Здравоохранения Монголии, советник, Национальный центр инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Монголии (тел. +976-11-99112306, факс +976-11-458699; e-mail: nymadawa@gmail.com)

Nymadawa Pagvajav – MD, PhD, Doctor of Medical Sciences, Academician, Professor, Advisor, National Center for Communicable Diseases, Ministry of Health of Mongolia (tel. +976-11-99112306, fax +976-11-458699; e-mail: nymadawa@gmail.com)

Corona B.G.¹, Díaz-Sánchez A.A.¹, Meli M.L.^{2,3}, Cañizares E.V.¹, Arias L.R.¹, Dorta Y.L.¹, Rivero E.L.¹, Hofmann-Lehmann R.^{2,3}

OCCURRENCE OF TICK-BORNE PATHOGENS IN STRAY DOGS FROM HAVANA, CUBA

¹ National Center for Animal and Plant Health (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (P.O.B. 10, CP 32700, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba)

² Center for Clinical Studies, Vetsuisse Faculty, University of Zurich (Rämistrasse 71, Zürich CH-8006, Switzerland)

³ Clinical Laboratory, Vetsuisse Faculty, University of Zurich (Rämistrasse 71, Zürich CH-8006, Switzerland)

The article presents the results of examination of stray dogs from Havana, Cuba for six ixodid tick-borne diseases. Analysis was carried out using real-time PCR. Overall 107 dogs, 95 (89.09 %) were infected. 41 dogs (38.31 %), 66 (61.68 %), 28 (26.17 %) and 40 (37.38 %) were found to be infected with *Anaplasma platys*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia* spp. and *Hepatozoon canis*, respectively. Sequence analysis of 16S rRNA and *groEL* genes for *Rickettsia* spp. revealed 99 % identity with *Rickettsia felis*. There were no dogs infected with *A. phagocytophilum* and *Borrelia* spp.

Key words: tick-borne infections, dogs, Cuba

For citation: Corona B.G., Díaz-Sánchez A.A., Meli M.L., Cañizares E.V., Arias L.R., Dorta Y.L., Rivero E.L., Hofmann-Lehmann R. Occurrence of tick-borne pathogens in stray dogs from Havana, Cuba. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 158-159, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.25.

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У БРОДЯЧИХ СОБАК Г. ГАВАНА (КУБА)

Корона Б.Г.¹, Диас-Санчес А.А.¹, Мели М.Л.^{2,3}, Канисарес Э.В.¹, Ариас Л.Р.¹, Dorta Y.L.¹, Риверо Э.Л.¹, Хофманн-Леманн Р.^{2,3}

¹ National Center for Animal and Plant Health (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (P.O.B. 10, CP 32700, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba)

² Center for Clinical Studies, Vetsuisse Faculty, University of Zurich (Rämistrasse 71, Zürich CH-8006, Switzerland)

³ Clinical Laboratory, Vetsuisse Faculty, University of Zurich (Rämistrasse 71, Zürich CH-8006, Switzerland)

В работе приведены результаты обследования популяции бродячих собак г. Гавана на заражённость шестью инфекциями, передаваемыми при укусах иксодовых клещей. Исследование проводили с помощью ПЦР с учётом результатов в режиме реального времени. Из 107 обследованных животных было заражено 95 (89,09 %). Среди них 41 (38,31 %), 66 (61,68 %), 28 (26,17 %) и 40 (37,38 %) были заражены, соответственно, *Anaplasma platys*, *Ehrlichia canis*, *Rickettsia* spp. и *Hepatozoon canis*. Нуклеотидные последовательности генов 16S rRNA, *gltA* и *htrA* *Rickettsia* spp. были на 99 % идентичны последовательностям соответствующих генов *Rickettsia felis*, опубликованных в базе данных GenBank. Не было обнаружено случаев заражения собак *A. phagocytophilum* и *Borrelia* spp.

Ключевые слова: клещевые инфекции, собака, Куба

Для цитирования: Корона Б.Г., Диас-Санчес А.А., Мели М.Л., Канисарес Э.В., Ариас Л.Р., Dorta Y.L., Риверо Э.Л., Хофманн-Леманн Р. Встречаемость возбудителей клещевого энцефалита у бродячих собак г. Гавана (Куба). Acta biomedica scientifica, 3 (4), 158-159, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.25.

Infectious diseases caused by pathogens transmitted by ticks and other vectors are an important cause of morbidity and mortality in both humans and dogs. Tick-borne pathogens remain an important cause of disease among canine populations worldwide. In Cuba there are not many published studies on tick-borne pathogens affecting dogs, the only hemoparasite molecularly confirmed in dogs, is *Anaplasma platys* and in tick collected from dog's molecular detection of *Ehrlichia canis* and *Babesia* spp. in *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* was published. The aim of this research was to screen, identify and characterize selected tick-borne pathogens in stray dogs from Havana, Cuba.

MATERIALS AND METHODS

Blood samples from 107 stray dogs with and without clinical signs associated with tick-borne diseases, were analyzed by real-time PCR for *E. canis*, *A. platys*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borrelia* spp., *Hepatozoon canis* and *Rickettsia* spp. Real-time PCR positive samples for different pathogens were further analyzed by PCR and sequencing.

RESULTS AND DISCUSSION

Overall 107 dogs, 95 (89.09 %) were positive for one or more hemoparasite and 12 (10.91 %) were not infected. None of the dogs were detected infected

with *A. phagocytophilum* nor *Borrelia* spp., while 41 dogs (38.31 %), 66 (61.68 %), 28 (26.17 %) and 40 (37.38 %) were found to be infected with *A. platys*, *E. canis*, *Rickettsia* spp. and *H. canis*, respectively. Sequence analysis of 16S rRNA and *groEL* genes for *A. platys*, 16S rRNA and *gltA* for *E. canis* showed high identity with known sequences available in the GenBank database. In addition, *htrA* gene sequence analysis for *Rickettsia* spp. revealed 99 % identity with

Rickettsia felis. This first molecular study of different tick-borne pathogens in stray dogs points to the need of more intensive epizootic investigation, for pathogens with zoonotic potential.

Статья опубликована в рамках международной юбилейной конференции, посвящённой 20-летию научного сотрудничества между Россией и Монголией «Разные страны – общие проблемы природно-очаговых инфекций».

Information about the authors

Corona Belkis González – PhD, Senior Research Officer, National Center for Animal and PlantHealth (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (Cuba, CP 32700, Mayabeque, San José de las Lajas, P.O.B. 10; e-mail: bcorona@censa.edu.cu)

Díaz Sánchez Adrian Alberto – MSc, Junior Research Officer, National Center for Animal and PlantHealth (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (Cuba, CP 32700, Mayabeque, San José de las Lajas, P.O.B. 10; e-mail: adiaz@censa.edu.cu)

Meli Marina L. – PhD, Senior Research Officer at Clinical Laboratory, Vetsuisse Faculty, Center for Clinical Studies, Vetsuisse Faculty, University of Zurich (Switzerland, CH-8006, Zürich, Rämistrasse, 71, e-mail: mmeli@vetclinics.uzh.ch)

Cañizares Ernesto Vega – PhD, Senior Research Officer, National Center for Animal and PlantHealth (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (Cuba, CP 32700, Mayabeque, San José de las Lajas, P.O.B. 10; e-mail: evega@censa.edu.cu)

Arias Lisset Roblejo – Junior Research Officer, National Center for Animal and PlantHealth (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (Cuba, CP 32700, Mayabeque, San José de las Lajas, P.O.B. 10; e-mail: lroblejo@censa.edu.cu)

Dorta Yanet López – MSc, Junior Research Officer, National Center for Animal and PlantHealth (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (Cuba, CP 32700, Mayabeque, San José de las Lajas, P.O.B. 10; e-mail: ylopez@censa.edu.cu)

Rivero Evelin Lobo – PhD, Senior Research Officer, National Center for Animal and PlantHealth (CENSA), Carretera de Tapaste y Autopista Nacional (Cuba, CP 32700, Mayabeque, San José de las Lajas, P.O.B. 10; e-mail: elobo@censa.edu.cu)

Hofmann-Lehmann Regina – Professor, PhD, Senior Research Officer at Clinical Laboratory, Vetsuisse Faculty, Center for Clinical Studies, Vetsuisse Faculty, University of Zurich (Switzerland, CH-8006, Zürich, Rämistrasse, 71, e-mail: rhofmann@vetclinics.uzh.ch)

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA» Данная редакция правил – февраль 2018 г.

Журнал «Acta biomedica scientifica» принимает следующие рукописи:

1. Оригинальные статьи – основаны на результатах клинических исследований. Проведение и описание всех клинических исследований должно быть в полном соответствии со стандартами CONSORT – <http://www.consort-statement.org>.
2. Лекции – клинически направленные обзоры, выполненные специалистом широкого профиля, включающие в себя разделы по эпидемиологии, патофизиологии, диагностическим методам, лечению и профилактике, имеющие неструктурированное резюме.
3. Обзоры литературы – имеют более узкую специализированную направленность, чем лекции, и неструктурированное резюме.
4. Плановые работы научно-исследовательских учреждений в виде оригинальных сообщений, содержащих новые существенные научные результаты.
5. Случай из практики – информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и описание её решения или редкий клинический случай.
6. Письмо редактору. Содержит не более 500 слов и должно быть направлено на обсуждение определённой статьи, опубликованной в журнале «Acta biomedica scientifica»

Рукописи предоставляются в редакцию в электронном виде в формате текстового редактора Microsoft Word вместе с отсканированными сопроводительным письмом направляющей организации и Лицензионным договором. В сопроводительном письме даётся следующая информация:

- 1) автор(ы) гарантируют, что рукопись оригинальная; ни статья, ни рисунки к ней не были ранее опубликованы в других изданиях;
- 2) автор(ы) гарантируют, что рукопись не находится на рассмотрении в другом издании;
- 3) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;
- 4) информация о конфликте интересов/финансировании;
- 5) информация о соблюдении этических норм при проведении исследования.
- 6) информация об авторе, ответственном за переписку, который, в соответствии с Частью 4 Гражданского кодекса РФ, от имени авторов заключает Лицензионный договор с редакцией.

Без этой информации статьи не рассматриваются.

Если рукопись является частью диссертационной работы, то необходимо указать предположительные сроки защиты.

Рукописи проверяются в системе «Антиплагиат».

Текст рукописи печатается шрифтом Times New Roman, кегль 12, межстрочный интервал 1,5. Таблицы и рисунки с подписями к ним располагаются в тексте статьи. Рисунки и таблицы следует выполнять компактно в целях экономии места. Наиболее удобны для типографского воспроизведения рисунки шириной в одну колонку (до 8 см), две колонки (до 16,5 см) или во весь лист (16,5 × 22 см).

Рисунки высылаются дополнительно отдельными файлами. **Растровые** изображения, выполненные в графических редакторах, предоставляются в виде файлов формата *.tif, *.jpg с разрешением не менее **300 dpi**. При разрешении **300 dpi** ширина рисунка в пикселях должна быть не менее **950 пикселей** для рисунка шириной **8 см**, не менее **1950 пикселей** – для **16,5 см**, не менее **2600 пикселей** – для **22 см**. Растровые изображения предоставляются пофрагментно (т.е. без цифр, надписей и стрелок).

Векторные изображения предоставляются в формате программы, в которой они выполнены (Corel Draw, Adobe Illustrator) либо в формате *.eps.

Графики и диаграммы предоставляются в виде файлов в форматах тех программ, в которых они построены.

Если нужна печать иллюстраций в цвете, то это необходимо указать в ходатайстве.

Подписи к рисункам и названия таблиц дополнительно переводятся на английский язык.

Использование аббревиатур допускается только после первоначального указания полного названия.

Список литературы (ЛИТЕРАТУРА, REFERENCES) составляется в алфавитном порядке. Сначала приводятся работы отечественных авторов, затем – иностранных (при описании литературного источника указываются все его авторы). Русскоязычные ссылки в списке должны быть транслитерированы в системе BGN (с помощью сайта <http://translit.net/ru/bgn>).

Предусматривается следующая структура статьи:

- 1) фамилия (фамилии) автора (авторов) и инициалы; 2) название статьи; 3) полное (в соответствии с Уставом) название учреждения (учреждений) и его (их) адрес. Надстрочными арабскими цифрами отмечают соответствие учреждений, в которых работают авторы; 4) аннотация на русском языке (от 150 до 250 слов); 5) ключевые слова (не более 10); 6) фамилия (фамилии) автора (авторов) и инициалы на английском

языке; 7) название статьи на английском языке; 8) название учреждения (учреждений) и его (их) адрес на английском языке; 9) аннотация на английском языке (200–250 слов); 10) ключевые слова на английском языке; 11) текст статьи; 12) список литературы (не более 20 источников для оригинальных статей и не более 40 – для теоретических и обзорных работ; номера ссылок в тексте выделяются квадратными скобками); 13) контактная информация на каждого автора на русском и английском языках, включающая фамилию, имя, отчество; учёную степень, учёное звание; должность; полный почтовый и электронный адреса автора, рабочий телефон. Мобильный телефон необходим только для связи с одним из авторов в случае необходимости внесения правок в статью – в журнале он не указывается.

Все статьи начинаются введением, содержащим чёткую формулировку цели работы. Экспериментальные и клинические оригинальные статьи включают также разделы «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Теоретические и обзорные статьи могут быть разбиты на подразделы в соответствии с замыслом авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами, что даёт право на её публикацию в журнале и размещение сведений о статье в различных электронных источниках (elibrary.ru; сайты агентств-распространителей печатной продукции). Кроме того, подписи авторов гарантируют, что экспериментальные и клинические исследования выполнены в соответствии с международными этическими нормами научных исследований. Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы; отклонённые статьи не возвращаются и повторно не рассматриваются. Не допускается параллельное представление статей в иные журналы или направление в журнал уже опубликованных работ. Редакция имеет право на научное и литературное редактирование статьи и/или возвращение статьи автору для исправления выявленных дефектов. Датой поступления статьи в журнал считается день получения редакцией окончательного варианта текста.

Статьи подвергаются научному рецензированию, по результатам которого принимается решение о целесообразности опубликования работы.

Публикация статьи платная и составляет в 2017 году 2300 рублей (до 8 страниц включительно, кегль 12, межстрочный интервал 1,5), свыше – производится доплата 150 рублей за каждую страницу. Также производится доплата за печать иллюстраций в цвете.

Бесплатная публикация статьи предоставляется аспирантам, если аспирант является единственным автором научной статьи. Авторские экземпляры не предусмотрены. Журнал можно получить только по подписке.

Примеры оформления ссылок на разные источники:

1. Дмитриев Н.С., Косяков С.Я., Федосеев В.И. Компьютерная томография височной кости в предоперационном обследовании больных с различной патологией уха // *Новости оториноларингологии и логопатологии*. – 2001. – № 2. – С. 77–78.

Dmitriev NS, Kosyakov SY, Fedoseev VI. (2001). Computed tomography of the temporal bone in preoperative examination of patients with pathologies of the ear [Komp'yuternaya tomografiya visochnoy kosti v predoperatsionnom obsledovanii bol'nykh s razlichnoy patologieiyy ukha]. *Novosti otorinolaringologii i logopatologii*, (2), 77-78.

2. Санадзе А.Г., Касаткина Л.Ф. Клиническая электромиография. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 63 с.

Sanadze AG, Kasatkina LF. (2007). Clinical electromyography [*Klinicheskaya elektromiografiya*]. Moskva, 63 p.

3. Шпотин В.П., Галимзянов К.М., Еремина Н.В., Простушкин А.И. Оценка цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом // *Цитокины и воспаление*. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 82–84.

Shpotin VP, Galimzyanov KM, Eremina NV, Prostushkin AI. (2012) Evaluation of cytokine status in patients with chronic purulent otitis media [Otsenka tsitokinovogo statusa u bol'nykh khronicheskim gnoynym srednim otitom]. *Tsitokiny i vospalenie*, 11 (4), 82-84.

4. Blikbern WN. (2003). Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Psychological Review*, 84, 191-215.

Пример оформления контактной информации:

Сидоров Иван Иванович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@yandex.ru)

Sidorov Ivan Ivanovich – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; tel. (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@yandex.ru)

Подробные правила оформления рукописи в журнал размещены на сайте <http://actabiomedica.ru>.

Формат 60×84/8. Бумага офсетная. Сдано в набор 06.08.2018. Подписано в печать 23.08.2018.
Печ. л. 20,25. Усл. печ. л. 18,8. Уч. изд. л. 16,9. Зак. 027-18. Тир. 500.

РИО ИНЦХТ
(664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com)