

**Ежемесячный
научный журнал
№51 / 2020
2 часть**

Редакционный совет

Ответственный редактор – д.ю.н. Чукмаев А.И.
Секретарь конференции – к.ф.н. Варкумова Е.Е.
Редакционная коллегия
Сорновская Н.А.
Кажемаев А.В.
Каверин В.В.
Каримов П.Б.
Свистун А.А.
Селиктарова К.Н.
Артафонов В.Б.
Самиров А.И.
Семипалов С.А.
Новицкая О.С.

Ответственный редактор

Чукмаев Александр Иванович

Доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права.

(Астана, Казахстан)

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Адрес редакции: 620144, г. Екатеринбург, улица Народной Воли, 2, оф. 44

Адрес электронной почты: info@national-science.ru

Адрес веб-сайта: <http://national-science.ru/>

Учредитель и издатель Общество с ограниченной ответственностью

"Евразийское Научное Содружество"

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии 620144, г. Екатеринбург,
улица Народной Воли, 2, оф. 44

Редакционный совет

Ответственный редактор – д.ю.н. Чукмаев А.И.
Секретарь конференции – к.ф.н. Варкумова Е.Е.
Редакционная коллегия
Сорновская Н.А.
Кажемаев А.В.
Каверин В.В.
Каримов П.Б.
Свистун А.А.
Селиктарова К.Н.
Артафонов В.Б.
Самиров А.И.
Семипалов С.А.
Новицкая О.С.

Художник: Венерская Виктория Александровна

Верстка: Коржев Арсений Петрович

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Международные индексы:



СОДЕРЖАНИЕ

ГЕОЛОГО-МИНЕРАЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

КАРСТ АУРГАЗИНСКОГО РАЙОНА В ЮЖНОМ ПРЕДУРАЛЬЕ	4	<i>Смирнов А.И., Аглетдинова Э.Р.</i>
--	---	---------------------------------------

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

<i>Вдовиченко К.К., Гарбуз Л.И., Власов В.В., Насушная И.В., Васильчук А.В.</i> МЕХАНИЗМЫ СОПРОТИВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ БЛОКАДЕ ИММУННЫХ СВЕРОЧНЫХ ТОЧЕК.....	11	<i>Самодай В.Г., Рыльков М.И.</i> ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ.....	35
<i>Пищенко Е.Е., Кокул А.С., Гарбуз Л.И., Вдовиченко К.К.</i> БАЗОВЫЕ КРИТЕРИИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	27	<i>Каримов И.Ф., Домнина Н.А., Михайлова Е.А., Акжигитов А.С.</i> ПРОФИЛЬ АНТИМИКОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ИЗОЛЯТОВ РОДА <i>CANDIDA</i> ПРИ ИНФЕКЦИЯХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА	36
<i>Евзельман М.А., Мусхаджиева А.Ш.</i> НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА	30		

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

<i>Усмонов М.Б., Солиев Л.</i> ПРОГНОЗИРОВАННЫЕ ФАЗОВЫХ РАВНОВЕСИЙ СИСТЕМЫ $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$ ПРИ 75 °С	41
---	----

ГЕОЛОГО-МИНЕРАЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

КАРСТ АУРГАЗИНСКОГО РАЙОНА В ЮЖНОМ ПРЕДУРАЛЬЕ

DOI: [10.31618/nas.2413-5291.2020.2.51.133](https://doi.org/10.31618/nas.2413-5291.2020.2.51.133)

Смирнов Александр Ильич

кандидат геол.-минерал. наук

старший научный сотрудник

Институт геологии

Уфимского федерального исследовательского

Центра Российской академии наук

г. Уфа

Аглетдинова Эльвина Рауфовна

магистрант второго года обучения

Башкирский государственный

аграрный университет

г. Уфа

KARST AURGAZINSKY DISTRICT IN THE SOUTH URAL

Smirnov Alexandr

candidate of geological and mineralogical sciences

Senior Researcher

Institute of Geology Ufa Federal Research Centre

of the Russian Academy of Sciences, Ufa

Agletdinova Elvina

undergraduate 2 year of study

Bashkir State Agrarian University, Ufa

Аннотация

Приведена характеристика сульфатного карста Аургазинского муниципального района Республики Башкортостан в Южном Предуралье с целью оценки его воздействия на населенные пункты на основе закономерностей распространения карстопроявлений. Определены типы карста по степени перекрытости карстующихся гипсов кунгурского яруса нижней перми некарстующими отложениями. Установлены площади их распространения и закономерности развития карстовых форм в зоне активного водообмена подземных вод, которые обусловлены структурно-текстурными особенностями карстующихся гипсов, характером их залегания, составом и мощностью перекрывающих гипсы отложений. Произведена оценка современной активности развития сульфатного карста и степень его воздействия на населенные пункты Аургазинского района.

Abstract

The characteristic of karst occurrences of sulfate karst of the Aurgazinsky municipal region of the Republic of Bashkortostan in the South Cis-Urals is presented with the aim of establishing patterns of their distribution and development. The types of karst are determined by the degree of overlap of karst gypsum of the Kungurian stage of the Lower Perm with non-karst sediments. The areas of their distribution and patterns of development of karst forms in the zone of active groundwater exchange have been established, which are due to the structural and texture features of karst gypsum, the nature of their occurrence, the composition and thickness of the deposits covering the gypsum made. The assessment of the current activity of the development of sulfate karst and the degree of its impact on the settlements of Aurgazinsky district is made.

Ключевые слова: Аургазинский муниципальный район Республики Башкортостан, Южное Предуралье, сульфатный карст, типы карста по степени перекрытости карстующихся пород некарстующимися, Ахмеровский провал, коррозионно-эрозийные колодцы.

Key words: Aurgazinsky municipal district of the Republic of Bashkortostan, Southern Cis-Urals, sulfate karst, types of karst by degree

Введение

Аургазинский муниципальный район Республики Башкортостан (РБ) располагающийся в восточной части Южного Предуралья – классический регион развития сульфатного карста, где распространены практически все известные формы его проявления как поверхностные, так и подземные. На территории района распространены

самые разнообразные по форме и размерам карстовые формы. Ведущие карстоведы Пермской школы – Е.П. Дорофеев и В.С. Лукин, посетившие долину р. Аургазы в центральной части района из-за многочисленности и разнообразия карстовых форм, назвали участок нижнего течения реки даже природным карстово-спелеологическим музеем [1].

В современной схеме типизации сульфатного карста Южного Предуралья [5] территория Аургазинского района относится к карстовой стране Восточно-Европейской равнины и занимает центральную часть Рязано-Охлебнинского вала в Южном Предуралье на Урщак-Бельском междуречье.

Изученность карста Южного Предуралья достаточно хорошая между тем, сводные данные по карсту территории муниципального Аургазинского района Башкортостана приводятся впервые.

Исходные данные

Исходными данными для характеристики карста Аургазинского района послужили производственные геологические отчеты ПГО «Башкиргеология» по гидрогеологической съемке (Верзаков М.С., Верзакова М.В., 1963 г. – лист N-40-XV; Верзаков М.С., Постникова Л.М., 1964 г. – лист N-40-XXI; Андрианов Г.М., Игонин В.Е., 1968 г. – лист N-40-XX; Хузин М.М., Гумеров А.Г., 1970 г. – лист N-40-XIV) и изучению экзогенных геологических процессов, в том числе карста (Смирнов, Ткачев, 1986 г.), а также собственные исследования авторов 2018-2019 гг.

Типы карста

По составу карстующихся пород на территории Аургазинского района развит

сульфатный карст в гипсах кунгурского яруса нижней перми. Гипсы лагунно-морского происхождения – как слоистые (от пльчатых до толстослоистых), так и массивные; как срыто-, так и крупнокристаллические, чаще всего светло-серые и белые. Они обладают большой растворимостью, которая в дистиллированной воде при температуре 25°С достигает 2,1 г [8].

В соответствии с характером физико-географических условий и интенсивностью увлажнения территории по условиям питания подземных вод (соотношение количества атмосферных осадков и испарения) сульфатный карст Аургазинского района развивается в обстановке умеренного увлажнения [2]. По условиям залегания карстующихся пород и характеру рельефа он относится к равнинному карсту в горизонтально и пологозалегающих породах [5]. По степени перекрытости карстующихся гипсов некарстующимися породами в районе распространены открытый (голый), покрытый, перекрытый (камский) и закрытый (русский) типы (классы по В.И. Мартину [2]) карста (рис. 1).

Открытый (голый или средиземноморский) сульфатный карст наибольшее развитие получил по правобережьям рек Аургазы и Уzenь.

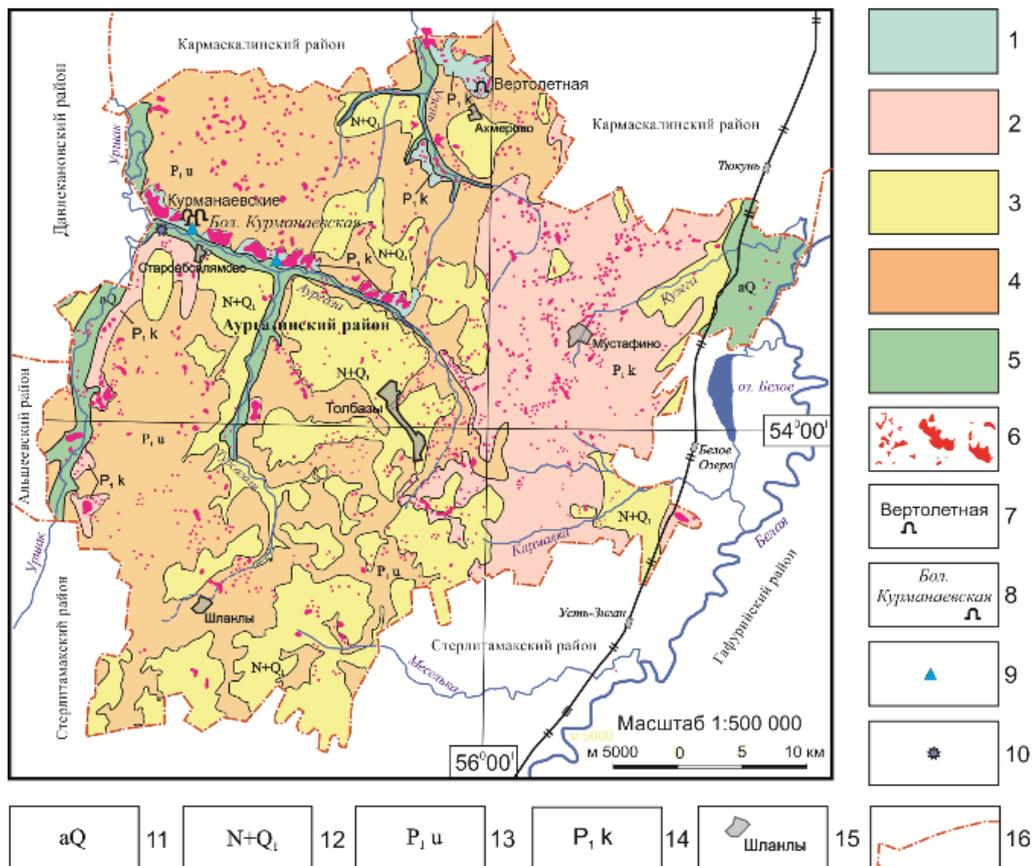


Рис. 1. Типы сульфатного карста Аургазинского района по степени перекрытости карстующихся пород некарстующимися [по 5]

1. Открытый (голый) – на площадях выхода карстующихся пород на поверхность или под почвенно-растительным слоем, с участками прикрытого. 2. Прикрытый – под маломощным

покровом элювиально-делювиальных современных образований, с поровой водопроницаемостью. 3. Покрытый – под плиоцен-плейстоценовыми рыхлыми слабопроницаемыми элювиально-

делювиальными и морскими отложениями. 4. Закрытый (русский) – под скальными и полускальными преимущественно нерастворимыми палеозойскими породами с трещинной водопроницаемостью. 5. Перекрытый (камский) – под аллювиальными водопроницаемыми по порам отложениями долин рек. 6. Карстовые поля и отдельные карстовые воронки. 7. Карстовые пещеры. 8. Карстовые пещеры – памятники природы. 9. Высокодебитные (более 50 л/с) карстовые родники. 10. Карстовые останцы. Геологические индексы: 11 – плейстоцен, 12 – неоген и нижней плейстоцен объединенные, 13 – уфимский ярус нижней перми, 14 – кунгурский ярус нижней перми. 15. Территория населенных пунктов. 16. Границы муниципальных районов.

На этих участках карстующиеся гипсы кунгура выведены на поверхность в придолинных частях водораздельных пространств, вдоль крутых нередко обрывистых склонов долин рек. Пораженность территории карстовыми формами рельефа на них достигает 50%, а их плотность – 400 шт. на 1 км² [4].

Наиболее представительно формы открытого карста распространены по правобережью р. Аургазы на ее отрезке между селами Курманаево и Султанмуратово. Сводный обнаженный разрез гипсов кунгура здесь представлен (сверху вниз) [по 4]:

1. Гипсы серые, темно-серые очень тонкослоистые. Видимой мощностью до 3 м.
2. Гипсы в верхней части белые, «сахаровидные», массивные, в нижней – серые, темно серые, прослоями – белые, «желваковые». Трещиноваты, преобладают секущие вертикальные или крутонаклонные трещины. Мощность 14 м.

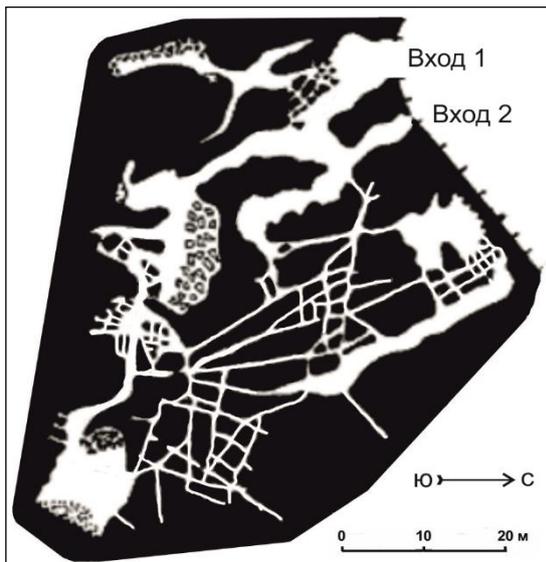


Рис. 2. План пещеры Бол. Курманаевской [1]

Пещера – горизонтальная, наиболее активное ее формирование происходило в верхнеплейстоценовое время. Объем пещеры составляет 1530 м³, глубина – 2 м, амплитуда – 3 м,

3. Мергель серый с кремовым оттенком, тонкослоистый. Мощность 0-0,5 м.

4. Гипсы серые, светло-серые, мелко- и среднекристаллические, тонкослоистые, крепкие, трещиноватые. Трещины напластования и редкие внутрислойные. Мощность 2,7-3,0 м.

5. Гипсы светло-серые, серые, мелко- и среднекристаллические, массивные и пloidчатые, плотные. Видимая мощность 5 м.

Из всех разновидностей гипсов наибольшей растворимостью обладают чистые по составу «сахаровидные» и «желваковые» их разновидности.

На правом склоне долины р. Аургазы сформирован комплекс карстовых пещер, известных еще с 1770 года, благодаря их описанию выдающегося естествоиспытателя, академика Российской Академии Наук И.И. Лепехина.

Самой крупной пещерой здесь является пещера Бол. Курманаевская, которая заложена в самой нижней части правого склона долины р. Аургазы, на восточной окраине д. Курманаево [6]. Постановлением Совета Министров Башкирской АССР от 17.08.1965 № 465 пещера объявлена памятником природы (профиль: геологический, геоморфологический, спелеологический).

Пещера заложена в белых, «сахаровидных» гипсах с прослоями «желваковых» разновидностей слоя 2 и представляет собой лабиринт узких и невысоких ходов, разделенных небольшими целиками. Пещера имеет два входа (шириной 5 м и 0,7 м, высотой 2 м и 0,8 м соответственно), которые расположены в 4-5 м друг от друга в провальной воронке с превышением 8 м над уровнем воды в р. Аургазы (рис. 2, 3). В пещере встречаются прозрачные кристаллы гипса, а вторичные натечные образования практически отсутствуют.



Рис. 3. Вход в пещеру Бол. Курманаевская (фото А. Смирнова)

а суммарная протяженность ее ходов пещеры – 850 м [7]. При этом, основная часть их заложена по системе региональных трещин: СЗ 340° и СВ 20° [6].

В нижнем течении р. Аургазы задокументирован ряд и более мелких пещер (около 10 шт.), наиболее значительными из которых являются пещеры Мал. Курманаевская (Курманаевская 2) и Курманаевская 3 длиной 157 и 100 м соответственно.

Самой протяженной карстовой пещерой Аургазинского района в гипсах, а также всего

Башкортостана и Южного Предуралья на сегодня является пещера Вертолетная (см. рис. 1). Вход в нее находится в основании южного борта Ахмеровского провала в придолинной части р. Сарыелга (правый приток р. Узень), поперечник которого составляет 80 м, глубина 20 м (рис. 4 и 5) [6].

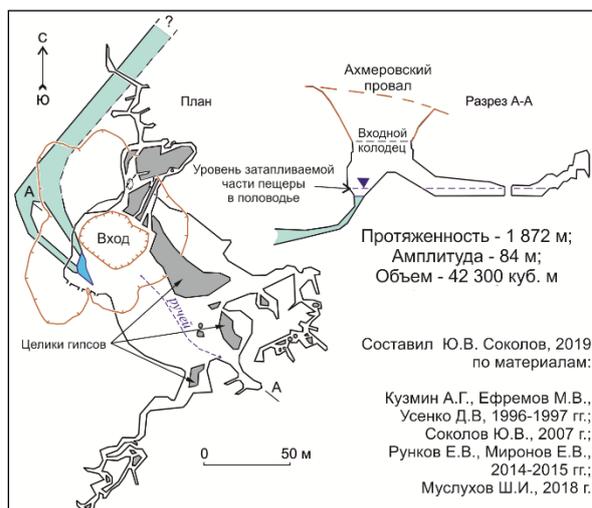


Рис. 4. План и разрез Ахмеровского провала (пещера Вертолетная)



Рис. 5. Ахмеровский провал. Ледяные сталактиты и сталагмиты в пещере (фото Ю. Соколова и А Трубникова)

Пещера заложена в светло-серых массивных гипсах кунгурского яруса и состоит из двух основных параллельных пологонаклонных галерей юго-восточной ориентации, длиной до 100 м, шириной до 40 м и высотой до 6 м. Зимой и ранней весной пещера богата разнообразными ледяными образованиями. В период интенсивного снеготаяния пещера затапливается. Максимальный уровень воды поднимается в это время до 4 м от пола (см. рис. 4).

В долинах рек района имеются также высокодебитные (до 80 дм³/с) сосредоточенные карстовые родники. Как правило, они приурочены к подножьям склонов долин-дрен и выходят из толщи гипсов кунгурского яруса с превышением 0,2-0,5 м над урезами рек.

Дефицит насыщения воды сульфатом кальция карстовых родников составляет всего 25-30 мг/дм³, при общей минерализации 2,21-2,25 мг/дм³ и сульфатно-кальциевом составе. То есть, вода в них близки к насыщению сульфатом кальция и не являются агрессивными к карстующимся гипсам [4].

Поверхностные проявления карста в условиях открытого сульфатного карста представлены котловинами и воронками различных форм и размеров, а также колодцами.

Морфология воронок и котловин самая разнообразная. Глубина их достигает 20 м при поперечнике до 100 м. При этом установлена прямая зависимость глубины воронок и котловин, а также их и размеров от степени приподнятости кровли карстующихся гипсов над днищами долин-дрен [5]. То есть, карст захватывает гипсовую толщу тем глубже, чем выше она приподнята над ближайшей долиной-дреной, что предопределяет формирование в ней более мощной зоны активного водообмена карстовых вод, следовательно, и более интенсивное развитие карста.

Наиболее примечательными и многочисленными карстовыми формами открытого карста в районе являются колодцы, которые приурочены исключительно к белым «сахаровидным», чистым по составу гипсам при условии выхода их на поверхность. При перекрытии их токослоистыми гипсами слоя 1 они встречаются крайне редко.

По генезису колодцы являются коррозионно-эрозийными. Глубина их относительно стабильна, составляет 8-12 м и контролируется мощностью «сахаровидных» гипсов. Поперечник их с поверхности – 2-7 м и 2-3 м – в средней части. Дно колодцев чаще всего плоское, сформированное по кровле нижележащих тонкослоистых и крепких гипсов (слой 4, см. выше) с щелевидными

понорами, направленными в сторону р. Аургазы. Отвесные стенки колодцев изрезаны вертикальными эрозионно-коррозионными желобами и бороздами и представляют собой типичные карры. Встречаемость колодцев



Рис. 6. Карстовые поля с колодцами в районе д. Султанмуратово (космоснимок)

Подобные коррозионно-эрозионные колодцы в Южном Предуралье имеются только в нижнем течении р. Селеук по ее правобережью, а в других его районах они практически не встречаются [4].

Прикрытый сульфатный карст в Аургазинском районе распространен в восточной его части и развит в условиях прикрытости карстующихся гипсов маломощным (до 10 м) чехлом нелитифицированных элювиально-делювиальных образований.

Подземные карстовые формы непосредственно доступные для исследования в границах распространения прикрытого карста отсутствуют. Поверхностные проявления карста представлены в основном воронками, для которых характерны сглаженные очертания, незначительная глубина (не более 10 м) и небольшой поперечник (менее 50-70 м). Воронки не образуют обширных карстовых полей, как на участках развития открытого карста и распространены по площади относительно равномерно.

Пораженность территории поверхностными карстопроявлениями не превышает 3% при не более 3-4 воронок на 1 км².

Плейстоценовый элювио-делювий сглаживает первоначально эродированную поверхность карстующихся гипсов кунгура и встречаемость поверхностных проявлений карста равномерно уменьшается с севера на юг вслед за увеличением в этом направлении его мощности. При мощности элювиально-делювиальных образований более 15 м карстовые формы рельефа на площадях развития прикрытого карста отсутствуют.

Перекрытый (подаллювиальный или камский) тип карста на территории района развит локально по днищам долин рек под аллювиальными плейстоценовыми образованиями, залегающими над неогеновыми и уфимскими отложениями.

настолько частая, что образованные ими карстовые поля напоминают визуально с поверхности на аэро- и космоснимках пчелиные соты и часто соседние колодцы отделены друг от друга узкими перемычками (рис. 4 и 5).



Рис. 7. Карстовый колодец (фото А. Смирнова)

Формы его проявления на поверхности представлены одиночными блюдцеобразными воронками.

Покрытый сульфатный карст выделяется в Аургазинском районе в границах развития рыхлых неогеновых и нижнеплейстоценовых отложений, представленных преимущественно слабо водопроницаемыми суглинками и глинами с прослоями песков и галечников в нижней части разреза.

Встречаемость проявлений карста на площадях распространения прикрытого карста в Аургазинском районе минимальна, что характерно и для всего Южного Предуралья. Карстовые формы представлены в основном блюдцеобразными воронками и западинами поперечником не более 30-50 м, глубина которых, как правило, не превышает 5 м.

Пораженность территории поверхностными карстопроявлениями менее 1% при не более 3-4 воронок на 1 км².

Закрытый (русский) сульфатный карст развивается в гипсах кунгура под терригенно-карбонатными скальными и полускальными породами уфимского яруса нижнепермской системы с трещинной водопроницаемостью. Этот тип карста распространен в западной части Аургазинского района.

Для распространения карстовых форм рельефа на площадях развития закрытого карста, как и для прикрытого карста, характерно уменьшение их встречаемости с севера на юг в соответствии с погружением в этом направлении кровли гипсов и увеличением мощности уфимских отложений.

Пещеры в районах развития закрытого карста не известны, а поверхностные его проявления представлены воронками различной формы (блюдце-, чаше- и котлообразными) глубиной до 15

(редко до 20) м и поперечником до 50-60 м. Карстовые поля на площадях развития закрытого карста формируются над локальными поднятия кровли гипсов.

Пораженность площадей развития карста в среднем составляет 3-5% при 3-5 воронки, приходящейся на 1 км².

Современная активность развития карста

Мониторинг карстового процесса, направленный на определение активности его развития, на территории Аургазинского района не организован и не ведется. В связи с этим, современная активность его развития может быть оценена только на основе зафиксированных форм его проявлений.

Наиболее представительным показателем современной активности развития карста являются его проявления на поверхности в виде карстовых провалов, которые не остаются незамеченными местным населением и фиксируются при обращении в администрацию района и обследуются специалистами соответствующего профиля.

За последние 60 лет на территории Аургазинского района достоверно зафиксировано образование семи карстовых провалов. Все они образовались в пределах населенных пунктов или в непосредственной близости от них: с. Толбазы (дата образования – 11.01.1985), Турумбет (год образования – 1984 г.), дд. Курманаево (год образования – 1963 г. и 1964 г.), Таштамак (год образования – 1964 г.), Шеверли (год образования – 1965 г.), Мурадым (дата образования – 04.05.2001). Размеры их невелики и не превышают обычно 15 м при глубине до 10 м.

Четыре из шести провалов возникло в условиях развития закрытого карста (с. Турумбет, дд. Таштамак, Шеверли, Мурадым), два – в условиях развития открытого карста (д. Курманаево) и один (с. Толбазы) – в пределах распространения покрытого карста. Последний представлял собой присадочную воронку размером 45x30 м при глубине всего 2,5 м. В границах же развития закрытого карста провалы котлообразной или кувшинообразной формы, а глубина их достигает 12,5 м

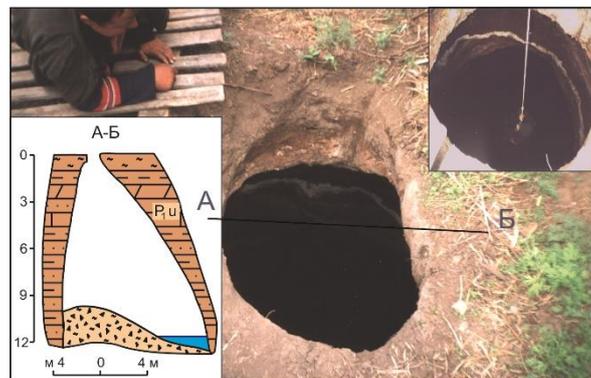


Рис. 8. Карстовый провал в д. Мурадым.

Фото и разрез А. Смирнова

Наиболее примечательным провалом с фиксированной датой образования является провал в д. Мурадым во дворе жилого дома № 21 по ул. Салавата.

В геоморфологическом отношении провал образовался на правом склоне долины руч. Белый ключ (правый приток р. Уршак) с абсолютной отметкой 165 м. Провал кувшинообразный, диаметром ~ 1 м и эллипсовидным дном 8x12 м, глубиной 9,5-12,5 м. В бортах провала обнажаются терригенно-карбонатные отложения уфимского яруса (рис. 8).

Несомненно, приведенными данными по карстовым провалам с фиксированным временем образования не ограничиваются все сведения по современным проявлениям карста. Между тем, они свидетельствуют об активном его развитии в настоящее время с большей частотой образования в условиях закрытого карста.

Оценка воздействия карста на населенные пункты

На 01.01.2020 на территории Аургазинского района расположено 137 сельских населенных пунктов.

Исходя из распространения типов карста по территории Аургазинского района, частоты встречаемости поверхностных его проявлений и образования современных карстовых провалов, воздействие карста на населенные пункты можно оценить следующим образом.

В зоне воздействия карста расположено 6 населенных пунктов, в пределах которых по аэро- и космоснимкам нами отмечены поверхностные карстопроявления непосредственно в пределах их селитебных зон и зафиксировано образование современных карстовых провалов. Это населенные пункты: сс. Толбазы, Турумбет; дд. Ахмерово, Курманаево, Мурадым, Шеверли.

В зоне возможного воздействия карста по геолого-геоморфологическим и гидрогеологическим условиям, а также наличию в районе расположения населенных пунктов и на их окраинах карстопроявлений расположено 15

населенных пунктов. Это: сс. Ишлы, Бишкаин; дд. Андреевка, Балыклыкуль, Волково, Наумкино, Красный Восток, Культура, Кшанны, Марс, Надеждино, Новые Карамалы, Новый Кальчир, Субхангулово.

Таким образом, на территории Аургазинского района в зоне воздействия или возможного воздействия карста расположен 21 населенный пункт.

Существенного отрицательного воздействия в вышеперечисленных населенных пунктах карст не оказал. Лишь в д. Курманаево вследствие образования провала был разрушен сарай во дворе частного дома. В то же время, карст препятствует хозяйственному освоению территории населенных пунктов и осложняет разработку планирования их генеральных схем расширения. Кроме того, при сооружении в них новых социально-экономических объектов в пределах площадок строительства обязательными являются специальные карстологические исследования в соответствии с республиканскими строительными нормами инженерно-геологических изысканий на закарстованных территориях.

Заключение

На территории Аургазинского района распространен сульфатный карст. Он развивается в гипсах кунгурского яруса нижней перми в условиях их выхода на дневную поверхность (открытый карст) или залегания под аллювиальными плейстоценовыми образованиями (перекрытый карст), неогеновыми морскими и плиоцен-нижнеплейстценовыми элювиально-деллювиальными и отложениями (покрытый карст), а также под терригенно-карбонатными нижнепермскими уфимскими породами (закрытый карст). Частота встречаемости карстовых форм обусловлена структурно-текстурными особенностями карстующихся гипсов, характером их залегания, составом и мощностью перекрывающих гипсы отложений.

В настоящее время карст на территории района активен, о чем свидетельствует образование новых провалов. Наиболее значительные из них возникают в условиях закрытого карста, где они и наиболее часты.

Установлено, что не менее 15% населенных пунктов района расположено в зоне воздействия или в зоне возможного воздействия карста.

Работа выполнена по теме «Опасные геологические процессы на Южном Урале и Предуралье» № 0246-2019-0086.

Литература:

1. Дорофеев Е.П., Лукин В.С. Природный карстово-спелеологический музей в степной Башкирии // Пещеры. – Пермь, 1970. Вып. 8-9. С. 66-71.
2. Мартин В.И. Типы и районирование карста Башкортостана // Абдрахманов Р.Ф. и др. Карст Башкортостана. – Уфа: Информреклама.2002. С. 133-176.
3. Смирнов А.И. Аномально крупные карстовые провалы Южного Урала и Предуралья // Геологический сборник №10. Информационные материалы Уфа: ИГ УНЦ РАН. 2013. С.50-56.
4. Смирнов А.И. Открытый сульфатный карст Южного Предуралья // Геологический сборник, 2014. № 11. С. 243-248.
5. Смирнов, А.И. Карта сульфатного карста Южного Предуралья (содержание, принципы и методика построения) // Инженерная геология. 2018. Том XIII, № 1–2, С. 86-94.
6. Смирнов А.И., Соколов Ю.В. Карст и спелеология // Абдрахманов Р.Ф. и др. Карст Башкортостана. – Уфа, 2002. – С. 301-340.
7. Соколов Ю.В. Курманаевская пещера // Башкирская энциклопедия. Т.3: З-К. – Уфа: Башкирская энциклопедия, 2007. – С. 614.
8. Соколов Д.С. Основные условия развития карста. М.: Госгеолтехиздат, 1962. 322 с.

МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

МЕХАНИЗМЫ СОПРОТИВЛЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ БЛОКАДЕ ИММУННЫХ СВЕРОЧНЫХ ТОЧЕК

Вдовиченко Константин Константинович,
к.б.н., доцент*

Гарбуз Людмила Ильинична,
к.б.н., доцент*

Власов Вадим Вячеславович,
к.б.н., доцент*

Насушная Инна Викторовна,
преподаватель*

Васильчук Анастасия Валерьевна,
старший преподаватель*

* ПГУ им Т. Г. Шевченко, медицинский факультет,
каф Биологии и физиологии человека,
Приднестровье, г. Тирасполь

MECHANISMS OF TUMORS RESISTANCE TO IMMUNE CHECKPOINT BLOCKADE

Vdovichenko Konstantin Konstantinovich,
c.b.s., assistant professor*

Garbuz Lyudmila Ilyinichna,
c.b.s., assistant professor*

Vlasov Vadim Vyacheslavovich,
c.b.s., assistant professor*

Nasushnaya Inna Victorovna,
lecturer*

Vasilchuyk Anastasiya Valeriyevna,
senior lecturer*

* Tiraspol State University of Pridnestrovie named after T. G. Shevchenko,
Faculty of Medicine, Biology & Physiology Chair,
Tiraspol, Pridnestrovie

Аннотация

«Блокада иммунных сверочных точек» (БИСТ) в лечении опухолей – это использование терапевтических антител, разрушающих отрицательные регуляторные иммунные каскады, и запускающих противоопухолевый иммунный ответ. Такие антитела были успешно апробированы в клинике, однако во многих случаях опухоли оказывались резистентными к блокаде. У клиницистов до сих пор мало инструментов, чтобы перед началом лечения определить: ответит или не ответит пациент на такую терапию. Новейшие научные исследования в онкологии могут дать ответ на этот вопрос. В обзоре описаны молекулярные механизмы резистентности и рассматриваются подходы по преодолению резистентности к блокаде в иммунных сверочных точках.

Abstract

«Immune checkpoint blockade» in tumors treatment implies therapeutic antibodies, destroying negative regulatory pathways and starting up the anti-tumor immune response. Such antibodies have been successfully tested in the clinic, but in many cases, tumors were resistant to the blockade. Clinicians still have a few tools before starting treatment to determine whether the patient will respond or not to such therapy. The latest scientific research in oncology can give the answer to this question. The review describes molecular mechanisms of resistance and approaches to overcome the latter to the blockade in the immune checkpoints.

Ключевые слова: БИСТ (блокада иммунных сверочных точек), сигнальные каскады в опухолях, иммунотерапия, регуляторные каскады, адаптивный перенос

Key words: ICB (immune checkpoint blockade), oncological signaling pathways, regulatory pathways, adoptive transfer

Опухолевая иммунотерапия – это стратегия лечения новообразований путём повышения цитотоксического потенциала иммунной системы человека, а в особенности опухоль-специфичных цитотоксических Т-клеток. Среди различных типов опухолевой иммунотерапии блокада иммунных

сверочных точек получила наибольшее распространение для лечения ряда опухолей. Разработаны несколько антител, атакующих CTLA4 (антиген цитотоксических Т-лимфоцитов), PD1 и PD-L1. Активация CTLA4, PD1 и PD-L1 блокирует развитие иммунного ответа, поэтому

антитела, которые препятствуют активации данных молекул (т.е. осуществляют блокаду иммунных сверочных точек), не дают возможности опухоли заблокировать цитотоксический иммунный ответ.

Большое количество антител и малых молекул, нацеленных на другие возможные иммунные сверочные точки (такие как LAG3, TIGIT, TIM3, V7H3, CD39, CD73 и рецептор к аденозину A2A) и разрушающих отрицательное регулирование между опухолевыми и Т-клетками, или миелоидными и Т-клетками, находится в стадии клинических и преклинических испытаний.

Пациент и его возраст, пол, HLA-генотип и генетический полиморфизм, а также строма опухоли (иммунная система хозяина и ассоциированная с опухолью строма), и средовые факторы (микробиота кишечника) влияют на результат БИСТ (блокады иммунных сверочных точек) [1, с. 582; 2, с. 109]. Однако характеристики опухолевой клетки (факторы, характеризующие свойства опухоли) – её генетический, транскрипционный или функциональный профиль – являются основными определяющими факторами ответа опухоли или её резистентности. Значимость характеристик опухоли отражается в широкой вариации ответа на БИСТ у разных гистологических типов и в ответе опухолей с одинаковыми молекулярными и генетическими показателями (например, микросателлитной нестабильностью). От таких внутренних характеристик опухоли зависит, как факторы, внешние по отношению к опухоли (иммунная система хозяина и опухоль-ассоциированная строма) будут влиять на резистентность к терапии.

Внутренние механизмы опухолевой резистентности

Факторы, определяющие индукцию и поддержание естественного противоопухолевого Т-клеточного ответа, довольно сложны. Характеристики, присущие самим опухолевым клеткам, такие как спектр мутаций, функционирование интерферонового сигнального каскада, экспрессия антиген-презентирующих молекул и сигнальные пути обхода иммунитета – влияют на подготовку (прайминг), активацию и привлечение Т-клеток к опухоли, а эти Т-клетки необходимы для иммунного ответа в контексте БИСТ. Резистентность к БИСТ может быть следствием нарушения в любой из перечисленных ключевых характеристик опухоли, либо возникать из-за отсутствия противоопухолевого иммунного ответа или ослаблением уже запустившегося противоопухолевого ответа.

Недостаточность «антигенности» опухоли

Опухолевые неоантигены могут служить эффективными мишенями для противоопухолевого иммунитета. Была найдена корреляция между грузом мутаций и ответом на БИСТ во множестве злокачественных новообразований [3, с. 124; 4, с. 2189]. У пациента, давшего ответ на анти-CTLA4

БИСТ, Т-клетки, специфичные к определенным опухолевым неоантигенам, находились в опухолевом микроокружении, и размножились в ответ на анти-CTLA4 терапию [5, с. e440]. Рабочие неоантиген-специфичные Т-клетки обнаруживаются в опухолевом микроокружении даже в отсутствие БИСТ. У пациента с метастазирующей холангиокарциномой, среди инфильтрировавших опухоль лимфоцитов была выявлена популяция CD4⁺ Т-клеток, специфичных к опухолевому неоантигену. С помощью полногеномного секвенирования было доказано, что инфильтрировавшие опухоль лимфоциты (ИОЛ) содержали CD4⁺ Т-хелперные 1 (Т(Н)1) клетки, распознававшие мутацию в белке, взаимодействующем с *erbb2* (ERBB2IP), экспрессируемом опухолью. Адоптивный перенос (собственные Т-клетки пациента, модифицированные и размноженные *ex vivo* и затем введенные назад пациенту) опухолевых инфильтрировавших лимфоцитов (ОИЛ), содержащих порядка 25% специфических к данной мутации полифункциональных Т(Н)1 клеток, замедлил у пациента прогрессию опухоли и дал длительную стабилизацию болезни. При прогрессировании болезни пациенту обратно ввели его же клетки, при этом популяция клеток содержала уже более 95% реактивных на мутацию Т(Н)1 клеток. У пациента наблюдали регрессию опухоли. Данные результаты доказывают, что CD4⁺ Т-клетки, отвечающие на мутированный антиген, можно использовать для лечения метастатического эпителиального рака [6, с. 641]. Неоантигены являются ключевыми опухолевыми иммуногенами. Получены убедительные результаты исследований вакцин, основанных на опухолевых неоантигенах [7, с. 548]. У пациентов с микросателлитной нестабильностью, вызванной дефектами в репарации неспаренных оснований, наблюдается повышенный ответ на БИСТ, что ещё раз подтверждает роль неоантигенов в противоопухолевом иммунном ответе. И, наоборот, опухоли со слабой антигенностью менее чувствительны к БИСТ (*пояснение: даже при полной свободе Т-клеток против опухоли они мало что могут сделать, если опухоль имеет мало отличительных меток*).

Опухолевый интерферон- γ сигнальный каскадный путь

Продуктивный Т-клеточный ответ против опухолевого антигена приводит к экспрессии интерферона- γ (IFN γ) опухолевым микроокружением, а это ведёт к активации JAK–STAT сигнального пути, который индуцирует экспрессию лиганда к PD1 (PD-L1). Нарушение интерферон- γ сигнального каскада в опухолевой клетке предотвращает индукцию экспрессии PD-L1 и таким образом делает блокаду PD1–PD-L1 неэффективной (рис. 1).

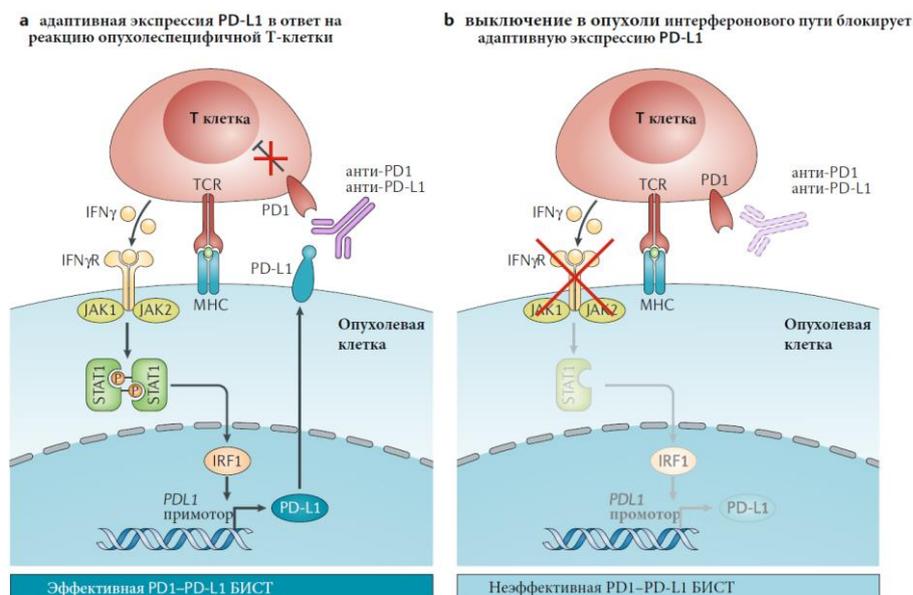


Рис. 1. Интерфероновый сигнальный каскад в экспрессии PD-L1.

а – нормальный противоопухолевый иммунный ответ важен для эффективной блокады иммунных сверочных точек. Опухоль-реактивные Т-клетки, распознающие опухолевые антигены, в контексте МНС I или II, высвобождают интерферон- γ ($IFN\gamma$), что приводит к активации JAK – STAT сигнального каскада. При этом активируется транскрипционный фактор IRF1 (interferon regulatory factor 1), который, в свою очередь, активирует транскрипцию гена PDL1, кодирующего лиганд к PD-1, чем вызывается адаптивная экспрессия данного лиганда (PD- L1) на поверхности опухолевой клетки, а это, в свою очередь, ослабляет противоопухолевый Т-клеточный ответ. Антитела против PD1 или PD- L1 разрушают петлю такой отрицательной обратной связи и восстанавливают противоопухолевый иммунитет.

б – сходный сценарий, в котором опухоль-специфичные Т-клетки контактируют с антигеном в контексте МНС, что приводит к высвобождению $IFN\gamma$. Однако в данном случае интерфероновый сигнал не передаётся в ядро опухолевой клетки вследствие повреждения этого каскада (например, из-за потери функции JAK1 или JAK2), и адаптивной экспрессии PD- L1 не происходит, из-за чего ИСТ будет неэффективна.

$IFN\gamma R$ - $IFN\gamma$ receptor; TCR - T cell receptor.

Давно известно, что нарушение $IFN\gamma$ -сигнального каскада – это механизм резистентности не только к ИСТ, но и более широкой резистентности к противоопухолевому иммунитету. Опухолевые клетки были взяты от мышей и модифицированы по экспрессии $IFN\gamma$ -рецептора (на его доминантно-негативную форму). Когда эти клетки привили к опухолям мышей, у которых уже развился противоопухолевый иммунитет (вследствие назначения им соответствующих доз липополисахарида), модифицированные клетки показали резистентность к ранее развившемуся иммунитету [8, с. 447]. В другой работе спонтанные опухоли, возникшие у мышей с отсутствующим $IFN\gamma$ -рецептором, были реимплантированы иммунокомпетентным и иммунодефицитным мышам, данные опухоли росли с одинаковой кинетикой. Однако, восстановление функции $IFN\gamma$ -рецепторов этих опухолей вызывало их подавление у иммунокомпетентных (но не иммунодефицитных) мышей, что подтверждает критическую роль опухолевого $IFN\gamma$ -сигнального каскада в подавлении её иммунитетом [9, с. 7556].

Белки, участвующие в передаче сигнала в интерфероновом ($IFN\gamma$) каскаде, были

идентифицированы с помощью CRISPR-скрининга, выявляющего гены, наиболее значимые для появления резистентности к иммунотерапии. В одном из исследований [10, с. 414] были сконструированы РНК (guide RNA) к 2 368 генам. Эти РНК вводили в клетки линии мышиной меланомы (B16), в которых белок Cas9 был экспрессирован, что необходимо для работы системы CRISPR/Cas9. Эти опухоли имплантировали мышам «дикого типа», которым затем давали анти-PD1 антитела и GVAX (вакцина, состоящая из облучённых модифицированных опухолевых клеток, экспрессировавших в повышенных количествах гранулоцитарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (GM-CSF)). А также имплантировали мышам с отсутствующим локусом (в ДНК) α -цепи Т-клеточного рецептора. Гены, кодирующие белки, вовлечённые в сигнальный путь от $IFN\gamma$ -рецептора, включая *Jak1*, *Stat1*, *Ifngr1*, *Ifngr2* и *Jak2*, экспрессировались в повышенных количествах в опухолях мышей «дикого типа». Также был идентифицирован *Ptpn2* (Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 2) – ген, кодирующий белок, снижающий чувствительность $IFN\gamma$ -рецептора (запускающего каскад), то есть

являющийся посредником в резистентности к анти-PD1 антителу и GVAX. В параллельном исследовании, CRISPR-скрининг был выполнен на линии меланомы человека *in vitro*, кокультивируемой с Т-клетками, спроектированными для экспрессии специфичного к опухолевому антигену Т-клеточного рецептора (TCR) [11, с. 538]. И вновь, IFN γ -сигнальный каскад оказался очень активным в резистентных опухолевых клетках, при этом в них наблюдалась высокая транскрипционная активность генов *JAK1* и *STAT1*, а также гена *APLNR*, кодирующего недавно идентифицированный регулятор интерфероновой передачи сигнала, известный как рецептор апелина (apelin receptor). *APLNR* повышает чувствительность опухолевых клеток к IFN γ за счет взаимодействия с *JAK1*.

В третьем скрининге, проведенном с помощью системы CRISPR, клетки мышиной меланомы культивировались в течение 3 дней совместно с опухоль-специфичными Т-клетками [12, с. 770]. И вновь в резистентных опухолевых клетках уровень транскрипции генов, вовлеченных в передачу сигнала от IFN γ -рецептора, был значительно выше по сравнению с опухолевыми клетками, которые совместно культивировались с неспецифическими Т-клетками; транскрипция *Ptpn2* также была повышенной. В данном исследовании была использована клеточная линия мышиной меланомы B16, предварительно обработанная IFN γ для повышения экспрессии МНС I, что, возможно, могло исказить результаты в сторону повышения активности IFN γ -сигнального пути. Вдобавок к IFN γ -рецепторной сигнализации, обнаружено, что компоненты хроматинового регулятора PBAF (форма SWI/SNF-комплекса ремоделинга хроматина, содержащая уникальные субъединицы ARID2, PBRM1 и BRD7) подавляют экспрессию генов в ответ на IFN γ и таким образом способствуют резистентности опухолевых клеток к уничтожению Т-клетками. Генетическое удаление этих компонентов из клеток B16 приводило к повышению противоопухолевой эффективности анти-PD1 и анти-CTLA4 БИСТ *in vivo*.

Исследования подтверждают биологическую значимость мутаций, приводящих к потере функции в генах *JAK1* and *JAK2*, наблюдаемых у пациентов с меланомой, у которых после успешной анти-PD1-терапии возникли рецидивы [13, с. 819-820]. В данном случае потеря адаптивной экспрессии PD-L1 на самих опухолевых клетках (что снимает необходимость анти-PD1 терапии) не объясняет приобретенную резистентность к противоопухолевому иммунитету. Скорее, что потеря передачи сигнала от IFN γ -рецептора позволяет опухоли избежать функций противоопухолевых эффекторов иммунной системы. Сходные свойства мутаций в IFN γ -задействованных генах наблюдались у пациентов, не давших ответа на анти-CTLA4 БИСТ [14, с. 397].

В отличие от роли IFN γ -рецепторного сигнального пути в снижении иммуногенности опухолей, длительная работа этого сигнального пути в опухолевых клетках может вызывать резистентность к БИСТ. Это предположение основано на свойствах противовирусного иммунитета: длительная работа интерферонового сигнального пути типа I пагубно сказывается на контроле (сдерживании) вируса [15, с. 202]. В работе [16, с. 1541] было показано, что длительное воздействие на клетки мышиной меланомы как *in vitro*, так и *in vivo*, приводит к адаптивной резистентности к БИСТ по PD-L1-независимому механизму путем увеличения (т.е. на клеточной поверхности их становится больше) других ингибирующих Т-клетки рецепторов за счёт эпигенетических и транскриптомных изменений, относящихся к IFN γ -сигнальному пути, в частности, к *STAT1*. До сих пор не до конца ясно, какая именно из функций IFN γ -сигнального пути наиболее важна для успешной БИСТ. Одним из эффектов IFN γ -сигнального пути является антипролиферативный эффект [17, с. 563], который приводит к координированной экспрессии антиген-процессирующего комплекса и поверхностных молекул МНС I и II, а также синтезу хемоаттрактантов CXCL9 и CXCL10 (рис. 2а).

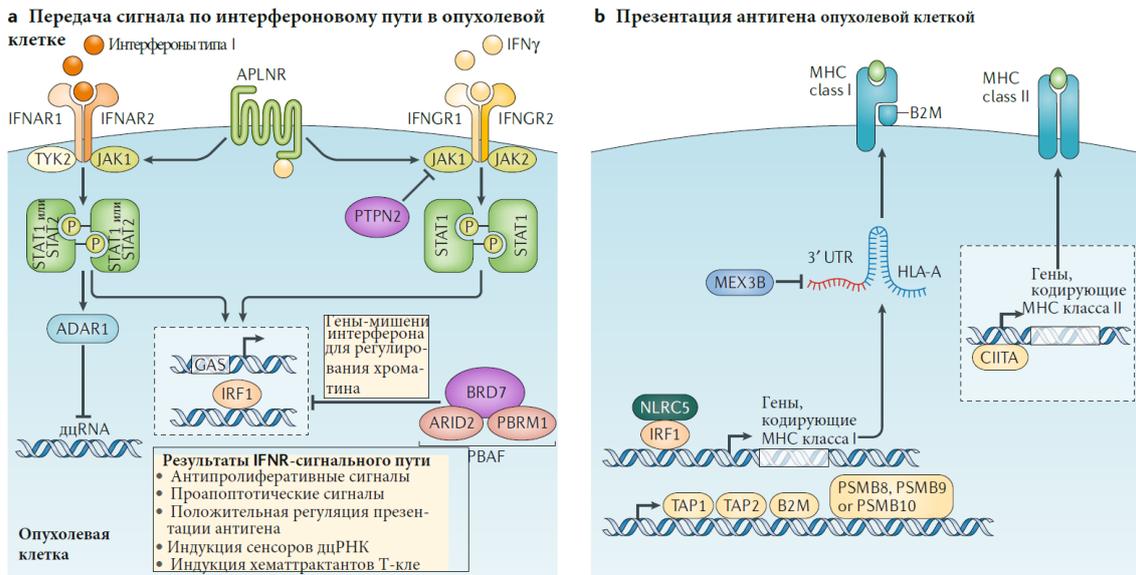


Рис. 2. Механизм возникновения резистентности к БИСТ в опухоли.

a – основанный на CRISPR скрининг выявил критическую роль интерфероновой сигнализации в опухоли в ответ на БИСТ и основанную на Т-клетках иммунотерапию. В этих исследованиях были выявлены компоненты интерферон- γ (IFN γ) и интерферон первого типа сигнальных путей, такие как JAK1, JAK2, STAT1 и IFN γ -рецептор 1 (IFNGR1) и IFNGR2. Эти компоненты играют наиважнейшую роль в том, будет ли блокада иммунных сверхочных точек успешной или нет. Также была определена роль в ответе на БИСТ менее известных регуляторов, включая апелиновый рецептор (APLNR), регулирующий чувствительность к IFN γ и интерферону первого типа; тирозин-протеинфосфатаза нерецепторного типа 2 (tyrosine- protein phosphatase non- receptor type 2, PTPN2), модулирующая чувствительность к IFN γ ; BRD7 и ДНК-связывающие субъединицы ARID2 и PBRM1, являющиеся частью комплекса ремоделинга хроматина PBAF, вовлечённого в регулирование экспрессии генов-мишеней IFN γ ; а также специфичная к дцРНК аденозиндезаминаза (ADAR1), отрицательно регулирующая уровень дцРНК в клетке. Сигнальные каскады интерферона первого типа и IFN γ сходятся на сайте активации IFN γ – GAS (регуляторный участок в ДНК) и ведут к активации транскрипционных регуляторов, таких как фактор регулирования интерферона 1 (IRF1), что и даёт основные результаты работы данных сигнальных путей.

b – во многих исследованиях было показано, что независимые от интерферона дефекты в презентации антигена также ведут к уходу от иммунного ответа и резистентности к БИСТ. Такие дефекты встречаются в локусе HLA или в $\beta 2$ -микроглобулине – компоненте комплекса МНС I. Другие дефекты затрагивают аппарат процессинга антигена, а именно его компоненты: мембранные транспортные белки TAP1 и TAP2, субъединицы иммунопротеасомы PSMB8, PSMB9, PSMB10; либо же повреждается регулировка транскрипции генов МНС I (например, из-за нарушений в цитоплазматическом белке NLRC5). Экспрессия МНС первого класса регулируется и на посттранскрипционном уровне. РНК-связывающий белок MEX3B взаимодействует с транскриптами HLA- A, что приводит к деградации этих транскриптов и, соответственно, снижению экспрессии молекул МНС I. Было найдено, что количество белка MEX3B повышено у пациентов с меланомой, не давших ответа на БИСТ. Повышенная МНС II-зависимая презентация антигена на опухолевых клетках ассоциирована с улучшенным ответом на БИСТ, но в случаях резистентности к иммунной блокаде были обнаружены генетические дефекты в генах МНС II, либо же в гене транскрипционного активатора МНС II – CIITA.

Клетки меланомы человека, имеющие дефекты в IFN γ -сигнальном пути, не чувствительны к антипролиферативному эффекту интерферона, и не усиливают экспрессию молекул МНС I [18, с. 15440].

Потеря МНС в опухолевых клетках

Опухолевые клетки способны избежать уничтожения Т-клетками путём снижения экспрессии поверхностных комплексов МНС (главного комплекса гистосовместимости). Взаимодействие опухолевых антигенов происходит в основном по МНС I-зависимому пути, дефекты в этом пути наблюдаются чаще, чем при взаимодействии антигена с помощью МНС II.

Тем не менее, предполагают, что экспрессия МНС класса II на клетках меланомы может быть биомаркером ответа на анти-PD1 терапию. Наиболее важным следствием передачи сигнала от IFN γ в противоопухолевом иммунитете можно считать индукцию или усиление ответа на антиген с помощью МНС I. В данном процессе требуется координированная экспрессия ряда генов, включая TAP1, TAP2, B2M, а также генов иммунопротеасомы PSMB8, PSMB9 и PSMB10 (рис. 2b). На поверхности опухолевых клеток, потерявших способность передавать сигнал от интерферона, может оказаться мало или не оказаться вовсе антиген-взаимодействующих

комплексов МНС класса I (из-за снижения или прекращения синтеза самих молекул МНС), что делает возможным уход от иммунного ответа. Так, в работе [19, с. 1107] было показано, что при стабильной трансфекции опухолевых клеток, дефицитных по $IFN\gamma$, геном *TAP1* (*Antigen peptide transporter 1*), у мышей «дикого типа» наблюдалось подавление опухоли, но не у мышей, дефицитных по Т-клеткам (*Rag2^{-/-}*). Так, для некоторых дефицитных по МНС I опухолевых клеток требуется их предварительная обработка $IFN\gamma$ для координированной экспрессии аппарата процессинга антигена и комплекса «МНС class I-пептид» [20, с. 265]. Дефекты процессинга антигена нарушают экспрессию на поверхности клетки МНС I, даже если в сигнальном каскаде $IFN\gamma$ нет нарушений.

Резистентны к иммунотерапии опухоли не только с такими мутациями. Данные мутации могут являться результатом селективного давления иммунной системы. Так, например, было сообщено [21, с. 100], что у пациентов с меланомой, получавших иммунотерапию, иногда теряется экспрессия $\beta 2$ -микроглобулина (ген *B2M*; и таким образом, теряется экспрессия МНС I). В образцах продольной биопсии от другого пациента с метастазирующей меланомой был обнаружен приобретённый дефицит МНС I вследствие потери функции гена *B2M*, при этом данному пациенту иммунотерапия не проводилась [22, с. 6593]. Недавно проведённый численный подсчёт количества копий HLA (лейкоцитарный антиген человека) позволил исследователям установить степень клональной и субклональной потери гетерозиготности в локусе HLA. Часто параллельная субклональная и фокальная потеря гетерозиготности HLA, особенно часто встречающаяся в метастазах, говорит о иммунологическом давлении в этих опухолях даже без применения иммунотерапии [23, с. 1259]. Сходная связь между иммунологическим давлением и генетическими изменениями антигена наблюдалась у пациентов с колоректальными опухолями, имеющими микросателлитную нестабильность. Такие опухоли высоко иммуногенны [24, с. 730].

Было сообщено о некоторых случаях приобретенной резистентности к БИСТ вследствие мутаций в генах, кодирующих этапы процессинга антигена, в частности, мутаций в гене *B2M* [13, с. 819]. Более того, при потере гетерозиготности в *B2M*-локусе наблюдалась меньшая общая выживаемость в двух независимых группах пациентов, получавших лечение БИСТ.

Были идентифицированы новые гены, регулирующие ответ на антиген. Например, при *in vitro* скрининге на усиление функции кинома (совокупности киназ) было выявлено, что ген *MEX3B*, кодирующий посттранскрипционный негативный регулятор HLA-A, позволяет клеткам меланомы избегать опухоль-специфичных Т-клеток (рис. 2b). Примечательно, что наблюдалось повышение экспрессии *MEX3B* в группе пациентов,

не давших ответа на анти-PD1 терапию [25, с. 3369].

Регуляция онкогенных сигнальных путей

Онкогенные сигнальные пути вносят важный вклад в иммунность опухолей на всех стадиях развития опухоли, включая инициацию опухоли, рост, инвазию и метастазирование. Остановимся на нескольких таких каскадах.

WNT- β -катенин сигнальный каскад – это эволюционно консервативный путь передачи сигнала, вовлечённый в широкий круг процессов, включая онкогенез и эмбриогенез. В каноническом WNT- β -катенин сигнальном каскаде передача сигнала начинается со связывания белков из семейства WNT с рецепторами на клеточной поверхности, активирующимися и передающим сигнал далее, что приводит к транслокации в ядро β -катенина и транскрипционной активации генов-мишеней. Оказалось, что данный сигнальный каскад является онкогенным, он препятствует инициации *de novo* противоопухолевого иммунного ответа. Такое заключение появилось на основании наблюдений, показавших что треть образцов меланом с активным WNT- β -катенин сигнальным каскадом имеет недостаточную инфильтрацию Т-клетками. Клеточные линии меланомы с активным WNT- β -катенин сигнальным каскадом синтезируют иммуносупрессирующие цитокины, такие как IL-10 [26, с. 2110]. Также было показано, что работа данного сигнального каскада приводит к предотвращению первичного контакта коммитированного лимфоцита с антигеном в противоопухолевом ответе из-за того, что не происходит привлечения дендритных клеток, экспрессирующих BATF3 (basic leucine zipper transcriptional factor ATF-like 3). В других исследованиях было показано, что растворимый WNT-агонист – WNT5A, происходящий из клеток меланомы, активирует передачу сигнала от β -катенина в дендритных клетках, что ведёт к метаболическому сдвигу: окислительному фосфорилированию и окислению жирных кислот, отмеченному активностью индоламин 2,3-диоксигеназы 1 (IDO1) и активаторного рецептора пролиферации пероксисом γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR γ), что приводит к иммуносупрессии. Так, в частности, конверсия триптофана в кинуренин катализируется IDO1, а ген этого фермента является транскрипционной мишенью в иницируемой WNT5A передаче сигнала. Такой метаболический сдвиг способствует развитию регуляторных (т.е. ослабляющих иммунный ответ) Т-клеток, и в то же время супрессии активности эффекторных Т-клеток. Ингибирование этого метаболического сдвига повышает эффективность анти-PD1 иммунотерапии *Braf^{V600E}/Pten^{-/-}*-мышью меланомы [27, с. 147].

В ряде работ по изучению нескольких разных типов рака была обнаружена связь между усилением передачи сигнала в WNT- β -катенин каскаде и отсутствием инфильтрации в опухоль иммунных клеток. В результате опухоли хуже

отвечают на БИСТ (они называются иммунологически холодными опухолями). Сюда же можно отнести исследование, интегрирующее геномные, транскриптомные и иммуногистохимические данные по образцам колоректальных опухолей в рамках проекта Опухолевый Геномный Атлас [24], а также другие исследования по иммунологически холодным опухолям яичников, опухолей головы-шеи, мочевого пузыря и аденоидной кистозной карциномы [28, с. 927; 29, с. 679; 30, с. 632; 31, с. 563]. В другой работе обнаружили, что уровень серин/треониновой протеинкиназы PAK4 – медиатора в передаче сигнала по WNT-каскаду – повышен в иммунологически холодных опухолях у пациентов с меланомой, не отвечающей на анти-PD1 БИСТ. На многих мышинных моделях было показано, что генетическое удаление или фармакологическое ингибирование PAK4 приводит к отмене резистентности к анти-PD1 терапии [32].

CDK4–CDK6 и клеточный цикл

Доказательства связи между регулировкой клеточного цикла и онкогенной трансформацией были получены из наблюдений за вирусной трансформацией, ведущей к интеграции вируса в генетический локус циклина А, связыванию аденовирусного онкогена E1A с циклином А и повышению экспрессии D-циклинов в паратиреоидных опухолях [33, с. 1071]. Циклинзависимые киназы CDK4 и CDK6 играют особую роль в онкогенезе, поскольку совместно с D-циклинами они способствуют прогрессии клеточного цикла и переходу из фазы G1 в фазу S. Через десять лет после их открытия Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) был одобрен первый ингибитор CDK4/CDK6 – *пальбоциклиб* (palbociclib). Начиная с 2017 года, по меньшей мере, четыре исследования подтвердили влияние CDK4/CDK6-ингибирования на противоопухолевый иммунитет. Например, было показано, что CDK4/CDK6-ингибитор *абемациклиб* (abemaciclib) в комбинации с анти-PD-L1 терапией показал более сильный противоопухолевый эффект на мышинной модели опухоли молочной железы, чем агенты по отдельности. Это наблюдение было связано с повышением количества двухцепочечной РНК (дцРНК) и чувствительности к ней в опухолевых клетках в результате снижения уровня ДНК-метилтрансферазы в ответ на лекарство. Опухолевые клетки распознают сигналы опасности, такие как дцРНК, благодаря экспрессии специфических рецепторов. Активация этих рецепторов усиливает экспрессию противовоспалительных генов, включая гены, кодирующие интерфероны и антигены. В другом исследовании [34, с. 216] Т-клеток человека *in vivo* культурах, а также спонтанных и ксенографтовых мышинных моделей опухолей было показано, что комбинация пальбоциклиба или трилациклиба (trilaciclib) с анти-PD1 блокадой оказала более сильный эффект, чем применение

агентов по отдельности. Эффекты ингибирования CDK4/CDK6 на противоопухолевую иммунность были связаны с их прямым влиянием на Т-клетки, что определяло более высокую выработку ими IL-2 и усиление инфильтрации в опухоль, несмотря на снижение их пролиферативной активности.

В работе по изучению транскриптома единичной клетки из образцов меланомы от пациентов, получавших лечение БИСТ [35, с. 984], была выявлена схема (*программа*, см. далее) резистентности с участием CDK4/CDK6. При сравнении результатов секвенирования тотальных препаратов РНК в рамках проекта Опухолевый геномный атлас (группа меланомы), а также профилей экспрессии опухолей, связанных с исключением Т-клеток (т.е. в которые не происходило их инфильтрации) было обнаружен набор генов, экспрессия которых повышалась при резистентности опухолей к БИСТ. Авторы данного исследования назвали этот набор генов *программой резистентности*. В результате фармакологического скрининга клеточных линий, экспрессирующих программу резистентности, было обнаружено, что такие линии чувствительны к CDK4/CDK6-ингибиторам. Более того, в ранее опубликованных данных по изучению влияния ингибирования CDK4/CDK6 на клетки опухоли молочной железы в мышинных моделях была показана репрессия программы резистентности в ответ на такое ингибирование. CDK4/CDK6 работают через фосфорилирование белка ретинобластомы 1 (RB1) (онкосупрессора), и таким образом, ингибирование этих киназ давало репрессию в двух клеточных линиях меланомы с нормальным RB1, но не в линии с дефектным RB1.

MAPK сигнальный каскад помогает опухоли избегать иммунного ответа благодаря повышению экспрессии иммунорегуляторных (т. е. ослабляющих иммунный ответ) цитокинов – интерлейкина 6 и 10 (IL-6, IL-10) [36, с. 1651]. Влияние данного сигнального пути на иммунологический статус опухоли особенно сильное для меланом, где примерно половина опухолей несёт мутации в гене BRAF (участник передачи сигнала в MAPK-каскаде). В таких опухолях БИСТ является терапией первой линии. Вемурафениб (vemurafenib) – ингибитор мутантного BRAF, повышает восприимчивость клеток меланомы к цитотоксическому эффекту Т-клеток, не задевая при этом пролиферативную активность самих Т-клеток [37, с. 5213]. Такое повышение восприимчивости можно объяснить увеличением экспрессии молекул MHC I и антигенов дифференцировки в меланоме [38, с. 1225]. Вемурафениб также останавливает прогрессию клеточного цикла путём кооперативной передачи сигнала через IFN γ -рецептор и рецептор фактора некроза опухолей в присутствии активирующей мутации *BRAF(V600E)* [39, с. 37]. Для подтверждения этого использовали CRISPR-скрининг опухолевых клеток линии В16, культивированных совместно с опухоль-специфичными Т-клетками (как описано ранее).

При этом оказалось, что в резистентных опухолевых клетках инактивировались негативные регуляторы MAPK-каскада. В отдельной работе секвенировали тотальную РНК, полученную из образцов опухолей пациентов с меланомой, которых лечили PD1-БИСТ. При этом генный набор от пациентов, которые не отвечали на данную терапию, совмещался с набором, ассоциированным с резистентностью к MAPK-ингибиторам [40, с. 35]. Однако эти данные нужно воспринимать с осторожностью, поскольку они не подтверждены исследованиями транскриптома опухолей от пациентов с меланомой, леченных БИСТ [35]. Ингибирование BRAF нарушает экспрессию иммуносупрессивных факторов в опухоли. Например, опухоли с мутацией *BRAF(V600E)* показали повышение экспрессии цитокинов IL-6 и IL-10, VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), что дало иммуносупрессивный эффект, отчасти из-за их влияния на функцию дендритных клеток (как и в случае синтеза IL-12 и фактора некроза опухолей) [36, с. 1654].

Разработка комбинированных схем терапии с использованием БИСТ и ингибиторов мутантного BRAF (вемурафениб) пока застопорилась из-за угрозы токсичности, поскольку происходит парадоксальная активация MAPK-пути в клетках с диким типом BRAF. Поэтому усилия направлены на использование ингибиторов MEK (MAPK/extracellular signal-regulated kinase), которые блокируют MAPK-каскад как в клетках с мутантным *BRAF(V600E)*, так и в клетках с BRAF дикого типа; либо на использование комбинации ингибиторов MEK и BRAF. При использовании клеточной линии CT26 (мышинная опухоль кишечника) в качестве модели, анти-PD1 терапия в комбинации с ингибиторами MEK дала долговременный эффект контроля опухоли: ингибиторы не влияли на функцию CD8-клеток, но способствовали выживанию эффекторных антиген-специфичных Т-лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль [41, с. 609]. Сходным образом комбинация ингибиторов MEK и BRAF повышала эффективность как адоптивной Т-клеточной терапии, так и анти-PD1 блокады (БИСТ) [42, с. 279га41]. Недавно были опубликованы три исследования по одновременному применению ингибиторов MAPK-каскада и БИСТ [43, с. 936; 44, с. 941, 45, с. 929]. В двух работах использовали *дабрафениб* (dabrafenib, ингибитор BRAF), *траметиниб* (trametinib, ингибитор MEK) и анти-PD1 антитело *пембролизумаб* (pembrolizumab), в обоих случаях наблюдались (63% и 73%) сильные (третьей степени и выше) побочные эффекты: лихорадка, повышенный уровень трансаминазы и сыпь. Один пациент умер от пневмонии [44, с. 941]. Третье исследование включало группу пациентов, получавших комбинацию *кобиметиниба* (cobimetinib, ингибитор MEK), вемурафениба и анти-PD-L1 антитела *атезолизумаб* (atezolizumab), при этом 72% пациентов дали одинаковый ответ. Вводная терапия кобиметинибом и вемурафенибом

привела к относительному повышению количества пролиферирующих CD4⁺ Т-клеток.

Потеря функции опухолевого супрессора PTEN

Хотя роль онкосупрессоров в онкогенезе была описана довольно давно, открытие потери функции *PTEN* как частой причины онкогенеза, было сделано лишь в конце 20-го столетия [46, с. 1943]. В одном из исследований была тщательно проанализирована роль дисфункции *PTEN* (данный ген был удалён) в меланоме человека и аналогичной мышинной меланоме в отношении эффективности иммунотерапии Т-клетками [47, с. 202]. В отсутствие *PTEN* опухолевые клетки были более устойчивы к цитотоксическим опухолю-специфичным Т-лимфоцитам как *in vitro*, так и *in vivo*. При этом экспрессия *PTEN* (то есть при его нормальной функции) коррелировала с ответом на анти-PD1 терапию, с более высоким выходом культивировавшихся *ex vivo* инфильтрировавших опухоль лимфоцитов от пациента. В других исследованиях наблюдались сходные эффекты, вызванные потерей функции *PTEN*. Так, при исследовании данных, полученных в ходе секвенирования РНК из образцов саркомы мягких тканей, было выявлено снижение экспрессии генов, связанных с инфильтрацией Т-клеток и их цитолитической активностью (таких как гены, кодирующие CD8α и гранзим В) в опухолях с делетированным *PTEN*. Более того, у пациента с недостаточной реакцией на анти-PD1 БИСТ в той части опухоли, которая не отвечала на терапию, было выявлено отсутствие *PTEN* [48, с. 197], что предполагает роль дисфункционального (делетированного) *PTEN* в развитии резистентности к данной терапии. *PTEN* усиливает передачу сигнала от интерферона типа I в ответ на вирусный стимул, облегчая перенос в ядро интерферон-регуляторного фактора 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3), а также в ответ на активацию рецепторов распознавания паттернов (РРП) ДНК-вирусами, РНК-вирусами, полиинозил:полицитидиловыми кислотами и полисахаридами [49, с. 241]. Такое свойство *PTEN* можно использовать в будущем для разработки лекарств, направленных на РРП для преодоления резистентности к БИСТ.

Ингибирование фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) было предложено в качестве терапевтического подхода для усиления противоопухолевого иммунитета, поскольку PI3K негативно регулируется *PTEN* угнетая киназу. В опухолях киназа чаще всего неправильно регулируется. Однако, в опухолях (PI3Kα и PI3Kβ) и иммунных клетках (PI3Kδ и PI3Kγ) активны разные изоформы. Ингибирование изоформ PI3K, преобладающих в опухолях, сдерживает рост опухоли. Активация PI3Kγ в макрофагах активизирует иммуносупрессивную транскрипционную программу, которая препятствует противоопухолевой функции Т-клеток независимо от опухоли [50, с. 437]. Влияет ли ингибирование опухолевых PI3K на

противоопухолевую активность, остаётся пока неясным.

Опухолевые дифференцированные и стволовые клетки

Опухолевые стволовые клетки резистентны к традиционным цитотоксическим агентам. Появились доказательства, что дифференцировка или «стволовость» опухоли также играют роль в возникновении резистентности к терапии, основанной на иммунитете. Транскриптомный анализ опухолей от пациентов с меланомой, резистентной к анти-PD1 БИСТ, выявил сигнатуру, свойственную «стволоподобным» мезенхимальным клеткам [40, с. 38]. У пациента, который ответил на адоптивно внесённые Т-клетки, нацеленные на антиген дифференцировки меланоцитов 1 (*melanocyte differentiation antigen 1, MART1*), рецидивировавшая опухоль потеряла экспрессию MART1 – феномен дифференцировки и резистентности к иммунотерапии, который удалось фенотипировать *in vitro* [51, с. 935]. В других исследованиях было продемонстрировано, что стволовые опухолевые клетки экспрессируют отрицательные регуляторные молекулы, такие как CD80 [52, с. 1172], PD-L1 [53, с. 4047] и NKGD2 [54, с. 254]. WNT-сигнальный каскад, ранее описываемый как путь, используемый опухолью для сопротивления иммунотерапии, играет важную роль в дифференцировке и стволовости опухолей [55, с. 1461].

БИОМАРКЕРЫ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОПУХОЛЕЙ

***De novo* опухоль-реактивные Т-клетки**

Блокада иммунных сверхочных точек использует естественный противоопухолевый Т-клеточный ответ. Наблюдения указывают на то, что эффективность БИСТ зависит от предсуществующего иммунного ответа (т. е. уже развившегося ответа на опухоль до начала самой процедуры блокады). Так, пациенты с меланомой – опухолью, известной своей иммуногенностью, давали очень хорошую реакцию на монотерапию БИСТ [56, с. 371]. Меланома долгое время использовалась в качестве модели для изучения иммунотерапии. Клинический успех адоптивного переноса клеток (*ex vivo* размноженных лимфоцитов, инфильтрировавших опухоль у пациента) больным с метастазировавшей меланомой является доказательством того, что у этих пациентов уже (т. е. до стадии выделения инфильтрировавших лимфоцитов) присутствовали опухоль-специфичные Т-клетки [57, с. 850].

Самым простым индикатором предсуществующего противоопухолевого иммунного ответа можно считать наличие Т-клеток в опухолевом микроокружении [58, с. 13765; 59, с. 1960]. У пациентов с меланомой, получавших анти-PD1 терапию, присутствие Т-клеток в образцах биопсии, полученной до начала лечения, было ассоциировано с ответом на терапию, а плотность CD8⁺ Т-клеток на границе инвазии опухоли являлась показателем силы ответа [60, 568].

В исходных образцах от пациентов, которые ответили на PD1-блокаду, наблюдался повышенный уровень фосфорилированного STAT1 на границе инвазии. Это говорит о том, что ответ на терапию требует не просто присутствия Т-клеток, а активированных Т-клеток, производящих интерферон γ (IFN γ), который запускает сигнальный каскад, ведущий к фосфорилированию STAT1 в соседних опухолевых и стромальных клетках. Это подтверждает роль описанного выше характерного для опухоли IFN γ -сигнального каскада в ответ на PD1-блокаду. О подобных результатах было сообщено в работе по изучению анти-PD1 терапии (pembrolizumab) у пациентов с колоректальными опухолями, имевшими неисправности в системе репарации неспаренных оснований [61, с. 2509], а также у пациентов с уротелиальной карциномой, получавших анти-PD-L1 терапию [62, с. 544].

Однако наличие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов в самом начале не всегда связано с ответом на анти-PD1 терапию, что наблюдали в группе пациентов, получавших, либо не получавших анти-CTLA4 терапию [63, с. 934]. Это отчасти можно объяснить гетерогенностью и неверными критериями отбора используемых для анализа биопсий до начала терапии. Также следует иметь в виду, что у пациентов, имевших опухоль-специфичные Т-клетки, какие-то локальные иммуносупрессивные факторы ограничили инфильтрацию и экспансию этих клонов. В других случаях опухоль-специфичные Т-клетки присутствовали на периферии опухоли, но не в самом микроокружении опухоли [64, с. 1251]. В этой работе было показано, что Т-клетки, начавшие бороться с опухолью после получения анти-PD1 терапии, оказались не клонами, инфильтрировавшими опухоль до начала терапии, а другими клонами, т.е. вошедшими в опухоль уже после начала терапии. Такие результаты говорят о том, что наличие инфильтрировавших опухоль лимфоцитов не является однозначным предсказателем осуществления *de novo* противоопухолевого иммунного ответа.

PD-L1 как маркер интерфероновой передачи сигнала

Было показано, что экспрессия молекул иммунных сверхочных точек, таких как PD-L1, в клетках микроокружения опухоли является предсказательным фактором в отношении ответа на БИСТ, хотя и не во всех случаях [65, с. 2443; 66, с. 2018]. Экспрессия PD-L1 не обязательно свидетельствует о наличии противоопухолевого ответа (предсуществующего). Так, некоторые пациенты с PD-L1-положительными опухолями не дали ответа на терапию, а пациенты с PD-L1-отрицательными опухолями дали ответ на терапию БИСТ [67, с. 122; 68, с. 320; 69, с. 1976].

Экспрессия PD-L1 регулируется через интерферон-сигнальный каскад, который включает киназы JAK1 и JAK2, транскрипционные факторы STAT1, STAT2 и STAT3 и транскрипционный активатор IRF1. IFN γ способен стимулировать

экспрессию PD-L1 даже на экзосомах опухолевого происхождения, что приводит к супрессии CD8⁺ Т-клеток [70, с. 382]. Поскольку в данном случае инфильтрировавшие опухоль Т-клетки сосуществуют с PD-L1-экспрессирующими опухолевыми и/или иммунными клетками, блокада PD1–PD-L1-сигнального пути может быть успешной (рис. 1а), что ещё раз подчеркивает роль присущего опухоли IFN γ сигнального пути в ответе на PD1-блокаду.

Оба интерфероновых сигнальных пути – как типа I, так и типа II (IFN γ) конвергируют на активации генов-мишеней, а именно *PDL1*. В то время как интерфероны типа I синтезируются преимущественно миелоидными клетками в ответ на активацию РПП, интерферон типа II синтезируется в основном Т-клетками при распознавании схожих антигенов. Таким образом, в контексте основанного на Т-клетках противоопухолевого иммунитета, интерферон типа II играет более важную роль. Из-за мутаций в интерферон-сигнальных путях (особенно в пути второго типа), либо вследствие эпигенетических или пост-транскрипционных механизмов, ограничивающих экспрессию PD-L1 в опухоли, PD-1–PD-L1 БИСТ может быть неэффективной (рис. 1b).

Экспрессия PD-L1 регулируется и другими механизмами. Сюда можно включить избыточную экспрессию (из-за амплификации локусов PD-L1, PD-L2 и JAK2, известную как PDJ-амплификация [71, с. 2835]), эпигенетическое подавление, транскрипционное регулирование (например, посредством MYC, PTEN и индуцируемого гипоксией фактором 1 α (HIF 1 α)), посттранскрипционное регулирование (с помощью микроРНК), посттрансляционную модификацию (гликозилирование, фосфорилирование и убиквитинилирование), а также перемещение из цитоплазмы в эндосомы.

Результаты изучения опухолевого транскриптома

Применявшиеся долгое время основанные на иммуногистохимии методы оценки иммунологического статуса опухолей ограничены по своим возможностям, что способствовало появлению мультиплексных подходов. Примерами таких новых методов можно считать секвенирование РНК и чипы для исследования определенных генов. Новые методики в использовании алгоритмов деконволюции РНК (расшифровки функций РНК), таких как оценка цитолитической активности, MCP-счётчик (подсчёт популяции клеток в микроокружении), CIBERSORT и TIMER [72, с. 453; 73, с. 218], позволяют оценить состав иммунных клеток в образце опухоли. Подсчёт цитолитической активности – это самый простой метод деконволюции РНК, он позволяет определить состав эффекторных Т-клеток в опухоли, используя геометрические данные по экспрессии граназа А и перфорина [74, с. 48]. Более высокие значения

цитолитической активности коррелируют с ответом на анти-CTLA4 БИСТ.

Однако, иммунные сигнатуры из препаратов тотальной РНК опухоли имеют и недостатки. Гетерогенность опухоли затрудняет получение воспроизводимых и согласованных результатов.

Для устранения трудностей, возникающих при исследовании тотальной РНК из опухолей, применяется секвенирование РНК одиночных клеток. Анализ 48 образцов биопсии опухоли от 32 пациентов, получивших БИСТ, показал, что инфильтрация CD8⁺ Т-клетками (это было определено на основе иммуногистохимического анализа) была невысокой в опухолях до получения терапии у пациентов, давших ответ на неё. Однако секвенирование РНК одиночных клеток показало, что CD8⁺ Т-клетки от респондеров (т. е. ответивших на терапию) до начала терапии были обогащены транскриптами, относящимися к дифференцировке (например, мРНК транскрипционного фактора *TCF7*), активации и выживанию клеток памяти по сравнению с CD8⁺ Т-клетками у нон-респондеров: эти клетки были обогащены транскриптами генов *истощения* [75, с. 998].

Опухолевые неоантигены как мишени Т-клеток

Несмотря на доказательства того, что осуществляемый Т-клетками неоантиген-специфический ответ играет центральную роль в эффективности БИСТ, набор мутаций в опухоли ограничивает ответ на БИСТ [76, с. 665]. Это частично объясняется клональностью интересующих мутаций [77, с. 1463].

Чтобы мутация стала мишенью иммунитета, она должна быть эффективно представлена иммунной системе с помощью главного комплекса гистосовместимости (МНС). И хотя сами методы оценки неоантигенов улучшились, этот способ недостаточно эффективен [78, с. 815].

Преодоление резистентности опухолей

При комбинировании анти-CTLA4 и анти-PD1 блокады наблюдается значительно более сильный противоопухолевый иммунный ответ, чем при использовании компонентов по отдельности. Транскриптомные и иммуногистохимические данные свидетельствуют о том, что у пациентов, ответивших на двойную БИСТ, до терапии уже был продуктивный противоопухолевый иммунный ответ, который сдерживался иммунными сверхочными точками (рис. 3а) и был ниже уровней, достигнутых при одновременной блокаде PD1–PD-L1 и CTLA4. На стадии преклинических или клинических испытаний находится несколько ингибиторов альтернативных иммунных сверхочных точек, включая нацеленные на LAG3, VISTA, TIM3, аденозиновый рецептор A2A, CD73, BTLA, V7-H3, V7-H4 и иммуноглобулин-подобный рецептор киллерных клеток [79, с. 1069].

У ряда пациентов необходимо инициировать противоопухолевый иммунный ответ путём увеличения (усиления) презентации антигенов и

праймирования иммунного ответа против уже существующих у них антигенов.

Опухоль и дренирующие её лимфатические узлы можно рассматривать как превалирующие места презентации опухолевых антигенов [80, с. 855], поэтому подходы, нацеленные на модулирование презентации антигена в опухоли или в лимфатических узлах представляют интерес (рис. 3b). Данные подходы основаны на 1) индукции провоспалительного состояния, которое разрушает основные механизмы иммуносупрессии в опухолевом микроокружении; 2) индукции иммуногенной клеточной смерти и 3) привлечении профессиональных антиген-презентирующих

клеток (АПК) для эффективного праймирования против опухолевых антигенов. Примером может служить интраопухолевый иммунный стимулянт - бактерия Кальметт-Герен – БЦЖ-вакцина, являющаяся стандартной терапией для поверхностного рака мочевого пузыря [81, с. 153].

Как хемо-, так и радиотерапия способны индуцировать иммуногенную клеточную смерть [82, с. 365; 83, с. 51]. На мышинных моделях было показано, что иммунный эффект как хемо-, так и радиотерапии зависит от Т-клеток, и оба эти вида терапии повышают эффективность БИСТ [84, с. 1050; 85, с. 373].

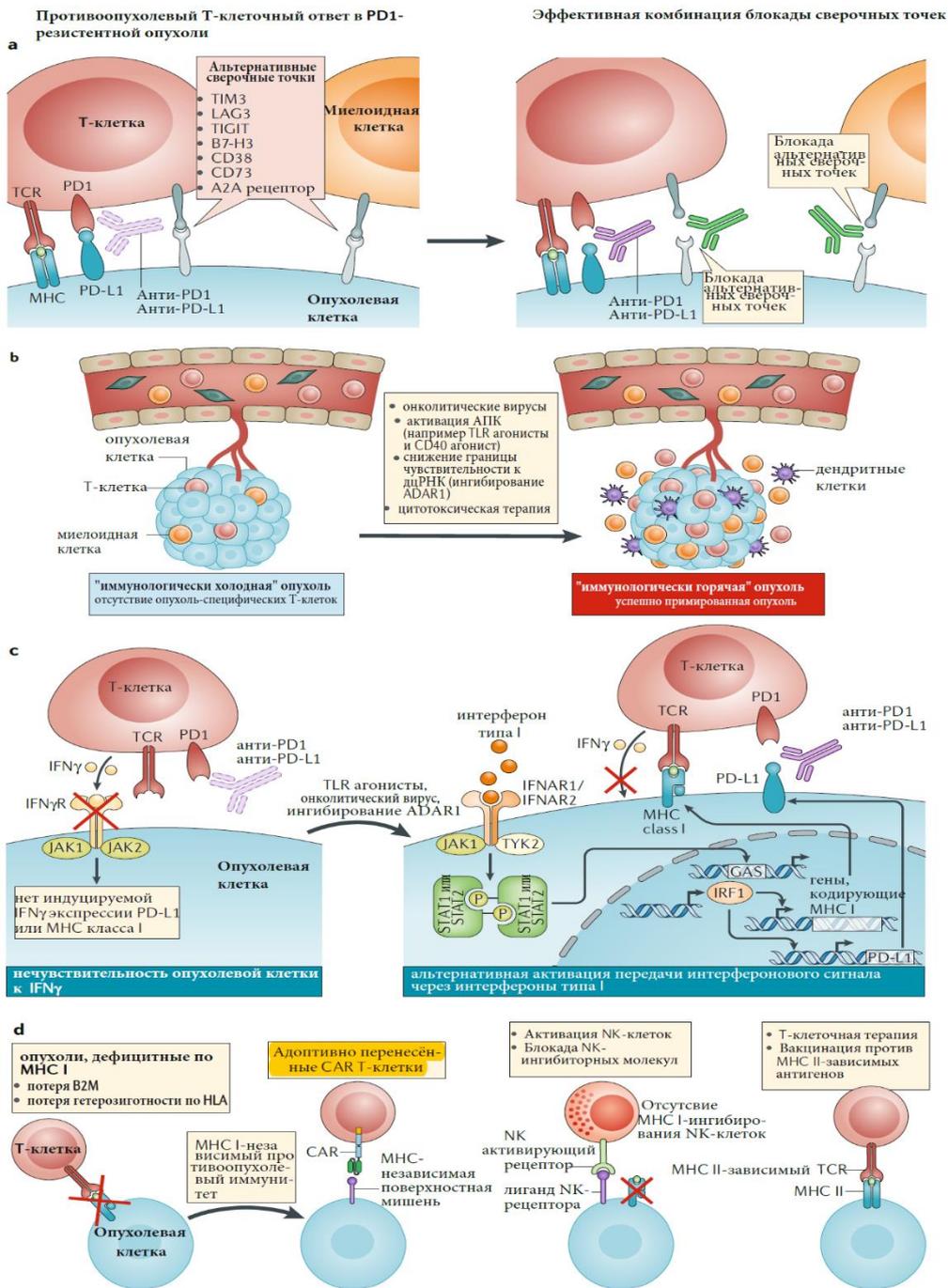


Рис. 3. Преодоление опухолевой резистентности к блокаде иммунных сверхточных точек.

a – PD- L1 может быть не единственным отрицательным регулятором противоопухолевого T-клеточного ответа. Другие молекулы в иммунных сверхточных точках, экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток, либо же миелоидные клетки в микроокружении опухоли предотвращают эффективный противоопухолевый иммунитет. Комбинированная БИСТ разрушает механизм резистентности (панель справа).

b – в иммунологически холодных типах опухолей противоопухолевый T-клеточный ответ изначально не развивается, что делает неэффективной БИСТ. Иммунную систему можно праймировать против опухоли либо за счёт иммуногенной клеточной смерти (онколитические вирусы или цитотоксическая терапия), либо путем праймирования антиген-презентирующих клеток (использовать агонисты толл-подобных рецепторов и агонисты CD40), либо же повышая чувствительность опухолевых клеток к дцРНК (путем ингибирования дцРНК-специфичной аденозиндезаминазы (ADAR1)). Такое праймирование способно перепрограммировать иммунологически холодные опухоли и привести их к отклику на БИСТ.

c – опухоли с нарушенной IFN γ -сигнализацией не способны к экспрессии PD- L1 в ответ на IFN γ . В некоторых опухолях (в которых MHC I-зависимая презентация антигена зависит в основном от IFN γ -сигнального пути) разрушение IFN γ -сигнализации равносильно утрате презентации антигена. Активация альтернативного интерфероновому пути (интерферон первого типа) посредством агонистов TLR (толл-подобных рецепторов), с помощью онколитических вирусов или другими способами, приводит к активации передачи сигнала через STAT1 и STAT2, что запускает транскрипцию генов, кодирующих PD- L1 и MHC I за счёт активации интерферонового регулятора IRF1.

d – опухоли, резистентные к БИСТ из-за потери экспрессии экспрессии MHC I вследствие генетических изменений (потеря β 2-микроглобулина (B2M) и потеря HLA-гетерозиготности). В данной ситуации успешны три подхода: (1) T-клетки с химерными антигеновыми рецепторами (CAR) распознают свои мишени независимо от экспрессии MHC I; (2) адаптивный перенос натуральных киллеров (NK), или их стимуляция цитокинами, такими как IL-2 или IL-15, поскольку в данных клетках нет экспрессии MHC I; (3) вакцинация или адаптивная T-клеточная терапия для запуска ответа против специфичного антигена MHC II-зависимым путём.

B2M - β 2-microglobulin; DC - dendritic cell (дендритные клетки); GAS - IFN γ activation sites; IFNAR1 - interferon- α and β receptor subunit 1; IFN γ R - IFN γ receptor; JAK1 - Janus kinase 1; TCR - T cell receptor.

В то же время хемо- и радиотерапия оказывают (это задокументировано) иммуносупрессивный эффект, который приводит в работу не зависящий от самой опухоли (то есть внешний по отношению к опухоли) механизм резистентности к иммунотерапии [86, с. 1659]. Таким образом, маловероятно, что эти виды стандартной терапии станут основными в преодолении внутриопухолевого механизма сопротивления иммунной блокаде, но их роль в контроле тяжести болезни и способствовании иммуногенной смерти клеток может оказаться полезной в комбинации с иммунотерапией.

Некоторые подходы в иммунотерапии направлены на РПП. В них используются онколитические вирусы или их имитация. Вирус можно имитировать с помощью таких веществ, как полиинозиловая:полицитидиловая кислота, которая имитирует дцРНК и активирует TLR3, MDA5 и RIG-I; либо можно использовать CpG олигонуклеотиды, которые имитируют одноцепочечную ДНК и активируют TLR9. Активация РПП ведёт в свою очередь к активации провоспалительных генов, включая гены, кодирующих интерфероны первого типа, а это запускает каскад, привлекающий и активирующий антигенпрезентирующие клетки (АПК) (например, дендритные клетки). Именно они выполняют важнейшую функцию – инициацию противоопухолевого иммунного ответа [87, с. 417].

Онколитические вирусы обладают уникальной способностью: они заражают опухолевые клетки и вызывают их гибель. Их часто генетически модифицируют в терапевтических целях для

усиления противоопухолевого иммунного ответа. Основой препарата **талимоген лагерпаревек** (talimogene laherparepvec, или T-VEC, торговое название **Imlygic**) является вирус простого герпеса первого типа. Данный препарат вводится в опухоль пациентам с метастатической меланомой, вирус размножается преимущественно внутри опухолевых клеток, которые начинают экспрессировать цитокин GM-CSF, способствующий созреванию и активации АПК, находящихся поблизости [88, с. 341]. T-VEC не мешает презентации антигена в инфицированных клетках (в отличие от вирусного вектора, на основе которого создан препарат). В комбинации с анти-PD1 терапией, T-VEC дал положительный результат 62% в исследовании [89, с. 1031] (стадия Ib) с участием пациентов с метастатической меланомой – намного большее значение, чем можно было бы ожидать от просто анти-PD1 терапии. Стоит отметить, что 9 из 13 пациентов с низким количеством инфильтрировавших опухоль CD8⁺ T-клеток также дали хороший результат, а 3 из 5 пациентов с изначально низким уровнем IFN γ дали полный ответ, подтверждая роль T-VEC у пациентов без предсуществовавшего (отсутствовавшего до начала терапии) противоопухолевого иммунного ответа. Предположительный механизм: вызванная вирусом иммуногенная гибель клеток приводит к доступности пептидных антигенов. Сенсоры врожденного иммунитета к вирусным антигенам запускают интерфероновый (IFN γ) каскад; это, совместно с усиленной экспрессией GM-CSF (из-за T-VEC) привлекает и активирует АПК в

микроокружение опухоли. АПК затем либо праймируют, либо активируют опухолевые специфичные Т-клетки в опухолевом микроокружении или в дренирующих лимфатических сосудах, что приводит к отмене опухолевого иммунного исключения.

Методы повышения иммуногенности опухолей разработаны с использованием активаторов РПП, таких как SD-101 – синтетического олигонуклеотида с CpG-последовательностями. Этот олигонуклеотид активирует передачу сигнала через TLR9 (толл-подобный рецептор 9) как в опухолевых, так и в неопухолевых клетках микроокружения опухоли. В фазе Ib исследования [90, с. 1250] 78% пациентов с меланомой, не проходивших лечение анти-PD-1, дали объективный ответ. Препараты TLR9 (SD-101) для индукции системного противоопухолевого иммунитета [91, с. 3437; 92, с. 541]. К таким испытаниям можно отнести комбинацию SD-101 и агонистического антитела OX40, оказавшуюся эффективной на множестве моделей (включая модель спонтанного метастатического рака молочной железы у мышей) [93, с. eaan4488]. Агонисты сенсоров врожденного иммунитета (которые являются мощными индукторами сигнализации интерферона первого типа) стимулируют презентацию антигена в опухолях, имеющих резистентность к БИСТ из-за генетических или эпигенетических нарушений в передаче сигнала от интерферона второго типа (рис. 3с).

Восприимчивость к БИСТ опухолевых клеток тонко регулируется их чувствительностью к эндогенным сигналам врожденного иммунитета, таким как эндогенная дцРНК. Усиление чувствительности опухолевых клеток к дцРНК – направление, которое приведет к преодолению выработанной опухолью резистентности к БИСТ. Использование CRISPR скрининга по более 2300 генов в клетках мышинной меланомы показало, что в опухолях, лучше отвечавших на анти-PD1 и GVAX, потеря гена *ADAR1* (фермент редактирования РНК, который конвертирует аденозин в инозин) происходит чаще. Потеря *ADAR1* в клетках мышинной меланомы B16 приводила к отмене иммунологически холодного статуса опухолевого микроокружения и повышала чувствительность опухолевых клеток к прямому противоопухолевому эффекту интерферонов первого или второго типа [94, с. 43]. Улучшенный ответ на анти-PD1 терапию в *ADAR1*-дефицитных опухолях зависел от наличия, по крайней мере, одного из двух сенсоров дцРНК - *MDA5* и *PKR*.

Сенсоры врожденного иммунитета играют известную роль в иммунологической реактивности в сверхточных точках [95, с. 1637], но они могут не

работать при определенных условиях. В протоковой аденокарциноме поджелудочной железы наблюдается минимальная инфильтрация Т-клетками и плохой ответ на БИСТ [96, с. 418]. Комбинация химиотерапии, агониста костимуляторного белка CD40 и анти-PD1 терапия показали антиопухолевую эффективность Т-клеток на мышинной модели рака поджелудочной железы [97, с. 2719]. CD40 экспрессируется на многих клетках иммунной системы, включая дендритные клетки. При его взаимодействии с CD40-лигандом начинается презентация антигена [98, с. 265]. В комбинации с химио- и анти-PD1 терапией, активация CD40 и вызываемая химиотерапией иммуногенная смерть клеток стимулируют активацию Т-клеток (за счёт $BATF3^+$ дендритных клеток), не зависящую от сигнальных каскадов врожденного иммунитета (включая передачу сигнала через MYD88, TLR4, TRIF, TLR3, STING, P2X7, каспазу 1 и каспазу 11). В настоящее время ведутся клинические испытания (фаза I/II) комбинации CD40-агониста, химиотерапии и анти-PD1 терапии ([ClinicalTrials.gov, NCT03214250](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03214250)).

По меньшей мере, два подхода, основанные на иммунитете, изучаются сейчас для пациентов с опухолями, имеющими генетические дефекты в презентации антигена комплексами МНС I или II (рис. 3d). Основанная на методе *ex vivo* модификации Т-клеток самого пациента для экспрессии ими химерных антигеновых рецепторов (CAR-T) терапия является мощным инструментом при лечении гематологических злокачественных опухолей; в данной терапии не нужна презентация антигена посредством МНС, поскольку модифицированные Т-лимфоциты напрямую нацелены на специфические поверхностные молекулы, экспрессируемые опухолевыми клетками. При лечении солидных опухолей успех данной терапии намного скромнее. Это объясняется немногочисленностью опухолевых специфических поверхностных антигенов и иммуносупрессивным микроокружением. Новый подход по созданию CAR Т-клеток даёт надежду на положительный результат [99, с. 229]. Использование натуральных киллеров (NK), элиминирующих клетки с отсутствующими молекулами МНС I – это подход к лечению опухолей, дефицитных по МНС [100, с. 237]. В2М-дефицитные клетки линии B16 с нефункционирующим *ADAR*, сенсibilизированные к комбинации GVAX и анти-PD1 терапии, усиленно инфильтрировались NK-клетками [94, с. 44]. Адоптивная терапия NK-клетками разрабатывается в течение нескольких лет, и недавно блокада NKG2A – ингибиторного белка, экспрессирующегося как на NK-, так и на Т-клетках, показала хорошие результаты у пациентов со сквамозноклеточной карциномой головы и шеи [101, с. 1731].

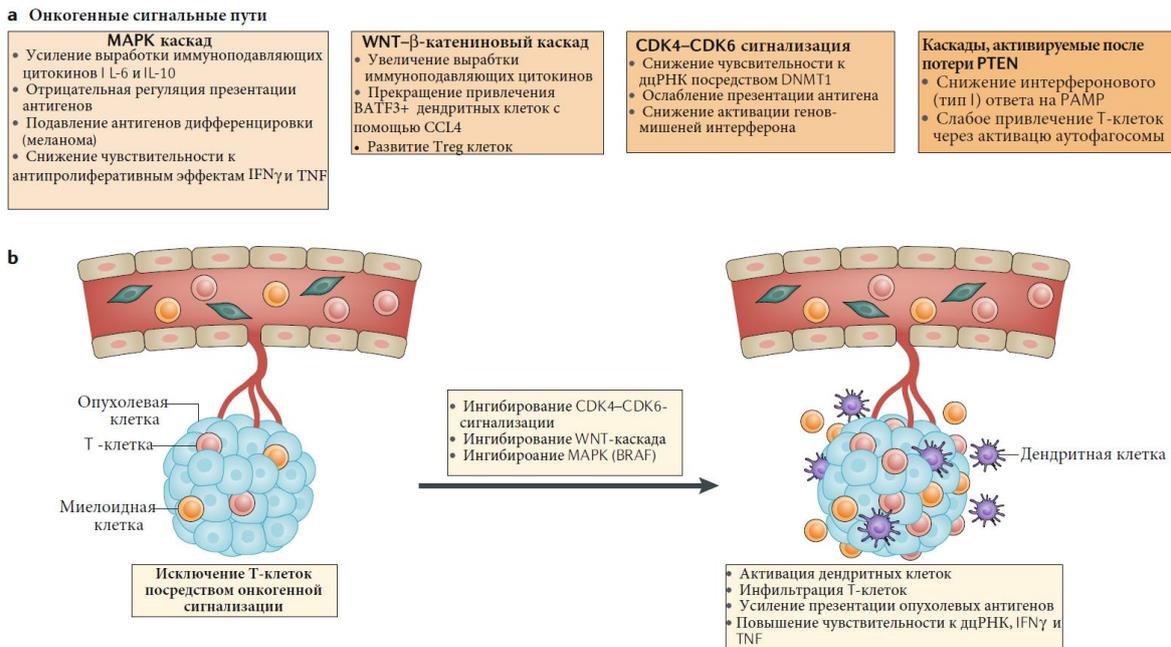


Рис. 4. Онкогенные сигнальные пути, влияющие на противоопухолевый иммунитет и резистентность к БИСТ

а – онкогенные сигнальные пути обеспечивают уникальный механизм, позволяющий опухоли избежать иммунного ответа. Здесь приведены четыре основных онкогенных сигнальных пути, вовлечённых в противоопухолевый иммунитет: МАРК-сигнальный каскад, WNT- β -катениновый каскад, CDK4-CDK6 сигнализация (циклинзависимые протеинкиназы), а также каскады, активируемые в результате утраты функции фосфоинозитид фосфатазы PTEN.

б – терапевтическое разрушение CDK4-CDK6 сигнализации (например, с помощью палбоциклиба или абемациклиба), МАРК-сигнализации (ингибиторами BRAF), либо же передачи сигнала в WNT-сигнальном каскаде отменяют исключение T-клеток опухолью и восстанавливают чувствительность к БИСТ.

BATF3 - basic leucine zipper transcriptional factor ATF-like 3;

CCL4 - CC- chemokine ligand 4;

DNMT1 – DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1;

дцРНК – двухцепочечная РНК;

PAMP - pathogen-associated molecular patterns; T_{reg} клетки, регуляторные T клетки.

Для выяснения механизмов резистентности к БИСТ, вырабатываемой за счет онкогенов (рис. 4а), исследователи использовали уже существующие ингибиторы онкогенных сигнальных путей для подстёгивания противоопухолевого иммунитета (особенно в комбинации с БИСТ). К ним относятся ингибиторы WNT-каскада, ингибиторы киназ CDK4 и CDK6, а также ингибиторы киназ МАРК и PI3K (рис. 4б).

Заключения

В процессе выявления механизмов резистентности к БИСТ были пересмотрены основные механизмы, регулирующие противоопухолевый иммунитет. Чувствительность опухоли к БИСТ определяется биологией опухоли: у пациентов с опухолями, имеющими сходные гистологические, молекулярные и генетические свойства, наблюдается одинаковый ответ на БИСТ. Опухоли, которые активируют противоопухолевый иммунный ответ *de novo* (из-за большого количества мутаций в них и как следствие повышенной антигенности), будут лучше реагировать на лечение с помощью БИСТ. Однако даже при достаточной антигенности,

чувствительность к БИСТ нарушается при генетических дефектах в IFN γ -каскаде и презентации антигена в опухоли.

Онкогенные сигнальные пути (за счёт привлечения клеток, критических для запуска и осуществления противоопухолевого иммунного ответа) воздействуют на IFN γ и презентацию антигена, либо же включают иммуноподавляющие факторы в микроокружении опухоли, поэтому эти сигнальные пути можно также считать медиаторами резистентности к БИСТ. Подходы в терапии, направленные на обход дефектов в IFN γ -каскаде или в презентации антигена, а также нацеленные на блокировку иммуносупрессивных онкогенных сигнальных каскадов, поддерживают надежду на распространение в клинической практике метода БИСТ.

Список литературы

1. Chowell D. et al. Patient HLA class I genotype influences cancer response to checkpoint blockade immunotherapy // Science -2018. -№ 359. – с. 582

2. Fessler J. et al. Exploring the emerging role of the microbiome in cancer immunotherapy // *J. Immunother. Cancer* -2019. -№ 7. – c. 108
3. Rizvi N. A. et al. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non- small cell lung cancer // *Science* -2015. -№ 348. – c. 124
4. Snyder A. et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma // *N. Engl. J. Med.* -2014. -№ 371. – c. 2189
5. van Rooij N. et al. Tumor exome analysis reveals neoantigen- specific T- cell reactivity in an ipilimumab-responsive melanoma. *J. Clin. Oncol.* -2013. -№ 31. – c. e439
6. Tran E. et al. Cancer immunotherapy based on mutation- specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer // *Science* -2014. -№ 344. – c. 641
7. Ott P. A. et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma // *Nature* -2017. -№ 547. – c. 217
8. Dighe A. S. et al. Enhanced in vivo growth and resistance to rejection of tumor cells expressing dominant negative IFN gamma receptors // *Immunity* -1994. №1, – c. 447
9. Kaplan D. H. et al. Demonstration of an interferon gamma- dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* -1998. -№ 95. – c. 7556
10. Manguso R. T. et al. In vivo CRISPR screening identifies Ptpn2 as a cancer immunotherapy target // *Nature* -2017. -№ 547. – c. 413
11. Patel S. J. et al. Identification of essential genes for cancer immunotherapy // *Nature* -2017. -№ 548. – c. 537
12. Pan D. et al. A major chromatin regulator determines resistance of tumor cells to T cell- mediated killing // *Science* -2018. -№ 359. – c. 770
13. Zaretsky J. M. et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma // *N. Engl. J. Med.* -2016. -№ 375. – c. 819
14. Gao J. et al. Loss of IFN- γ pathway genes in tumor cells as a mechanism of resistance to anti-CTLA-4 therapy // *Cell* -2016. -№ 167. – c. 397
15. Wilson E. B. et al. Blockade of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection // *Science* -2013. -№ 340. – c. 202
16. Benci J. L. et al. Tumor interferon signaling regulates a multigenic resistance program to immune checkpoint blockade // *Cell* -2016. -№ 167. – c. 1540
17. Bach E. A. et al. The IFN gamma receptor: a paradigm for cytokine receptor signaling // *Annu. Rev. Immunol.* -1997. -№ 15. – c. 563
18. Sucker A. et al. Acquired IFN γ resistance impairs anti-tumor immunity and gives rise to T-cell-resistant melanoma lesions // *Nat. commun.* -2017. -№ 8. – c. 15440
19. Shankaran V. et al. IFN γ and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity // *Nature* -2001. -№ 410. – c. 1107
20. Restifo N. P. et al. Identification of human cancers deficient in antigen processing // *J. Exp. Med.* -1993. -№ 177. – c. 265
21. Restifo N. P. et al. Loss of functional beta 2- microglobulin in metastatic melanomas from five patients receiving immunotherapy // *J. Natl. Cancer Inst.* -1996. -№ 88. – c. 100
22. Sucker A. et al. Genetic evolution of T-cell resistance in the course of melanoma progression // *Clin. Cancer Res.* -2014. -№ 20. – c. 6593
23. McGranahan N. et al. Allele- specific HLA loss and immune escape in lung cancer evolution // *Cell* -2017. -№ 171. – c. 1259
24. Grasso C. S. et al. Genetic mechanisms of immune evasion in colorectal cancer // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – c. 730
25. Huang L. et al. The RNA- binding protein MEX3B mediates resistance to cancer immunotherapy by downregulating HLA- A expression // *Clin. Cancer Res.* -2018. -№ 24. – c. 3366
26. Yaguchi T. et al. Immune suppression and resistance mediated by constitutive activation of Wnt/ β -catenin signaling in human melanoma cells // *J. Immunol.* -2012. -№ 189. – c. 2110
27. Zhao F. et al. Paracrine Wnt5a- β -catenin signaling triggers a metabolic program that drives dendritic cell tolerization // *Immunity* -2018. -№ 48. – c. 147
28. Jimenez-Sanchez A. et al. Heterogeneous tumor-immune microenvironments among differentially growing metastases in an ovarian cancer patient // *Cell* -2017. -№ 170. – c. 927
29. Sridharan V. et al. Immune profiling of adenoid cystic carcinoma: PD- L2 expression and associations with tumor- infiltrating lymphocytes // *Cancer Immunol. Res.* -2016. -№ 4. – c. 679
30. Seiwert T. Y. et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV- positive and HPV- negative head and neck squamous cell carcinomas // *Clin. Cancer Res.* -2015. -№ 21. – c. 632
31. Sweis R. F. et al. Molecular drivers of the non-T-cell-inflamed tumor microenvironment in urothelial bladder cancer // *Cancer Immunol. Res.* -2016. -№ 4. – c. 563
32. Abril- Rodriguez G. T. et al. PAK4 inhibition reverses immune cell exclusion and overcomes resistance to checkpoint blockade therapy [abstract O39, электронный ресурс]. – 2018. Режим доступа: URL: <https://sitcancer.org/2018/abstracts/titles/?category=Mechanisms+of+Resistance+to+Immunotherapy>
33. Hunter T. et al. Cyclins and cancer // *Cell* -1991. -№ 66. – c. 1071
34. Deng J. et al. CDK4/6 inhibition augments antitumor immunity by enhancing T- cell activation // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – c. 216
35. Jerby-Arnon L. et al. A cancer cell program promotes T cell exclusion and resistance to checkpoint blockade // *Cell* -2018. -№ 175. – c. 984
36. Sumimoto H. et al. The BRAF- MAPK signaling pathway is essential for cancer- immune evasion in human melanoma cells // *J. Exp. Med.* -2006. -№ 203. – c. 1651
37. Boni A. et al. Selective BRAFV600E inhibition enhances T- cell recognition of melanoma without affecting lymphocyte function // *Cancer Res.* -2010. -№ 70. – c. 5213

38. Frederick D. T. et al. BRAF inhibition is associated with enhanced melanoma antigen expression and a more favorable tumor microenvironment in patients with metastatic melanoma // *Clin. Cancer Res.* -2013. -№ 19. – c. 1225
39. Acquavella N. et al. Type I cytokines synergize with oncogene inhibition to induce tumor growth arrest // *Cancer Immunol. Res.* -2015. -№ 3. – c. 37
40. Hugo W. et al. Genomic and transcriptomic features of response to anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma // *Cell* -2016. -№ 165. – c. 35
41. Ebert P. J. R. et al. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade // *Immunity* -2016. -№ 44. – c. 609
42. Hu-Lieskovan S. et al. Improved antitumor activity of immunotherapy with BRAF and MEK inhibitors in BRAF(V600E) melanoma // *Sci. Transl. Med.* -2015. -№ 7. – c. 279ra41
43. Ribas A. et al. Combined BRAF and MEK inhibition with PD-1 blockade immunotherapy in BRAF-mutant melanoma // *Nat. Med.* -2019. -№ 25. – c. 936
44. Ascierto P. A. et al. Dabrafenib, trametinib and pembrolizumab or placebo in BRAF- mutant melanoma // *Nat. Med.* -2019. -№ 25. – c. 941
45. Sullivan R. J. et al. Atezolizumab plus cobimetinib and vemurafenib in BRAF- mutated melanoma patients // *Nat. Med.* -2019. -№ 25. – c. 929
46. Li J. et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer // *Science* -1997. -№ 275. – c. 1943
47. Peng W. et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell- mediated immunotherapy // *Cancer Discov.* -2016. -№ 6. – c. 202
48. George S. et al. Loss of PTEN is associated with resistance to anti- PD-1 checkpoint blockade therapy in metastatic uterine leiomyosarcoma // *Immunity* -2017. -№ 46. – c. 197
49. Li S. et al. The tumor suppressor PTEN has a critical role in antiviral innate immunity // *Nat. Immunol.* -2016. -№ 17. – c. 241
50. Kaneda M. M. et al. PI3Kgamma is a molecular switch that controls immune suppression // *Nature* -2016. -№ 539. – c. 437
51. Mehta A. et al. Immunotherapy resistance by inflammation- induced dedifferentiation // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – c. 935
52. Miao Y. et al. Adaptive immune resistance emerges from tumor- initiating stem cells // *Cell* -2019. -№ 177. – c. 1172
53. Castagnoli L. et al. WNT signaling modulates PD- L1 expression in the stem cell compartment of triplenegative breast cancer // *Oncogene* -2019. -№ 38. – c. 4047
54. Paczulla A. M. et al. Absence of NKG2D ligands defines leukaemia stem cells and mediates their immune evasion // *Nature* -2019. -№ 572. – c. 254
55. Zhan T. et al. Wnt signaling in cancer // *Oncogene* -2017. -№ 36. – c. 1461
56. Menshawy A. et al. Nivolumab monotherapy or in combination with ipilimumab for metastatic melanoma: systematic review and meta-analysis of randomized- controlled trials // *Melanoma Res.* -2018. -№ 28. – c. 371
57. Dudley M. E. et al. Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // *Science* -2002. -№ 298. – c. 850
58. Zeng D. Q. et al. Prognostic and predictive value of tumor- infiltrating lymphocytes for clinical therapeutic research in patients with non-small cell lung cancer // *Oncotarget* -2016. -№ 7. – c. 13765
59. Galon J. et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome // *Science* -2006. -№ 313. – c. 1960
60. Tumeh P. C. et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance // *Nature* -2014. -№ 515. – c. 568
61. Le D. T. et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency // *N. Engl. J. Med.* -2015. -№ 372. – c. 2509
62. Mariathasan S. et al. TGFβ attenuates tumour response to PD- L1 blockade by contributing to exclusion of T cells // *Nature* -2018. -№ 554. – c. 544
63. Riaz N. et al. Tumor and microenvironment evolution during immunotherapy with nivolumab // *Cell* -2017. -№ 171. – c. 934
64. Yost K. E. et al. Clonal replacement of tumor- specific T cells following PD-1 blockade // *Nat. Med.* -2019. -№ 25. – c. 1251
65. Topalian S. L. et al. Safety, activity, and immune correlates of anti- PD-1 antibody in cancer // *N. Engl. J. Med.* -2012. -№ 366. – c. 2443
66. Garon E. B. et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* -2015. -№ 372. – c. 2018
67. Wolchok J. D. et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma // *N. Engl. J. Med.* -2013. -№ 369. – c. 122
68. Robert C. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // *N. Engl. J. Med.* -2015. -№ 372. – c. 320
69. Forde P. M. et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer // *N. Engl. J. Med.* -2018. -№ 378. – c. 1976
70. Chen G. et al. Exosomal PD- L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti- PD-1 response // *Nature* -2018. -№ 560. – c. 382
71. Ribas A. et al. What does PD- L1 positive or negative mean? // *J. Exp. Med.* -2016. -№ 213. – c. 2835
72. Newman A. M. et al. Robust enumeration of cell subsets from tissue expression profiles // *Nat. Methods* -2015. -№ 12. – c. 453
73. Becht E. et al. Estimating the population abundance of tissue- infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression // *Genome Biol.* -2016. -№ 17. – c. 218
74. Rooney M. S. et al. Molecular and genetic properties of tumors associated with local immune cytolytic activity // *Cell* -2015. -№ 160. – c. 48
75. Sade-Feldman M. et al. Defining T cell states associated with response to checkpoint immunotherapy in melanoma // *Cell* -2018. -№ 175. – c. 998

76. Nishino M. et al. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* -2017. -№ 14. – с. 655
77. McGranahan N. et al. Clonal neoantigens elicit T cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade // *Science* -2016. -№ 351. – с. 1463
78. Vitiello A. et al. Neoantigen prediction and the need for validation // *Nat. Biotechnol.* -2017. -№ 35. – с. 815
79. Wei S. C. et al. Fundamental mechanisms of immune checkpoint blockade therapy // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – с. 1069
80. Gardner A. et al. Dendritic cells and cancer immunity // *Trends Immunol.* -2016. -№ 37. – с. 855
81. Redelman-Sidi G. et al. The mechanism of action of BCG therapy for bladder cancer – a current perspective // *Nat. Rev. Urol.* -2014. -№ 11. – с. 153
82. Weichselbaum R. R. et al. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* -2017. -№ 14. – с. 365
83. Kroemer G. et al. Immunogenic cell death in cancer therapy // *Annu. Rev. Immunol.* -2013. -№ 31. – с. 51
84. Apetoh L. et al. Toll- like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy // *Nat. Med.* -2007. -№ 13. – с. 1050
85. Twyman-Saint Victor C. et al. Radiation and dual checkpoint blockade activate non- redundant immune mechanisms in cancer // *Nature* -2015. -№ 520. – с. 373
86. Seifert L. et al. Radiation therapy induces macrophages to suppress T- cell responses against pancreatic tumors in mice // *Gastroenterology* -2016. -№ 150. – с. 1659
87. Patel S. A. et al. Combination cancer therapy with immune checkpoint blockade: mechanisms and strategies // *Immunity* -2018. -№ 48. – с. 417
88. Goldsmith K. et al. Infected cell protein (ICP)47 enhances herpes simplex virus neurovirulence by blocking the CD8+ T cell response // *J. Exp. Med.* -1998. -№ 187. – с. 341
89. Ribas A. et al. Oncolytic virotherapy promotes intratumoral T cell infiltration and improves anti-PD-1 immunotherapy // *Cell* -2018. -№ 174. – с. 1031
90. Ribas A. et al. SD-101 in combination with pembrolizumab in advanced melanoma: results of a phase Ib, multicenter study // *Cancer Discov.* -2018. -№ 8. – с. 1250
91. Guiducci C. et al. Redirecting in vivo elicited tumor infiltrating macrophages and dendritic cells towards tumor rejection // *Cancer Res.* -2005. -№ 65. – с. 3437
92. Vicari A. P. et al. Reversal of tumor- induced dendritic cell paralysis by CpG immunostimulatory oligonucleotide and anti-interleukin 10 receptor antibody // *J. Exp. Med.* -2002. -№ 196. – с. 541
93. Sagiv-Barfi I. et al. Eradication of spontaneous malignancy by local immunotherapy // *Sci. Transl. Med.* -2018. -№ 10. – с. eaan4488
94. Ishizuka J. J. et al. Loss of ADAR1 in tumours overcomes resistance to immune checkpoint blockade // *Nature* -2018. -№ 565. – с. 43
95. Wang H. et al. cGAS is essential for the antitumor effect of immune checkpoint blockade // *Proc. Natl Acad. Sci. USA* -2017. -№ 114. – с. 1637
96. Morrison A. H. et al. Immunotherapy and prevention of pancreatic cancer // *Trends cancer* -2018. -№ 4. – с. 418
97. Byrne K. T. et al. CD40 stimulation obviates innate sensors and drives T cell immunity in cancer // *Cell Rep.* -2016. -№ 15. – с. 2719
98. Ma D. Y. et al. The role of CD40 and CD154/CD40L in dendritic cells // *Semin. Immunol.* -2009. -№ 21. – с. 265
99. Roybal K. T. et al. Synthetic immunology: hacking immune cells to expand their therapeutic capabilities // *Annu. Rev. Immunol.* -2017. -№ 35. – с. 229
100. Ljunggren H. G. et al. In search of the «missing self»: MHC molecules and NK cell recognition // *Immunol. Today* -1990. -№ 11. – с. 237
101. Andre P. et al. Anti- NKG2A mAb is a checkpoint inhibitor that promotes anti- tumor immunity by unleashing both T and NK cells // *Cell* -2018. -№ 175. – с. 1731

БАЗОВЫЕ КРИТЕРИИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Пищенко Елена Ефимовна,
ассистент*

Кокул Анна Сергеевна,
клинический ординатор*

Гарбуз Людмила Ильинична,
к.б.н., доцент**

Вдовиченко Константин Константинович,
к.б.н., доцент**

*кафедра анатомии и общей патологии
**кафедра биологии и физиологии человека
медицинский факультет,

ПГУ им. Т. Г. Шевченко, г. Тирасполь, ул. Мира, 33, Приднестровье

BASIC CRITERIA FOR THE PATHOMORPHOLOGICAL DIAGNOSIS OF NEOPLASMS IN BREAST CANCER

Pishchenko Elena Efimovna,
assistant,*

Kokul Anna Sergeevna,
clinical intern,*

Garbuz Lyudmila Ilyinichna,
*c.b.s., assistant professor**,*

Vdovichenko Konstantinovich,
*c.b.s., assistant professor***

** Anatomy & General Pathology Chair*

*** Biology & Physiology Chair*

Faculty of Medicine,

Tiraspol State University of Pridnestrovie named after T. G. Shevchenko,
Tiraspol, Mira Street 33, Pridnestrovie

Аннотация

В статье рассмотрено диагностическое значение иммуногистохимических методов исследования рака молочной железы в определении гормонального статуса злокачественного процесса. Показано их значение в определении последующей лечебной тактики.

Abstract

The article describes the diagnostic value of the immunohistochemical methods for breast cancer examination to determine the hormonal status of the malignant process. Their importance in the subsequent curation tactics is shown.

Ключевые слова: иммунохимические методы исследования, рак молочной железы, гормональный статус, лечебная тактика

Key words: immunohistochemical examination methods, breast cancer, hormonal status, curation tactics

Завершающим звеном в обследовании пациентки является патоморфологическое изучение биопсийного (операционного) материала ткани молочной железы.

Благодаря патоморфологическому изучению даётся структурная оценка новообразования - преобладание тканевого или клеточного атипизма, определение его биологических свойств, что оказывает влияние на терапевтическую тактику ведения пациентки и прогноз патологического процесса.

Основные способы получения материала для патоморфологического исследования:

1. аспирационная биопсия - получение пунктата из новообразования молочной железы;
2. инцизионная биопсия - тотальное удаление новообразования молочной железы, с изучением в экспрессном и плановом порядке.

Изучение цитоморфологических препаратов новообразования молочной железы позволяет в конечном итоге выставить окончательное заключение. При морфологической верификации злокачественного процесса даётся его гистологическая характеристика.

Данная характеристика включает в себя:

1. гистологический вариант злокачественного процесса;
2. степень дифференцировки;
3. наличие или отсутствие перифокальной или центральной воспалительной иммунной реакции;
4. степень распространения злокачественного процесса гематогенным и/или лимфогенным путем;
5. состояние регионарных лимфатических узлов;

Анализируя литературные данные и собственные наблюдения видно, что морфологическая структура злокачественного процесса молочной железы оказывает влияние на его течение. Учитывая современные принципы лечения, особенно при планировании адьювантной и неoadьювантной терапии, необходимо изучать гормональный статус (рецепторы к эстрогенам и прогестерону, пролиферативная активность по уровню белка Ki-67, онкобелка HER-2) злокачественного новообразования. Эту возможность дают иммунохимические методы исследования.

К иммунохимическим методам относятся - иммуногистохимический и иммуноцитохимический - позволяют определить экспрессию молекулярных маркеров на уровне клетки.

Основой иммунохимических методов является развитие реакции «антиген – антитело» в злокачественном новообразовании. Они дают возможность выявить тканевые маркеры в определенных тканях, клетках и клеточных структурах.

Определение молекулярных маркеров позволяет:

1. выявление групп риска (лица с необходимостью дополнительного лечения или пристальное наблюдение за лицами с ранними стадиями злокачественного процесса);
2. подбор индивидуальных схем химио- и радиотерапии;
3. разработка и внедрение новых лекарственных средств с направленным действием

на данные молекулярные структуры с блокировкой процессов, находящихся под их контролем.

Оценивая биологическую характеристику злокачественного процесса, молекулярные маркеры дают возможность назначать и проводить терапевтические мероприятия в индивидуальном порядке, оценивать их эффективность и прогнозировать течение патологического процесса.

Изучение рецепторов к стероидным гормонам - эстрогенам и прогестерону.

Данные рецепторы представлены белковыми структурами, избирательно связывающие эстрогены и прогестерон, при проникновении их в клетку и опосредующие их биологическое проявление. Наличие рецепторов к эстрогенам означает ее возможную чувствительность к лекарственной терапии, направленной на блокировку эффектам эстрогенов [1, с. 966]. Синтез рецепторов к прогестерону осуществляется внутриклеточно под эстрогенным влиянием и, соответственно, являются показателем функциональной активности рецепторов к эстрогенам. Наличие в злокачественном новообразовании молочной железы рецепторов к эстрогенам и прогестерону является свидетельством о его чувствительности к экзогенным гормонам, что является хорошим прогностическим фактором.

У женщин репродуктивного возраста и находящиеся в пременопаузальном периоде, количество рецепторов эстрогена и прогестерона меньше, чем у пациенток постменопаузального возраста, а также при злокачественных новообразованиях высокой степени дифференцировки. Отсутствие рецепторов к вышесказанным гормонам является не благоприятным в прогностическом значении, а также отмечается высокий риск развития рецидивов. Доказано, что в данных рецептор-негативных злокачественных новообразованиях, митотическая активность опухолевых клеток активнее в 10 раз, по сравнению с рецептор-положительными злокачественными новообразованиями несмотря на то, что пролиферативный процесс также стимулируется эстрогенами, но не настолько активно [1, с. 968]. Доказано, что рецептор-положительные злокачественные новообразования молочной железы, по одному или обоим гормонам, протекают более благоприятно и имеют более лучший прогностический критерий, независимо от получаемого адьювантной терапии.

Злокачественные новообразования молочной железы с нормальным содержанием гена *HER-2/neu*, **рецептора** *HER-2/neu* и белка *HER-2/neu*(p185) относятся к *HER-2* - негативным.

HER-2 -позитивные злокачественные новообразования молочной железы характеризуются быстрым ростом с агрессивным течением по сравнению с *HER-2* негативными злокачественными новообразованиями молочной железы. Блокировка *HER-2/neu* замедляет рост, вплоть до его остановки, но эффективность

применения активных в биологическом отношении препаратов, зависит от индивидуальной чувствительности пациенток к данной терапии, которая включает обязательное иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани на белок *HER-2/neu* (p185) с оцениванием амплификации гена *c-erbB-2* методом флуоресцентной гибридизации *in situ* [1, с. 977-978].

Терапия *HER-2* позитивных злокачественных новообразований молочной железы состоит в назначении биологически активного препарата ***Herceptin*** (гуманизированное моноклональное антитело к *HER-2/neu*). Действие данного препарата основано на связывании его с *HER-2/neu* и последующей блокировкой экспрессии этого фактора. Итогом этого является снижение роста злокачественного новообразования молочной железы и улучшению прогноза пациенток. Но, нужно учитывать высокую кардиотоксичность данного препарата и назначение его должно быть с обязательным выявлением экспрессии онкогена *HER-2/neu*.

У пациенток с *HER-2*-негативными злокачественными новообразованиями молочной железы препарат ***Herceptin*** не эффективен.

Кроме определения рецепторов к эстрогену и прогестерону, необходимо определение пролиферативной активности опухолевых клеток - маркер пролиферации *Ki-67*. Данный маркер определяет скорость митотического деления опухолевой клетки (пролиферативный потенциал), а также позволяет оценить степень злокачественности [2, с. 433].

Позитивная реакция с *Ki-67* имеет обратные отношения с рецепторным статусом и является предсказательным фактором для лучевой и химиотерапии.

Экспрессия *Ki-67* в 20% и более опухолевых клеток переводит злокачественное новообразование в группу высокоагрессивных, с относительно хорошим результатом при применении химиотерапии. И соответственно низкий уровень *Ki-67*, наличие позитивных рецепторов к эстрогенам и прогестерону, злокачественное новообразование лучше отреагирует при применении гормонотерапии [2, с. 434-437].

Данные маркеры в настоящее время определяется рутинно при исследовании ткани молочной железы. Но, существует множество других тканевых маркеров, которые не доступны для широкой практики в результате высокой стоимости, а также недостаточного исследования их диагностического значения.

Следовательно, основной задачей патоморфологов и клиницистов, работающих в области диагностики и терапии злокачественных новообразований молочной железы, является определение наиболее значимых, дополняющих друг друга показателей, которые позволяют при минимально возможной стоимости обследования обеспечить максимальную эффективность лечения

каждой пациентки. Спектр исследования в каждом индивидуальном случае зависит от стадии заболевания, возраста пациентки, планируемого лечения и материально-технической базы лечебно-профилактического учреждения.

Литература

1. Fitzgibbons M. D. et al. Prognostic Factors in Breast Cancer // Arch. Pathol. Lab. Med. -2000. - т. 124. - с. 966
2. Molino A. et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: association with clinical and pathological variables and prognosis // Int. J. Cancer. - 1997. - т. 74. - с. 433

НЕЙРОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

DOI: 10.31618/nas.2413-5291.2020.2.51.132

Евзельман М.А., Мухаджиева А.Ш.

ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет им. И.С.Тургенева». Медицинский институт, г.Орел.

THE NEUROPROTECTIVE THERAPY OF CHRONIC ISCHEMIA OF THE HEAD

Evzelman M.A., A.SH.Muskhadhieva

*Federal state budgetary educational institution of higher education
« Orel state University by I.S.Turgenev».
Medical Institute, Orel.*

Аннотация

Изучается эффективность пролонгированного действия низкодозированной нейропротекции препаратом кортексин 20 мг (10 мг +10 мг), утро, полдень, ежедневно, в/м в течение десяти дней), ежеквартально, на протяжении года у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИГМ), и с умеренными когнитивными нарушениями.

Abstract

The effectiveness and prolonged action of low-dose neuroprotection with Cortexin 20 mg (10 + 10, morning, noon, daily i / m for ten days) is studied, quarterly, throughout the year, in patients with chronic cerebral ischemia, with moderate cognitive impairment .

Ключевые слова: хроническая ишемия головного мозга, когнитивные нарушения, кортексин, нейропротекция.

Keywords: chronic brain ischemia, cognitive impairment, cortexin, neuroprotection

Введение

Сосудистые заболевания головного мозга - актуальная медицинская и социальная проблема. Они занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах [1].

В настоящее время при хронических цереброваскулярных заболеваниях активно обсуждается концепция ишемического каскада, когда происходит активация глутаматных рецепторов, индуцирующая эксайтотоксичность, приводящую к нейрональной дисфункции и нейродегенерации [2-3].

Необходимость проведения исследования недементных когнитивных расстройств очевидна и она обусловлена тем, что своевременное выявление этих нарушений, повышает качество жизни больных и расширяет потенциальные возможности терапевтического воздействия, которое, в итоге, может отсрочить или даже предотвратить наступление социальной дезадаптации (инвалидизации).

В этой связи среди лечебных препаратов выделяется препарат кортексин, который влияя на процесс умственной деятельности путём её нормализации не оказывает, при этом, избыточной активации, восстанавливает биоэлектрическую активность мозга, улучшает репаративные

процессы головного мозга [3]. Положительное действие кортексина при цереброваскулярных заболеваниях отмечено на III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» и на симпозиуме «Новые возможности терапии цереброваскулярных заболеваний», Казань 2014 г. Однако, возможности нейропротективной терапии низкодозированным пептидным препаратом Кортексин полностью не раскрыты, недостаточно изучено его влияние на динамику КН при ХИГМ.

В работах ряда авторов; И.И.Шоломов с соавт., 2003 [4], А.А.Скоромец, М.М.Дьяконов., 2006 [5], Н.А.Александрова., 2007 [6], А.Н.Бойко с соавт.,2009 [7], М.М.Танашян с соавт., 2011 [8], М.А.Евзельман, Н.А.Александрова., 2013 [9], В.В.Машин с соавт.,2014 [10], установлено и подтверждено положительное влияние кортексина на когнитивные функции, но сроки наблюдения были относительно короткими, при однократном десятидневном курсе и внутримышечном введении 10 мг препарата в течении суток.

При этом необходимо отметить, что двадцатилетний опыт применения препарата кортексин не выявил изменений обмена веществ при его внутримышечном введении, что объясняется минимальным количеством препарата (10 мг), постоянным наличием и доступностью

аминопептидаз, кратковременностью действия препарата (через час после его введения электрогенез головного мозга возвращается к исходным значениям [10].

Последнее обстоятельство, на примере низкодозированного нейропротектора кортексина, доказывает и определяет как возможность, так и необходимость более частых ежедневных инъекций пептидных препаратов, увеличения длительности и частоты курсов лечения, что позволит добиться максимальной терапевтической эффективности когнитивной патологии у пациентов с ХИГМ [11-12].

Задачи исследования:

1. оценить состояние когнитивной сферы и неврологического статуса на момент поступления пациентов в стационар с хронической ишемией головного мозга;

2. определить влияние возрастных критериев, степени поражения головного мозга (результаты нейровизуализации) на когнитивный статус больных с хронической ишемией головного мозга и его динамику в основной и контрольной группах;

3. изучить влияние препарата Кортексин на характер изменений в когнитивной сфере у пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне сравнения результатов длительной курсовой нейропротекторной терапии (основная группа в дозе 10 мг дважды в сутки, в\м в течение десяти дней и контрольная группа в дозе 10 мг один раз в сутки, ежедневно, также в\м в течении десяти дней), ежеквартально, в течении года;

Разработать схему длительного, ежегодного курсового применения препарата Кортексин у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне хронической ишемией головного мозга.

Материалы и методы

В работе участвуют 60 пациентов с ХИГМ (I-II, II) стадии с умеренными когнитивными расстройствами (УКР), из них мужчин - 10 чел. (5%), женщин- 50 чел. (95%). При наборе пациентов в настоящее исследование диагноз ХИГМ ставился на основании клинической картины и данных КТ/МРТ исследований, на основании критериев указанных А.И.Фединым (2007.,2014). КР (когнитивные расстройства) выявлялись по данным нейропсихологических тестирований (тест запоминания 5 слов, тест рисования часов, Шкала MMSE, MoCA-тест).

Средний возраст пациентов составил 61,4 ± года. У абсолютного большинства больных отмечено в анамнезе наличие артериальной гипертонии, церебрального атеросклероза, дисциркуляторного кровообращения в вертебробазиллярном бассейне, СД, стенозов МАГ, сердечно-сосудистой патологии, а также их сочетания.

Пациентам проводилась традиционная терапия согласно существующим медико-экономическим обоснованиям стандартов оказания медицинской помощи больным с хронической ишемией головного мозга (гипотензивная терапия, антикоагулянты, гипогликемическая терапия,

противоаритмические препараты, статины). Для выполнения задач исследования пациенты ежеквартально получали препарат кортексин в дозе 10 мг х 2 р/д в\м (утро, полдень) в течение десяти дней.

Во время первичного обследования получали информированное согласие пациента на включение в исследование; уточнялось соответствие критериям включения/невключения; выявляли информацию о сопутствующих заболеваниях, предшествующей терапии; перенесенных заболеваниях в анамнезе; проводилась оценка неврологического статуса, обследование с помощью оценочных шкал. Таким образом, в регистрационных индивидуальных картах каждого участника исследований имеется следующая фиксация полученных данных: 0 - визит соответствовал (периоду стационарного наблюдения), предшествовал первому дню лечения препаратом кортексин, 1-й визит проводился через 3 месяца после первого курса терапии, пациент госпитализировался и проводилась оценка динамики лабораторных данных, общесоматического и неврологического статуса (МРТ, КТ обследования) и когнитивных нарушений по оценочным шкалам, лечение традиционными средствами (в течении 10-ти дней) с дальнейшим продолжением амбулаторного лечения (в том числе и препаратом кортексин), 2-й визит состоялся уже через шесть месяцев от начала работы (уже с учетом полученного двукратного курса терапии препаратом кортексин).

Статистическая обработка результатов исследования осуществляется с помощью программ Statistica 12 («StatSoft Inc.», США) с вычислением уровня значимости (р). Статистически значимыми считается различия при вероятности ошибки первого рода меньше 5% (p<0,05).

Результаты и их обсуждение

Исходно степень когнитивных нарушений по результатам нейропсихологических шкал свидетельствовала об умеренных нарушениях когнитивных функций. Однако эти показатели оказались динамичными и в процессе терапии препаратом кортексин, стала отмечаться динамика, статистически незначимая (малый срок наблюдения) не меняющая оценку как «умеренные когнитивные расстройства».

В ходе проведенных двух этапов исследования частота жалоб на снижение памяти у больных трудоспособного возраста составила около 45% [13, 14], - от 20 до 50% пациентов старше 50 лет жалуются на забывчивость и затруднения в подборе слов. Отмечаем, что более ¼ пациентов имели КН, не сопровождающиеся жалобами. Несвоевременное выявление таких пациентов может приводить к позднему началу лечебно-профилактических мероприятий.

Высокий уровень образования был ассоциирован с более редким развитием объективных когнитивных нарушений. С высшим профессиональным образованием наблюдались

пациенты в основной группе – 6 (20 %), в контрольной – 5 (16,6%); с средним профессиональным образованием в основной группе -18 (60 %), в контрольной – 22 (73,3 %); с средним общеобразовательным образованием в основной группе – 3 (10 %), в контрольной – 3 (10 %).

Это можно объяснить наличием «когнитивного резерва», который имеют люди с высшим образованием.

В последние годы появляется все больше данных о том, что к развитию КН приводит изменение белого вещества, связанное с поражением мелких мозговых артерий, [15] Следует отметить высокую распространенность очаговых изменений белого вещества у обследуемых пациентов. Так, у пациентов основной и контрольной групп с ХИГМ II стадии с выявленным по данным нейровизуализации многоочаговым поражением белого вещества и атеросклерозом магистральных артерий головы, умеренные когнитивные нарушения встречались чаще, чем у пациентов ХИГМ I-II- стадии (с единичным и множественным мелкими очагами поражения белого вещества головного мозга. В 20% случаев многоочаговые поражения не сопровождались субъективными когнитивными нарушениями (СКН) или объективными когнитивными нарушениями (ОКН), (табл 2). При МРТ/ КТ-диагностике у пациентов с ХИГМ I-II стадии выявлены единичные мелкоочаговые изменения: в основной группе у 12 (40 %) пациентов, в контрольной группе 13 (43,3%), у пациентов с II стадией ХИГМ выявлены множественные мелкоочаговые изменения: в основной группе у 18 (60%), в контрольной у 17 (56,6 %).

Использование простых нейропсихологических проб (тест запоминания 5

слов, тест рисования часов) при скрининговом обследовании позволяет выделить лиц, входящих в группу риска по КН, для которых наиболее целесообразен активный поиск сосудистых факторов риска.

У пациентов с ХИГМ II стадии, выявленной по данным МРТ, с УКН выявляются оптико-пространственные нарушения, результаты тестов рисования часов, копирования рисунка. Эти расстройства, обусловленные нарушениями модально-специфических зрительного и зрительно-пространственного факторов, свидетельствуют о недостаточности функциональных систем теменно-затылочной области коры. У больных ДЭ II стадии выявлено снижение понимания логико-грамматических конструкций, что может расцениваться как проявление так называемой семантической афазии по А.Р.Лурия [16].

У данной группы больных страдают симультанный анализ и синтез, или возможность оценки пространственных и "квазипространственных" отношений. Это говорит о «заинтересованности» зоны ТРО (височно-теменно-затылочные отделы коры больших полушарий).

При диагностике КН с помощью *теста рисования часов* значимых межгрупповых различий не было выявлено (данный тест обладает низкой чувствительностью к умеренным и легким КН). Р-показатель практически не менялся ($p < 0,05$) (табл. 3), но наблюдается улучшение логико-грамматических конструкций, анализ и синтез, возможность оценки пространственных отношений. При выполнении теста наблюдается более точное расположение чисел на циферблате, расстояний между числами что наблюдалось у больных в основной группе.

Таблица 3

Динамика показателей шкалы теста рисования часов в баллах

Шкала	Основная группа	Контрольная группа
Визит 0(исходный)	7,48±0,25	7,78±0,24
1-й визит	7,59±0,26	7,79±0,25
2-й визит	7,64±0,27	7,88±0,26

При оценке *теста запоминания 5 слов* (данный тест отражает состояние памяти, процесс запоминания слов и сохранение заученной информации), отмечаем, что показатель кратковременной памяти не демонстрировал межгрупповых статистически значимых различий. Показатель отсроченного воспроизведения в

группе пациентов с кортексином имел более положительную динамику, что подтверждает влияние препарата на мнестические функции. Констатируем увеличение количества воспроизведенных слов, отмечено статистически незначимое улучшение краткосрочной памяти (на 2 %). (табл. 4)

Таблица 4

Динамика показателей шкалы теста «запоминания 5 слов» в баллах

Шкала	Основная		Контрольная	
	Кратковременное воспроизведение	Отсроченное воспроизведение	Кратковременное воспроизведение	Отсроченное воспроизведение
Визит 0(исходный)	5,0±2,1	5,6±2,31	5,0±1,3	5,1±1,4
1-й визит	5,0±2,0	5,3±2,13	5,0±1,2	5,3±1,4
2-й визит	6,18±1,29	5,9±1,9	5,2±2,1	5,3±1,4

Динамика когнитивных функций по шкале MMSE.

Исходно степень когнитивных нарушений по шкале MMSE и зрительно-пространственные

расстройства свидетельствовали об умеренном нарушении когнитивных функций. Эти показатели оказались динамичными на визитах (1,2), табл 5.

Таблица 5

Динамика показателей шкалы теста MMSE в баллах

Шкала MMSE	Основная группа	Контрольная группа
Визит 0(исходный)	25,1(24;26)	25,0 (24;26)
1-й визит	25,3(24;26)	25,1(24;26)
2-й визит	26,0(25;26)	25,4(25;26)

Однако показатель не демонстрировал статистически значимых межгрупповых изменений на визите (1), выявлено улучшение когнитивных функций по 1 баллу у двух пациентов в основной группе и на 1 балл у одного пациента в контрольной группе. На визите (2) отмечается положительная динамика в основной группе и между группами, идет прирост по 1 баллу у 7 пациентов в основной группе, и у трех пациентов в контрольной группе. Улучшилась концентрация внимания, пациенты отмечают уменьшение утомляемости и истощаемости при выполнении теста, стали выполнять точнее письменные инструкции преимущественно в основной группе. Когнитивные нарушения остаются на стадии умеренных.

Динамика когнитивных функций по шкале Моса.

Данная методика оценки когнитивного статуса положительно зарекомендовала себя при

диагностике когнитивных дисфункций умеренной и незначительной выраженности (например, при сравнении с MMSE тестом) [17,18] оказалась наиболее чувствительной и показала информативный, соответствующий действительности результат обследования больных, принимающих участие в исследовании. Эффективность теста Моса можно обосновать превалированием в тесте заданий на ориентацию (10 из 30 баллов), нарушения которой развиваются значительно более часто при умеренных и выраженных когнитивных расстройствах, чем при легких.

Исходно степень когнитивных нарушений по шкале Моса свидетельствовали об умеренном нарушении когнитивных функций. Эти показатели оказались динамичными на визитах (1,2), табл 6.

Таблица 6

Динамика когнитивных функций по шкале Моса в баллах

Шкала Моса	Основная группа	Контрольная группа
Визит 0(исходный)	24,2 ±4,01	24,1 ±3,4
1-й визит	24,4 ±4,02	24,2 ±3,6
2-й визит	25,0 ±4,04	24,4 ±4,02

Улучшилась ориентация во времени, месте, пространстве и собственной личности преимущественно в основной группе. Когнитивные нарушения остаются на стадии умеренных.

Обсуждение

Пролонгированный эффект низкодозированной нейропротекции кортексином, сохраняющийся на протяжении 6 месяцев, можно объяснить с точки зрения теории «пептидного каскада». Каждый пептид имеет спектр биологической активности, определяемый его непосредственным действием и его способностью индуцировать выход эндогенных регуляторов, в том числе и других регуляторных пептидов. В свою очередь каждый из них также может служить индуктором выхода следующей группы пептидов, благодаря чему формируется сложный каскадный процесс, определяющий длительный физиологический эффект короткоживущих пептидов [19].

То полученные результаты доказывают, что эффективность препарата КОРТЕКСИН в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утро, полдень) в течении 10 дней

пролонгированно с интервалом 3 месяца, выше, по сравнению с дозировкой 10 мг x 1 раз в сутки в течении 10 дней пролонгированно с интервалом 3 месяца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скворцова В.И., Евзельман М.А // Ишемический инсульт. Орел; 2006:4.
2. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова (Спецвыпуск «Инсульт»); 2007: 25-31.
3. Гуляева Н.В. Взаимодействие между BDNF (тирозинкиназный рецептор) мозга и глутаматергическими системами: краткое изложение фактов и связь с патогенезом депрессии. Биохимия (Москва); 2017: 82 (3): 441-448.
4. Шоломов И.И., Е.Б. Лутошкина. Динамика когнитивных функций при оценке применения кортексина у больных с цереброваскулярной патологией // Terra Medica nova; 2003. № 1: 15-16.

5. Скоромец А.А., М.М.Дьяконов /Кортексин-пятнадцатилетний опыт отечественной неврологии. СПб.: Наука; 2006: 224, 4.

6. Александрова Н.А. //Влияние пролонгированного нейрометаболического лечения на динамику клинко-неврологических и нейропсихологических изменений у больных с ишемическим инсультом. Автореферат; 2007.

7. Бойко А.Н., Батышева Т.Т., Костенко Е.В., Зайцев К.А. / Нейропротекторы в комплексной терапии больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в условиях кабинета клинической нейропсихологии ЦАО Москвы. «РМЖ» №11; 12.05.2009: 784.

8.Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Глотова Н.А., Коновалов Р.Н., Федин П.А., Гурьев М.Н., Кетлинская О.С.

Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Журнал вестник Российской военно-медицинской академии; 2011: 181-187.

9. Евзелман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция. Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова; 2013;113 (10): 36-39.

10. Машин В.В., Белова Л.А., Чапанова О.И., Хуснулина А.Ф., Манасян А.М. Открытое клиническое исследование препарата кортексин при дисциркуляторной энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014;114(9):49-52.

11.В.Н.Цыган, М.М. Богословский, А.В.Миролюбов; под ред. М.М. Дьяконова /Электрэнцефалография; Воен.-мед. акад. – Санкт-Петербург: Наука; 2008.- 187 : 162-171.

12. Руденко А.О., Елтышева Т.Э., Дьяконов М.М. Влияние аминокислотного спектра пептидных органопрепаратов на эффективность фармакотерапии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2017; 1(57):129-136.

13. Маркова Н., Андель Р., Степанкова Н., Копечек М., Николай Т., Хорт Дж., Томас-Антерион С., Выналек М. Субъективные когнитивные жалобы у когнитивно здоровых пожилых людей и их связь с когнитивной работоспособностью и депрессивными симптомами. Джей Альцгеймера Дис; 2017;59 (3): 871-881.

14. Арчер ха., Ньютон Ма., Култхард Эдж. Субъективные жалобы на память: симптомы и результаты в различных условиях исследования. Джей Альцгеймера Дис; 2015;48(1): 109-114.

15. Стаалс Джей, Бут ти, Моррис Зет, Бастин я, Гоу ЭйДжей, Корли Джей, Редмонд Пи, Старр Джей, Дири ЭйДжей, Уордлоу Джей. Общая нагрузка МРТ церебрального заболевания мелких сосудов и когнитивных способностей у пожилых людей. Нейробиологическое Старение. 36 (10): 2806-2811.

16. Основы нейропсихологии. М.: Academia; 2003: 384.

17. Дамулин И.В. Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Под ред. Н.Н. Яхно.М.,2002: 85.

18. Скорыходов А.П., Белинская В.В. Кортексин в консервативном лечении геморрагического инсульта // Материалы юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы восстановительной медицины в клинике и санаторно-курортных учреждениях». Воронеж; 2002: 96-98.

19. Королева С.В., Николаева А.А., Ашмарин И.П. Типы биоинформационных программ внутри континума регуляторных пептидов и непептидных медиаторов. Особенности взаимодействия дофаминовой и серотониновой систем. Нейрохимия; 2012; 2:150-161.

LITERATURE

1. Squartsova V.I., Evselman M.A./ Ischemic Stroke; Orel. 2006: 4.

2. Squartsova V. I. Reduction of morbidity, mortality and disability from strokes in the Russian Federation. Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov (Special issue "Stroke"); 2007: 25-31.

3. Gulaeva N.V. Interplay between Brain BDNF and Glutamatergic Systems: A Brief State of the Evidence and Association with the Pathogenesis of Depression. Biochemistry (Moscow); 2017;82 (3): 441-448.

4. Sholomov I. I., E. B. Lutoshkina. Dynamics of cognitive functions in assessing the use of Cortexin in patients with cerebrovascular pathology / / Terra Medica nova. - 2003. No. 1: 15-16.

5. Skoromeze A. A., Dyakonov M. M. Cortexin is a five-year experience of domestic neurology. SPb.: Science; 2005: 208.

6. Alexandrova N.A. // The effect of prolonged neurometabolic treatment on the dynamics of clinical, neurological and neuropsychological changes in patients with ischemic stroke. Abstract; 2007.

7. Boyko A. N., Batysheva T. T., Kostenko E. V., Zaitsev K. A. Neuroprotectors in the complex therapy of patients with chronic cerebral circulatory insufficiency in the conditions of the clinical neuropsychology of the CAO of Moscow."Rmzh" No. 11 of 12.05.2009: 784

8. Tanashyan M. M., Barkhatov D. Yu., Glotova N. A., Konovalov R. N., Fedin P. A., Guriev M. N., Ketlinskaya O. S. Effectiveness of neuroprotection in patients with chronic cerebrovascular diseases. Journal Bulletin of the Russian military medical Academy; 2011: 181-187.

9. M.A. Asselman, N. A. Alexandrova. Cognitive impairment in patients with ischemic stroke and their correction. Journal of neurology and psychiatry. S. S. Korsakov; 2013;113(10): 36-39.

10. Mashin V.V., Belova L.A., Chaplanova O.I., Khusnullina A.F., Manasyan A.M. An open-label clinical trial of cortexin for discirculatory encephalopathy. Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakova. 2014; 114 (9): 49-52.

11. V. N. Tsygan, M. M. Bogoslovsky, A.V. Mirolubov. Electroencephalography / Acad. - St. Petersburg: Nauka; 2008:187 .
12. Rudenko A. O., Eltyshva T. E., Diakonov M. M. Influence of amino acid spectrum of peptide organopreparations on pharmacotherapy efficiency. Bulletin of the Russian military medical Academy. 2017; 1(57): 129-136.
13. Markova H, Andel R, Stepankova H, Kopecek M, Nikolai T, Hort J, Thomas-Antérion C, Vyhnalek M. Subjective Cognitive Complaints in Cognitively Healthy Older Adults and Their Relationship to Cognitive Performance and Depressive Symptoms. J Alzheimer's Dis. 2017;59(3):871-881.
14. Archer HA, Newson MA, Coulthard EJ. Subjective Memory Complaints: Symptoms and Outcome in Different Research Settings. J Alzheimer's Dis. 2015;48(1):109-114.
15. Staals J, Booth T, Morris Z, Bastin ME, Gow AJ, Corley J, Redmond P, Starr JM, Deary IJ, Wardlaw JM. Total MRI load of cerebral small vessel disease and cognitive ability in older people. Neurobiol Aging. 36(10): 2806-2811.
16. Fundamentals of neuropsychology. Moscow: Academia; 2003: 384.
17. Damulin I. V. Alzheimer's Disease and vascular dementia. Edited By N. N. Yakhno. Moscow, 2002; 85.
18. Skorokhodov A, P., Belinskaya V. V. Cortixin in conservative treatment of hemorrhagic stroke // Proceedings of the jubilee scientific and practical conference "Actual issues of restorative medicine in the clinic and sanatorium institutions". Voronezh, 2002: 96-98.
19. Koroleva S. V., Nikolaeva A. A., Ashmarin I. P. Types of bioinformatics programs within the continuum of regulatory peptides and non-peptide mediators. Features of interaction of dopamine and serotonin systems. Neurochemistry. 2012; 2:150-161.

ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ХИРУРГИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ

Валерий Григорьевич Самодай

Доктор медицинских наук, профессор,

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко»,

заведующий кафедрой травматологии и ортопедии,
г. Воронеж;

Михаил Игоревич Рыльков

Кандидат медицинских наук,

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко»,

ассистент кафедры травматологии и ортопедии,
г. Воронеж;

PREVENTION OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN DAMAGE SURGERY

Аннотация

В статье освещена целесообразность использования антибиотиков для профилактики инфекционных осложнений в хирургии повреждений. Цель работы: улучшение результатов хирургического лечения пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата путем превентивного использования антибактериальных препаратов.

Abstract

The article highlights the feasibility of using antibiotics for the prevention of infectious complications in damage surgery. Objective: to improve the results of surgical treatment of patients with pathology of the musculoskeletal system through the preventive use of antibacterial drugs.

Ключевые слова: антибиотики, профилактика, осложнения.

Key words: suppuration, antibiotics, prevention, complications.

Введение. К глубокому сожалению, инфекционные осложнения в травматологии, ортопедии и комбустиологии являются одной из главенствующих проблем. Значительное число хирургических вмешательств, в том числе, в травматологии и ортопедии, всегда связано с риском возникновения инфекционных осложнений. Несомненно, эти осложнения ухудшают результат лечения, увеличивают его стоимость, продолжительность и конечный эффект [1, 2]. Кроме этого, инфекционные осложнения могут привести к инвалидизации, а нередко - к летальному исходу [4].

Риск возникновения инфекционных осложнений в хирургии повреждений высок. В ряде случаев уже в течении первых минут после разреза с поверхности относительно чистой раны можно выявить в 8% случаев микробы, к концу первого часа операции этот показатель достигает 18%, а на первой перевязке – 47,8% [1, 3, 4]. Необходимо четко понимать: все раны, в т.ч. операционные – инфицированные, но не все инфицированные раны нагнаиваются. Развитию нагноения может способствовать ряд местных и общих факторов.

Целью данной работы является повышение эффективности хирургического лечения пациентов

с патологией опорно-двигательного аппарата, в том числе – с термической травмой, путем проведения превентивной антибиотикотерапии.

Материалы и методы. На базе клиник травматологии, ортопедии и комбустиологии кафедры травматологии и ортопедии Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко разрабатываются методики превентивного применения антибактериальных препаратов при лечении патологии опорно-двигательного аппарата. Целью данных методик является достижение необходимых концентраций антибактериальных препаратов в тканях до момента их возможной микробной контаминации и поддержание этого уровня в течение всей операции и первых часов после проведения оперативного вмешательства.

Нами был проведен ретроспективный анализ результатов лечения 153 пациентов, находящихся на лечении в клиниках травматологии, ортопедии и комбустиологии. Предварительные результаты позволили нам дифференцировать пациентов на несколько групп:

- Пациенты первой группы: риск инфицирования раны считается низким и превентивное использование антибактериальных препаратов не целесообразно

- Пациенты второй группы: риск инфицирования послеоперационной раны считается умеренным, а в ряде случаев - высоким. При этом необходимо превентивное применение антибактериальных препаратов в предоперационном периоде, а также послеоперационное введение антибиотиков от 3-х дней.

Выводы. Проводимая работа позволяет считать, что определяющими для развития инфекционных осложнений являются первые 3-6 ч от момента контаминации раны, в течение которых происходит их размножение и начало инфекционно-воспалительного процесса в ране.

Превентивное применение антибиотиков в более поздние сроки может быть несколько запоздалым, а пролонгация их введения в послеоперационном периоде, в большинстве случаев, является излишним и не ведет к дальнейшему эффективному снижению инфицированности раны, так как профилактическое значение антибиотиков, как правило, заключается в уменьшении критической концентрации возбудителя в ране и препятствии его распространению. Мы считаем, что, учитывая возможную негативность воздействия антибиотиков на макроорганизм, их профилактическое применение должно ограничиваться лишь ситуациями, при которых имеется обоснованный риск развития раневой инфекции.

Список использованной литературы

1. Гайдуль К.В. Раневая инфекция. Этиология, диагностика и антибактериальная терапия: Краткое информационное пособие для практических врачей/ Авторы К.В.Гайдуль, А.А.Муконин, - Новосибирск, Смоленск: ООО «АБОЛмед».– 2005.
2. Глухов А.А., Самодай В.Г., Кошелев П.И. Инфекция в хирургии и травматологии: пособие для ординаторов и практических врачей, 2006; 240 с., издательство ВГУ, Воронеж
3. Еськин Н.А., Андреева Т.М. Состояние амбулаторной специализированной травматолого-ортопедической помощи населению в Российской Федерации. Перспективы развития. Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. 2017;(4):5-10.
4. Современная экспертиза нетрудоспособности при травмах и некоторых заболеваниях опорно-двигательного аппарата (реабилитация в травматологии и ортопедии) [Текст] : учебно-методическое пособие / [В. Г. Самодай, М. И. Рыльков, А. Л. Толстых, Ю. В. Бисюк]. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр «Научная книга», 2018.

УДК: 615.03

ПРОФИЛЬ АНТИМИКОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ИЗОЛЯТОВ РОДА *CANDIDA* ПРИ ИНФЕКЦИЯХ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

¹Каримов И.Ф., ¹Домнина Н.А., ²Михайлова Е.А., ³Акжигитов А.С.

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный университет»

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

³АНО «Центр инноваций и наукоемких технологий»

Резюме

В данной статье изучен спектр устойчивости грибов рода *Candida* к антибиотикам наиболее часто используемых в клинической практике. Проанализирована общность действия различных антибиотиков на основе корреляционных связей. Установлено число мультирезистентных штаммов среди рассматриваемой группы клинических изолятов. А также выявлено, что наиболее эффективным антимикробным препаратом оказался клотримазол, а наименее эффективным – флуконазол. При этом для преодоления антибиотикорезистентности рекомендуется использовать сочетание клотримазол и амфотерицин В.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, грибковые инфекции мочевыводящих путей, грибы рода *Candida*.

Введение.

Наиболее распространенными грибковыми инфекциями, затрагивающими широкие возрастные группы населения, являются инфекции вызванные микроскопическими дрожжеподобными грибами рода *Candida* (в первую очередь — *Candida albicans*) [1, 2]. Все представители данного рода относятся к условно-патогенным микроорганизмам, входят в состав нормальной микрофлоры рта, влагалища и толстой кишки большинства здоровых людей. *Candida spp.* являются обитателями организма человека, они выявляются при посевах со слизистой оболочки полости рта и ЖКТ у 30-50 % здоровых людей, и со слизистой оболочки гениталий у 20-30% здоровых женщин [3, 4].

В случае ослабления защитных сил организма количество грибов увеличивается, они могут приобрести агрессивные свойства и явиться причиной развития болезни, вызвав воспаление. У детей кандиды чаще всего поражают полость рта, у женщин — влагалище и наружные половые органы.

Клинические проявления инфекции, обусловленной грибами рода *Candida*, имеют очень широкий спектр проявлений от локального поражения слизистых оболочек до распространенной диссеминации с мультиорганным поражением. Хотя грибы *Candida* рассматриваются как нормальная флора желудочно-кишечного и урогенитального тракта у человека, они имеют склонность к инвазии и, в случаях, когда создается дисбаланс в экологической нише, где эти микроорганизмы обычно существуют, могут вызывать заболевание.

Иммунный ответ организма является важным определяющим фактором характера инфекции, вызываемой грибами *Candida*. Наиболее безопасные типы инфекции характеризуются локальным разрастанием грибов на слизистой оболочке (орофарингеальный кандидоз, вагинит) в результате нарушения нормальной флоры. Более обширные и персистирующие процессы с поражением слизистых оболочек встречаются у лиц с недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета, например, при СПИДе.

Инвазивные очаговые поражения, такие как пиелонефриты, эндокардиты и менингиты, наиболее часто являются следствием гематогенного распространения возбудителя, анатомические изменений или наличия устройств (например, протезов сердечных клапанов или шунтов ЦНС). У пациентов с нейтропенией или у тяжелых больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, в случаях, когда грибы *Candida* попадают в кровоток, может развиться распространенная висцеральная диссеминация.

Основная цель терапии инфекций вызванных штаммами рода *Candida* заключается в достижении эффекта исчезновения клинических симптомов, поддержании местного иммунитета, а также поддержания баланса условно-патогенных микроорганизмов [5, 6].

Основной проблемой борьбы с грибами рода *Candida* является самостоятельное симптоматическое лечение грибковых заболеваний без предварительного лабораторного исследования, что, в свою очередь, приводит к росту числа антибиотикорезистентных штаммов бактерий, частота встречаемости которых коррелирует с интенсивностью использования антибиотических препаратов.

В связи с этим, целью настоящей работы стал анализ спектра антибиотикорезистентности бактериальных штаммов при инфекциях вызванных грибами рода *Candida*, выделенных у пациентов г. Оренбурга.

Материалы и методы.

Биологические субстраты были получены от пациентов многопрофильных клиник г. Оренбурга, посев с которых осуществляли на агар Никерсона (HiMedia, Индия), в результате чего было получено 177 изолятов грибов *Candida spp.* Определение чувствительности выделенных штаммов к антимикотикам осуществляли диско-диффузионным методом на среде Сабуро (НИЦФ, Россия). Были использованы диски (НИЦФ, Россия), содержащие амфотерицин В (40 мкг), нистатин (80 Ед), клотримазол (10 мкг), итраконазол (10 мкг), флуконазол (40 мкг), кетоконазол (20 мкг). Критерии интерпретации результатов приведены в таблице 1.

Таблица 1

Значения диаметров зон задержки роста при определении чувствительности дрожжеподобных грибов *Candida spp* к антимикробным препаратам диск-диффузионным методом.

Противогрибные препараты в диске	Диаметр зон (в мм) подавления роста культур		
	Устойчивых	Промежуточных	Чувствительных
Амфотерицин В 40 мкг	<14	-	≥ 14
Нистатин 80 ЕД	<18	-	≥ 18
Клотримазол 10 мкг	<12	-	≥ 12
Флуконазол 40 мкг	≤ 19	20-28	≥ 29
Итраконазол 10 мкг	≤ 13	14-18	≥ 19
Кетоконазол 20 мкг	≤ 19	20-25	≥ 26

Полученные данные проанализированы с использованием пакета программ Microsoft Office и Statistica с расчетом средней арифметической и

ошибки средней, а также нормированного отклонения, дисперсии и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение.

Оценка вариации чувствительности к антибиотикам. Установлено, что наиболее выраженные зоны подавления роста были характерны для кетоконазола, для которого зарегистрирован размах значений от 0 до 42 мм со средней величиной $24,9 \pm 0,4$ мм (рисунок 1). Тем не менее, коэффициент вариации для данного препарата оказался одним из наиболее высоких и составил 41 %. Максимальный коэффициент вариации, равный 47 % был получен для флуконазола, который оказался антимикотиком, формирующим одни из выраженных величин зоны

подавления роста, равной $23 \pm 0,4$ мм. С другой стороны, наименьшую эффективность по данному критерию продемонстрировали итраконазол и амфотерицин В, для которых данные величины составили $16,8 \pm 0,3$ мм и $16,9 \pm 0,3$ мм, соответственно. Тем не менее, величина зоны подавления роста не отражает реальную действительность эффективности препарата, например, в случае с кетоконазолом штамм считается чувствительным при наличии зоны подавления более 26 мм, а для итраконазола это только 18 мм.

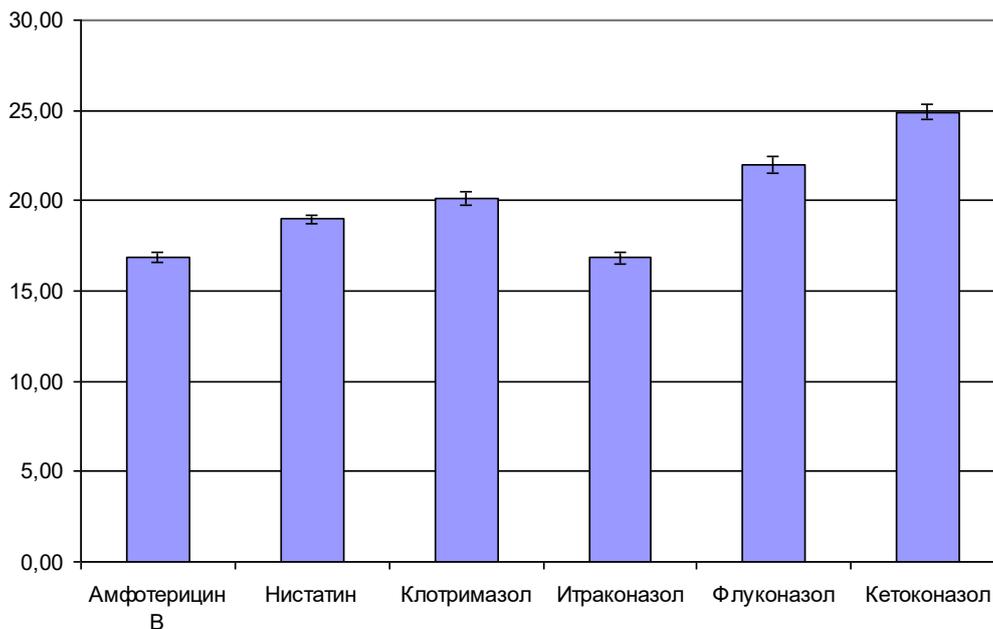


Рисунок 1 – Средние величины диаметров зон подавления для *Candida spp.*

В связи с этим, более адекватной оценкой является расчет числа чувствительных, умеренно-чувствительных и резистентных штаммов согласно рекомендуемым величинам для каждого из препаратов.

Оценка спектра устойчивости к антибиотикам. Установлено, что наибольшая доля среди проанализированных штаммов *Candida spp.* устойчива к воздействию нистатина (27,11 %) и амфотерицина В (26,55 %), а наименьшая доля устойчивых штаммов зарегистрирована в отношении клотримазола (таблица 2). В целом, ряд антимикотикорезистентности выделенных культур *Candida* к использованным в работе препаратам можно выстроить по мере убывания данного показателя следующим образом: нистатин

> амфотерицин В > флуконазол > итраконазол > кетоконазол > клотримазол.

Тем не менее, в отношении некоторых препаратов штаммы демонстрировали умеренную чувствительность, что свидетельствует о недостаточной эффективности их действия. В частности, 59,88 % штаммов были умеренно чувствительны к флуконазолу, 34,46 % - к итраконазолу и 25,98 % - к кетоконазолу. В связи с этим, более адекватным в практическом применении будет ряд чувствительности культур к используемым препаратам, который по мере возрастания данного показателя выглядит следующим образом: флуконазол > итраконазол > нистатин > кетоконазол > амфотерицин В > клотримазол.

Таблица 2

Число чувствительных (S), умеренно устойчивых (I) и устойчивых (R) среди полученных изолятов.

Антимикотик	S	I	R
Амфотерицин В	121	9	47
Нистатин	101	28	48
Клотримазол	162	10	5
Итраконазол	79	61	37
Флуконазол	27	106	44
Кетоконазол	104	46	27

Анализ сочетанности действия антимикотиков. Нами было проанализировано наличие однотипности воздействия различных антимикробных препаратов на один и тот же изолят кандид путем сопоставления ковариации их диаметров зон подавления роста. Наибольший уровень сочетанности используемых препаратов характерен для пар клотримазол и итраконазол ($r = 0,49$, $P < 0,001$), а также флуконазол и кетаконазол ($r = 0,44$, $P < 0,001$). К тому же указанные две пары антимикотиков коррелируют между собой, формируя перекрестные пары, но с меньшими коэффициентами корреляции, образуя тем самым «плеяду». Данные препараты относятся к группе противогрибковых антибиотиков – азолов и имеют общий механизм действия. Азолы нарушают синтез эргостерола – основного структурного компонента клеточной мембраны грибов. Эффект связан с ингибированием цитохром-Р450-зависимых ферментов, в том числе 14-альфа-деметилазы (стерол-14-деметилаза), катализирующей реакцию

превращения ланостерола в эргостерол, что и приводит к нарушению синтеза эргостерола клеточной мембраны грибов [7].

С другой стороны высокий уровень сочетанности ($r = 0,31$, $P < 0,001$) используемых антимикотических препаратов характерен для пары амфотерицин В – нистатин, относящихся к группе противогрибковых препаратов – полиенов, что связано с однотипностью их воздействия обусловленное связыванием препарата с эргостеролом мембраны бактерий, что ведет к нарушению ее целостности, потере клеточных макромолекул, ионов и к лизису клетки [8].

Анализ числа полирезистентных штаммов. В дальнейшем нами была проведена итоговая оценка числа чувствительных штаммов (S), устойчивых к одному или двум антимикотикам (R12), устойчивых к трем или четырем антимикотикам (R34) и полирезистентных штаммов (MDR) (рисунок 2).

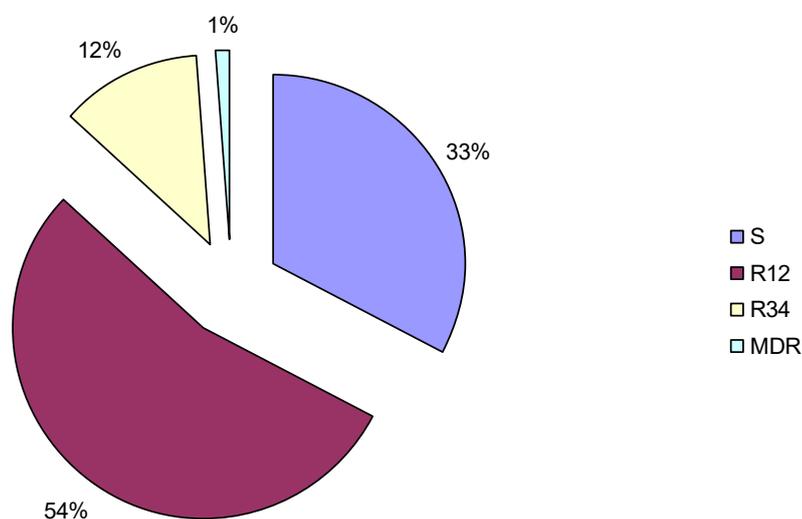


Рисунок 2 – Распределение чувствительных (S), устойчивых к одному или двум антимикотикам (R12), устойчивых к трем или четырем антимикотикам (R34) и полирезистентных штаммов (MDR) среди изученных изолятов.

В группе выделенных штаммов *Candida* значительная доля изолятов является устойчивой к одному или двум антимикотикам (около 54 %), около 12 % составляли штаммы, устойчивые к трем или четырем антибиотикам, а число мультирезистентных штаммов было незначительно и составляло 1 % от общего числа и

проявляющих невосприимчивость к пяти или шести видам антимикробных препаратов.

Заключение.

Оценивая общее число всех штаммов, проявляющих устойчивость к действию использованных антимикотиков, стоит отметить, что наибольшее число таковых выявлено в отношении амфотерицина В, а с другой стороны,

наибольшую степень эффективности проявил клотримазол. В целом это позволило выстроить ряд эффективности антимикробных препаратов по мере убывания их способности ингибировать рост грибов рода *Candida*: клотримазол > амфотерицин В > кетоконазол > нистатин > итраконазол > флуконазол. В качестве рекомендации для преодоления антимикотикорезистентности рекомендуется использовать сочетание клотримазол и амфотерицин В.

Список использованных источников

1 Сергеев, А.Ю. Кандидоз : природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва : Триада-Х, 2016. – 472 с.

2 Федорова, Н.И. Исследование чувствительности к противогрибковым препаратам клинических штаммов *Candida parapsilosis*, выделенных в стационарах разного профиля / Н.И. Федорова, А.Б. Кулько / Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова – 2015, т. 10, № 4 – с. 69 – 71.

3 Веселов, А.В. Эпидемиология возбудителей кандидозов и их чувствительность к азолам :

результаты исследования ARTEMIS Disk в России / А.В. Веселов, И.Г. Мултых, Г.А. Клясова / Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2015. т. 7. № 1. с. 68-76.

4 Саттон, Д. Определитель патогенных и условно патогенных грибов : учебное пособие / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди. – Москва : Мир. – 2012. – 468 с.

5 Сергеев, А.Ю. Грибковые инфекции : руководство для врачей / А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев. – Москва : Бином, 2015. – 480 с.

6 Clerihew, L. *Candida parapsilosis* infection in very low birth weight infants / L. Clerihew, T.L. Lamagni, P. Brocklehurst. – Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2007. – Vol. 92. – P. 127 – 129.

7 Новикова, В. В. Анализ видового состава и чувствительности клинических изолятов *Candida spp.* к современным антимикотикам / В.В. Новиков, С.Г. Езов, А.И. Селиванова. – Медицинский альманах – 2017, № 2 – с. 138 – 141

8 Жорж, О.Н., Роль *Candida spp.* в формировании патологии шейки матки / О.Н. Жорж, А.К. Мирзабалаева / Проблемы медицинской микологии. 2016. Т. 13. № 1. с. 35-38.

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

УДК 541.123.6

ПРОГНОЗИРОВАННЫЕ ФАЗОВЫХ РАВНОВЕСИЙ СИСТЕМЫ $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$ ПРИ 75 °С

Усмонов Мухаммадсалим Бозорович

*Кандидат химических наук, и. о. доцента,
Таджикский государственный педагогический
университет им. С.Айни, Душанбе,
Таджикистан*

Солиев Лутфулло

*Доктор химических наук, профессор,
Таджикский государственный педагогический
университет им. С.Айни, Душанбе,
Таджикистан*

FORECASTED PHASE EQUILIBRIUM SYSTEM $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$ SYSTEM 75 °C

Usmonov Muhammadsalim Bozorovich

*Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor
Tajik state pedagogical university named after S.Ayni, Dushanbe,
Tajikistan*

Soliev Lutfullo

*Doctor of Chemical Sciences, Full Professor
Tajik state pedagogical university named after S.Ayni, Dushanbe,
Tajikistan*

Резюме

Методом трансляции исследованы фазовые равновесия системы $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$ при 75 °С. Установлено, что для данной системы при этой температуре характерно наличие 3 невариантных точек, 7 моновариантных кривых и 5 дивариантных полей. Построена замкнутая фазовая диаграмма исследованной системы.

Abstract

Phase balances $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$ are studied using the broadcasting method under 75 °C. It is established that 5 squares of divariants, 7 lines of monovariants and 3 points on nonvariants are typical for phase balances. It is the first time that its tied of phase balances are built.

Ключевые слова: метод трансляции, фазовые равновесия, компоненты, диаграмма, геометрические образы, невариантные точки, моновариантные кривые, дивариантные поля.

Key words: translation method, phase balances, system, connected diagram, component's, nonvariats points, lines of monovariants, squaires of divariants.

Система $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$, является составной частью более сложной шестикомпонентной водно-солевой системы $\text{Na,Ca//SO}_4,\text{CO}_3,\text{HCO}_3,\text{F--H}_2\text{O}$, закономерности фазовых равновесий в которой определяют условия переработки сложного природного и технического минерального сырья, содержащих эти соли.

Согласно данным литературы [1], четырехкомпонентная система $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$ при 75 °С никем не изучена. Фазовые равновесия в данной системе при 75 °С нами исследовано методом трансляции, который основан на принципе совместности элементов строения общей и частных составляющих систем в одной диаграмме [2]. Согласно методу трансляции элементы строения диаграммы n- компонентных систем при добавлении в них следующего компонента (при постоянстве температуры и давления), увеличивают свою размерность на

единицу и транслируются на уровень (n+1) компонентного состава в трансформированном виде. Например, при этом, невариантные точки n – компонентных систем на (n+1) компонентном уровне превращаются в моновариантные кривые, а моновариантные кривые в – дивариантные поля и т.д.

В работах [3-5] приведены примеры применения метода трансляции для прогнозирования строения диаграммы фазовых равновесий в многокомпонентных водно – солевых системах.

Ранее методом трансляции [6,7] были установлены фазовые равновесия исследуемой системы и построена её фазовая диаграмма при 0, 25 и 50 °С.

Для прогнозирования фазовых равновесий в системе $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{--Na}_2\text{CO}_3\text{--NaF--H}_2\text{O}$ методом трансляции использованы данные о фазовых

равновесиях в невариантных точках, составляющих данную четырехкомпонентную систему, трехкомпонентных систем: $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-H}_2\text{O}$; $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-NaF-H}_2\text{O}$ и $\text{Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$.

Анализ литературы [8] показывает, что при 75°C в трехкомпонентной системе $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-H}_2\text{O}$ при 75°C между карбоната натрия и

сульфата натрия образуется фаза беркеит ($2\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Na}_2\text{CO}_3$).

Таким образом для изотермы 75°C системы $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$, на уровне трехкомпонентного состава, будет характерно наличие следующих невариантных точек с равновесными твердыми фазами (табл. 1).

Таблица 1.

Фазовые равновесия в невариантных точках трёхкомпонентных систем, составляющих четырехкомпонентную систему $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$ (изотерма 75°C)

Нонвариантная точка	Фазовый состав осадков	Нонвариантная точка	Фазовый состав осадков
Система $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-H}_2\text{O}$		Система $\text{NaF-H}_2\text{O}$	
E_1^3	Te + Бр	E_4^3	Шр + Во
E_2^3	Бр + Na·1	E_5^3	Во + Na·1
Система $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-NaF-H}_2\text{O}$			
E_3^3	Te + Шр		

В таблице 1 и далее E обозначает невариантную точку с верхним индексом, указывающим на кратность точки (компонентность системы) и нижним индексом, указывающим на порядковый номер точки. Приняты следующие условные обозначения: Te – тенардит Na_2SO_4 ; Шр –

шейрерит $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{NaF}$; Na·1 термонарит – $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; Бр – беркеит $2\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot \text{Na}_2\text{CO}_3$.

Строение диаграммы фазовых равновесий системы $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$ при 75°C на уровне трехкомпонентного состава, в виде «развёртки» трёхгранной призмы, приведено на рис. 1.

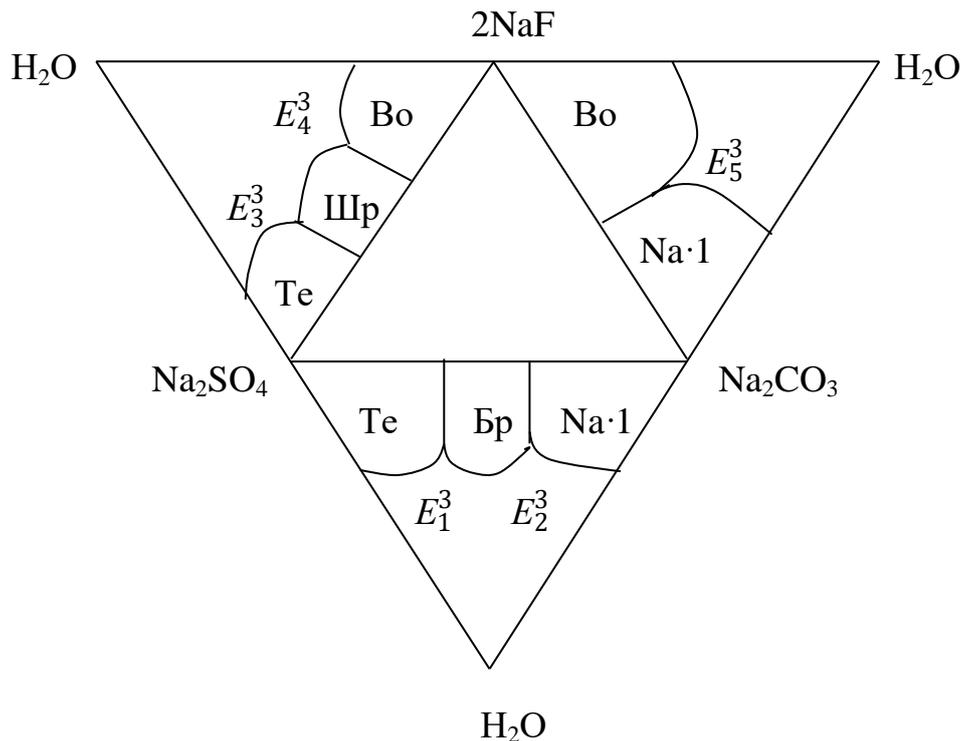
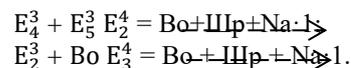
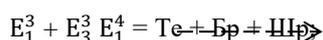


Рисунок 1. Диаграмма фазовых равновесий системы $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$ при 75°C на уровне трёхкомпонентного состава

Трансляция невариантных точек уровня трёхкомпонентного состава на уровень четырехкомпонентного состава по «сквозному» и «одностороннему» типам трансляции [3] приводит к образованию следующих четверных невариантных точек с равновесными твердыми фазами:



На рис. 2. представлена схематическая диаграмма [9] фазовых равновесий системы $\text{Na}_2\text{SO}_4\text{-Na}_2\text{CO}_3\text{-NaF-H}_2\text{O}$ при 75°C, построенная методом трансляции, где элементы строения трансляции, где элементы строения трансляции, где элементы строения трансляции

составов совмещены в виде их проекций на треугольнике состава.

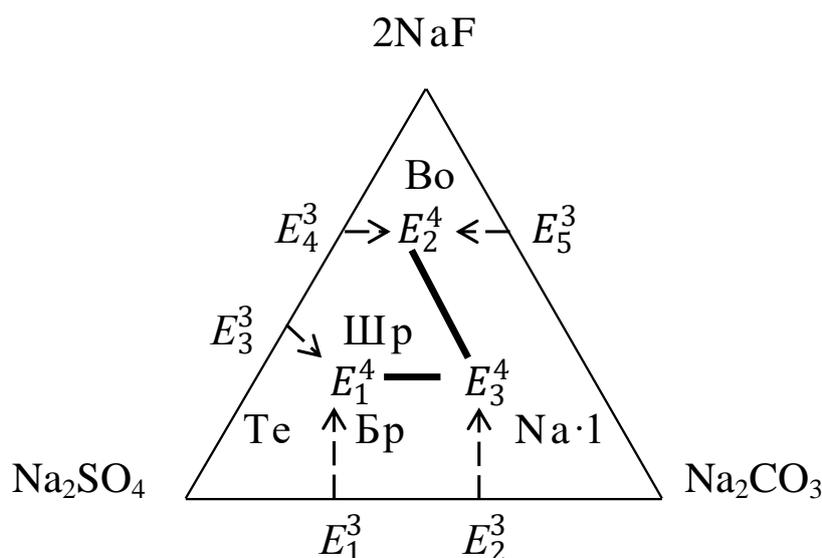


Рисунок 2. Схематическая диаграмма фазовых равновесий системы $Na_2SO_4-Na_2CO_3-NaF-H_2O$ при $75^\circ C$, построенная методом трансляции.

На рис.2. пунктирные линии со стрелками обозначают моновариантные кривые, образованные в результате трансляции тройных невариантных точек на уровень четырёхкомпонентного состава (стрелка указывает на направления трансляции). Толстые сплошные линии также обозначают моновариантные кривые, уровня четырёхкомпонентного состава, но они проходят между четверными невариантными точками и характеризуются следующим фазовым составом осадков:

$$E_1^4 E_3^4 = \text{Шр} + \text{Бр}; E_2^4 E_3^4 = \text{Na}\cdot 1 + \text{Шр}.$$

Таким образом, для системы $Na_2SO_4-Na_2CO_3-NaF-H_2O$ при $75^\circ C$ характерно наличие 3 невариантных точек тринасыщения, 7 моновариантных кривых двунасыщения и 5 дивариантных полей однонасыщения.

Анализ дивариантных полей исследуемой системы показывает что наибольшее число таких полей с другими фазами образуют $Na\cdot 1$ и Bo . Это указывает на то, что поля кристаллизации этих соединений занимают значительную часть исследуемой системе при $75^\circ C$.

При решении конкретных практических задач построенная методом трансляции схематическая диаграмма фазовых равновесий исследуемой четырёхкомпонентной системе может быть фрагментирована по областям кристаллизации отдельных индивидуальных соединений на всех уровнях вариантности системы.

В табл. 2. приведены перечень и контуры дивариантных полей исследуемой системы при $75^\circ C$, полученные при фрагментации построенной диаграммы (рис. 2).

Таблица 2.

Равновесные твёрдые фазы и контуры дивариантных полей системы $Na_2SO_4-Na_2CO_3-NaF-H_2O$ при $75^\circ C$

Равновесные твёрдые фазы полей	Контуры полей на диаграмме (рис. 2)	Равновесные твёрдые фазы полей	Контуры полей на диаграмме (рис. 2)
Те	$E_3^3 \text{-----} E_1^4$ $Na_2SO_4 \text{-----} E_1^3$	Bo	$NaF \text{-----} E_5^3$ $E_4^3 \text{-----} E_2^4$
Бр	$E_1^4 \text{-----} E_1^4$ $E_1^3 \text{-----} E_2^3$	Шр	$E_4^3 \text{-----} E_2^4$ $E_3^3 \text{-----} E_1^4$
Na·1	$E_1^4 \text{-----} E_2^4$ $E_2^3 \text{-----} Na_2CO_3$		

Литература

- Экспериментальные данные по растворимости многокомпонентных водно – солевых систем (справочник). Т. II., кн. 1-2. Санкт – Петербург, Химиздат, 2004, 1247с.
- Горощенко Я.Г., Солиев Л. Основные направления в методологии физико-химического анализа сложных и многокомпонентных систем (к 125 летию Н.С. Курнакова). Журнал неорганической химии, 1987. Т.32, № 7, с. 1676 – 1681.
- Солиев Л. Прогнозирование строения диаграмм фазовых равновесий многокомпонентных водно – солевых систем методом трансляции. М., 1987, 28с. Деп. В ВИНТИ АН СССР 20.12.87г, № 8990 – В87.
- Солиев Л. Прогнозирование фазовых равновесий в многокомпонентной системе морского типа методом трансляции (книга 1). Душанбе. ТГПУ. 2000г, 247с.
- Солиев Л. Прогнозирование фазовых равновесий в многокомпонентной системе морского типа методом трансляции (книга 2). Душанбе. 2011г, 247с.
- Авлоев Ш.Х., Солиев Л. Фазовые равновесия в системе Na_2SO_4 – Na_2CO_3 – NaF – H_2O при 0 и 25 оС. Вестник ТГНУ. Душанбе-2006, №5(31), С.122-126.
- М.Усмонов, Л.Солиев. Прогнозирование фазовых равновесий в системе Na_2SO_4 – Na_2CO_3 – NaF – H_2O при 50оС. XV Нумановский чтения «Современное состояние химической науки и использование ее достижений в народном хозяйстве Республики Таджикистан». Душанбе 2019. Стр.209-211.
- Экспериментальные данные по растворимости многокомпонентных водно – солевых систем (справочник). Т. 1., кн. 1 -2. Санкт – Петербург, Химиздат, 2003г, 1151с.
- Солиев Л. – Журнал неорганической химии АН СССР, 1988, т.33, № 5, с.1305-1310.

ISSN 2413-5291

НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ УЧЕНЫХ (НАУ)

Ежемесячный научный журнал

№51 / 2020

2 часть

Редакционный совет

Ответственный редактор – д.ю.н. Чукмаев А.И.
Секретарь конференции – к.ф.н. Варкумова Е.Е.
Редакционная коллегия
Сорновская Н.А.
Кажемаев А.В.
Каверин В.В.
Каримов П.Б.
Свистун А.А.
Селиктарова К.Н.
Артафонов В.Б.
Самиров А.И.
Семипалов С.А.
Новицкая О.С.

Ответственный редактор

Чукмаев Александр Иванович

Доктор юридических наук, профессор кафедры уголовного права.

(Астана, Казахстан)

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов материалов. При перепечатке ссылка на журнал обязательна. Материалы публикуются в авторской редакции.

Адрес редакции: 620144, г. Екатеринбург, улица Народной Воли, 2, оф. 44

Адрес электронной почты: info@national-science.ru

Адрес веб-сайта: <http://national-science.ru/>

Учредитель и издатель Общество с ограниченной ответственностью

"Евразийское Научное Содружество"

Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии 620144, г. Екатеринбург,
улица Народной Воли, 2, оф. 44