

*V Международная (75 Всероссийская) научно-практическая конференция  
«Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения»*

5. Собчак Д.М. Иммунная система человека и особенности патогенеза герпетической инфекции (обзор) / Д.М. Собчак и др. // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т.6. - №3. – С. 118 -127
6. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. / MAvgil, A Ornoy A // *Reprod Toxicol.* – 2006. - №21(4). – P. 436-45
7. Bradshaw M. J., Venkatesan A. Herpes Simplex Virus-1 Encephalitis in Adults: Pathophysiology, Diagnosis, and Management/ M.J. Bradshaw, A. Venkatesan // *Neurotherapeutics.* – 2016
8. Field S. S. Fatal Neonatal Herpes Simplex Infection Likely from Unrecognized Breast Lesions/ S.S. Field // *Journal of Human Lactation.* – 2015. – Vol. 32. – Issue 1. – P. 86–88
9. Hasbaoui B. Severe neonatal cytomegalovirus infection: about a case / B. Hasbaoui // *Pan Afr Med J.* – 2017. – Vol. 27. – P. 161
10. Maria K. Smatti Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. / Maria K. Smatti, Duaa W. Al-Sadeq, Nadima H. Ali, Gianfranco Pintus, Haissam Abou-Saleh, Gheyath K. Nasrallah1,2. // *Front Oncol.* – 2018. - Jun 13; 8:211
11. Rawlinson W. D. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy / W.D. Rawlinson et al. // *Lancet Infect Dis.* – 2017

УДК 616-092.11

**Кошелева П.А., Партылова Е.А., Полушина Л.Г., Базарный В.В.  
БИОМАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ  
НОВООБРАЗОВАНИЯХ**

Кафедра клинической лабораторной диагностики и бактериологии  
Уральский государственный медицинский университет  
Екатеринбург, Российская Федерация

**Kosheleva P.A., Partylova E.A., Polushina L.G., Bazarnyy V.V.  
INFLAMMATION BIOMARKERS AT MYELOPROLIFERATIVE  
NEOPLASMS**

Department of clinical laboratory diagnostics and bacteriology  
Ural state medical university  
Yekaterinburg, Russian Federation

E-mail: [koshelevapolina1994@gmail.com](mailto:koshelevapolina1994@gmail.com)

**Аннотация.** В статье рассматривается возможность использования биомаркеров воспаления как потенциального клинико - диагностического инструмента при диагностике и лечении миелопролиферативных

новообразований. В группах определялось содержание в крови 44 биомаркеров воспаления, а именно: IFN-gamma, IL-12p70, IL-13, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-alpha, GM-CSF, IL-18, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN-alpha, IL-31, IL-15, IL-1alpha, IL-1RA, IL-7, TNF-beta, Eotaxin, GRO-alpha, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, SDF-1alpha, RANTES, NGF-beta, BDNF, EGF, FGF-2, HGF, LIF, PDGF-BB, PlGF-1, SCF, VEGF-A, VEGF-D. При анализе данных было выявлено, что уровни биомаркеров воспаления у пациентов с диагнозом истинная полицитемия и контрольной группы отличаются. Клональная пролиферация миелоидных клеток сопровождается вторичным воспалением и патологической выработкой цитокинов. Установлено, что для больных с миелопролиферативным новообразованием характерно изменения в цитокиновом профиле, с преобладанием провоспалительных цитокинов. С другой стороны, повышение противовоспалительных цитокинов менее выражено.

**Annotation.** The article considers the possibility of using biomarkers of inflammation as a potential clinical diagnostic tool in the diagnosis and treatment of myeloproliferative neoplasms. The blood levels of 44 inflammatory biomarkers were determined in the groups, namely: IFN-gamma, IL-12p70, IL-13, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-alpha, GM-CSF, IL-18, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN-alpha, IL-31, IL-15, IL-1alpha, IL-1RA, IL-7, TNF-beta, Eotaxin, GRO-alpha, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, SDF-1alpha, RANTES, NGF-beta, BDNF, EGF, FGF-2, HGF, LIF, PDGF-BB, PlGF-1, SCF, VEGF-A, VEGF-D. An analysis of the data revealed that levels of biomarkers of inflammation in patients diagnosed with true polycythemia and the control group are different. Clonal proliferation of myeloid cells is accompanied by secondary inflammation and abnormal cytokine production. It has been established that patients with myeloproliferative neoplasm are characterized by changes in the cytokine profile, with a predominance of pro-inflammatory cytokines. On the other hand, the increase in anti-inflammatory cytokines is less pronounced.

**Ключевые слова:** миелопролиферативные новообразования, цитокины, истинная полицитемия.

**Key words:** myeloproliferative neoplasms, cytokines, polycythemia vera.

### **Введение**

Классические Ph – негативные миелопролиферативные новообразования (МПН) представляют собой клональные заболевания, возникающие на уровне стволовой кроветворной клетки, и характеризуются дисрегуляцией сигнальных путей [1]. Открытие мутации JAK2V617F с последующим обнаружением других генетических аномалий дало толчок в понимании патогенеза МПН. Обнаружение данного молекулярного маркера значительно облегчило постановку диагноза и способствовало развитию таргетной терапии. Молекулярно-генетические нарушения приводят к активации JAK-STAT сигнального пути, в результате чего развивается пролиферация и увеличение

количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов периферической крови [1]. На этом основании эффективными средствами терапии считаются ингибиторы янускиназы, однако терапия, направленная на этот патогенетический механизм, не всегда бывает успешной. Можно предположить, что мутация в гене JAK2 является не единственным фактором, который определяет развитие заболевания, его прогрессирование и ответ на терапию. В исследованиях установлено, что повышение концентрации цитокинов *in vitro* меняет пролиферативную активность клеток, а концентрация цитокинов в сыворотке крови пациента может модулировать эффект терапии [4], [6]. Остается не изученной роль цитокинов в развитии МПН. Вероятно, что цитокины способствуют формированию воспалительного процесса, поддерживают мутагенез и оказывают влияние на пролиферацию как опухолевых, так и нормальных гемопоэтических клеток.

**Цель исследования** – изучить изменения цитокинового профиля как потенциального клинико - диагностического инструмента при миелопролиферативных новообразованиях.

#### **Материалы и методы исследования**

Проведено ретроспективное исследование. Выборку составили 4 пациента, проходящих лечение в отделении СОКБ № 1, с установленным диагнозом истинная полицитемия. Из них 2 мужчины (50 %) и 2 женщины (50 %). В группе больных было проведено определение точечной мутации в 14 экзоне гена JAK2 V617F (выявлена у всех пациентов). Диагноз истинная полицитемия устанавливался на основании данных клинического и лабораторного анализа согласно критериям ВОЗ. Больные истинной полицитемией обследованы до начала комплексной терапии. В качестве контрольной группы использовались 14 доноров службы переливания крови. Из них 5 женщин (35,7 %) и 9 мужчин (64,3 %).

Концентрацию в крови биомаркеров воспаления определяли методом ИФА с использованием мультиплексной технологии на мультипараметрическом флуоресцентном анализаторе анализаторе Luminex200 с использованием коммерческих тест-систем в соответствии с инструкцией фирмы производителя.

В обеих группах определяли содержание в крови 44 биомаркеров воспаления, а именно: IFN-gamma, IL-12p70, IL-13, IL-1beta, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-alpha, GM-CSF, IL-18, IL-10, IL-17A, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-9, IFN-alpha, IL-31, IL-15, IL-1alpha, IL-1RA, IL-7, TNF-beta, Eotaxin, GRO-alpha, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, SDF-1alpha, RANTES, NGF-beta, BDNF, EGF, FGF-2, HGF, LIF, PDGF-BB, PIGF-1, SCF, VEGF-A, VEGF-D.

Для статистической обработки данных использовался пакет прикладных программ «Statistica 12.0», «MedCalc 19.0», «MicrosoftOffice Excel 2007». Парное сравнение проводилось с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Оценка уровня продукции цитокинов показала, что в организме как здоровых доноров, так и больных истинной полицитемией активно секретируется широкий спектр различных медиаторов. Изучение уровней цитокинов в сыворотке крови у больных с истинной полицитемией и практически здоровых лиц позволило выявить статистически значимые различия для 14 показателей (табл. 1).

Таблица 1

Содержание биомаркеров воспаления у больных истинной полицитемией

Показатель, pg/ml	Больные ИП, n = 4		Контрольная группа, n= 14		P
	Me	Q25 – Q75	Me	Q25 – Q75	
IFN-gamma	80,2	73,5 - 116,8	18	15,6-22,7	<b>0,003*</b>
IL-12p70	17,2	21,6-26,4	2,9	2,5-3,4	<b>0,004*</b>
IL-13	12,1	6,1-19,1	0,3	0-2,2	<b>0,007*</b>
IL-1beta	108,2	89,5-122,1	3,03	3,03-8,1	<b>0,003*</b>
IL-5	67,05	42,3-89,3	0	0-0	<b>0,034*</b>
IL-6	76,2	47,4-102,9	0	0-0	<b>0,038*</b>
TNF-alpha	53,6	29,3-75,9	2,25	0,02-5,3	<b>0,003*</b>
IL-18	121	112,9-204,1	20,1	6,4-32,4	<b>0,003*</b>
IL-17A	75,8	57,7-86,5	0	0-3,85	<b>0,003*</b>
IL-22	339,1	287,4-677,7	54,5	20,1-97,3	<b>0,003*</b>
IL-23	399,1	262,1-482,02	0	0-0	<b>0,044*</b>
IFN-alpha	0,55	0,45-1,4	0	0-0	<b>0,004*</b>
IL-15	185,1	84,1-287,3	5,3	0-9,9	<b>0,003*</b>
IL-1RA	4889,05	4355,8-5418,8	434,7	372,6-781,2	<b>0,003*</b>

Имеется тенденция к повышению концентрации провоспалительных цитокинов ИФН - гамма, ИФН – альфа, ФНО – альфа, ИЛ – 1 бета, ИЛ – 5, ИЛ – 6, ИЛ – 13, ИЛ – 15, ИЛ – 18, ИЛ – 23, ИЛ – 27 у пациентов с истинной полицитемией.

Среди белков, которые оказывают противовоспалительный эффект, у больных истинной полицитемией по сравнению с контрольной группой повышена концентрация антагониста рецептора интерлейкина 1 и IL-22.

Таким образом, можно сделать вывод, что для больных с диагнозом истинная полицитемия характерны изменения в цитокиновом профиле, возникает «перестройка» среди биомаркеров воспаления. С другой стороны, повышение противовоспалительных цитокинов не такое бурное. Клональная пролиферация миелоидных клеток сопровождается вторичным воспалением и патологической выработкой цитокинов. Массивный выброс цитокинов – одна из причин возникновения опухолевой интоксикации, что приводит к значительному ухудшению качества жизни больных с МПН [1]. Пока не

существует четких представлений о роли цитокинов в развитии МПН. Однако существует ряд исследований, посвященных этому вопросу. Так Sokik VP, et al. показали, что повышенный уровень у больных ХМН обнаруживается повышенный уровень IL 6. Этот цитокин обладает провоспалительными свойствами, регулирует различные клеточные функции, такие как пролиферация, активация и дифференцировка клеток. Повышенный уровень IL-6 был связан с более короткой выживаемостью у пациентов [4]. Кроме того, было установлено, что интерлейкины, секретируемые стромальными клетками, защищают мутантные клетки JAK2 V617F от терапии ингибитором янускиназ [5],[6]. Испытания ингибиторов JAK1 / 2 для лечения ХМН показали, что уменьшение воспаления может быть не менее перспективным, чем воздействие на мутантные гены [5].

#### **Выводы:**

1. При анализе данных было выявлено, что уровни биомаркеров воспаления у пациентов с диагнозом истинная полицитемия и контрольной группы отличаются.

2. В группе больных повышается разнообразный спектр провоспалительных циткинов, таких как IFN-gamma, IL-12p70, IL-13, IL1beta, IL-5, IL-6, TNF-alpha, IL – 15? IL-18, IL-23, IL-27, в то время как уровень противовоспалительных цитокинов практически не отличается от контрольной группы. Среди белков, которые оказывают противовоспалительный эффект, у больных истинной полицитемией по сравнению с контрольной группой повышена концентрация только двух цитокинов - антагониста рецептора интерлейкина 1(IL-1RA) и IL - 22.

#### **Список литературы:**

1. Абдулкадыров, К.М. Что нам известно об истинной полицитемии (обзор литературы и собственные данные) / К.М. Абдулкадыров, В.А. Шуваев, И.С. Мартынкевич // Онкогематология. – 2015. – Т.10 – №3. – С.28-42

2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015. – 776 с.

3. Сабурова И.Ю. Определение мутации V617F в гене Jak2 у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями / И.Ю. Сабурова, Я.С. Оникичук, И.И. Зотова, Г.Н. Салогуб, М.И. Зарайский // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2008. – №4. – С. 32-35

4. Čokić VP. Proinflammatory Cytokine IL-6 and JAK-STAT Signaling Pathway in Myeloproliferative Neoplasms. / VP Čokić, O Mitrović-Ajtić, B Beleslin-Čokić, D Marković, M Buač, M Diklić, N Kraguljac-Kurtović, S Damjanović, P Milenković, M Gotić, P Kraraj // Mediators Inflamm – 2015. – №3 – P.1-13

5. Jedidi A. Selective reduction of JAK2V617F-dependent cell growth by siRNA/shRNA and its reversal by cytokines. A. Jedidi, C Marty, C Oligo, L Jeanson-Leh, JA Ribeil, N Casadevall, A Galy, W Vainchenker, JL Villeval // Blood. – 2009. – Vol.27. – №114(9). – P.1842-51

6.Subotički T. IL-6 stimulation of DNA replication is JAK1/2 mediated in cross-talk with hyperactivated ERK1/2 signaling. T. Subotički, O Mitrović Ajtić, BB Beleslin-Čokić, S Bjelica, D Djikić, M Diklić, D Leković, M Gotić, JF Santibanez, CT Noguchi, VP Čokić //Cell Biol Int. – 2019. – №43(2). – P.192-206

УДК 615.371:616.9-085.371:470.55

**Назарова В.Е., Ажурманова Н.А.  
ОСВЕДОМЛЕННОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕЛЯБИНСКА  
В ВОПРОСАХ ВАКЦИНАЦИИ**

Кафедра факультетской педиатрии им. Н.С. Тюриной  
Южно-Уральский государственный медицинский университет  
Челябинск, Российская Федерация

**Nazarova V.E., Ajurmanova N.A.  
HEALTH OF THE NATIONAL HEALTH IN THE MATTERS OF THE  
VACCINATION**

Department of faculty pediatrics named after N.S.Tyurina  
South Ural State Medical University  
Chelyabinsk, Russian Federation

E-mail:vagan20@yandex.ru

**Аннотация.** В статье приведены данные анализа информированности подростков и родителей в вопросах вакцинопрофилактики. Представленные данные показывают практику вакцинации, отношение к вакцинации, мотивы делать или не делать прививку. Исследование проводилось среди школьников 10-11 классов и их родителей путем анонимного анкетирования. Анкетирование и обработка данных производились с использованием программного продукта google-форма в группах подростки/родители и MS Excel.

**Annotation.** The article provides data on the analysis of the awareness of adolescents and parents in the issues of vaccine prevention. The data presented show vaccination practices, attitudes towards vaccination, motives for whether or not to vaccinate. The study was conducted among students in grades 10-11 and their parents through an anonymous questionnaire. The survey and data processing was done using a google-form software product in groups of teens/parents and MS Excel.

**Ключевые слова:** Вакцинопрофилактика, иммунитет, подростки, инфекционные болезни.

**Keywords:** Vaccine prevention, immunity, adolescents, infectious diseases.

**Введение**

Вакцинопрофилактика инфекционных болезней является научно