

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

2022 №1

2011 йилдан чиқа бошлаган

ТОШКЕНТ ТИББИЙОТ АКАДЕМИЯСИ АХБОРОТНОМАСИ



ВЕСТНИК ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Тошкент



*Выпуск набран и сверстан на компьютерном
издательском комплексе
редакционно-издательского отдела
Ташкентской медицинской академии*

Начальник отдела: М. Н. Аслонов

Редактор русского текста : О.А. Козлова

Редактор узбекского текста: М.Г. Файзиева

Редактор английского текста: А.Х. Жураев

Компьютерная корректура: З.Т. Алюшева

Учредитель: Ташкентская медицинская академия

*Издание зарегистрировано в Ташкентском Городском
управлении печати и информации*

Регистрационное свидетельство 02-00128

*Журнал внесен в список, утвержденный приказом №
201/3 от 30 декабря 2013года*

реестром ВАК в раздел медицинских наук

Рукописи, оформленные в соответствии

с прилагаемыми правилами, просим направлять

по адресу: 100109, Ташкент, ул. Фароби, 2,

Главный учебный корпус ТМА,

4-й этаж, комната 444.

Контактный телефон: 214 90 64

e-mail: rio-tma@mail.ru

rio@tma.uz

Формат 60x84 1/8. Усл. печ. л. 9,75.

Гарнитура «Cambria».

Тираж 150.

Цена договорная.

*Отпечатано на ризографе
редакционно-издательского отдела ТМА.
100109, Ташкент, ул. Фароби, 2.*

Вестник ТМА № 1, 2022

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

проф. А.К. Шадманов

Заместитель главного редактора

проф. О.Р.Тешаев

Ответственный секретарь

проф. Ф.Х.Иноятова

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

акад. Аляви А.Л.

проф. Билалов Э.Н.

проф. Гадаев А.Г.

акад. Каримов Ш.И.

проф. Комилов Х.П.

акад. Курбанов Р.Д.

проф. Мавлянов И.Р.

акад. Назыров Ф.Г.

проф. Нажмутдинова Д.К.

проф. Саломова Ф.И.

акад. Соатов Т.С.

проф. Ходжибеков М.Х.

проф. Шайхова Г.И.

проф. Жае Вук Чои

Члены редакционного совета

д.п.н. Абдуллаева Р.М. (Ташкент)

проф. Акилов Ф.О. (Ташкент)

проф. Аллаева М.Д. (Ташкент)

проф. Ахмедов Р.М. (Бухара)

проф. Гиясов З.А. (Ташкент)

проф. Ирискулов Б.У. (Ташкент)

проф. Каримов М.Ш. (Ташкент)

проф. Каюмов У.К. (Ташкент)

проф. Исраилов Р.И. (Ташкент)

проф. Охунов А.О. (Ташкент)

проф. Парпиева Н.Н. (Ташкент)

проф. Рахимбаева Г.С. (Ташкент) проф.

Ризамухамедова М.З. (Ташкент)

проф. Сабиров У.Ю. (Ташкент)

проф. Сабирова Р.А. (Ташкент)

проф. Халиков П.Х. (Ташкент)

проф. Хамраев А.А. (Ташкент)

проф. Холматова Б.Т. (Ташкент)

проф. Шагазатова Б.Х. (Ташкент)

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

НОВЫЕ ПЕДАГОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ	NEW PEDAGOGICAL TECHNOLOGIES	
Raximov A.F. ARALASH TA'LIM - "BLENDED LEARNING" VA AG'DARILGAN TA'LIM - "FLIPPED CLASSROOM"	Rakhimov A.F. "BLENDED LEARNING" AND "FLIPPED CLASSROOM"	8
ОБЗОРЫ	REVIEWS	
Ахмедова М.Д., Султонова Г.Ю. МИКРОФЛОРА КИШЕЧНИКА И ЦИРРОЗ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ	Akhmedova M.D., Sultonova G.Yu. INTESTINAL MICROFLORA AND LIVER CIRROSIS OF VIRAL ETIOLOGY	11
Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М. РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19	Inoyatova F.Kh., Rakhmatullaeva G.K., Vahobova N.A., Mirkomilov E.I.M. THE ROLE OF NEUROTROPIC AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF NERVOUS SYSTEM LESIONS ASSOCIATED WITH COVID-19	15
Lyan E.M., Ashurov Z.Sh., Yadgarova N.F., Kevorkova M.A., Vosikov B.A. GENERALLASHGAN HAVOTIRLI KASALLIKLARDA KOGNITIV HULQ TERAPIYASIDAN FOYDALANISH	Lyan E.M., Ashurov Z.Sh., Yadgarova N.F., Kevorkova M.A., Vosikov B.A. COGNITIVE BEHAVIORAL THERAPY FOR GENERALIZED ANXIETY DISORDER	21
Najmutdinova D.K., Urinbayeva D.A., Sadikova N.G., Ergashov N.Sh. 2-TOIFA QANDLI DIABET BILAN OG'RIGAN BEMORLARDA MIKROANGIOPATIK ASORATLARNING OLDINI OLISH VA DAVOLASHDA FENOFIBRATNING ROLI	Najmutdinova D.K., Urinbayeva D.A., Sadikova N.G., Ergashov N.Sh. THE ROLE OF FENOFIBRATE (TRICOR) IN THE COMPLEX TREATMENT OF MICROANGIOPATHIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES	25
Нуёзова Ш.Х., Камышов С.В., Баленков О.Ю., Кобиллов О.Р. ПРОТООНКОГЕНЫ КАК ПРЕДИКТИВНЫЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ Niyozova Sh.Kh., Kamyshev S.V., Balenkov O.Yu. ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА	Niyozova Sh.Kh., Kamyshev S.V., Balenkov O.Yu., Kobilov O.R. PROTOONCOGENS AS PREDICTIVE FACTORS OF THE EFFECTIVENESS OF ANTITUMOR THERAPY OF METASTATIC COLORECTAL CANCER	30
Рузикулов М.М., Кариев Г.М., Ташматов Ш.Н. ДИАГНОСТИКА И МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С БОЛЬШИМИ И ГИГАНТСКИМИ АНЕВРИЗМАМИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА	Ruzikulov M.M., Kariev G.M., Tashmatov Sh.N. DIAGNOSTICS AND MICROSURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH LARGE AND GIANT CEREBRAL VASCULAR ANEURYSMS	34
Сабиров У.Ю., Колдарова Э.В., Иноятова Н.Р. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ	Sabirov U.Yu, Koldarova E.V, Inoyatova N.R. MODERN METHODS OF TREATMENT OF ACNE	38
Туйчиев Л.Н., Ахмедова М.Д., Шокиров М.К., Анваров Ж.А. ФАСЦИОЛЁЗ – ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАБЫТОГО ТРОПИЧЕСКОГО ПАРАЗИТОЗА	Tuychiev L.N., Akhmedova M.D., Shokirov M.K., Anvarov J.A. FASCIOLESI - EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NEGLECTED TROPICAL PARASITOSIS	45
Хакимов М.Ш., Цай В.Э., Элмуродов И.У. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ	Khakimov M.Sh., Tsai V.E., Elmurodov I.U. MODERN PROBLEMS OF TREATMENT ACUTE ADHESIVE INTESTINAL OBSTRUCTION	48
Shadmanova L.Sh., Yadgarova N.F., Lyan Y.M., Rajapov M.Sh., Kholmuminov A.E., Vosikov B.A. INVOLUTSION DAVRDA DEPRESSIV BUZILISHLARNING RIVOJLANISHINING XAVF OMILLARI	Shadmanova L.Sh., Yadgarova N.F., Lyan Y.M., Rajapov M.Sh., Kholmuminov A.E., Vosikov B.A. DEPRESSIVE DISORDERS RISK FACTORS IN THE LATE-LIFE PERIOD	52
Шодмонов А.К., Шавахабов Ш.Ш., Рихсибоев Ж.Р., Шодмонов Ж.А. РОЛЬ ЭКСТРАКТОВ РАСТЕНИЙ, НУТРИЕНТОВ И АНТИОКСИДАНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МУЖСКОГО БЕСПЛОДИЯ	Shodmonov A.K., Shavakhabov Sh., Rikhsiboev J.R., Shodmonov J.A. THE ROLE OF PLANT EXTRACTS, NUTRIENTS AND ANTIOXIDANTS IN THE TREATMENT OF ERECTILE DYSFUNCTION AND MALE INFERTILITY	56
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ И МЕДИЦИНА	EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE	
Iriskulov B.U., Tadjibaeva R.B., Dustov F.A. CHANGES IN THE DYNAMIC BLOOD VISCOSITY AGAINST THE BACKGROUND OF THE INTRODUCTION OF THE DOMESTIC BIOSTIMULATING DRUG LACTOFLOL IN THE HYDRONEPHROTIC TRANSFORMATION OF THE KIDNEYS	Iriskulov B.U., Tadjibaeva R.B., Do'stov F.A. TAJRIBAVIY BUYRAK GIDRONEFROZIDA BIOSTIMULLOVCHI LAKTOFLOR PREPARATINI TERI OSTIGA QO'LLANILISHINI QON QOVUSHQOQLIGI DINAMIKASIGA TA'SIRI	61
Касимов Э.Р., Омонова М.Ж., Мусаев Х.А., Юнусалиева М.У. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОВОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИТКОРНИТ НА АНТИГИПОКСИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ И ОСТРУЮ ТОКСИЧНОСТЬ НА МОДЕЛИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	Kasimov E.R., Omonova M.J., Musayev X.A., Yunusaliyeva M.U. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE NEW DOMESTIC DRUG CYTOKARTIN FOR ANTIHYPOXIC ACTIVITY AND ACUTE TOXICITY IN EXPERIMENTAL ANIMAL MODELS	64

РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, АССОЦИИРОВАННЫХ С COVID-19

Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М.

COVID-19 БИЛАН БОҒЛИҚ НЕРВ ТИЗИМИ ЗАРАРЛАНИШИНИ ТАШХИСЛАШДА НЕЙРОТРОП АУТОАНТИТАНАЧАЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К., Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М.

THE ROLE OF NEUROTROPIC AUTOANTIBODIES IN THE DIAGNOSIS OF NERVOUS SYSTEM LESIONS ASSOCIATED WITH COVID-19

Inoyatova F.Kh., Rakhmatullaeva G.K., Vahobova N.A., Mirkomilov E.M.

Ташкентская медицинская академия

Ушбу мақолада SARS-CoV-2 нинг нейротроп хусусиятлари, иммун тизими вазифалари ҳақидаги замонавий қарашлар, табиий аутореактив антитаначаларнинг физиологик ва диагностик аҳамияти кўриб чиқилган. Шунингдек, COVID-19 билан боғлиқ нерв тизими зарарланишини ташхислаш учун нейротроп аутоантитаначаларни қўллаш бўйича ўтказилган тадқиқот ишига доир маълумотлар келтирилган.

Калит сўзлар: COVID-19, нерв тизими, нейротроп аутоантитаначалар, эрта ташхислаш.

This article discusses the neurotropic properties of SARS-CoV-2, a modern view on the functions of the immune system, the physiological role and diagnostic significance of natural autoreactive antibodies. Data from studies using neurotropic autoantibodies for the diagnosis of COVID-19 associated lesions of the nervous system are also presented.

Key words: COVID-19, nervous system, neurotropic autoantibodies, early diagnosis.

В конце 2019 года в Китае был обнаружен вирус SARS-CoV-2, который вызвал новое заболевание – COVID-19 и вторую вирусную пандемию в истории человечества. Зарегистрировано более 360 млн случаев заболевания, пандемия продолжает стремительно расти, считают, что число незарегистрированных случаев инфицирования в несколько раз больше.

Нейроинвазивный потенциал SARS-CoV-2. Рецептором проникновения SARS-CoV-2 в клетку является ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) [29]. SARS-CoV-2 инфицирует клетки посредством взаимодействия между его с пайковым белком (S) и ACE2. Для этого взаимодействия белок S должен расщепляться трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS2) [10,29]. Клетки, экспрессирующие как ACE2, так и TMPRSS2, более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2 [27]. ACE2 экспрессируется в большинстве областей головного мозга. Рецептор SARS-CoV-2 высоко экспрессирован как в возбуждающих, так и в тормозных нейронах, а также в астроцитах и олигодендроцитах [13].

РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в образцах вскрытия мозга [51] и в спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19 [44,68]. Иммунологическое обнаружение в препаратах органоидов головного мозга выявило присутствие мембранного (M) белка SARS-CoV-2 в основном в соме нейронов, а также в нейритах [12]. Электронная микроскопия также продемонстрировала присутствие SARS-CoV-2 в нейронах [62]. Эти факты свидетельствуют о нейротропных свойствах SARS-CoV-2.

Нейровирулентный потенциал SARS-CoV-2. Неврологические осложнения, связанные с SARS-CoV-2, могут быть прямым результатом нейровирулентных свойств вируса [64]. Более чем у 35% па-

циентов с COVID-19 развиваются неврологические симптомы [47], такие как anosmia, ageusia, головные боли, головокружение, снижение когнитивных функций, судороги, депрессия, а также острое цереброваскулярное заболевание, острый диссеминированный энцефаломиелит, острая некротизирующая геморрагическая энцефалопатия, синдром Гийена – Барре и др. Учёные считают, что эти неврологические проявления могут быть обусловлены как прямым воздействием вируса, так и гиперцитокинемией, гиперкоагуляцией, гипоксией и другими патологическими процессами в патогенезе COVID-19.

Известно, что некоторые нейротропные вирусы, такие как возбудители кори, краснухи, ретровирусы и др. могут вызывать заболевание нервной системы через несколько лет после инфицирования, и возможно этот список в будущем дополнится SARS-CoV-2. Также известно, что нейровирулентность вирусов значительно зависит от иммунореактивности организма. Нейротропные свойства коронавирусов позволяют им ускользать от иммунного ответа хозяина и достигать латентного периода. Это делает их мощным фактором, вызывающим как острые, так и поздние неврологические нарушения [34]. Пока очень мало известно об долгосрочных последствиях COVID-19. Инфекция SARS-CoV-2 сама по себе может быть фактором, способствующим риску развития неврологических расстройств на протяжении всей жизни [64]. В условиях пандемии это грозит риском значительного увеличения числа больных с неврологическими расстройствами в ближайшие годы.

Молекулярная диагностика COVID-19 ассоциированных поражений нервной системы. Наши клетки органов и тканей постоянно, но с разной скоростью обновляются, что касается, в том числе,

и нервной системы. Речь идёт не только о нейрогенезе, темпы которого относительно скорости деления клеток других органов несравнимо медленны. Головной мозг не только ребёнка, но и взрослого удивительным образом постоянно меняет свою структуру, что называется нейропластичностью [23]. В основе этого процесса лежит образование новых нейронных сетей, появляются новые синапсы (синаптогенез) в процессе усвоения новой информации [56]; укрепляется связь между нейронами, которые активируются при часто повторяемых действиях, и утрачиваются незадействованные долгое время синапсы (частичный апоптоз нейрона – его отростков).

Что происходит с остатками погибших клеток органов, с разрушенными отростками нейронов? Они фагоцитируются [15] макрофагами, этот процесс получил название эффероцитоза [19]. Этот механизм необходим для нормального гомеостаза тканей, поскольку он предотвращает накопление нежизнеспособных клеток, которые в противном случае приводили бы к вторичному некрозу, и высвобождению аутоантигенов и провоспалительных факторов, таких как белок группы 1 с высокой подвижностью (HMGB-1), мочевая кислота, белки теплового шока и белок S100 [5,30,55,57]. Но набор рецепторов фагоцитов не предусмотрен для распознавания всего многообразия белковых и небелковых структур, подлежащих утилизации. И здесь наблюдается очень интересный момент: к компонентам разрушенных структур присоединяются аутоантитела, на подлежащий клиренсу белок (и на др. молекулы не белковой структуры) своеобразно ставится специальная метка, посредством которой фагоцит безошибочно определяет и фагоцитирует необходимый объект. Поэтому не удивительно, что в норме у всех людей имеется большой набор аутоантител [46], соответствующий набору белков и других небелковых молекулярных структур организма, который профессором А.Б. Полетаевым был назван «иммункулус» [50] наподобие хорошо знакомого неврологам гуммукулуса Пенфилда.

В последние десятилетия наше понимание роли иммунной системы как в норме, так и при различной патологии значительно расширяется. Как утверждала иммунолог П. Мацингер [41], основной функцией иммунной системы является именно распознавание вредоносных антигенов (в нашем случае вредных продуктов распада клеточных структур), независимо от инфекционной или неинфекционной природы, экзогенного или эндогенного происхождения. Оказалось, что удаление отмирающих клеток – одна из важнейших задач иммунной системы, которая необходима для предотвращения неконтролируемого воспаления и аутоиммунного ответа [14,15,59].

Аутореактивность иммунной системы, её значение в норме и при патологии. Хотя традиционно аутоантитела ассоциируются с аутоиммунными заболеваниями, но в минимальных количествах они присутствуют у всех здоровых лиц [40]. Существует целый спектр аутореактивных сыво-

роточных антител: от врожденных (так называемых натуральных/естественных, или природных) полиреактивных аутоантител IgM, которые очищают ткани от постапоптотического мусора [22] непрерывно возникающим в результате постоянного обновления тканевых и клеточных структур, до условно патологических аутоантител IgG, которые действуют как адаптивный механизм для избирательной очистки специфического для патологии детрита [46].

Естественные (природные, натуральные) аутоантитела представляют собой иммуноглобулины, которые спонтанно и конститутивно продуцируются в отсутствие инфекции или иммунизации. Природные аутоантитела присутствуют у животных и людей и, как полагают, составляют основную часть IgM в здоровом состоянии, а также части IgA и IgG. Они обладают как антимикробным, так и аутореактивным действием [53]. Исследования показали, что до 50% В-клеток периферической крови у новорожденных и 15-20% циркулирующих В-клеток у взрослых являются полиреактивными и потенциально могут проявлять некоторый уровень аутореактивности [16].

Естественные аутоантитела не следует путать с иммунными IgM и IgG, которые продуцируются через несколько дней после воздействия чужеродных антигенов или патогенов. Такие иммунные IgM и IgG не являются естественными аутоантителами и в целом юудучия антигенспецифичными продуцируются соответственно клетками В2 и плазматическими клетками [38].

У здоровых людей обычно вырабатываются природные антитела, которые связывают амилоидные и тау-белки [11,52,63]. Эти антитела уменьшают нагрузку агрегированных белков и повышают жизнеспособность клеток.

Естественные аутоантитела IgM. Природные IgM являются продуктами клеток В1, которые появляются во время развития иммунной системы, без абсолютной потребности в экзогенной антигенной стимуляции [25]. Естественные аутореактивные IgM антитела человека широко представлены в сыворотках здоровых взрослых и новорожденных детей [42]. Было показано, что природные аутоантитела IgM составляют большую часть циркулирующего IgM [7,65], эти естественные аутоантитела IgM составляют около 70-80% циркулирующих IgM.

Большая часть естественных аутоантител IgM распознает специфичные для окисления эпитопы, которые могут опосредовать связывание апоптотических клеток [17]. Натуральные IgM-антитела распознают характерные для апоптотических клеток детерминанты: фосфорилхолин, малоновый диальдегид, кардиолипин, фосфатидилсерин и аннексин IV [22,32,33,66], тем самым усиливают фагоцитарный клиренс отмирающих клеток. Естественные аутоантитела IgM действуют как так называемые «сигналы съешь меня» (своеобразные метки апоптотических клеток для распознавания иммунными клетками), наряду с другими факторами, проду-

цируемыми врожденной иммунной системой: C1q, лектин связывающий маннозу (MBL), колтины и пентраксины [20]. Таким образом, полиреактивные естественные аутоантитела IgM защищают хозяина не только от вторжения микроорганизмов, но и от неоаутоантигенов хозяина, которые постоянно производятся механизмами окисления и апоптозом клеток [6,25].

Полиреактивные естественные аутоантитела IgM связываются с идиотипическими детерминантами на аутореактивных IgG, обеспечивая механизм защиты хозяина от высокоаффинно связывающихся аутоантител IgG, которые считаются потенциально патогенными [2,4]. Вполне возможно, что аутоиммунные расстройства могут возникать в результате нарушения механизмов, таких как специфический дефицит естественных аутоантител IgM, которые связывают и маскируют аутологичные неадетерминанты (такие как дцДНК), или как специфический дефицит антиидиотипических естественных аутоантител IgM, которые блокируют патогенные аутоантитела IgG [38]. Исследования мышей, у которых отсутствует способность продуцировать сывороточный IgM, помогли выявить иммуномодулирующую роль секретируемого IgM. У предрасположенных животных отсутствие IgM приводит к усиленному производству патогенных аутоантител IgG и аутоиммунным заболеваниям [8,21].

Представительство человеческих В-1-клеток в кровообращении у нормальных людей с возрастом обычно снижается [24], уровни естественных аутоантител IgM тоже с возрастом уменьшаются [60]. Снижение продукции естественных аутоантител IgM в процессе старения [24,39,60] может стать предрасполагающим к развитию сердечно-сосудистых, онкологических и нейродегенеративных заболеваний фактором [53].

Таким образом, естественные аутоантитела IgM являются полиреактивными и низкоаффинными, и функционируют в физиологических условиях, чтобы обеспечить первую линию защиты от вторжения микроорганизмов, защитить хозяина от аутоиммунного воспаления, опосредованного аутоиммунными В- и Т-клетками, избежавших механизмов толерантности, защищают хозяина от эндогенных окисленных неадетерминант и других неоаутоантигенов, которые появляются при повреждении тканей, а также регулируют избыточное воспаление, опосредованное как врожденным, так и адаптивным иммунным ответами [38].

Естественные аутоантитела IgG. В сыворотке функциональная активность естественных аутореактивных IgG обычно бывает заблокирована полиреактивными IgM с антиидиотипической активностью [2,4,69]. Естественные аутоантитела IgG могут быть как монореактивными, так и полиреактивными, а также антиидиотипическими, вырабатываются как В1, так и В2 клетками, и присутствуют как в нормальной сыворотке, так и в сыворотке крови при различной патологии. Естественные аутоантитела IgG, продуцируемые клетками В1, харак-

терны для изотипа IgG3, который, как было показано, является полиреактивным [58,61]. В-клетки, генерирующие естественные аутоантитела IgG различных изотипов и сродства, присутствуют уже при рождении. Важно отметить, что продуцирующие естественные аутоантитела IgG В-клетки, в отличие от продуцирующих естественные аутоантитела IgM В-клеток, находятся в неактивном состоянии при рождении, и начинают производить естественные аутоантитела IgG после воздействия бактерий кишечника или чужеродных антигенов [9,18,49]. У людей может пройти более двух лет прежде чем в сыворотке можно будет обнаружить значительные уровни естественных аутоантител IgG [26]. Инфекционные агенты могут активировать В-клетки для продукции естественных аутоантител IgG в более позднем возрасте. Например, было показано, что уровни полиреактивных IgG анти-дцДНК увеличиваются после различных инфекций, и было обнаружено, что эти полиреактивные IgG анти-дцДНК перекрестно реагируют с антигенами на микроорганизмах, включая бактерии [71].

Исследования на здоровых людях показывают, что 55-70% новообразованных В-клеток костного мозга экспрессируют аутореактивные антитела, и большинство этих В-клеток удаляются или подавляются, так что у здоровых людей остается 5-20% циркулирующих В-клеток, которые продолжают генерировать самореактивные аутоантитела IgG [70]. А при аутоиммунных заболеваниях, например, у пациентов с системной красной волчанкой и ревматоидным артритом, из-за нарушения механизмов толерантности В-клеток было обнаружено, что 25-50% зрелых В-клеток продуцируют аутореактивные аутоантитела IgG с различной специфичностью [54,72].

М.Е. Vargas и соавт. [67] продемонстрировали важность аутореактивных антител IgG в нервной системе. Аутоантитела против миелина IgG способствуют удалению тканевого детрита после повреждения периферических нервов, а в их отсутствие регенерация аксонов затрудняется. Но многие учёные считают аутоантитела IgG потенциально патогенными, хотя имеется необходимость в уточнении причинно-следственных связей.

Динамика изменений сывороточных уровней естественных аутоантител при запуске патологического процесса. Можно предположить, что при многих патологических состояниях может существовать среда, связанная с острым накоплением апоптотических клеток, что приведет к снижению уровней аутореактивных IgM из-за потребления. Это подтверждается исследованием, в котором после изолированной перфузии конечностей TNF- α для местного лечения солидных опухолей уровни циркулирующих IgM против фосфорилхолина значительно снизились через 48 часов после лечения [48]. На фоне патологического ускорения отмирания клеток иммунная система начинает вырабатывать больше IgG аутоантител, чтобы процесс клиренса протекал с соответствующей ско-

ростью. Видимо скорость продукции естественных полиреактивных аутоантител IgM относительно постоянная (хотя инфекции могут стимулировать продукцию естественных полиреактивных аутоантител IgM) и в основном приспособлена для клиренса апоптотических структур образующихся в ходе ежедневного обновления клеток органов в здоровом организме. Иммунная система не реагирует повышением их продукции в ответ на патологическое ускорение апоптоза, вместо этого отвечает повышением выработки аутоантител IgG, которые в силу их специфичности видимо лучше распознают органоспецифичный патологический детрит.

Таким образом, начавшийся патологический процесс отражается в иммунном статусе снижением уровней полиреактивных естественных аутоантител IgM и повышением уровней специфических аутоантител IgG (именно повышением, а не появлением, так как у всех здоровых они имеются, и установлены их нормативные показатели). При этом аутоантитела IgM из-за полиреактивности не могут указать на топику поражения, что резко ограничивает их применение в ранней диагностике заболеваний.

При длительно протекающих патологических процессах против специфических аутоантител IgG вырабатываются антиидиотипические антитела (в основном IgM, в меньшей степени IgG). Видимо они за счёт сходства с неоаутоантигенами поддерживают продукцию аутореактивных IgG при хронической патологии (это своеобразная имитация антигенной стимуляции, чтобы не потерять ускоренную скорость продукции аутоантител IgG из-за ложного снижения уровней аутоантигенов на фоне достаточно хорошей утилизации патологического детрита, которое не допускает накопление патологического апоптотического мусора и имитирует «чистую» тканевую среду), но при этом одновременно предотвращает аутоиммунную агрессию, связывая излишки аутореактивных IgG. Поэтому хронически текущий патологический процесс проявляется снижением уровней аутоантител IgG относительно нормы, но нужно понимать, что это ложное снижение, которое обусловлено связыванием антиидиотипическими антителами (в основном класса IgM).

Уровень естественных аутоантител IgG с возрастом увеличивается, в противоположность содержанию аутоантител IgM [46], что коррелирует с увеличением частоты хронических заболеваний при старении.

Таким образом, повышение уровней специфических аутоантител IgG является самым ранним и чувствительным маркером, указывающим на запуск патологического процесса задолго до появления биохимических доклинических сдвигов. Можно идентифицировать и использовать вызванные болезнью изменения в профилях аутоантител IgG в качестве диагностических биомаркеров болезней с высокой степенью чувствительности и специфичности [28,45]. Поскольку многие заболевания проявляют специфические для клеток и тканей повреждения,

идентификация характерных вызванных болезнью изменений профилей аутоантител IgG может быть использована в качестве успешной диагностики для широкого спектра заболеваний [46].

Материал и методы

Метод иммунохимического анализа ЭЛИ-Нейро-Тест, разработанный профессором А.Б. Полетаевым, даёт возможность задолго до появления неврологической симптоматики с большой вероятностью прогнозировать заболевания центральной нервной системы. ЭЛИ-Нейро-Тест применяется для количественного определения аутоантител класса IgG, направленных к 12 аутогенам нервной системы: нейрофиламентарному фактору (NF200), глияльному фибриллярному кислому протеину (GFAP), основному белку миелина (MBP), белку потенциал-зависимых кальциевых каналов (VGCC), белку Мура (S100β), N-холинорецепторам, рецепторам глутамата, дофаминовым рецепторам, рецепторам серотонина, ГАМК-рецепторам, опиатным μ-рецепторам и β-эндорфину.

В наборе ЭЛИ-Нейро-Тест в обязательном порядке имеется контрольная сыворотка, которая параллельно используется при каждой постановке реакции (в наборе имеются планшеты, предназначенные для одновременного определения сывороточных уровней аутоантител 3 пациентов и контрольной сыворотки).

Мы исследовали образцы сывороток крови 29 практически здоровых взрослых пациентов, перенесших в анамнезе COVID-19. Средний возраст обследованных 35 лет, 48,3% мужчин, 51,7% женщин. С целью минимизирования влияния гиперцитокинемии на результаты исследования мы заранее отбирали лиц, выздоровевших от COVID-19 не менее чем за 2 месяца назад до момента забора крови. Определяли сывороточное содержание аутоантител к 12 антигенам нервной системы с помощью метода ЭЛИ-Нейро-Тест на иммуноферментном анализаторе, используя одноименные тест-наборы, производства Медицинского исследовательского центра Иммунокулус (Москва, Российская Федерация). Расчёт полученных результатов производилось с использованием соответствующей компьютерной программы, разработанной сотрудниками Медицинского исследовательского центра Иммунокулус.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования отражают отклонения иммунореактивности аутоантител каждой специфичности, выраженные в % от индивидуального среднего уровня сывороточной иммунореактивности. За нуль принимается уровень активности иммунной системы обследуемого. При нормальном состоянии организма отмечаются лишь небольшие динамические колебания сывороточных концентраций специфических аутоантител в пределах от -15% до +10% вокруг индивидуальной средней сывороточной иммунореактивности. Отклонения $\geq 10\%$ или $<(-15\%)$ могут указывать на формирующиеся или существующие изменения в соответствующих структурах.

В нашем исследовании 25 (86,2%) из 29 образцов исследованных сывороток крови имели патологический профиль нейротропных аутоантител. В качестве примера, приводим индивидуальный про-

филь иммунореактивности по сывороточному содержанию нейротропных аутоантител одного из исследованных нами образцов (рисунок).



Обзоры

Рисунок. Гистограмма индивидуального профиля иммунореактивности по сывороточному содержанию нейротропных аутоантител класса IgG пациентки А.Х., 27 лет, перенесшей COVID-19. Гистограмма отражает отклонения иммунореактивности аутоантител определённой специфичности от индивидуальной средней иммунореактивности данного пациента. По вертикали – наименования использованных антигенов (уровень индивидуальной средней иммунореактивности). По горизонтали – отклонения (%) профилей отдельных аутоантител от индивидуальной средней иммунореактивности. Зелёные сегменты – норма реакции; жёлтые сегменты обозначают слабые/умеренные отклонения; красными сегментами обозначают выраженные отклонения от нормы.

Синтез аутоантител регулируется по принципу обратных связей количеством и /или доступностью соответствующих аутоантигенов. В силу того, что уровни экспрессии и секреции любых антигенов специализированных клеток у здоровых лиц весьма сходны, невелики будут и индивидуальные различия в сывороточных уровнях аутоантител к соответствующим антигенам при норме [35].

Таким образом, в норме профили иммунореактивности аутоантител сывороток здоровых лиц – это весьма стабильная характеристика, мало зависящая от возраста и пола обследуемого, но в ситуации болезни картина профилей искажается за счёт того, что одних аутоантител становится существенно больше, а других – меньше чем в норме [1]. Наиболее информативно патологические изменения в организме, в том числе и субклинические, могут отражаться в изменениях соотношений между

разными аутоантителами, а не в изменениях абсолютных количеств специфических аутоантител, так как в целом общая иммунореактивность у разных лиц может различаться, на фоне которой абсолютные показатели могут терять свою информативность, в то время как количественные соотношения служат более стабильными показателями.

На результаты ЭЛИ-Нейро-Теста не влияет уровень общей иммунореактивности, что предотвращает получение ложноотрицательных результатов на фоне общей иммуносупрессии (в нашем исследовании все пациенты имели общую иммуносупрессию по результатам исследования) и ложноположительных результатов на фоне общей гиперактивации иммунной системы. Это достигается за счёт мультипараметрического анализа сывороточных профилей аутоантител, а не ограничивается определением содержания отдельных антител (однопараметриче-

ский анализ можно использовать только при нормореактивности иммунной системы) [1]. Результаты ЭЛИ-Тестов характеризуют не концентрации аутоантител определенной специфичности в сыворотке крови, но и нарушения нормальных соотношений между многими аутоантителами (искажения профилей их иммунореактивности). Профили иммунореактивности аутоантител являются наиболее информативным параметром [43] и значимость этих показателей для выявления патологических изменений в организме существенно выше оценки концентраций отдельных аутоантител [1]. В ситуации общей иммуносупрессии оценка содержания аутоантител с использованием стандартных наборов не позволяет получить достоверные результаты, тогда как анализ профилей иммунореактивности, выполненный с помощью метода ЭЛИ-Нейро-Тест, позволяет выявить избирательное повышение уровня специфических аутоантител (даже если по стандартным меркам абсолютное их количество находится в пределах нормы), так как этот метод наглядно демонстрирует изменение соотношений между несколькими аутоантителами.

Наше небольшое исследование показало, что у пациентов, перенесших COVID-19, выявляются иммунохимические признаки поражения ГАМКэргической (58,6%), опиоидной (37,9%), серотонинэргической (20,7%), холинергической (13,8%) нейромедиаторных систем, а также маркеры аксонального поражения (20,7%), демиелинизации (10,3%) и реактивного астроглиоза (24,1%). В целом это не противоречит результатам проведенных ранее исследований, согласно которым SARS-CoV-2 может находиться в латентном состоянии в нейронах пациентов, выздоравливающих от острых последствий COVID-19, что увеличивает риск долгосрочных последствий, вызывая демиелинизацию и нейродегенерацию [37].

По данным других авторов, появление когнитивных симптомов после COVID-19 может указывать на лежащий в основе нейродегенеративный процесс [34]; инфекция SARS-CoV-2 вызывает реактивный астроглиоз в ЦНС [36]; на повреждение ЦНС у пациентов с COVID-19 может указывать повышение уровня GFAP в плазме [31]; при COVID-19 от-

мечаются случаи демиелинизирующего синдрома Гийена – Барре [3].

S. Kumar и соавт. [34] предполагают, что в среднесрочной и долгосрочной перспективе ожидается приток пациентов с психическими и когнитивными проблемами, которые до заражения COVID-19 были здоровы. Раннее выявление и профилактика нейропсихиатрических и когнитивных проблем должно быть долгосрочной целью служб здравоохранения и правительств во всем мире, поскольку это может быть представлено как очередная волна пандемии.

Таким образом, изменения со стороны нейротропных аутоантител отражают патологическую интенсификацию апоптоза нейронов и глиальных клеток и их субклеточных структур, являющуюся самым первым этапом в формировании неврологических болезней, намного опережающим появление любых других признаков поражения нервной системы. Исследование индивидуальных профилей иммунореактивности по сывороточному содержанию нейротропных аутоантител класса IgG у лиц, перенесших COVID-19, даёт возможность выявить начавшиеся субклинические изменения и спрогнозировать долгосрочные неврологические последствия коронавирусной инфекции.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции

РОЛЬ НЕЙРОТРОПНЫХ АУТОАНТИТЕЛ В ДИАГНОСТИКЕ ПОРАЖЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ АССОЦИИРОВАННЫХ, С COVID-19

Иноятова Ф.Х., Рахматуллаева Г.К.,
Вахобова Н.А., Миркомиллов Э.М.

Рассматриваются нейротропные свойства SARS-CoV-2, показаны современный взгляд на функции иммунной системы, физиологическая роль и диагностическая значимость естественных аутореактивных антител. Приводятся также результаты исследования с применением нейротропных аутоантител для диагностики COVID-19 ассоциированных поражений нервной системы.

Ключевые слова: COVID-19, нервная система, нейротропные аутоантитела, ранняя диагностика.

