

ISSN 2658-4174 (Print)
ISSN 2658-4182 (Online)

FORCIPE

2024 • Volume 7 • # 3

Scientific and practical journal for students and young scientists



“

Одним из наиболее перспективных направлений терапии различных видов злокачественных новообразований является иммунотерапия — усиление способности иммунной системы распознавать и устранять опухолевые клетки.

”

FORCIPE

2024, VOLUME 7, N 3 Scientific and practical journal for students and young scientists

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Наир Сабирович Тагиров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Заместитель главного редактора

Т.В. Брус — канд. мед. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Ответственный секретарь

Л.Ю. Артюх — ФГБВО ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Члены редколлегии

Д.О. Иванов — д-р мед. наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.И. Орел — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Е.Н. Имянитов — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Р.А. Насыров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.Г. Васильев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Г.О. Багатурия — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.К. Юрьев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.А. Миронов — д-р биол. наук, профессор, Институт молекулярной онкологии при фонде ФИРК (Милан, Италия)

С.В. Ключкова — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва)

Н.Р. Карелина — д-р мед. наук, профессор, ЧОУ ВО СПбМСИ (Санкт-Петербург)

И.П. Дуданов — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПетрГУ (Петрозаводск)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Nair S. Tagirov — Prof., MD, PhD (Medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Deputy editors-in-chief

T.V. Brus — MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Executive secretary

L.Yu. Artyukh — Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia)

Members of the Editorial Board

D.O. Ivanov — Prof., MD, PhD (medicine), Rector St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.I. Orel — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

E.N. Imyanitov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

R.A. Nasyrov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.G. Vasiliev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

G.O. Bagaturija — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.K. Yuryev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.A. Mironov — Prof., PhD (biology), FIRC Institute of Molecular Oncology Foundation (Milan, Italy)

S.V. Klochkova — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia)

N.R. Karelina — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg Medical and Social Institute (Saint Petersburg, Russia)

I.P. Dudanov — Member by Correspondence of RAS, Prof., MD, PhD (medicine), Petrozavodsk State University (Petrozavodsk)

Рецензируемый научно-практический журнал для студентов и молодых ученых FORCIPE.

Основан в 2018 году в Санкт-Петербурге.

ISSN 2658-4174 (Print)

ISSN 2658-4182 (Online)

Выпускается 4 раза в год.

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ.

Журнал находится в открытом доступе (Open Access).

Издатели, учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Layout project: Titova L.A.

Электронная версия / Electronic version
<https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>, <http://elibrary.ru>

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)
Titova L.A. (Commissioning Editor)
Varlamova I.N. (layout)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел./факс: (812) 295-31-55;
e-mail: l-artyukh@mail.ru

Address for correspondence:

2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation
Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55,
e-mail: l-artyukh@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу:
l-artyukh@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 7. Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

Format 60 × 90/8. Cond.-printed sheets 7.

Circulation 100. Distributed for free.

The original layout is made Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России
Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100.
Заказ 115. Дата выхода 06.10.2024.

Printed by Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
2 Lithuania, Saint Petersburg 194100, Russian Federation. Order 115. Release date 06.10.2024.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «FORCIPE» обязательна.

2024, ТОМ 7, № 3

Научно-практический журнал для студентов и молодых ученых

З.А. Афанасьева — д-р мед. наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия (Казань)

И.А. Горланов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.В. Гостимский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

И.В. Заднипрный — д-р мед. наук, профессор, Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского (Симферополь)

Д.В. Заславский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.И. Макаров — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России (Архангельск)

А.М. Мудунов — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

Т.Л. Пирцхалава — д-р мед. наук, профессор, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

М.О. Ревнова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.В. Рязанов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Н.Д. Савенкова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

В.А. Соболевский — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

И.А. Соловьев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Ю.А. Спесивцев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

О.Б. Тамразова — д-р мед. наук, профессор, Российский университет дружбы народов (Москва)

А.А. Тихомирова — канд. экон. наук, доцент, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Т.К. Харатишвили — д-р мед. наук, профессор, НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина (Москва)

Л.В. Щеглова — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург).

С.В. Яйцев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (Челябинск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.В. Бржеский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

Д.И. Василевский — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург)

Л.М. Краснов — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург)

П.В. Павлов — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.В. Подкаменев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (Санкт-Петербург)

А.В. Сухарев — д-р мед. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

Z.A. Afanasyeva — Prof., MD, PhD (medicine), Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

I.A. Gorlanov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Gostimskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

I.V. Zadnipyany — Prof., MD, PhD (medicine), S.I. Georgievsky Crimean State Medical University (Simferopol, Russia)

D.V. Zaslavskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.I. Makarov — Prof., MD, PhD (medicine), Northern State Medical University (Arkhangelsk)

A.M. Mudunov — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research center (Moscow)

T.L. Pirtskhalava — Prof., MD, PhD (medicine), A.M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia)

M.O. Revnova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.V. Ryazanov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

N.D. Savenkova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

V.A. Sobolevsky — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research center (Moscow)

I.A. Solov'yev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Yu.A. Spesivtsev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

O.B. Tamrazova — Prof., MD, PhD (medicine), RUDN University (Moscow, Russia)

A.A. Tikhomirova — Docent, PhD (economics), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

T.K. Kharatishvili — Prof., MD, PhD (medicine), N.N. Blokhin national cancer research center (Moscow)

L.V. Shcheglova — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

S.V. Yajcev — Prof., MD, PhD (medicine), South Ural State Medical University (Chelyabinsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

V.V. Brzheskiy — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

D.I. Vasilevsky — Prof., MD, PhD (medicine), Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

L.M. Krasnov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg University (Saint Petersburg, Russia)

P.V. Pavlov — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Podkamenev — Prof., MD, PhD (medicine), St. Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia)

A.V. Sukharev — Prof., MD, PhD (medicine), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (Saint Petersburg, Russia)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

*Р.В. Кораблев, Т.В. Брус, С.С. Пюрвеев,
Д.Е. Передерева, А.В. Баннова,
А.В. Васильева, А.А. Кравцова*
CAR-T-клеточная терапия: преимущества
и нерешенные проблемы.....4

*М.Д.Л. Оппедизано, М.О. Бусоргина,
М.Р. Гафиатулин, Л.Ю. Артюх*
Онколитические вирусы в терапии
злокачественных новообразований у детей..... 16

А.М. Антонова, М.В. Асанова
Современные аспекты синдрома Такаясу 28

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*В.В. Стрижелецкий, К.В. Вабалайте,
А.Ф. Романчишен, Р.Н. Тагиров,
Н.С. Тагиров,*
Метастазы папиллярного рака
щитовидной железы в подмышечные
лимфатические узлы: редкий клинический
случай и обзор литературы..... 39

А.С. Некрасова
Разбор клинического случая атопического
дерматита у ребенка в стадии обострения..... 43

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 48

REVIEWS

*R.V. Korablev, T.V. Brus, S.S. Pyurveev,
D.E. Peredereeva, A.V. Bannova,
A.V. Vasil'eva, A.A. Kravcova*
CAR-T cell therapy: advantages
and unresolved problems4

*M.G.L. Oppedisano, M.O. Busorgina,
M.R. Gafiatulin, L.Yu. Artyukh*
Oncolytic viruses in the treatment
of malignancies in children..... 16

A.M. Antonova, M.V. Asanova
Modern aspects of Takayasu syndrome..... 28

CLINICAL CASE

*V.V. Strizheletsky, K.V. Vabalayte,
A.F. Romanchishen, R.N. Tagirov,
N.S. Tagirov*
Metastases of papillary thyroid cancer
into axillary lymph nodes: a rear clinical case
presentation and literature review 39

A.S. Nekrasova
Clinical case of atopic dermatitis
in a child in the acute stage..... 43

INFORMATION

Rules for authors 48

УДК 615.37+616-006.6-018+577.1+571.27

CAR-T-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ: ПРЕИМУЩЕСТВА И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ

© Родион Владимирович Кораблев¹, Татьяна Викторовна Брус¹,
Сарнг Саналович Пюрвеев¹, Дарья Евгеньевна Передереева¹,
Анастасия Викторовна Баннова², Анна Валентиновна Васильева¹,
Алефтина Алексеевна Кравцова¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² КФУ им. В.И. Вернадского, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского.
2905051, г. Симферополь, Республика Крым, бул. Ленина, д. 5/7, Российская Федерация

Контактная информация: Родион Владимирович Кораблев — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5754-8437>
SPIN: 4969-6038

Для цитирования: Кораблев Р.В., Брус Т.В., Пюрвеев С.С., Передереева Д.Е., Баннова А.В., Васильева А.В., Кравцова А.А. CAR-T-клеточная терапия: преимущества и нерешенные проблемы. Forcipe. 2024;7(3):4–15.

Поступила: 30.07.2024

Одобрена: 02.09.2024

Принята к печати: 22.10.2024

РЕЗЮМЕ. Иммуноterapia все чаще используется в терапии злокачественных новообразований, включая гемобласты. Наиболее перспективной иммунотерапией в области онкогематологии является терапия Т-клетками, несущими на своей поверхности химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptor — CAR), которая показала значительные успехи в лечении рефрактерных форм В-лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы и множественной миеломы как у детей, так и у взрослых. Тем не менее остается ряд нерешенных проблем, связанных с ограниченной эффективностью CAR-T-клеточной терапии, и побочными эффектами вследствие ее применения. В обзоре представлены краткие современные данные о CAR-T-клеточных продуктах, а также основные тенденции в области их разработок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: CAR-T-клеточная терапия, CAR, химерный антигенный рецептор, антиген созревания В-клеток, CD19

CAR-T CELL THERAPY: ADVANTAGES AND UNRESOLVED PROBLEMS

© Rodion V. Korablev¹, Tat'yana V. Brus¹, Sarng S. Pyurveev¹,
Darya E. Peredereeva¹, Anastasiya V. Bannova², Anna V. Vasil'eva¹,
Aleftina A. Kravcova¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² KFU named after V.I. Vernadsky, Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after S.I. Georgievsky. 5/7 Lenin Blvd., Simferopol Republic of Crimea 2905051 Russian Federation

Contact information: Rodion V. Korablev — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology with a Course of Immunopathology. E-mail: rodion.korablev@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5754-8437> SPIN: 4969-6038

For citation: Korablev RV, Brus TV, Pyurveev SS, Peredereeva DE, Bannova AV, Vasil'eva AV, Kravcova AA. CAR-T cell therapy: advantages and unresolved problems. Forcipe. 2024;7(3):4–15.

Received: 30.07.2024

Revised: 02.09.2024

Accepted: 22.10.2024

ABSTRACT. Immunotherapy is increasingly used in the treatment of malignant neoplasms. The most promising immunotherapy in the field of hematological oncology is therapy with T-cells bearing chimeric antigen receptors (CARs) on their surface, which has shown tremendous success in the treatment of refractory forms of B-lymphoblastic leukemia, B-cell lymphoma and multiple myeloma in both children and adults. However, many unresolved issues remain regarding the limited effectiveness of CAR-T cell therapy and associated side effects. The review provides brief current data on CAR-T cell products that have already been approved by regulators in different countries, as well as the main trends in the development of CAR-T products.

KEYWORDS: CAR-T cell therapy, CAR, chimeric antigen receptor, B-cell maturation antigen, CD19

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одним из наиболее перспективных направлений терапии различных видов злокачественных новообразований является иммунотерапия, то есть усиление способности иммунной системы распознавать и устранять опухолевые клетки. За последнее десятилетие были достигнуты большие успехи в использовании иммунотерапии для лечения рака и онкогематологических заболеваний, о чем свидетельствует как

одобрение агентствами по оценке лекарственных препаратов ряда стран моноклональных антител и ингибиторов контрольных точек для воздействия на различные компоненты иммунной системы, так и создание CAR-T-клеточных продуктов — цитотоксических Т-лимфоцитов, содержащих химерные антигенные рецепторы (chimeric antigen receptor — CAR). Химерными их называют потому, что данные рецепторы содержат составляющие из разных источников и не встречаются в природе. Перспективность и большой объем финансирования

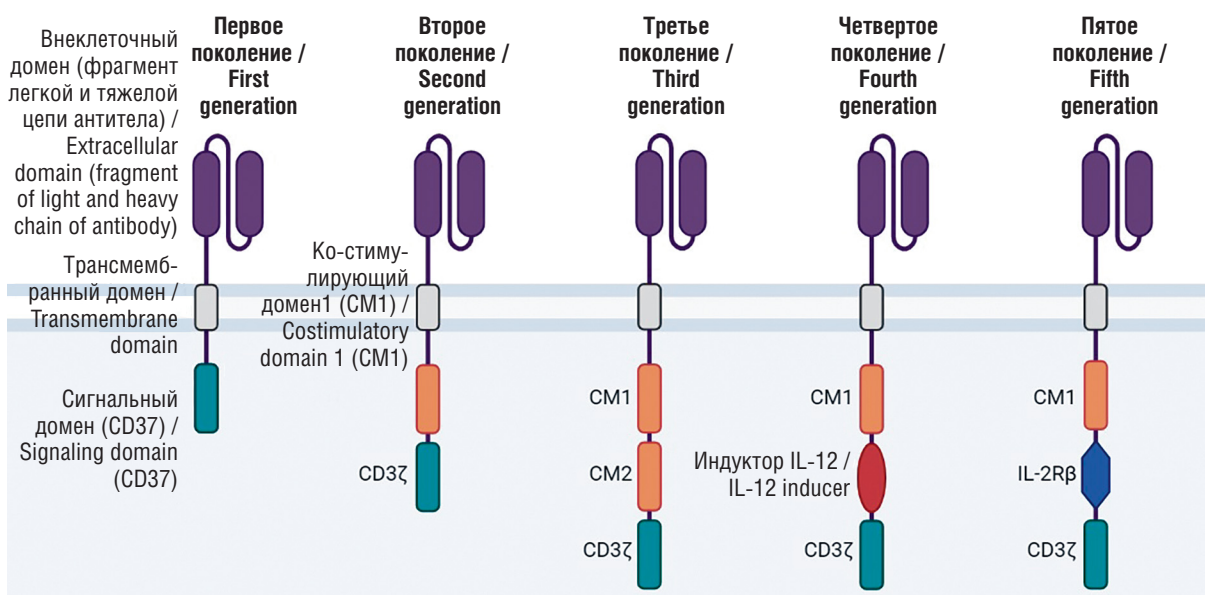


Рис. 1. Пять поколений CAR-T-клеток

Fig. 1. Five generation of CAR-T cells

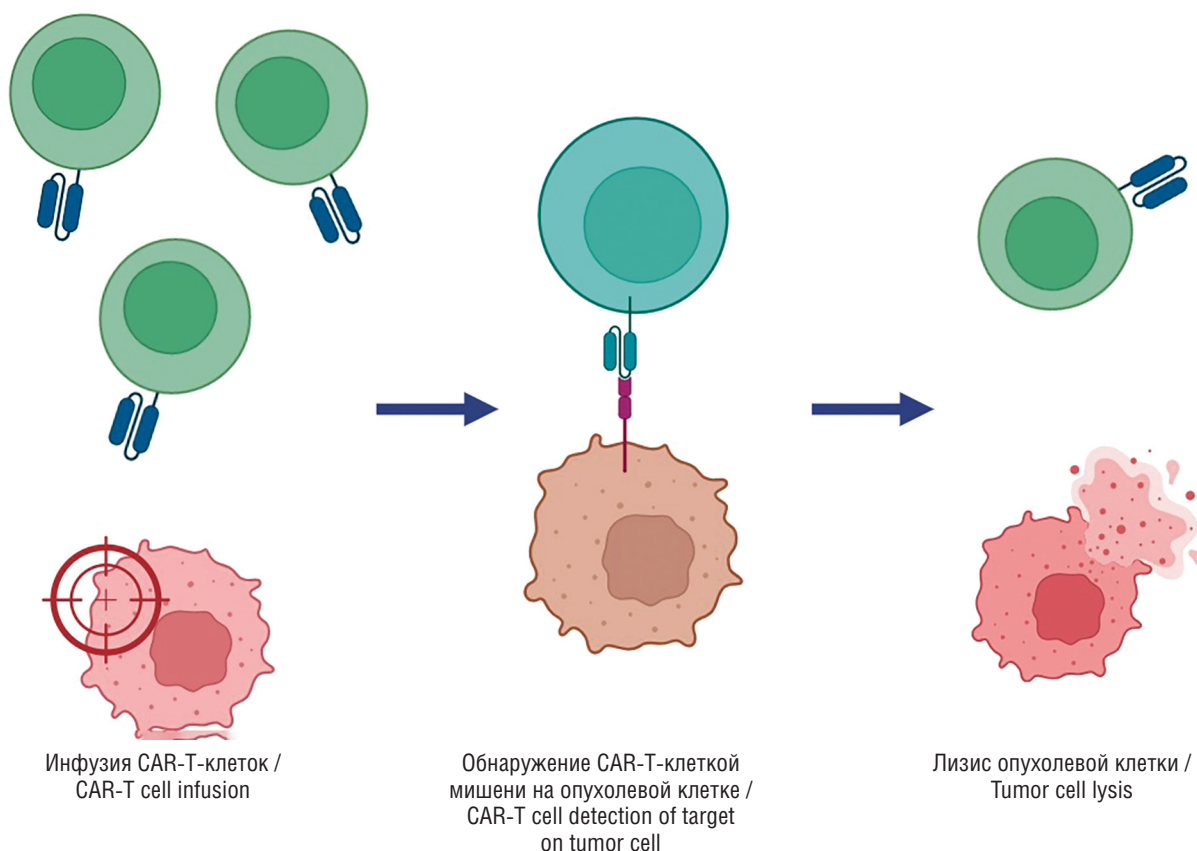


Рис. 2. Механизм действия CAR-T-клеток

Fig. 2. The mechanism of action of CAR-T cells

исследований CAR-T-продуктов объясняется возможностью искусственной модификации Т-лимфоцитов, эффективно распознающих теоретически любой антиген, что является наиболее важным в терапии злокачественных новообразований, особенно их рефрактерных форм.

СТРОЕНИЕ CAR. ПЯТЬ ПОКОЛЕНИЙ CAR-T

Строение CAR достаточно сложное (рис. 1). Наиболее частая конструкция CAR состоит из:

1. Внеклеточного домена:
 - а) таргетного участка, отвечающего за распознавание целевого антигена и представляющего собой вариабельный фрагмент антитела
 - б) шарнирной области.
2. Трансмембранного участка.
3. Внутриклеточного домена или внутриклеточной сигнальной части, состоящей из:
 - а) домена активации (CD3);
 - б) ко-стимулирующего домена (CD28, CD137).

В настоящее время известно о пяти поколениях CAR-T-клеток, которые в основном различаются строением внутриклеточного домена CAR. *Первое* поколение CAR содержало в качестве внутриклеточного домена только сигнальную цепь CD3, и такие CAR-T-продукты были неэффективны. Позже пришло понимание, что конструкция CAR должна включать ко-стимулирующие молекулы, после чего было создано *второе* поколение CAR-T. В 2003 году впервые было показано, что такие CAR-T обладали способностью уничтожать опухолевые клетки при лейкозе у мышей [1]. С 2014 года появилось *третье* поколение, содержащее помимо CD3 дополнительный ко-стимулирующий домен. Однако применение CAR-T третьего поколения не дало значимых преимуществ во многих клинических исследованиях [2]. В связи с этим CAR-T *четвертого* поколения были сделаны на основе CAR второго поколения, но получили дополнительные гены, кодирующие цитокины (IL-2, IL-12, IL-15). CAR-T *пятого* поколения также были сделаны на основе второго поколения, но получили дополнительный ци-

топлазматический домен, являющийся фрагментом рецептора IL-2-2R β с мотивом для связывания STAT3/5 [3].

ПРЕИМУЩЕСТВА CAR-T-ТЕРАПИИ

Несмотря на то что CAR созданы искусственно, часть их структуры (Т-клеточный рецептор) была получена от естественных Т-лимфоцитов, следовательно, они сохраняют многие преимущества, свойственные естественным Т-клеткам. При условии ко-стимулирующих молекул CAR-Т-лимфоциты, подобно Т-клеткам, могут проявлять мощную противоопухолевую активность (рис. 2) [4]. Важной отличительной особенностью распознавания антигена Т-лимфоцитом и CAR-Т-лимфоцитом является то, что Т-лимфоцит может распознать эпитоп (часть антигена) только при условии его презентации вместе с главным комплексом гистосовместимости (major histocompatibility complex — МНС) вместе с ко-стимулирующим доменом на поверхности клетки. Подавление ко-стимуляции является одной из стратегий ускользания опухолевых клеток от иммунного надзора. CAR-Т-клетки не зависят от наличия МНС, так же как и соединение антитела и антигена, с одинаковой специфичностью. При этом для активации CAR-Т-клеток требуется небольшое количество целевого антигена, что позволяет CAR-Т-клеткам сохранять свою цитотоксичность против таргетных клеток с низкой плотностью антигена [5].

ПРОИЗВОДСТВО CAR-T-ПРОДУКТОВ

CAR-Т-клетки, как правило, являются аутологичными (извлекаются и применяются у самого больного), но также могут быть получены от аллогенного донора в случае, если у больного наблюдается дефицит Т-лимфоцитов на фоне проводимой или уже проведенной химиотерапии [6].

Производство CAR-Т-клеток требует тщательного выполнения нескольких этапов, строгого контроля качества на протяжении выполнения всего протокола. Краткая последовательность этапов приведена ниже.

1. Лейкоферез

На первом этапе необходимо получить популяцию лимфоцитов. Для этих целей у пациента собирают несколько сот миллилитров крови (в зависимости от протокола). Из этого объема получают лейкоцитарную фракцию,

оставшуюся часть крови возвращают больному путем внутривенной инфузии [7]. После того, как из крови пациента было собрано достаточное количество лейкоцитов, антикоагулянты из буфера лейкофереза вымывают. Далее осуществляют сортировку на магнитной колонке для выделения нужной популяции Т-лимфоцитов. Использование специфических моноклональных антител к CD4 и CD8 может быть дополнительным шагом.

2. Трансдукция вирусным вектором и культивирование

Полученную стартовую популяцию инкубируют на культуральном пластике, после чего добавляют в среду вирусный вектор. Через несколько дней вектор вымывают из культуры путем разбавления или замены среды. Вирусный вектор проникает в Т-клетки, после чего в ядре Т-лимфоцита он вводит свой генетический материал в форме РНК. Именно этот генетический материал впоследствии и будет «кодировать» CAR.

РНК подвергается обратной транскрипции в ДНК и навсегда интегрируется в геном популяции Т-лимфоцитов. После транскрипции и трансляции CAR начинают экспрессироваться на поверхности клетки. Следовательно, экспрессия CAR поддерживается в культуре по мере экспансии до необходимого количества в биореакторе [7]. Биореакторы используют для обеспечения оптимальных условий (температура, концентрация CO₂, качающаяся платформа), необходимых для выращивания большого количества клеток для клинического использования.

В качестве вирусных векторов используют, как правило, лентивирусные или гаммаретровирусные векторы, при этом лентивирусные векторы имеют более безопасный профиль сайта интеграции [8].

Культивация Т-лимфоцитов, содержащих CAR, происходит в течение примерно двух недель до оптимального количества, которое составляет от 1×10^8 до 5×10^8 [9].

3. Концентрация и криоконсервация CAR-Т-лимфоцитов

Когда процесс культивации CAR-Т-лимфоцитов завершается, общий объем культуральной среды вместе с CAR-Т-клетками может достигать 5 л, и далее должен быть уменьшен с целью инфузии пациенту [7]. Сконцентрированный объем CAR-Т-клеток подвергается криоконсервации до даты трансплантации.

4. Выходящий контроль

Перед процедурой криоконсервации часть материала отбирается для проведения тестов на качество и стерильность, которые могут занять до нескольких недель [10].

5. Подготовка пациента к инфузии, разморозка и инфузия CAR-T-лимфоцитов

Как правило, за два дня перед введением CAR-T-лимфоцитов проводят кондиционирующую терапию, включающую лимфодеплецию [10].

Производство и терапия CAR-T-лимфоцитами могут быть реализованы как при помощи индустриальной модели, когда производственная площадка и клиника находятся географически в разных местах, так и при помощи локальной модели, когда обе площадки находятся в структуре одного здания (или на одной территории). В последнем случае преимуществами являются: возможность избежать процедуры криоконсервации, транспортировки CAR-T-продукта, сокращение времени производства. Стоит отметить, что производственная площадка должна соответствовать всем техническим требованиям, пройти процедуру лицензирования, содержать достаточное количество обученного персонала, что не всегда может быть реализовано в научно-исследовательских институтах или клиниках.

НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева является пока единственным центром в Российской Федерации, имеющим значительный опыт производства и применения CAR-T-клеток, учитывая, что первые пациенты получили такую терапию еще в 2018 году [11].

ПРИМЕНЕНИЕ CAR-T-ПРОДУКТОВ В ТЕРАПИИ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

На данный момент одобрение FDA (Food and Drug Administration — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) получили 6 коммерческих CAR-T-клеточных продуктов (табл. 1). Среди них CAR-T-клетки направлены либо на CD19 положительные, либо на BCMA положительные опухолевые клетки.

CD19 (B-лимфоцитарный антиген CD19) является антигеном, представленным на поверхности как нормальных B-лимфоцитов, так и опухолевых, появляющимся при развитии B-клеточных лимфом, B-лимфобластных лейкозов и фолликулярных лимфом [12]. В связи с тем, что CD19 теряется B-клеткой на этапе ее трансформации в плазматическую клетку, в качестве мишени для распознавания опухолевых клеток, появляющихся при множественной миеломе, был выбран антиген созревания B-клеток (BCMA) [13]. Сывороточный антиген созревания B-клеток (sBCMA),

Таблица 1

CAR-T-клеточные продукты, одобренные FDA

Table 1

CAR-T cell products approved by the FDA

Коммерческое название / Trade name	Год получения регистрационного удостоверения / Year of receipt of registration certificate	Производитель / Manufacturer	Описание / Description
АВЕСМА	2021	Celgene Corporation, a Bristol-Myers Squibb Company	CAR-T-клетки распознают антиген созревания B-клеток (BCMA) и уничтожают BCMA-экспрессирующие опухолевые клетки. Применяется для терапии некоторых видов рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Для формирования CAR используется лентивирусный вектор / CAR-T cells recognize the B-cell maturation antigen (BCMA) and destroy BCMA-expressing tumor cells. It is used to treat certain types of relapsed or refractory multiple myeloma. A lentiviral vector is used to form CAR

Окончание табл. 1 / Ending of the table 1

Коммерческое название / Trade name	Год получения регистрационного удостоверения / Year of receipt of registration certificate	Производитель / Manufacturer	Описание / Description
BREYANZI	2021	Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company	CAR-T-клетки распознают и уничтожают опухолевые клетки, экспрессирующие CD19. Применяется для терапии некоторых видов крупноклеточных В-клеточных лимфом / CAR-T cells recognize and kill tumor cells that express CD19. Used to treat certain types of large B-cell lymphomas
CARVYKTI	2022	Janssen Biotech, Inc.	CAR-T-клетки распознают антиген созревания В-клеток (BCMA) и уничтожают BCMA-экспрессирующие опухолевые клетки. Применяется для терапии некоторых видов рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломы. Для формирования CAR используется лентивирусный вектор / CAR-T cells recognize the B-cell maturation antigen (BCMA) and destroy BCMA-expressing tumor cells. It is used to treat certain types of relapsed or refractory multiple myeloma. A lentiviral vector is used to form CAR
KYMRIAHA	2017	Novartis Pharmaceuticals Corporation	CAR-T-клетки распознают и уничтожают опухолевые клетки, экспрессирующие CD19. Применяется для терапии некоторых видов рецидивирующей или рефрактерной фолликулярной лимфомы, В-лимфобластного лейкоза. Для формирования CAR используется лентивирусный вектор / CAR-T cells recognize and destroy tumor cells expressing CD19. It is used to treat certain types of relapsed or refractory follicular lymphoma, B-lymphoblastic leukemia. A lentiviral vector is used to form CAR
TECARTUS	2020	Kite Pharma, Inc.	CAR-T-клетки распознают и уничтожают опухолевые клетки, экспрессирующие CD19. Для формирования CAR используется гаммаретровирус. Применяется для терапии некоторых видов рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомы, В-лимфобластного лейкоза. Отличается от YESCARTA тем, что CAR-T клетки обогащены активностью против определенных В-клеток / CAR-T cells recognize and destroy tumor cells expressing CD19. A gammaretrovirus is used to form CAR. It is used to treat certain types of relapsed or refractory mantle cell lymphoma, B-lymphoblastic leukemia. It differs from YESCARTA in that CAR-T cells are enriched with activity against certain B-cells
YESCARTA	2017	Kite Pharma, Inc.	CAR-T-клетки распознают и уничтожают опухолевые клетки, экспрессирующие CD19. Для формирования CAR используется гаммаретровирус. Применяется для терапии некоторых видов рецидивирующей или рефрактерной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, В-лимфобластного лейкоза / CAR-T cells recognize and destroy tumor cells expressing CD19. Gammaretrovirus is used to form CAR. It is used to treat certain types of relapsed or refractory large B-cell lymphoma, B-lymphoblastic leukemia

представляющий собой расщепленную форму BCMA, у здоровых людей обнаруживается в низких концентрациях, при этом у больных множественной миеломой его уровень повышен [14]. В связи с этим ни CD19, ни BCMA не являются «идеальными» антигенами для CAR-T, а являются тканеспецифичными. По-

иск антигенов, гомогенно экспрессированных на опухолевых клетках, физиологически стабильных, не представленных на здоровых клетках, является приоритетом научных исследований в области онкологии.

Таким образом, CAR-T-лимфоциты, нацеленные на CD19 (или BCMA) будут распознавать

и уничтожать все клетки, несущие данные антигены, затрагивая здоровые В-лимфоциты (плазматические клетки/В-клетки памяти), истощая их пул. Этот эффект известен как «on-target/off-tumor», то есть «на цель, но не на опухоль» [15]. В связи с этим у больных может наблюдаться гипогаммаглобулинемия, цитопения, а также аплазия В-клеточного ростка [16]. В настоящее время разработаны подходы по решению этих проблем за счет внутривенной инфузии иммуноглобулинов, иногда на протяжении многих месяцев [17].

Терапия CAR-T-клетками показала прекрасные результаты у пациентов с рефрактерными формами В-клеточных лимфом, В-лимфобластных лейкозов, фолликулярных лимфом, множественной миеломы, которые ранее обеспечивались только паллиативной помощью. При этом показатель частоты эффективного ответа, один из важных параметров для демонстрации эффективности терапии в онкологии, составил при данных заболеваниях 52–97% [4]. CAR-T-терапия никогда не является терапией первой линии.

ПРИМЕНЕНИЕ CAR-T-ПРОДУКТОВ В ТЕРАПИИ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

CAR-T-терапия исследуется и применяется также при терапии солидных опухолей, но ее результаты в настоящее время намного скромнее успехов терапии заболеваний онкогематологического профиля [4]. Клинические испытания CAR-T-лимфоцитов проводятся у пациентов с глиобластомой, раком молочной железы, легких, печени, желудка, почки, простаты, остеосаркомой, нейробластомой [18].

Одними из основных ограничений эффективности CAR-T-продуктов являются: а) сложность выбора и обнаружения идеального антигена-мишени, поскольку опухолевые клетки гораздо реже экспрессируют опухоль-специфичные антигены [6]; б) сосудистая сеть в опухоли чаще всего извитая, с нарушенной архитектурой, участками тромбозов или кровоизлияний [19], что затрудняет доставку и накопление CAR-T-клеток; в) формирование иммуносупрессивного микроокружения в опухолевом очаге за счет взаимодействия множества клеток (опухолевые клетки, иммунные клетки, фибробласты, эндотелиальные клетки), что локально влияет на активность CAR-T-клеток [18]; г) «on-target/off-tumor» эффект.

Несмотря на это предпринимаются значительные усилия для создания CAR-T-клеток, эффективных в отношении солидных опухолей. Усовершенствования генетических моди-

фикаций позволили разработать инновационные подходы к инженерии CAR-T-клеток, направленные на обход препятствий, описанных выше.

Наиболее перспективными подходами считаются: а) включение новых ко-стимулирующих доменов с целью повышения эффективности CAR-T-клеток в опухолевой нише [20]; б) включение дополнительных трансгенов, усиливающих противоопухолевую активность CAR-T-клеток, в связи с чем им присвоили статус «бронированных». Такие CAR-T-клетки разработаны на основе четвертого поколения CAR. Вирусные векторы, которые определяют строение CAR, снабжают участками, способными заставить CAR-T-клетку секретировать определенный спектр цитокинов (интерлейкинов — IL) и даже антител [21]. В качестве приоритетных цитокинов были выбраны IL-12, IL-18, IL-15, IL-7.

Изменение цитокиновой среды в солидной опухоли может иметь решающее значение для перехода клеток из ее микроокружения с иммуносупрессивного на провоспалительный профиль [21]. CAR-T, обладающие способностью секретировать IL-12, более эффективны по сравнению с CAR-T-клетками без способности к секреции IL-12 как *in vitro*, так и *in vivo*, но могут быть токсичными [22]. Способность CAR-T-клеток к продукции IL-18 увеличивает выживаемость мышей с опухолями, экспрессирующими CD19, а также приводит к активации иммунной системы в целом по сравнению с CAR-T-клетками без секреции цитокинов [23]. Как правило, этот механизм реализуется за счет способности IL-18 активировать макрофаги, индуцируя выработку IFN γ [24]. Кроме того, системное введение IL-18 сопровождается минимальной токсичностью, а основными побочными эффектами являются легкая лихорадка, головные боли и тошнота [25]. Это позволяет предположить, что CAR-T-клетки со способностью секретировать IL-18 более безопасны и имеют больший шанс на широкое использование.

В качестве альтернативы CAR-T-клеткам в терапии солидных опухолей рассматривается применение CAR-натуральных киллеров (CAR-NK) и CAR-макрофагов (CAR-MA) [18].

ПРОБЛЕМЫ CAR-T-ТЕРАПИИ

CAR-T-продукты называют «живым» лекарством, поскольку количество CAR-T-лимфоцитов с течением времени увеличивается и сохраняется некоторое время после инфузии,

в отличие от моноклональных антител или любых фармацевтических агентов. Но несмотря на очевидные преимущества, важно признать, что терапия CAR-T-клетками не лишена своих проблем, включая риск развития синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome — CRS), синдрома нейротоксичности, связанного с иммунными эффекторными клетками (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome — ICANS), и потенциального on-target/off-tumor эффекта [26].

CRS является системной воспалительной реакцией, вызванной высвобождением цитокинов CAR-T-клетками после их активации при распознавании опухоли *in vivo* [27]. CAR-T-клетки, вероятно, могут активировать другие клетки иммунной системы, такие как макрофаги, которые, в свою очередь, высвобождают провоспалительные цитокины и вносят вклад в развитие CRS. Данный синдром может проявляться лихорадкой, ознобом, слабостью и потерей аппетита, а в тяжелых случаях может приводить к полиорганной недостаточности. CRS, как правило, обратим при правильной терапии. Было показано, что уровни сывороточного IL-6 коррелируют с тяжестью CRS, а блокада IL-6 тоцилизумабом (моноклональным антителом к рецептору IL-6) может купировать CRS [28–31].

Синдром нейротоксичности, связанный с иммунными эффекторными клетками (ICANS), является вторым по частоте после CRS. ICANS может возникнуть на фоне CRS, но чаще возникает, когда проявления CRS ослабевают. ICANS проявляется энцефалопатией, афазией, спутанностью сознания, но в тяжелых случаях может приводить к отеку головного мозга и/или угнетению сознания различной степени тяжести [32]. Патобиология ICANS изучена меньше, чем CRS, однако уровень провоспалительных цитокинов, увеличивающийся по мере размножения CAR-T-лимфоцитов *in vivo*, коррелирует со степенью тяжести ICANS [33]. Часто ICANS имеет тенденцию к самокупированию, и в легких случаях не требует терапии (или требует симптоматической терапии), а в тяжелых случаях оправдано применение глюкокортикоидов [27].

После CAR-T-терапии у части пациентов, к сожалению, наблюдаются рецидивы заболевания, вероятно, связанные с постепенным уменьшением количества CAR-T-лимфоцитов [34] и утратой части популяции В-клеток CD19, что требует рассмотрения вопроса о дальнейшей трансплантации гемопоэтиче-

ских стволовых клеток костного мозга. Тем не менее постоянно происходят улучшения в области дизайна CAR и инженерии Т-клеток для повышения безопасности и эффективности данной терапии. В частности, создание CAR, нацеленных на несколько мишеней, является наиболее обсуждаемым подходом [35].

ВЫВОДЫ

Терапия CAR-T-клетками быстро развивается и все чаще используется в терапии опухолей. Данные о частоте объективного ответа на CAR-T-терапию рефрактерных форм ряда онкогематологических заболеваний являются обнадеживающими, демонстрируя важность проведения дальнейших клинических исследований. Но, несмотря на успех, CAR-T-терапия может приводить к нежелательным явлениям, в том числе и серьезным. CAR-T-терапия не является универсальной, и у ряда пациентов требует сопутствующей терапии и дальнейшей трансплантации гемопоэтических стволовых клеток костного мозга. Эффективность применения CAR-T-клеток при солидных опухолях оказалась противоречивой. Вероятно, это объясняется особенностями микроокружения в опухолевой нише. Хотя оптимизация терапии CAR-T-клетками все еще изучается, исследователи сходятся во мнении, что технология CAR должна быть распространена на другие иммунные клетки с противоопухолевым потенциалом. Должно пройти определенное время, чтобы повысить эффективность и лучше выявить проблемы данной терапии, разработать подходы их преодоления, провести усовершенствование CAR, повысить доступность технологии для широкого круга пациентов, учитывая, что CAR-T-терапия по-прежнему остается сложной, дорогой и трудоемкой.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

- Brentjens R.J., Latouche J-B., Santos E., Marti F., Gong M.C., Lyddane C., King P.D., Larson S., Weiss M., Rivière I., Sadelain M. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med.* 2003;9:279–286. <https://doi.org/10.1038/nm827>.
- Kenderian S.S., Ruella M., Gill S., Kalos M. Chimeric antigen receptor T-cell therapy to target hematologic malignancies. *Cancer Res.* 2014;74:6383–6389. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1530>.
- Fu Z., Zhou J., Chen R., Jin Y., Ni T., Qian L., Xiao C. Cluster of differentiation 19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2020;20:36. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11897>.
- Zhang P., Zhang G., Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *Journal of Hematology & Oncology* 2023;16:97. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01492-8>.
- Harris D.T., Hager M.V., Smith S.N., Cai Q., Stone J.D., Kruger P., Lever M., Dushek O., Schmitt T.M., Greenberg P.D., Kranz D.M. Comparison of T Cell Activities Mediated by Human TCRs and CARs That Use the Same Recognition Domains. *J Immunol.* 2018;200:1088–100. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700236>.
- Ершов А.В., Демьянов Г.В., Насруллаева Д.А., Радкевич Е.Р., Долгих В.Т., Сидорова Н.В., Валиев Т.Т., Ефимова М.М., Мачнева Е.Б., Киргизов К.И., Киселевский М.В., Манасова З.Ш. Новейшие тенденции в совершенствовании CAR-T-клеточной терапии: от лейкозов к солидным злокачественным новообразованиям. *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГиО).* 2021;8:84–95.
- Levine B.L., Miskin J., Wonnacott K., Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;4:92–101. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>.
- McGarrrity G.J., Hoyah G., Winemiller A., Andre K., Stein D., Blick G., Greenberg R.N., Kinder C., Zolopa A., Binder-Scholl G., Tebas P., June C.H., Humeau L.M., Rebello T. Patient monitoring and follow-up in lentiviral clinical trials. *J Gene Med.* 2013;15:78–82. <https://doi.org/10.1002/jgm.2691>.
- Zhao Z., Chen Y., Francisco N.M., Zhang Y., Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8:539–51. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.03.001>.
- Shank B.R., Do B., Sevin A., Chen S.E., Neelapu S.S., Horowitz S.B. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy.* 2017;37:334–45. <https://doi.org/10.1002/phar.1900>.
- НМИЦДГОИ им. Дмитрия Рогачева, официальный сайт n.d. <https://fnkc.ru/index.jsp?load=news&year=2024&month=8&id=528> (accessed December 4, 2024).
- Perales M-A., Anderson L.D., Jain T., Kenderian S.S., Oluwole O.O., Shah G.L., Svoboda J., Hamadani M. Role of CD19 CAR T Cells in Second Line Large B Cell Lymphoma: Lessons from Phase 3 Trials — An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2022;28:546–59. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.06.019>.
- Семочкин С.В. CAR T-клеточная терапия множественной миеломы по материалам конгрессов ASH-2021 и ASCO-2022. *Клиническая онкогематология.* 2023;16:1–13. <https://doi.org/10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13>.
- Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM) Blood American Society of Hematology n.d. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/577/426449/Results-from-CARTITUDE-1-A-Phase-1b-2-Study-of-JNJ (accessed December 3, 2024).
- Tang Z., Wang X., Tang M., Wu J., Zhang J., Liu X., Gao F., Fu Y., Tang P., Li C. Overcoming the On Target Toxicity in Antibody Mediated Therapies via an Indirect Active Targeting Strategy n.d. <https://doi.org/10.1002/advs.202206912>.
- Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>.
- Wat J., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:460–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.037>.
- Maalej K.M., Merhi M., Inchakalody V.P., Mes-tiri S., Alam M., Maccalli C., Cherif H., Uddin S., Steinhoff M., Marincola F.M., Dermime S. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current

- challenges and emerging therapeutic advances. *Mol Cancer*. 2023;22:20. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01723-z>.
19. Кораблев Р.В., Васильев А.Г. Неоангиогенез и опухолевый рост. Российские биомедицинские исследования. 2017;2(4):3–10.
20. Harrison A.J., Du X., von Scheidt B., Kershaw M.H., Slaney C.Y. Enhancing co-stimulation of CAR T cells to improve treatment outcomes in solid cancers. *Immunother Adv*. 2021;1:ltab016. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab016>.
21. Hawkins E.R., D'Souza R.R., Klampatsa A. Armored CAR T-Cells: The Next Chapter in T-Cell Cancer Immunotherapy. *Biologics*. 2021;15:95–105. <https://doi.org/10.2147/BTT.S291768>.
22. Pegram H.J., Purdon T.J., van Leeuwen D.G., Curran K.J., Giralt S.A., Barker J.N., Brentjens R.J. IL-12-secreting CD19-targeted cord blood-derived T cells for the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29:415–22. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.215>.
23. Engineered Tumor-Targeted T Cells Mediate Enhanced Anti-Tumor Efficacy Both Directly and through Activation of the Endogenous Immune System — PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768210/> (accessed December 5, 2024).
24. Takeda K., Tsutsui H., Yoshimoto T., Adachi O., Yoshida N., Kishimoto T., Okamura H., Nakanishi K., Akira S. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*. 1998;8:383–390. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80543-9](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80543-9).
25. Robertson M.J., Kirkwood J.M., Logan T.F., Koch K.M., Kathman S., Kirby L.C., Bell W.N., Thurmond L.M., Weisenbach J., Dar M.M. A dose-escalation study of recombinant human interleukin-18 using two different schedules of administration in patients with cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3462–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4740>.
26. Chohan K.L., Siegler E.L., Kenderian S.S. CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance. *Curr Hematol Malig Rep*. 2023;18:9–18. <https://doi.org/10.1007/s11899-023-00687-7>.
27. Neelapu S.S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(Suppl 1):48–52. <https://doi.org/10.1002/hon.2595>.
28. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J., Chew A., Gonzalez V.E., Zheng Z., Lacey S.F., Mahnke Y.D., Melenhorst J.J., Rheingold S.R., Shen A., Teachey D.T., Levine B.L., June C.H., Porter D.L., Grupp S.A. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>.
29. Трашков А.П., Гаглоева Т.Д., Бudyko А.И., Петровский А.Н., Тимаева О.И., Цыган Н.В., Станжевский А.А., Васильев А.Г., Майстренко Д.Н., Сергунова К.А., Сысоев Д.С., Шатик С.В., Антуганов Д.О., Коневега А.Л. Анализ противоопухолевой активности радиофармацевтического лекарственно-го препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоль-ассоциированной стромы и изо-топа лютеция 177. *Педиатр*. 2022;13(6):35–44. DOI: 10.17816/PED13635-44.
30. Новиков В., Малеков Д., Субора Н., Позднякова О., Поздняков А., Силков В., Кондратьев Г., Костылев А., Васильева М., Мелашенко Т. Поражение почек при лейкозе (клинический случай). *Визуализация в медицине*. 2023;5(1):45–51.
31. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В. и др. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. EDN: QLSRON.
32. Lee D.W., Santomasso B.D., Locke F.L., Ghobadi A., Turtle C.J., Brudno J.N., Maus M.V., Park J.H., Mead E., Pavletic S., Go W.Y., Eldjrou L., Gardner R.A., Frey N., Curran K.J., Peggs K., Pasquini M., DiPersio J.F., van den Brink M.R.M., Komanduri K.V., Grupp S.A., Neelapu S.S. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
33. Gust J., Hay K.A., Hanafi L-A., Li D., Myerson D., Gonzalez-Cuyar L.F., Yeung C., Liles W.C., Wurfel M., Lopez J.A., Chen J., Chung D., Harju-Baker S., Özpölat T., Fink K.R., Riddell S.R., Maloney D.G., Turtle C.J. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017;7:1404–19. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
34. Кувшинов А.Ю., Волошин С.В., Кузьева А.А., Шываев В.А., Михалева М.А., Мартынкевич И.С., Чечеткин А.В., Бессмельцев С.С. Современные представления о CAR T-клеточной терапии. *Вестник Гематологии*. 2019;15:4–13.
35. Wang T., Tang Y., Cai J., Wan X., Hu S., Lu X., Xie Z., Qiao X., Jiang H., Shao J., Yang F., Ren H., Cao Q., Qian J., Zhang J., An K., Wang J., Luo C., Liang H., Miao Y., Ma Y., Wang X., Ding L., Song L., He H., Shi W., Xiao P., Yang X., Yang J., Li W., Zhu Y., Wang N., Gu L., Chen Q., Tang J., Yang J.J., Cheng C., Leung W., Chen J., Lu J., Li B., Pui C-H. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:1670–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01214>.

REFERENCES

1. Brentjens R.J., Latouche J-B., Santos E., Marti F., Gong M.C., Lyddane C., King P.D., Larson S., Weiss M.,

- Rivière I., Sadelain M. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med.* 2003;9:279–86. <https://doi.org/10.1038/nm827>.
2. Kenderian S.S., Ruella M., Gill S., Kalos M. Chimeric antigen receptor T-cell therapy to target hematologic malignancies. *Cancer Res.* 2014;74:6383–9. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1530>.
3. Fu Z., Zhou J., Chen R., Jin Y., Ni T., Qian L., Xiao C. Cluster of differentiation 19 chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Oncol Lett.* 2020;20:36. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11897>.
4. Zhang P., Zhang G., Wan X. Challenges and new technologies in adoptive cell therapy. *Journal of Hematology & Oncology.* 2023;16:97. <https://doi.org/10.1186/s13045-023-01492-8>.
5. Harris D.T., Hager M.V., Smith S.N., Cai Q., Stone J.D., Kruger P., Lever M., Dushek O., Schmitt T.M., Greenberg P.D., Kranz D.M. Comparison of T Cell Activities Mediated by Human TCRs and CARs That Use the Same Recognition Domains. *J Immunol.* 2018;200:1088–100. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1700236>.
6. Ershov A.V., Demyanov G.V., Nasrullaeva D.A., Radkevich E.R., Dolgikh V.T., Sidorova N.V., Valiev T.T., Efimova M.M., Machneva E.B., Kirgizov K.I., Kiselevsky M.V., Manasova Z.Sh. The latest trends in improving CAR-T cell therapy: from leukemia to solid malignant tumors. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(2):84–95. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-2-84-95>. (In Russian).
7. Levine B.L., Miskin J., Wonnacott K., Keir C. Global Manufacturing of CAR T Cell Therapy. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;4:92–101. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2016.12.006>.
8. McGarrity G.J., Hoyah G., Winemiller A., Andre K., Stein D., Blick G., Greenberg R.N., Kinder C., Zolopa A., Binder-Scholl G., Tebas P., June C.H., Humeau L.M., Rebello T. Patient monitoring and follow-up in lentiviral clinical trials. *J Gene Med.* 2013;15:78–82. <https://doi.org/10.1002/jgm.2691>.
9. Zhao Z., Chen Y., Francisco N.M., Zhang Y., Wu M. The application of CAR-T cell therapy in hematological malignancies: advantages and challenges. *Acta Pharm Sin B.* 2018;8:539–51. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.03.001>.
10. Shank B.R., Do B., Sevin A., Chen S.E., Neelapu S.S., Horowitz S.B. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy.* 2017;37:334–45. <https://doi.org/10.1002/phar.1900>.
11. NMITs DGOI im. Dmitriya Rogacheva, ofitsial'nyi sait n.d. <https://fnkc.ru/index.jsp?load=news&-year=2024&month=8&id=528> (accessed December 4, 2024).
12. Perales M-A., Anderson L.D., Jain T., Kenderian S.S., Oluwole O.O., Shah G.L., Svoboda J., Hamadani M. Role of CD19 CAR T Cells in Second Line Large B Cell Lymphoma: Lessons from Phase 3 Trials — An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2022;28:546–59. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2022.06.019>.
13. Semochkin S.V. CAR-T Therapy of Multiple Myeloma, Based on the Congresses ASH-2021 and ASCO-2022. *Clinical Oncohematology.* 2024;16:1–13. DOI: 10.21320/2500-2139-2023-16-1-1-13. (In Russian).
14. Results from CARTITUDE-1: A Phase 1b/2 Study of JNJ-4528, a CAR-T Cell Therapy Directed Against B-Cell Maturation Antigen (BCMA), in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (R/R MM) Blood American Society of Hematology n.d. https://ashpublications.org/blood/article/134/Supplement_1/577/426449/Results-from-CARTITUDE-1-A-Phase-1b-2-Study-of-JNJ (accessed December 3, 2024).
15. Tang Z., Wang X., Tang M., Wu J., Zhang J., Liu X., Gao F., Fu Y., Tang P., Li C. Overcoming the On Target Toxicity in Antibody Mediated Therapies via an Indirect Active Targeting Strategy n.d. <https://doi.org/10.1002/advs.202206912>.
16. Brudno J.N., Kochenderfer J.N. Recent advances in CAR T-cell toxicity: Mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev.* 2019;34:45–55. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2018.11.002>.
17. Wat J., Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:460–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.037>.
18. Maalej K.M., Merhi M., Inchakalody V.P., Mestiri S., Alam M., Maccalli C., Cherif H., Uddin S., Steinhoff M., Marincola F.M., Dermime S. CAR-cell therapy in the era of solid tumor treatment: current challenges and emerging therapeutic advances. *Mol Cancer.* 2023;22:20. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01723-z>.
19. Korablev R.V., Vasilyev A.G. Neoangiogenesis and tumor growth. *Russian Biomedical Research.* 2017;2(4):3–10. (In Russian).
20. Harrison A.J., Du X., von Scheidt B., Kershaw M.H., Slaney C.Y. Enhancing co-stimulation of CAR T cells to improve treatment outcomes in solid cancers. *Immunother Adv.* 2021;1:ltab016. <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab016>.
21. Hawkins E.R., D'Souza R.R., Klampatsa A. Armored CAR T-Cells: The Next Chapter in T-Cell Cancer Immunotherapy. *Biologics* 2021;15:95–105. <https://doi.org/10.2147/BTT.S291768>.
22. Pegram H.J., Purdon T.J., van Leeuwen D.G., Curran K.J., Giralto S.A., Barker J.N., Brentjens R.J. IL-12-secreting CD19-targeted cord blood-derived T

- cells for the immunotherapy of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015;29:415–22. <https://doi.org/10.1038/leu.2014.215>.
23. Engineered Tumor-Targeted T Cells Mediate Enhanced Anti-Tumor Efficacy Both Directly and through Activation of the Endogenous Immune System — PubMed n.d. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29768210/> (accessed December 5, 2024).
24. Takeda K., Tsutsui H., Yoshimoto T., Adachi O., Yoshida N., Kishimoto T., Okamura H., Nakanishi K., Akira S. Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*. 1998;8:383–90. [https://doi.org/10.1016/s1074-7613\(00\)80543-9](https://doi.org/10.1016/s1074-7613(00)80543-9).
25. Robertson M.J., Kirkwood J.M., Logan T.F., Koch K.M., Kathman S., Kirby L.C., Bell W.N., Thurmond L.M., Weisenbach J., Dar M.M. A dose-escalation study of recombinant human interleukin-18 using two different schedules of administration in patients with cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3462–9. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4740>.
26. Chohan K.L., Siegler E.L., Kenderian S.S. CAR-T Cell Therapy: the Efficacy and Toxicity Balance. *Curr Hematol Malig Rep*. 2023;18:9–18. <https://doi.org/10.1007/s11899-023-00687-7>.
27. Neelapu S.S. Managing the toxicities of CAR T-cell therapy. *Hematol Oncol*. 2019;37(Suppl 1):48–52. <https://doi.org/10.1002/hon.2595>.
28. Maude S.L., Frey N., Shaw P.A., Aplenc R., Barrett D.M., Bunin N.J., Chew A., Gonzalez V.E., Zheng Z., Lacey S.F., Mahnke Y.D., Melenhorst J.J., Rheingold S.R., Shen A., Teachey D.T., Levine B.L., June C.H., Porter D.L., Grupp S.A. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1507–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407222>.
29. Trashkov A.P., Gagloeva T.D., Bud'ko A.I., Petrovskij A.N., Timaeva O.I., Cygan N.V., Stanzhevskij A.A., Vasil'ev A.G., Majstrenko D.N., Sergunova K.A., Sysoev D.S., SHatik S.V., Antuganov D.O., Konevega A.L. Analysis antitumor activity of a radio-pharmaceutical drug based on bispecific antibodies to elements of the tumor-associated stroma and the isotope lutetium 177. *Pediatr*. 2022;13(6):35–44. DOI: 10.17816/PED13635-44. (In Russian).
30. Novikov V., Malekov D., Subora N., Pozdnyakova O., Pozdnyakov A., Silkov V., Kondrat'ev G., Kostylev A., Vasil'eva M., Melashenko T. Kidney damage in leukemia (clinical case). *Vizualizaciya v medicine*. 2023;5(1):45–51. (In Russian).
31. Astahova A.V., Afanas'ev V.V., Babak S.V. i dr. Clinical pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. EDN QLSRON. (In Russian).
32. Lee D.W., Santomaso B.D., Locke F.L., Ghobadi A., Turtle C.J., Brudno J.N., Maus M.V., Park J.H., Mead E., Pavletic S., Go W.Y., Eldjrou L., Gardner R.A., Frey N., Curran K.J., Peggs K., Pasquini M., DiPersio J.F., van den Brink M.R.M., Komanduri K.V., Grupp S.A., Neelapu S.S. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:625–38. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.758>.
33. Gust J., Hay K.A., Hanafi L-A., Li D., Myerson D., Gonzalez-Cuyar L.F., Yeung C., Liles W.C., Wurfel M., Lopez J.A., Chen J., Chung D., Harju-Baker S., Özpölat T., Fink K.R., Riddell S.R., Maloney D.G., Turtle C.J. Endothelial Activation and Blood-Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov*. 2017;7:1404–19. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0698>.
34. Kuvshinov A.Yu., Voloshin S.V., Kuzyaeva A.A., Shuvaev V.A., Mixaleva M.A., Marty'nkevich I.S., Chechekin A.V., Bessmel'cev S.S. Modern representation of CAR-T cell therapy. *Vestnik Gematologii*. 2019;15:4–13. (In Russian).
35. Wang T., Tang Y., Cai J., Wan X., Hu S., Lu X., Xie Z., Qiao X., Jiang H., Shao J., Yang F., Ren H., Cao Q., Qian J., Zhang J., An K., Wang J., Luo C., Liang H., Miao Y., Ma Y., Wang X., Ding L., Song L., He H., Shi W., Xiao P., Yang X., Yang J., Li W., Zhu Y., Wang N., Gu L., Chen Q., Tang J., Yang J.J., Cheng C., Leung W., Chen J., Lu J., Li B., Pui C-H. Coadministration of CD19- and CD22-Directed Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Childhood B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:1670–83. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01214>.

УДК 616-006.6-085+576.858+615.277.3+578.7

ОНКОЛИТИЧЕСКИЕ ВИРУСЫ В ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ У ДЕТЕЙ

© *Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано*¹,
*Мария Олеговна Бусоргина*¹, *Марат Риатович Гафиатулин*³,
*Линард Юрьевич Артюх*²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

² Городская Мариинская больница. 191014, г. Санкт-Петербург, Литейный пр., д. 56, Российская Федерация

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова.
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41, Российская Федерация

Контактная информация: Михаил Джузеппе Луиджиевич Оппедизано — аспирант кафедры нормальной физиологии. E-mail: misciaopp@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-4472> SPIN: 9370-1958

Для цитирования: Оппедизано М.Д.Л., Бусоргина М.О., Гафиатулин М.Р., Артюх Л.Ю. Онколитические вирусы в терапии злокачественных новообразований у детей. *Forcipe*. 2024;7(3):16–27.

Поступила: 05.08.2024

Одобрена: 09.09.2024

Принята к печати: 22.10.2024

РЕЗЮМЕ. Согласно данным Министерства здравоохранения, рак является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди населения развитых стран. Несмотря на достижения в области молекулярной онкологии, эффективность традиционных методов лечения опухолей оказывается ограниченной из-за травматичности, высокой частоты осложнений и низкой селективности. В последние годы наблюдается активное развитие методов, основанных на использовании онколитических вирусов, которые целенаправленно разрушают злокачественные клетки, минимизируя воздействие на здоровые ткани. Виротерапия обеспечивает возможность создания безопасных и эффективных терапий. В данной статье рассматриваются механизмы онколиза, включая аутофагию, апоптоз, некроз, пироптоз и некроптоз, которые играют ключевую роль в индукции клеточной гибели у раковых клеток. Описываются также различные классы онколитических вирусов, такие как аденовирусы, герпесвирусы и пикорнавирусы, и их потенциал как противоопухолевых средств. В заключение можно сказать, что внедрение онколитической терапии в клиническую практику открывает новые горизонты в лечении онкологических заболеваний и дает надежду пациентам, страдающим от трудноизлечимых форм рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: онколитические вирусы, онкология, рак, виротерапия, онколитическая терапия

ONCOLYTIC VIRUSES IN THE TREATMENT OF MALIGNANCIES IN CHILDREN

© *Mikhail Giuseppe L. Oppedisano*¹, *Maria O. Busorgina*¹,
*Marat R. Gafiatulin*³, *Linard Yu. Artyukh*²

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

² City Mariinsky Hospital. 56 Liteyny ave., Saint Petersburg 191014 Russian Federation

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 41 Kirochnaya str., Saint Petersburg 191015 Russian Federation

Contact information: Mikhail Giuseppe L. Oppedisano — Postgraduate Student at the Department of Normal Physiology. E-mail: misciaopp@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9304-4472> SPIN: 9370-1958

For citation: Oppedisano MGL, Busorgina MO, Gafiatulin MR, Artyukh LYu. Oncolytic viruses in the treatment of malignancies in children. *Forcipe*. 2024;7(3):16–27.

Received: 05.08.2024

Revised: 09.09.2024

Accepted: 22.10.2024

ABSTRACT. According to the Ministry of Health, cancer is one of the leading causes of morbidity and mortality among the population of developed countries. Despite advances in the field of molecular oncology, the effectiveness of traditional tumor treatment methods is limited due to injury, high complication rate and low selectivity. In recent years, there has been an active development of methods based on the use of oncolytic viruses, which purposefully destroy malignant cells, minimizing the impact on healthy tissues. Virotherapy, based on the use of non-cellular infectious agents, provides the opportunity to create safe and effective therapies. This article discusses the mechanisms of oncolysis, including autophagy, apoptosis, necrosis, pyroptosis and necroptosis, which play a key role in inducing cell death in cancer cells. Various classes of oncolytic viruses, such as adenoviruses, herpesviruses and picornaviruses, and their potential as antitumor agents are also described. In conclusion, the introduction of oncolytic therapy into clinical practice opens up new horizons in the treatment of oncological diseases and brings hope to patients suffering from intractable forms of cancer.

KEYWORDS: oncolytic viruses, oncology, cancer, virotherapy, oncolytic therapy

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на постоянное совершенствование методов исследования молекулярных процессов канцерогенеза, злокачественные новообразования занимают 2-е место в структуре инвалидизации и смертности населения развитых стран. Так, согласно опубликованным МНИОИ им. П.А. Герцена данным, на конец 2018 г. абсолютное число умерших от онкологических заболеваний в Российской Федерации (РФ) составило 293 704 человека [1].

К сожалению, возможности традиционных способов терапии опухолей в настоящее время практически исчерпаны. Они доступны и достаточно продуктивны, однако имеют ряд недостатков: травматичность, высокая частота осложнений, неизбежность действия, отсутствие эффекта при лечении некоторых заболеваний. Вследствие этого в мире активно разрабатываются и внедряются в клиническую практику соответствующие международным требованиям лекарственные препараты, вызывающие селективную гибель канцероцитов [2].

Перспективным классом противоопухолевых средств являются онколитические вирусы, применение которых лежит в основе инновационной методики — виротерапии. Способность данных неклеточных инфекционных агентов уничтожать злокачественные клетки была описана еще в начале XX века G. Dock. Американский ученый сообщил, что у части его пациентов, страдающих карциномой шейки матки, наблюдалась регрессия новообразо-

вания после иммунизации аттенуированной вакциной Пастера [3]. Отечественные исследования описываемых вирусов были начаты группой ученых из Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН в начале 1960-х годов под руководством члена-корреспондента АМН СССР М.К. Ворошиловой [4]. Ими были разработаны методики применения непатогенных штаммов энтеровирусов для лечения как онкологических, так и инфекционных заболеваний. Несмотря на явные преимущества данного способа терапии, значительное количество ведущихся в мире экспериментов было приостановлено к середине 80-х годов прошлого столетия в связи с невыясненностью механизмов опухолевого лизиса [5].

Новым этапом развития учения о канцеролитических неклеточных патогенах стала публикация журналом *Science* в 1991 г. работы R. Martuza по лечению глиобластомы головного мозга модифицированным вирусом простого герпеса. В ней были описаны не только результаты экспериментов, но и схема взаимодействия использованного им штамма со злокачественным новообразованием [6]. За прошедшие с момента издания вышеупомянутой статьи почти 30 лет мировым научным сообществом была проделана огромная исследовательская работа. В частности, были досконально изучены наиболее перспективные ДНК- и РНК-вирусы, способные лизировать опухолевые клетки (рис. 1).

Целью данной обзорной статьи является рассмотрение особенностей применения неклеточных инфекционных агентов для лечения

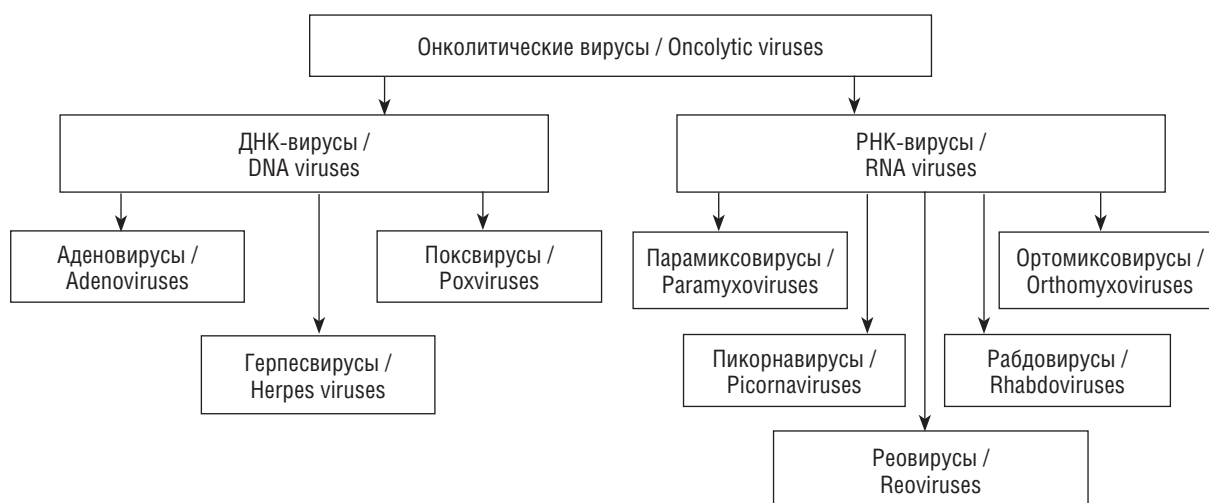


Рис. 1. Наиболее перспективные семейства онколитических вирусов

Fig. 1. The most promising families of oncolytic viruses

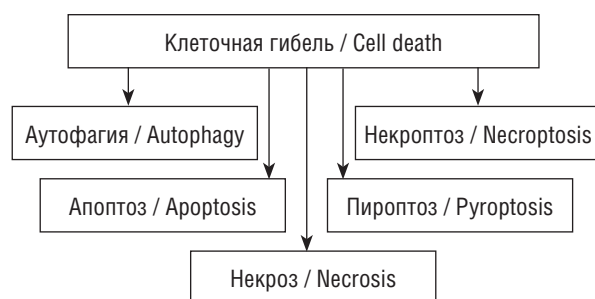


Рис. 2. Виды клеточной гибели, активируемые вирусными онколитами

Fig. 2. Types of cell death activated by viral oncolytics

различных онкологических заболеваний. Кроме того, работа освещает основные преимущества и ограничения виротерапии, а также возможности ее применения в клинической практике.

ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ОНКОЛИЗИСА

К настоящему моменту подробно описаны различные механизмы избирательного лизиса опухолевых клеток представителями вышеупомянутых вирусных семейств. Они напрямую зависят от морфофункциональных особенностей используемого канцеролитического патогена, а также, в случае усиления иммуногенных свойств, встраиваемого в его геном трансгена. Несмотря на это существуют общие принципы, применяемые большинством вирусов для достижения противоопухолевого эффекта. Так, онколизис чаще всего протекает в два этапа [7].

На первом происходит гибель канцероцитов под действием специализированных ферментов, выделяемых не клеточным инфекционным агентом, или за счет активации противовирусного иммунитета в ответ на имплантацию патогена в генетический аппарат злокачественных клеток [8]. Данный процесс сопровождается высвобождением ко-стимуляторных сигналов, ассоциированных с повреждением молекулярных фрагментов DAMPs и связанных с опухолями антигенов TAAs [9].

Следом наблюдается захват описанных ранее молекул антигенпредставляющими клетками, их процессинг и транспортировка во вторичные лимфоидные органы, где запускается адаптивный иммунный ответ — активируются субпопуляции CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов. Данные эффекторные клетки распознают злокачественное новообразование и осуществляют его лизис посредством секреции перфорина и гранзима В [10].

Таким образом, описываемые инфекционные агенты способны вызывать как иммуногенную, так и неиммуногенную смерть канцероцитов посредством запуска различных видов клеточной гибели (рис. 2) [11].

Аутофагия

Аутофагия — осуществляемый лизосомами процесс прижизненной деградации и утилизации поврежденных цитоструктур. Зачастую данное явление рассматривают как адаптивный механизм выживания, поскольку оно принимает участие в поддержании гомеостаза клеток. При определенных условиях аутофагия может приводить к их уничтожению [12].

Так, использование ряда вирусов для терапии опухолей основано на их свойстве усиливать описываемый процесс. В результате образуется значительное количество аутофагосом — вакуолей, способных, подобно антигенпрезентирующим клеткам, переносить ТААs [13]. Данные антигены, образуя комплексы с молекулами МНС I и II класса, активируют вышеупомянутые Т-лимфоциты, которые впоследствии атакуют злокачественное новообразование. Кроме того, во время деградации органелл выделяются такие DAMPs, как АТФ, НМGB1, мочевиная кислота и другие соединения, повышающие иммуногенность опухоли [14].

Ярким примером неклоточного инфекционного патогена, использующего процесс аутофагии для осуществления лизиса канцероцитов, является условно реплицирующий аденовирус. Впервые его способность разрушать малигнизированные клетки была показана в 2006 г. при лечении глиом, после чего были проведены другие не менее успешные эксперименты [15]. Опираясь на их результаты, можно сделать вывод, что большинство онколитических вирусов, усиливающих противоопухолевый иммунный ответ посредством индукции аутофагии, являются эффективными и безопасными.

Апоптоз

Апоптоз представляет собой запрограммированную форму гибели клетки, сопровождающуюся конденсацией и фрагментацией ее содержимого с образованием специализированных мембранных пузырьков [16]. Отличительной особенностью данного процесса является отсутствие воспалительной реакции в тканях, что достигается путем экспрессии маркеров, делающих цитолемму узнаваемой для иммунокомпетентных клеток. В результате макрофаги фагоцитируют образовавшиеся апоптозы без нарушения их структурной целостности, предотвращая тем самым выход различных медиаторов во внеклеточную среду и развитие инфламации [17]. Описываемая особенность свидетельствует о том, что феномен апоптоза является неиммуногенным по своей природе.

В начале 2000-х годов была выявлена способность некоторых онколитических вирусов инициировать процесс экспрессии кальрекуллина на внешнюю сторону плазмалеммы опухолевых клеток. Данный белок играет важную роль в транспортировке молекул МНС I класса, необходимых для активации

иммуногенного апоптоза и последующего высвобождения ряда ассоциированных с повреждением молекулярных фрагментов, участвующих в обеспечении эффективной реализации противоопухолевого ответа [18].

Хорошо изученным активатором рассматриваемого вида клеточной смерти является представитель семейства *Rhabdoviridae* — вирус везикулярного стоматита. Кроме описываемого выше, механизм воздействия этого инфекционного агента на канцероциты сопровождается образованием апоптоз-индуцированных каналов, позволяющих высвобождать цитохром С из митохондрий. Данный гемсодержащий белок связывается с фактором Аraf-1, индуцируя тем самым каспазный каскад [19]. Таким образом, вирус везикулярного стоматита индуцирует как классический, так и иммуногенный апоптоз для обеспечения лизиса опухоли.

Некроз

Аналогично ранее описанным процессам, некроз является разновидностью клеточной гибели. Данный феномен характеризуется набуханием органелл под действием внешних патогенных факторов с последующим разрывом цитолеммы. Вследствие нарушения ее целостности межклеточное пространство заполняется соединениями, запускающими иммунную и воспалительную реакции организма [20].

Примером патогенов, индуцирующих некроз, являются онколитические вирусы, способные уничтожать канцероциты посредством редактирования их наследственного материала. Внесенные в геном изменения приводят к образованию несвойственных плазмалемме пор, через которые проникают Na^+ и вода, а также выходят K^+ [21]. Данный процесс приводит к отеку злокачественных клеток и их деструкции, которая сопровождается выделением ряда повышающих иммуногенность опухоли DAMPs.

Среди множества неклоточных инфекционных агентов прямой некроз способны инициировать лишь РНК-содержащие, в частности вирус кори. Одной из первых публикаций, иллюстрирующих его свойство избирательно разрушать канцероциты при минимальном воздействии на окружающие ткани, была работа А.К. Fielding [22]. Эффективность описываемого патогена была доказана в последующих исследованиях, подтвердивших противоопухолевую активность аттенуированных штаммов вируса кори в отношении таких

заболеваний, как мультиформная глиобластома, неходжкинская лимфома, гепатоцеллюлярная карцинома и др. [23].

Пироптоз

Относительно недавно открытым видом клеточной гибели является пироптоз. Впервые данный феномен был зафиксирован группой ученых под руководством А. Zychlinsky в начале 90-х годов прошлого столетия в ходе изучения гибели макрофагов, вызванной шигеллой Флекснера [24]. Исследователи полагали, что анализируемый ими процесс представляет собой новую форму апоптоза. Их предположение было опровергнуто в 2001 г. биологами М.А. Brennan и В.Т. Cookson, описавшими каспаза-1-зависимый механизм клеточного самоуничтожения, впоследствии названный пироптозом [25].

Работа с вирусами, индуцирующими данную разновидность смерти клеток, имеет большое значение для лечения злокачественных новообразований, устойчивых к апоптозу и некрозу [26]. Их онколитическая активность объясняется способностью инициировать образование инфламмасы. Настоящий комплекс белковой природы активирует каспазу 1, необходимую для запуска каскада реакции и экспрессии провоспалительных цитокинов. В конечном итоге, подобно некрозу, происходит образование несвойственных плазмалемме пор, которые приводят к разрушению канцероцитов и высвобождению DAMPs. Рассматриваемый механизм свидетельствует о том, что пироптоз реализует лизис клеток посредством повышения их иммуногенности и активации инфламации [27].

Одним из наиболее многообещающих индукторов описываемого феномена является вирус болезни Ньюкасла. Данный патоген в значительной степени универсален, поскольку может вызывать разнообразные формы клеточной гибели, в частности пироптоз. Как показывают результаты экспериментальных и доклинических исследований, его использование в биотерапии множества онкологических заболеваний является достаточно перспективным методом лечения. Вдобавок этот не клеточный агент подтверждает гипотезу ряда ученых о том, что вирусный онколизис сложен и включает в себя несколько видов смерти клеток [28].

Некроптоз

Некроптоз — обладающий всеми характерными признаками некроза процесс, регулиру-

емый с помощью запрограммированных факторов [29]. Многие исследователи склонны полагать, что данный феномен является резервным механизмом, дающим возможность уничтожать избегающие апоптоз клетки, в частности канцероциты. В связи с этим мировым научным сообществом активно ведется поиск агентов, способных его индуцировать.

В течение последней четверти XX века было установлено, что ими могут выступать онколитические вирусы, чей геном запускает процесс некроптоза посредством участия в образовании комплекса RIPK1/каспазы-8. В регуляции непосредственное участие принимают также RIPK3 и CYLD. Конечным результатом является увеличение объема клеток и их последующая деструкция. Вдобавок происходит выделение молекул, способствующих возникновению инфламации и повышающих иммуногенность злокачественного новообразования [30].

Представителем не клеточных инфекционных патогенов, активирующих рассматриваемый вид клеточной гибели, является цитомегаловирус. Исследователями было обнаружено, что кодируемый им высокоспецифичный ингибитор каспазы 8 vICA предопределяет RIPK3-зависимый некроптоз. Впоследствии была также доказана эффективность и безопасность данного агента при лечении таких заболеваний, как меланома [31].

ХАРАКТЕРИСТИКА ОНКОЛИТИЧЕСКИХ ВИРУСОВ

Отличительной особенностью всех онколитических вирусов является способность убивать опухолевые клетки, не затрагивая при этом здоровые ткани организма. Несмотря на данное обстоятельство, описываемые инфекционные агенты имеют различные типы генома, морфологию, тропизм, происхождение и патогенность для человека. Ниже представлена краткая характеристика наиболее перспективных семейств канцеролитических агентов.

ДНК-вирусы

Аденовирусы

Представители семейства *Adenoviridae* являются простыми, лишенными липопротеиновой оболочки вирусами. Их вирион представляет собой частицу диаметром 70–90 нм, которая состоит из капсида с икосаэдрическим типом симметрии. Геном описываемых

неклеточных патогенов содержит линейную двухцепочечную ДНК, ассоциированную с внутренними протеинами [32].

В образовании наружной оболочки аденовирусов принимают участие 10 структурных белков, формирующих 252 капсомера, из которых 240 — гексоны и 12 — пентоны. Последние осуществляют адсорбцию вирионов к поверхности чувствительных, в том числе и опухолевых клеток при наличии на их клеточной мембране соответствующих рецепторов. Кроме того, пентоны способны обеспечивать гемагглютинирующие свойства. Гексоны, в свою очередь, содержат видоспецифические антигены, определяющие токсическую активность аденовирусов [33].

К настоящему времени идентифицировано более 100 сероваров данного инфекционного агента, около 50 из которых являются опасными для человека. Несмотря на это *Adenoviridae* считаются одной из наиболее изученных моделей вирусных онколитиков [34]. Так, уже в 1996 г. был получен первый в мире мутантный вариант аденовируса пятого серотипа ONYX-015, селективно реплицирующийся в клетках с нефункциональным белком p53 [35]. Впоследствии было сконструировано множество перспективных противоопухолевых препаратов на основе различных представителей описываемого семейства, многие из которых на данный момент находятся в стадии клинических испытаний [36].

Герпесвирусы

Herpesviridae представляют собой оболочечные патогены, чей диаметр варьирует в пределах от 150 до 200 нм. Их геном представлен линейной молекулой ДНК, состоящей из ковалентно связанных между собой фрагментов — длинного и короткого, каждый из которых расположен между двумя наборами инвертированных повторов [37].

Одной из характерных черт рассматриваемого семейства является сложность строения вириона. Его основным компонентом считается капсид — протеиновый футляр кубического типа симметрии, защищающий наследственный материал герпесвирусов от повреждений. Данная структура содержит 150 шестиугольных и 12 пятиугольных капсомеров, состоящих из протомеров белка МСР VP5 [38]. Снаружи внеклеточная форма покрыта суперкапсидной оболочкой липидной природы, позволяющей представителям *Herpesviridae* сливаться с канцероцитами. Между описанными выше компонента-

ми располагается тегумент. Он содержит различные соединения, необходимые для встраивания агентов в геном клеток-мишеней [39].

По состоянию на конец 2019 г. зарегистрировано 122 вида герпесвирусов. Особый интерес представляют относящиеся к роду *Simplex virus* вирус простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типа, поскольку именно они были впервые в мире подвержены генно-инженерной модификации с целью улучшения онколитической активности [40]. Во время проведения испытаний данные инфекционные агенты доказали свою эффективность в борьбе с такими агрессивными опухолями, как диссеминированная меланома [41].

Поксвирусы

Семейство *Poxviridae* объединяет крупные, сложноорганизованные вирусы размером 300–450×150–260 нм, способные вызывать заболевания с выраженным поражением кожи [42]. Описываемые неклеточные патогены являются содержащими линейную двухцепочечную молекулу ДНК частицами кирпичеобразной формы, которые способны реплицироваться в цитоплазме чувствительных клеток. Данное свойство является уникальным среди дезокси-вирусов [43].

Поскольку вирионы рассматриваемого семейства являются оболочечными, с внешней стороны у них располагается суперкапсид с гликопротеиновыми выступами, обеспечивающими прикрепление *Poxviridae* к канцероцитам. Изнутри к нему примыкает вирусоплазма. Данная структура обволакивает латеральные тела, функция которых на данный момент, к сожалению, неизвестна. В центре зрелых инфекционных частиц находится нуклеокапсид в виде S-образной структуры, содержащий геном и внутренние белки [44].

В состав *Poxviridae* входит порядка 70 серотипов, относящихся к 9 родам. Наиболее изученным считается *Orthopoxvirus*, включающий в себя патогенные или условно-патогенные для человека виды, как вирус осповакцины [45]. Упомянутый агент обладает природной онкоселективностью, однако для проведения биотерапии применяются его аттенуированные штаммы. Несмотря на то что эффективность препаратов на их основе была экспериментально доказана, в клинической практике они не используются, поскольку до сих пор не выяснены механизмы избирательного размножения поксвирусов в опухолевых клетках [46].

РНК-вирусы

Парамиксовирусы

Представители семейства *Paramyxoviridae* являются сферическими оболочечными вирусами, диаметр которых достигает 300 нм. Их наследственный материал образует линейная одноцепочечная нефрагментированная минус-РНК, вокруг которой спиралеобразно располагается несколько тысяч субъединиц белка NP, Р и L [47].

Своеобразным ядром парамиксовирусов считается сердцевина, поскольку именно она хранит генетическую информацию. От матрикса, образованного протеином М, данная структура отделена с помощью капсида [48]. Особое внимание следует уделить строению внешней оболочки вирионов. Она представляет собой билипидную мембрану, которую пронизывают сформированные гликопротеинами HN и F шипы. Последние осуществляют слияние патогенов с клетками-мишенями. Выросты HN, в свою очередь, проявляют гемагглютинирующую и нейраминидазную активность [49]. Таким образом, суперкапсид необходим для проникновения ряда *Paramyxoviridae* в канцероциты посредством ферментативного расщепления их плазматической мембраны.

Количество известных в настоящее время представителей рассматриваемого семейства достигает 78 видов, однако лишь их небольшая часть обладает способностью к онколизису. Выделить стоит наиболее известные агенты — вирусы кори, болезни Ньюкасла и Сендай, эксперименты по использованию которых начались во второй половине XX века [50]. В ходе изучения было выявлено, что рецепторами для них служат гликопротеины, в избытке синтезирующиеся злокачественными клетками. Полученные данные послужили отправной точкой исследований механизмов воздействия парамиксовирусов на опухоли. Их результаты легли в основу активно ведущейся в настоящее время разработки канцеролитических лекарственных средств [51].

Пикорнавирусы

Picornaviridae относятся к мелким простоорганизованным вирусам, содержащим линейную одноцепочечную нефрагментированную молекулу плюс-РНК. Их диаметр находится в интервале между 27 и 30 нм. Вирион описываемых нечеточных патогенов образован капсидом, имеющим икосаэдрический тип симметрии [52].

Упомянутая ранее оболочка состоит из 60 протомеров, сгруппированных в 12 пятиугольных капсомеров. В формировании данных структур принимают участие 4 полипептида — VP1, VP2, VP3 и VP4 [53]. Первые три осуществляют взаимодействие полноценных инфекционных частиц с рецепторами чувствительных клеток. Последний, в свою очередь, обеспечивает репродукцию наследственного материала пикорнавирусов в их цитоплазме. Данную функцию выполняет также связанный с РНК белок VPg [54].

Семейство *Picornaviridae* считается достаточно крупным, поскольку, согласно обновленным данным, в его состав входит около 150 агентов, объединенных в 63 рода. Особый интерес представляют энтеровирусы, большинство из которых являются малопатогенными для человека. При создании терапевтических препаратов, в частности, используются аттенуированные штаммы вирусов Коксаки, эховирусов и полиовирусов [55]. Именно они обладают природной канцеролитической активностью, обнаруженной еще в 50-х годах прошлого столетия [56]. В последние годы научно-исследовательская работа проводится с целью искусственного усиления их иммуногенности.

Реовирусы

Reoviridae представляют собой безоболочечные инфекционные агенты, чей диаметр колеблется в пределах 60–85 нм, способные вызывать поражения воздухоносных путей и желудочно-кишечного тракта. Геном данных патогенов содержит линейную двухцепочечную минус-РНК, состоящую из 9–12 фрагментов [57].

Поскольку реовирусы, подобно *Picornaviridae*, являются простоорганизованными, снаружи их вирионы покрыты икосаэдрическим капсидом [58]. Строение и выраженность слоев данной структуры у различных представителей рассматриваемого семейства варьирует. Несмотря на это, выделяют общие принципы ее организации. Так, внутренняя часть оболочки содержит систему транскрипции, образованную белками λ -1, -3 и μ -2. Наружная, в свою очередь, состоит из протеинов σ -1, -3 и μ -1C, а также λ -2. Последнее соединение отходит от сердцевины вириона и protrudes на поверхность в виде шипов, обеспечивающих прикрепление к клеткам-мишеням. Дальнейшая адсорбция происходит с помощью вышеупомянутого белка σ -1 [59].

К настоящему времени известно о существовании 97 сероваров, относящихся к

семейству *Reoviridae*. Большинство из них способны вызывать инфекции не только у людей, но и у животных. Несмотря на свою патогенность, реовирусы активно применяются в качестве онколитических средств. Впервые идея использования описываемых неклеточных агентов для виротерапии возникла во второй половине XX века [60]. Однако лишь спустя 40 лет на основе исходного штамма ТЗД ортореовируса человека был получен малотоксичный препарат, эффективный при лечении множества солидных злокачественных новообразований [61].

Рабдовирусы

Вирусы семейства *Rhabdoviridae* являются оболочечными патогенами, способными поражать представителей не только животного, но и растительного мира [62]. Их вирион представляет собой частицу размером 130–300×70–100 нм. Наследственный материал рабдовирусов формирует линейная одноцепочечная нефрагментированная РНК негативной полярности, ассоциированная с внутренними белками [63].

К данным соединениям относятся протеины N, P и L, которые вместе с геномом образуют сердцевину рассматриваемых агентов — рибонуклеопротеиновый комплекс. Его основная функция заключается в обеспечении репродукции *Rhabdoviridae*. Снаружи вирусная частица покрыта суперкапсидной оболочкой, обуславливающей ее рецепторное взаимодействие и слияние с клетками-мишенями. В этих процессах участвует также располагающийся между упомянутыми структурами матриксный белок М [64].

Описываемое семейство считается одним из наименее изученных с онкотерапевтической точки зрения. Среди 191 идентифицированного представителя лишь несколько используются в качестве экспериментального средства для проведения виротерапии [65]. Таким инфекционным патогеном, к примеру, является вирус Мараба, относящийся к роду *Vesiculovirus*. В ряде клинических исследований данный агент показал себя достаточно безопасным препаратом, позволяющим эффективно бороться с такими злокачественными новообразованиями, как рак легкого [66].

Ортомиксовирусы

Orthomyxoviridae — семейство сложноорганизованных вирусов сферической или эллипсоидной формы, чей диаметр не превышает

120 нм. В основе их генома лежит состоящая из 7–8 фрагментов линейная одноцепочечная минус-РНК, вокруг которой спиралеобразно располагаются субъединицы 4 капсидных белков — NP, PB1-транскриптазы, PB2-эндонуклеазы и PA-репликазы [67].

Данные вещества совместно с наследственным материалом образуют сердцевину вириона, способную активировать гибель чувствительных клеток, в том числе канцероцитов [68]. С внешней стороны у представителей *Orthomyxoviridae* находится суперкапсидная оболочка, на поверхности которой выступают шипы гемагглютининовой и нейраминидазной природы. Их функция заключается в прикреплении ортомиксовирусов к плазматической мембране атакуемых частиц. Взаимодействие между описываемыми структурами осуществляется матриксным и мембранным протеином [69].

В настоящее время рассматриваемое семейство насчитывает 9 сероваров, из которых лишь один обладает онколитической активностью — вирус гриппа А. Изучение данного патогена началось в середине 60-х годов прошлого столетия. Так, одной из первых статей является опубликованная в 1967 г. J. Lindenmann и P. Klein работа по увеличению с его помощью иммуногенности асцитной карциномы Эрлиха [70–73]. Несмотря на прошедшие с того момента около 60 лет, клинические испытания препаратов на основе аттенуированных штаммов вируса гриппа А не проводятся. Результаты экспериментальных исследований на мышах позволяют предположить, что данный инфекционный агент может стать достойной альтернативой в борьбе со множеством опухолей [74].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные исследования свидетельствуют о высоком потенциале онколитических вирусов в терапии злокачественных новообразований. Использование виротерапии позволяет не только эффективно уничтожать опухолевые клетки, но и активировать антиопухолевый иммунный ответ. Тем не менее необходимо продолжать исследования механизмов действия и безопасности этих вирусов. Только глубокое понимание их биологии и взаимодействия с иммунной системой пациента позволит интегрировать эти инновационные методы в стандартные протоколы лечения рака, что откроет новые способы борьбы с этим серьезным заболеванием.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Издательство МНИОИ им. П.А. Герцена; 2018.
- Оппедизано М.Д.Л., Ищенко И.О., Пюрвеев С.С. Иммуноterapia диссеминированной меланомы кожи. *Forcipe*. 2020;3:821–822.
- Dock G. Rabies virus vaccination in a patient with cervical carcinoma. *American Journal of the Medical Sciences*. 1904;127:563–565.
- Voroshilova M.K. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Journal of Medical Virology*. 1989;36:191–202.
- Нетесов С.В., Кочнева Г.В., Локтев В.Б. и др. Онколитические вирусы: достижения и проблемы. *Медицинский алфавит*. 2011;3:26–33.
- Martuza R. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science*. 1991;252:854–856.
- Elsedawy N.B., Russell S.J. Oncolytic vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2013;12:1155–1172.
- Fountzilaz C., Patel S., Mahalingam D. Review: oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget*. 2017;60:102617–102639.
- Workenhe S.T., Mossman K.L. Oncolytic virotherapy and immunogenic cancer cell death: sharpening the sword for improved cancer treatment strategies. *Molecular Therapy*. 2014;22:251–256.
- Оппедизано М.Д.Л., Ищенко И.О. Роль аутогенных дендритных клеток в терапии диссеминированной меланомы кожи. *Forcipe*. 2019;4:15–23.
- Глухов А.И., Сивохин Д.А., Серяк Д.А. и др. Онколитические вирусы как иммунотерапевтические агенты в лечении злокачественных новообразований. *Вестник РАМН*. 2019;74:108–117.
- Ковалева О.В., Шитова М.С., Зборовская И.Б. Аутофагия: клеточная гибель или способ выживания? *Клиническая онкогематология*. 2014;2:103–113.
- Hu L., Jiang K., Ding C., Meng S. Targeting autophagy for oncolytic immunotherapy. *Biomedicines*. 2017;5:1–9.
- Zhong Z., Sanchez-Lopez E., Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment. *Cell*. 2016;166:288–298.
- Ito H., Aoki H., Kuhnel F. et al. Autophagic cell death of malignant glioma cells induced by a conditionally replicating adenovirus. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98:625–636.
- Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Колос Е.А. и др. Молекулярная нейроморфология. Нейродегенерация и оценка реакции нервных клеток на повреждение. СпецЛит; 2015.
- Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология человека*. 2006;7:28–32.
- Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annual Review of Immunology*. 2013;31:51–72.
- Dejean L.M., Martinez-Caballero S., Kinnally K.W. Is MAC the knife that cuts cytochrome C from mitochondria during apoptosis? *Cell Death & Differentiation*. 2006;13:1387–1395.
- Мутовин Г.Р. Клиническая генетика. ГЭОТАР-Медиа; 2010.
- Bartlett D.L., Liu Z., Sathaiah M. et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Molecular Cancer*. 2013;12:1–16.
- Fielding A.K. Measles as a potential oncolytic virus. *Reviews in Medical Virology*. 2004;15:135–142.
- Аммур Ю.И., Борисова Т.К., Зверев В.В. Вирус кори как онколитический агент. *Вопросы вирусологии*. 2013;1:116–131.
- Zychlinsky A., Prevost M.C., Sansonetti P.J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*. 1992;358:167–169.
- Brennan M.A., Cookson B.T. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Molecular Microbiology*. 2000;38:31–40.
- Вартанян А.А., Косоруков В.С. Пироптоз — воспалительная форма клеточной гибели. *Клиническая онкогематология*. 2020;13:129–135.
- Гариб Ф.Ю., Ризопулу А.П. Инфламмосомы и воспаление. *Российский иммунологический журнал*. 2017;20:30–36.
- Ситковская А.О., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Кит О.И. Вирус болезни Ньюкасла и иммунитет — эффективный альянс в борьбе против рака. *Сибирский онкологический журнал*. 2018;17:105–113.
- Копейна Г.С., Замаев А.В., Животовский Б.Д., Лаврик И.Н. Программируемый некроз и регенерация тканей. *Гены и клетки*. 2018;13:35–38.
- Woller N., Gurlevik E., Ureche C.-I., Kuhnel F. Oncolytic viruses as anticancer vaccines. *Frontiers in Oncology*. 2014;4:1–13.
- Erkes D.A., Xu G., Daskalakis C. et al. Intratumoral infection with murine cytomegalovirus synergizes with pd-1l blockade to clear melanoma lesions and induce long-term immunity. *Molecular Therapy*. 2016;24:1444–1455.
- Поздеев О.К. Медицинская микробиология. ГЭОТАР-Медиа; 2005.
- Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
- Святченко В.А., Тарасова М.В., Нетесов С.В., Чумаков П.М. Онколитические аденовирусы в терапии злокачественных новообразований: современное состояние и перспективы. *Молекулярная биология*. 2012;46:556–569.
- Bischoff J.R., Kim D.H., Williams A. et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science*. 1996;274:373–376.

36. Niemann J., Kuhnel F. Oncolytic viruses: adenoviruses. *Virus Genes*. 2017;53:700–706.
37. Львов Д.К. Медицинская вирусология. Медицинское информационное агентство; 2008.
38. Bowman B.R., Baker M.L., Frazer J Rixon F.J. et al. Structure of the herpesvirus major capsid protein. *The EMBO Journal*. 2003;22:757–765.
39. Литусов Н.В. Герпесвирусы. УГМУ; 2018.
40. Benencia F., Courreges M.C., Fraser N.W., Coukos G. Herpes virus oncolytic therapy reverses tumor immune dysfunction and facilitates tumor antigen presentation. *Cancer Biology & Therapy*. 2008;7:1194–1205.
41. Lawler S.E., Speranza M.-C., Cho C.-F., Chiocca A.E. Oncolytic viruses in cancer treatment, a review. *JAMA Oncology*. 2003;3:841–849.
42. Петровский Б.В. Большая медицинская энциклопедия. Советская энциклопедия; 1974–1989.
43. Генералов И.И. Медицинская вирусология. ВГМУ; 2017.
44. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. Медицинское информационное агентство; 2005.
45. Smee D.F., Sidwell R.W. A review of compounds exhibiting anti-orthopoxvirus activity in animal models. *Antiviral Research*. 2003;57:41–52.
46. Кочнева Г.В., Сиволобова Г.Ф., Юдина К.В. и др. Онколитические поксвирусы. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2012;1:8–15.
47. Литусов Н.В. Парамиксовирусы (вирусы паратифа, эпидемического паротита и кори). УГМУ; 2018.
48. Горячкина Н.С., Радакова Е.Д., Байнов Н.А. и др. Частная медицинская вирусология. Феникс; 2007.
49. Букринская А.Г. Вирусология. Медицина; 1986.
50. Wheelock E.F., Dingle J.H. Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukemia: a preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 1964;271:645–651.
51. Матвеева О.В., Кочнева Г.В., Нетесов С.В. и др. Механизмы онколитического действия парамиксовируса Сендай. *Acta Naturae*. 2015;7:6–17.
52. Зверев В.В., Быков А.С. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. Медицинское информационное агентство; 2018.
53. King A.M.Q., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. Family — Picornaviridae. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. 2012;1:855–881.
54. Melnick J.L., Agol V.I., Bachrach H.L. Picornaviridae. *Intervirology*. 1974;4:303–316.
55. Huebner R.J., Smith R.R., Rowe W.P. et al. Experimental approach to the virotherapy of cancer. *Science*. 1956;124:938.
56. Чумаков П.М., Морозова В.В., Бабкин И.В. Онколитические энтеровирусы. Молекулярная биология. 2012;46:712–725.
57. Коротяев А.И., Бабичев С.А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СпецЛит; 2012.
58. Joklik W.K. The Reoviridae. Springer Science+Business Media; 1983.
59. Воробьев А.А., Быков А.С. Атлас по медицинской микробиологии вирусологии и иммунологии. Медицинское информационное агентство; 2003.
60. Hashiro G., Loh P.C., Yau J.T. The preferential cytotoxicity of reovirus for certain transformed cell lines. *Archives of Virology*. 1977;54:307–315.
61. Comins C., Heinemann L., Harrington K. et al. Reovirus: viral therapy for cancer ‘as nature intended’. *Clinical Oncology*. 2008;20:548–554.
62. Сергеев В.А., Непоклонов Е.А., Алипер Т.И. Вирусы и вирусные вакцины. Библионика; 2007.
63. Львов Д.К. Руководство по вирусологии: вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Медицинское информационное агентство; 2013.
64. Mahy B.W.J., van Regenmortel M.H.V. Desk Encyclopedia of Human and Medical Virology. Academic press; 2009.
65. Barber G.N. Vesicular stomatitis virus as an oncolytic vector. *Viral Immunology*. 2004;17:516–527.
66. Brun J., McManus D., Lefebvre C. et al. Identification of genetically modified maraba virus as an oncolytic rhabdovirus. *Molecular Therapy*. 2010;18:1440–1449.
67. Oxford J.S., Hockley D.J. Orthomyxoviridae. Perspectives in Medical Virology. 1987;3:213–232.
68. Кильбурн Э.Д. Вирусы гриппа и грипп. Медицина; 1978.
69. Louten J. Essential human virology. Academic press; 2016.
70. Lindenmann J., Klein P.A. Viral oncolysis: increased immunogenicity of host cell antigen associated with influenza virus. *The Journal of Experimental Medicine*. 1967;126:93–108.
71. Трашков А.П., Гаглоева Т.Д., Будько А.И., Петровский А.Н., Тимаева О.И., Цыган Н.В., Станжевский А.А., Васильев А.Г., Майстренко Д.Н., Сергунова К.А., Сысоев Д.С., Шатик С.В., Антуганов Д.О., Коневега А.Л. Анализ противоопухолевой активности радиофармацевтического лекарственного препарата на основе биспецифических антител к элементам опухоль-ассоциированной стромы и изотопа лютеция 177. *Педиатр*. 2022;13(6):35–44. DOI: 10.17816/PED13635-44.
72. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В. и др. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. EDN: QLSRON.
73. Чернобровкина А.Е., Ипполитова М.Ф., Строгонова О.Б., Башкетова Н.С. Вакцинопрофилактика онкологических заболеваний, обусловленных вирусом папилломы человека, в Северо-Западном федеральном округе. *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(2):37–45.

74. Hamilton J.R., Vijayakumar G., Palese P. A recombinant antibody-expressing influenza virus delays tumor growth in a mouse model. *Cell Reports*. 2018;22:1–7.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (incidence and mortality). Izdatel'stvo MNIIOI im. P.A. Gertsena; 2018. (In Russian).
2. Oppedizano M.D.L., Ishchenko I.O., Pyurveev S.S. Immunotherapy of disseminated melanoma of the skin. *Forcipe*. 2020;3:821–822. (In Russian).
3. Dock G. Rabies virus vaccination in a patient with cervical carcinoma. *American Journal of the Medical Sciences*. 1904;127:563–565.
4. Voroshilova M.K. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Journal of Medical Virology*. 1989;36:191–202.
5. Netesov S.V., Kochneva G.V., Loktev V.B. et al. Oncolytic viruses: achievements and problems. *Meditinskii al'favit*. 2011;3:26–33. (In Russian).
6. Martuza R. Experimental therapy of human glioma by means of a genetically engineered virus mutant. *Science*. 1991;252:854–856.
7. Elsedawy N.B., Russell S.J. Oncolytic vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2013;12:1155–1172.
8. Fountzilaz C., Patel S., Mahalingam D. Review: oncolytic virotherapy, updates and future directions. *Oncotarget*. 2017;60:102617–102639.
9. Workenhe S.T., Mossman K.L. Oncolytic virotherapy and immunogenic cancer cell death: sharpening the sword for improved cancer treatment strategies. *Molecular Therapy*. 2014;22:251–256.
10. Oppedizano M.D.L., Ishchenko I.O. The role of autologous dendritic cells in the treatment of disseminated cutaneous melanoma. *Forcipe*. 2019;4:15–23. (In Russian).
11. Glukhov A.I., Sivokhin D.A., Seryak D.A. i dr. Oncolytic viruses as immunotherapeutic agents in the treatment of malignant neoplasms. *Vestnik RAMN*. 2019;74:108–117. (In Russian).
12. Kovaleva O.V., Shitova M.S., Zborovskaya I.B. Autophagy: cell death or a way of survival? *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2014;2:103–113. (In Russian).
13. Hu L., Jiang K., Ding C., Meng S. Targeting autophagy for oncolytic immunotherapy. *Biomedicines*. 2017;5:1–9.
14. Zhong Z., Sanchez-Lopez E., Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment. *Cell*. 2016;166:288–298.
15. Ito H., Aoki H., Kuhnle F. et al. Autophagic cell death of malignant glioma cells induced by a conditionally replicating adenovirus. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98:625–636.
16. Korzhevsky D.E., Grigoriev I.P., Kolos E.A. et al. Molecular neuromorphology. Neurodegeneration and assessment of nerve cell response to damage. *SpetsLit*; 2015. (In Russian).
17. Varga O.Yu., Ryabkov V.A. Apoptosis: concept, mechanisms of implementation, significance. *Ekologiya cheloveka*. 2006;7:28–32. (In Russian).
18. Kroemer G., Galluzzi L., Kepp O., Zitvogel L. Immunogenic cell death in cancer therapy. *Annual Review of Immunology*. 2013;31:51–72.
19. Dejean L.M., Martinez-Caballero S., Kinnally K.W. Is MAC the knife that cuts cytochrome C from mitochondria during apoptosis? *Cell Death & Differentiation*. 2006;13:1387–1395.
20. Mutovin G.R. Clinical genetics. GEOTAR-Media; 2010. (In Russian).
21. Bartlett D.L., Liu Z., Sathaiah M. et al. Oncolytic viruses as therapeutic cancer vaccines. *Molecular Cancer*. 2013;12:1–16.
22. Fielding A.K. Measles as a potential oncolytic virus. *Reviews in Medical Virology*. 2004;15:135–142.
23. Ammur Yu.I., Borisova T.K., Zverev V.V. Measles virus as an oncolytic agent. *Voprosy virusologii*. 2013;1:116–131. (In Russian).
24. Zychlinsky A., Prevost M.C., Sansonetti P.J. *Shigella flexneri* induces apoptosis in infected macrophages. *Nature*. 1992;358:167–169.
25. Brennan M.A., Cookson B.T. Salmonella induces macrophage death by caspase-1-dependent necrosis. *Molecular Microbiology*. 2000;38:31–40.
26. Vartanyan A.A., Kosorukov V.S. Pyroptosis — an inflammatory form of cell death. *Klinicheskaya onkologematologiya*. 2020;13:129–135. (In Russian).
27. Garib F.Yu., Rizopulu A.P. Inflammasomes and inflammation. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal*. 2017;20:30–36. (In Russian).
28. Sitkovskaya A.O., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Kit O.I. Newcastle disease virus and immunity — an effective alliance in the fight against cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2018;17:105–113. (In Russian).
29. Kopeina G.S., Zamaraev A.V., Zhivotovsky B.D., Lavrik I.N. Programmed necrosis and tissue regeneration. *Geny i kletki*. 2018;13:35–38. (In Russian).
30. Woller N., Gurlevik E., Ureche C.-I., Kuhnle F. Oncolytic viruses as anticancer vaccines. *Frontiers in Oncology*. 2014;4:1–13.
31. Erkes D.A., Xu G., Daskalakis C. et al. Intratumoral infection with murine cytomegalovirus synergizes with pd-1l blockade to clear melanoma lesions and induce long-term immunity. *Molecular Therapy*. 2016;24:1444–1455.
32. Pozdeev O.K. Medical microbiology. GEOTAR-Media; 2005. (In Russian).
33. Knipe D.M., Howley P.M. *Fields Virology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
34. Syvatchenko V.A., Tarasova M.V., Netesov S.V., Chumakov P.M. Oncolytic adenoviruses in the therapy of malignant neoplasms: current status and prospects. *Molekulyarnaya biologiya*. 2012;46:556–569. (In Russian).

35. Bischoff J.R., Kirn D.H., Williams A. et al. An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumor cells. *Science*. 1996;274:373–376.
36. Niemann J., Kuhnel F. Oncolytic viruses: adenoviruses. *Virus Genes*. 2017;53:700–706.
37. Lvov D.K. Medical virology. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2008. (In Russian).
38. Bowman B.R., Baker M.L., Frazer J Rixon F.J. et al. Structure of the herpesvirus major capsid protein. *The EMBO Journal*. 2003;22:757–765.
39. Litusov N.V. Herpesviruses. UGMU; 2018. (In Russian).
40. Benencia F., Courreges M.C., Fraser N.W., Coukos G. Herpes virus oncolytic therapy reverses tumor immune dysfunction and facilitates tumor antigen presentation. *Cancer Biology & Therapy*. 2008;7:1194–1205.
41. Lawler S.E., Speranza M.-C., Cho C.-F., Chiocca A.E. Oncolytic viruses in cancer treatment, a review. *JAMA Oncology*. 2003;3:841–849.
42. Petrovsky B.V. Great Medical Encyclopedia. Sovetskaya entsiklopediya; 1974–1989. (In Russian).
43. Generalov I.I. Medical virology. VGMU; 2017. (In Russian).
44. Borisov L.B. Medical microbiology, virology, immunology. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2005. (In Russian).
45. Smee D.F., Sidwell R.W. A review of compounds exhibiting anti-orthopoxvirus activity in animal models. *Antiviral Research*. 2003;57:41–52.
46. Kochneva G.V., Sivolobova G.F., Yudina K.V. i dr. Oncolytic poxviruses. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya*. 2012;1:8–15. (In Russian).
47. Litusov N.V. Paramyxoviruses (parainfluenza, mumps and measles viruses). UGMU; 2018. (In Russian).
48. Goryachkina N.S., Radakova E.D., Baynov N.A. i dr. Private Medical Virology. Feniks; 2007. (In Russian).
49. Bukrinskaya A.G. Virology. Meditsina; 1986. (In Russian).
50. Wheelock E.F., Dingle J.H. Observations on the repeated administration of viruses to a patient with acute leukemia: a preliminary report. *The New England Journal of Medicine*. 1964;271:645–651.
51. Matveeva O.V., Kochneva G.V., Netesov S.V. i dr. Mechanisms of oncolytic action of Sendai paramyxovirus. *Acta Naturae*. 2015;7:6–17. (In Russian).
52. Zverev V.V., Bykov A.S. Medical microbiology, virology and immunology. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2018. (In Russian).
53. King A.M.Q., Lefkowitz E., Adams M.J., Carstens E.B. Family — Picornaviridae. *Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. 2012;1:855–881.
54. Melnick J.L., Agol V.I., Bachrach H.L. Picornaviridae. *Intervirology*. 1974;4:303–316.
55. Huebner R.J., Smith R.R., Rowe W.P. et al. Experimental approach to the virotherapy of cancer. *Science*. 1956;124:938.
56. Chumakov P.M., Morozova V.V., Babkin I.V. Oncolytic enteroviruses. *Molekulyarnaya biologiya*. 2012;46:712–725. (In Russian).
57. Korotyaev A.I., Babichev S.A. Medical microbiology, immunology and virology. SpetsLit; 2012. (In Russian).
58. Joklik W.K. The Reoviridae. Springer Science+Business Media; 1983.
59. Vorobyov A.A., Bykov A.S. Atlas of Medical Microbiology, Virology and Immunology. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2003. (In Russian).
60. Hashiro G., Loh P.C., Yau J.T. The preferential cytotoxicity of reovirus for certain transformed cell lines. *Archives of Virology*. 1977;54:307–315.
61. Comins C., Heinemann L., Harrington K. et al. Reovirus: viral therapy for cancer ‘as nature intended’. *Clinical Oncology*. 2008;20:548–554.
62. Sergeev V.A., Nepoklonov E.A., Aliper T.I. Viruses and viral vaccines. Biblioteka; 2007. (In Russian).
63. Lvov D.K. Handbook of Virology: Viruses and Viral Infections of Humans and Animals. Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2013. (In Russian).
64. Mahy B.W.J., van Regenmortel M.H.V. Desk Encyclopedia of Human and Medical Virology. Academic press; 2009.
65. Barber G.N. Vesicular stomatitis virus as an oncolytic vector. *Viral Immunology*. 2004;17:516–527.
66. Brun J., McManus D., Lefebvre C. et al. Identification of genetically modified maraba virus as an oncolytic rhabdovirus. *Molecular Therapy*. 2010;18:1440–1449.
67. Oxford J.S., Hockley D.J. Orthomyxoviridae. Perspectives in Medical Virology. 1987;3:213–232.
68. Kilburn E.D. Influenza viruses and influenza. Meditsina; 1978. (In Russian).
69. Louten J. Essential human virology. Academic press; 2016.
70. Lindenmann J., Klein P.A. Viral oncolysis: increased immunogenicity of host cell antigen associated with influenza virus. *The Journal of Experimental Medicine*. 1967;126:93–108.
71. Trashkov A.P., Gagloeva T.D., Budko A.I., Petrovsky A.N., Timaeva O.I., Tsygan N.V., Stanzhevsky A.A., Vasiliev A.G., Maistrenko D.N., Sergunova K.A., Sysoev D.S., Shatik S.V., Antuganov D.O., Konevega A.L. Analysis of the antitumor activity of a radiopharmaceutical drug based on bispecific antibodies to elements of tumor-associated stroma and lutetium isotope 177. *Pediatr*. 2022;13(6):35–44. DOI: 10.17816/PED13635-44. (In Russian).
72. Astakhova A.V., Afanasyev V.V., Babak S.V. i dr. Clinical Pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. EDN QLSRON. (In Russian).
73. Chernobrovkina A.E., Ippolitova M.F., Stroganova O.B., Bashketova N.S. Vaccine prevention of oncological diseases caused by the human papillomavirus in the Northwestern Federal District. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2022;7(2):37–45. (In Russian).
74. Hamilton J.R., Vijayakumar G., Palese P. A recombinant antibody-expressing influenza virus delays tumor growth in a mouse model. *Cell Reports*. 2018;22:1–7.

УДК 616.13.002-097-06+616.132.14-02-07-092

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ СИНДРОМА ТАКАЯСУ

© Анастасия Михайловна Антонова, Мария Валерьевна Асанова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Мария Валерьевна Асанова — студентка 4-го курса педиатрического факультета.
E-mail: asanova.study@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2992-3749> SPIN: 2394-9219

Для цитирования: Антонова А.М., Асанова М.В. Современные аспекты синдрома Такаясу. *Forcipe*. 2024;7(3):28–38.

Поступила: 19.08.2024

Одобрена: 22.09.2024

Принята к печати: 22.10.2024

РЕЗЮМЕ. Артериит Такаясу (ТА) — редкий системный васкулит, поражающий крупные артерии, в частности аорту и ее ветви. В данном обзоре рассмотрены аспекты эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ТА с учетом последних достижений в данной области. Наибольшее распространение синдрома Такаясу наблюдается в Японии, причем чаще всего им страдают девушки. Клинические проявления зависят от этнического и гендерного факторов. Точная этиология ТА остается неопределенной, однако в литературных данных наиболее часто описываются генетическая предрасположенность и инфекционные агенты, в частности антигенная мимикрия человеческого HSP 60 кДа с HSP 65 кДа *M. tuberculosis* как возможные триггеры, запускающие ТА. Одновременно с этим современные представления указывают на его аутоиммунное происхождение, в первую очередь связанное с Т-клетками, хотя В-клетки также играют значительную роль в патогенезе заболевания. Чаще всего процесс верификации ТА осложнен из-за неспецифических клинических симптомов и отсутствия специализированных методов диагностики. Некоторые неинвазивные методы визуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой, ультразвуковая доплерография, компьютерная томография и магнитно-резонансная томография сосудов, имеют ключевое значение в диагностике ТА, поскольку они позволяют оценить состояние сосудов и определить степень заболевания. Лечение ТА складывается из инвазивного и неинвазивного (медикаментозного) методов. В центре неинвазивной терапии находятся базисные противоревматические препараты (БПВП). Для управления воспалительным процессом, предотвращения осложнений и достижения ремиссии применяются синтетические и биологические БПВП, а также иммуносупрессивная терапия. При прогрессировании заболевания на фоне неинвазивной терапии прибегают к инвазивным методам, в частности к эндоваскулярной терапии и открытой хирургии. Для более глубокого понимания механизмов, которые стоят за ТА, а также для создания целенаправленных методов терапии, требуются дополнительные исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериит Такаясу, неспецифический аортоартериит, аутоиммунное заболевание, синдром дуги аорты

MODERN ASPECTS OF TAKAYASU SYNDROME

© Anastasia M. Antonova, Maria V. Asanova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Maria V. Asanova — a 4th year student of the Pediatric Faculty.
E-mail: asanova.study@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2992-3749> SPIN: 2394-9219

For citation: Antonova AM, Asanova MV. Modern aspects of Takayasu syndrome. *Forcipe*. 2024;7(3):28–38.

Received: 19.08.2024

Revised: 22.09.2024

Accepted: 22.10.2024

ABSTRACT. Takayasu arteritis (TA) is a rare systemic vasculitis affecting large arteries, in particular the aorta, and its branches. This review examines aspects of epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of TA, taking into account the latest achievements in this field. The greatest prevalence of this disease is observed in Japan, and most often girls suffer from it. Clinical manifestations depend on ethnic and gender factors. The exact etiology of TA remains uncertain, but modern ideas point to its autoimmune origin, primarily associated with T cells, although B cells also play a significant role in the pathogenesis of the disease. Most often, the process of diagnosing TA is complicated due to non-specific clinical symptoms and the lack of specialized diagnostic methods. Some noninvasive imaging techniques, such as positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose, ultrasound Dopplerography, computed tomography and magnetic resonance imaging of blood vessels, are of key importance in the diagnosis of TA, since they allow to assess the condition of blood vessels and determine the degree of disease. TA treatment consists of invasive and non-invasive (medical) methods. Basic antirheumatic drugs (HDL) are in the center of noninvasive therapy. Synthetic and biological HDL, as well as immunosuppressive therapy, are used to control the inflammatory process, prevent complications and achieve remission. With the progression of the disease against the background of non-invasive therapy, non-invasive methods are resorted to, in particular endovascular therapy and open surgery. Additional research is needed to gain a deeper understanding of the mechanisms behind TA, as well as to create targeted therapies.

KEYWORDS: Takayasu arteritis, nonspecific aortoarteritis, autoimmune disease, aortic arch syndrome

ВВЕДЕНИЕ

Артериит Такаясу (ТА), также известный как болезнь отсутствия пульса, — редкий трудно диагностируемый системный васкулит неясной этиологии, поражающий крупные артерии, в частности аорту, почечные, сонные и подключичные артерии, вызывая в их стенке, вероятно, иммуноопосредованное гранулематозное воспаление [1]. Развившиеся в результате воспаления гиперплазия и фиброз интимы могут приводить к стенозу, окклюзионной васкулопатии или образованию аневризмы. На фоне ишемии возникают такие серьезные осложнения, как ишемический или геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, нарушения зрения, обмороки, злокачественная вазоренальная гипертензия, аортальная регургитация с прогрессированием симптомов застойной сердечной недостаточности [2]. Ишемическое повреждение и симптомы иногда могут быть ослаблены за счет коллатерального кровообращения. Хотя коллатеральный кровоток служит компенсаторным механизмом в ответ на ишемическое повреждение, он может отсрочить постановку диагноза у пациентов с тяжелым поражением магистральных сосудов, у которых отсутствуют симптомы [3].

Клинические особенности включают три последовательные фазы. На первом этапе наблюдаются неспецифические конституциональные воспалительные симптомы в виде лихорадки неясной этиологии, сопровождающей диффуз-

ное или очаговое гранулематозное воспаление, которое прогрессирует до интимального и адвентициального фиброза, вплоть до рубцевания артерии. Во второй фазе воспаление стенок начинается в крупных артериях, вызывая каротидию, воспринимаемую как боль в шее, а иногда и дополнительную боль в области груди и спины. Третья фаза характеризуется уменьшением или отсутствием пульса и/или различиями артериального давления между верхними конечностями, самопроизвольно возникающими гематомами и перемежающейся хромотой.

Хотя вовлечение аорты и ее основных ветвей является частью диагностики ТА, следует отметить, что это поражение неодинаково у всех пациентов. По классификации заболевания на основе традиционных ангиографических данных (Международная конференция по артерииту Такаясу, 1994) выделяют 6 типов вовлечения сосудов:

Тип	Включает в поражение
I	ветви дуги аорты
IIa	восходящую аорту, дугу аорты и ветви дуги аорты
IIb	грудную нисходящую аорту с вовлечением типа IIa
III	грудную нисходящую аорту, брюшную аорту и/или почечные артерии
IV	брюшную аорту и/или почечные артерии
V	комбинация Типа IIb и Типа IV

Трудности своевременной верификации синдрома Такаясу обусловлены отсутствием высокочувствительных и специфических методов лабораторной и инструментальной диагностики.

ЦЕЛЬ

Изучить эпидемиологию, этиологию, патогенез, диагностику и лечение ТА, а также выявить предполагаемые пусковые факторы, стимулирующие развитие данного заболевания.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Неспецифический аортоартериит встречается редко. Заболеваемость составляет 0,8–2,6:1 миллион в зависимости от региона проживания и этнической группы [4]. Заболевание в России регистрируется у 2,6 человек на 1 миллион населения [5]. Распространенность составляет от 10 до 40 случаев на 1 миллион человек в Японии, в то время как 9 случаев на 1 миллион было зарегистрировано в США [6]. Вероятно, объяснения этих различий кроются в географических и генетических различиях между популяциями. Возникновение синдрома в детском возрасте поднимает вопрос о дополнительных факторах генетической предрасположенности. Чаще поражает молодых женщин с соотношением полов 9:1 и развивается в большинстве случаев без какой-либо выявленной причины [7]. Однако другие гранулематозные заболевания, такие как хронический туберкулез, саркоидоз и болезнь Крона, могут протекать одновременно с ТА, что ставит вопрос о том, является ли ТА следствием данных заболеваний или, наоборот, провоцирует их развитие [8].

Клинический фенотип также может зависеть от этнической принадлежности и пола. Некоторые исследования показали, что дуга аорты и ее ветви поражаются в основном у японских пациентов [9], а поражение брюшной аорты и/или почечных артерий было преобладающим в популяциях Азии и Африки [10]. Исследования в азиатских странах показали, что при данном заболевании поражение грудной аорты и ее ветви чаще встречались у женщин, у мужчин же была тенденция к вовлечению брюшной аорты и ее ветвей. Более того, корейские авторы предположили, что именно гендерные, а не этнические различия лежат в основе разнообразных локализаций поражения сосудов [11].

ЭТИОЛОГИЯ

Этиология ТА изучена не до конца, но большинство имеющихся данных свидетельствуют о его аутоиммунном генезе, пусковыми факторами которого являются триггеры различной инфекционной и неинфекционной природы, а также генетическая предрасположенность. Какими бы ни были триггерные факторы, в ответ на них запускается клеточно-опосредованный иммунный ответ, о чем также свидетельствуют гистологические данные, показывающие инфильтрацию воспалительными клетками и некроз стенок артериальных сосудов [12].

Сведения о генетической предрасположенности подтверждаются развитием болезни у однояйцевых близнецов, наличием локусов HLA-DR4, HLA-DQ3 [13]. Была также выявлена более высокая частота серотипа HLA-B5 у пациентов с ТА по сравнению с контрольной группой из японской популяции. У японцев также была выявлена более высокая частота специфического серотипа HLA-B*52. Позже в независимых группах с разным происхождением была подтверждена связь ТА с классическим аллелем HLA-B*52. Кроме того, HLA-B*52 был связан с более тяжелым и рефрактерным заболеванием у пациентов с ТА. Анализ классических аллелей HLA подтвердил устойчивую связь с HLA-B*52:01 [14]. Имеются данные о взаимосвязи гена *LILRA3* и ТА [15].

Высказываются предположения о том, что существует связь между ТА и *M. tuberculosis* [16], доказательством чего является морфологическое сходство гигантоклеточных гранул Лангханса в стенке аорты при ТА и в интерстиции легких при туберкулезе, усиление иммунологического ответа на туберкулин и повышение в сыворотке IL-6 (в литературе описан как биомаркер микобактериальной инфекции [17]). Было высказано предположение, что антигенная мимикрия человеческого HSP 60 кДа с HSP 65 кДа *M. tuberculosis* может лежать в основе патогенеза [18]. Перекрестная реакция подтверждается тем, что в крови больных ТА были обнаружены циркулирующие антитела к эндотелиоцитам аорты (AAECA), направленные против HSP 65 кДа [19], также при аутопсии из меди аорты был выделен HSP 60 кДа (HSP 60 кДа как вероятная мишень, вызывающая аутоиммунный ответ в результате молекулярной мимикрии с белком *M. tuberculosis* HSP 65 кДа) [20].

Если далее рассматривать инфекцию как этиологический фактор ТА, можно отметить роль вируса Эпштейна–Барр, который не вызывает заболевание, а приводит к усилению воспалительного процесса и осложнению лечения ТА [21]. В литературе описан также случай тяжелой аортальной регургитации с перфорацией задней стенки аорты. В биоптате стенки аорты, выращенном на обогащенной среде, выросли *Acinetobacter baumannii* и *Paeniclostridium sordelli*, которые также не являлись триггером, но в сочетании с активным воспалением привели к перфорации аорты [22].

Кроме перечисленных этиологических факторов, в литературе описано исследование, в котором введение эстрогена мышам привело к трансформации фенотипа гладкомышечных клеток сосудов в макрофагоподобный фенотип, в результате чего развилось воспалительное поражение крупных артерий у самок мышей, аналогичное ТА у людей. Это позволяет предположить, что высокая доза и длительное лечение эстрогеном у человека может играть ключевую роль в развитии ТА [23].

ПАТОГЕНЕЗ

Иммунная система играет важную роль в патогенезе ТА, вовлекая как адаптивные, так и врожденные иммунные реакции. Точная цель иммунного ответа при ТА остается неясной, но считается, что васкулитогенные антигены локально присутствуют в артериальной стенке, что приводит к активации и поддержанию иммунного ответа в ней [24].

TCR-рецепторы, находящиеся на поверхности Т-клетки, распознают специфические антигены, представленные на молекулах главного комплекса гистосовместимости (МНС). Данные рецепторы взаимодействуют с антигеном, представленным на поверхности дендритной клетки, что приводит к активации Т-клетки, ее пролиферации и дифференцировке в Th (CD4⁺) или цитотоксические Т-клетки (CD8⁺), что будет зависеть от типа антигена (рис. 1).

Дендритные клетки адвентиции, экспрессирующие специфические молекулы МНС, активируются неизвестным на данный момент триггером (AG), одним из которых может быть *M. tuberculosis*. После активации дендритные клетки синтезируют и высвобождают провоспалительные цитокины, в частности IL-18, и хемокины, которые посредством хоминга связываются с соответствующими рецепторами

на поверхности клеток-мишеней, которыми являются Т-клетки, инициируя их активацию, миграцию к стенке сосуда, и способствуют развитию аберрантного иммунного ответа [25].

После взаимодействия с дендритными клетками CD4⁺ Т-клетки начинают делиться и высвобождать цитокины IFN- γ и TNF α , вызывая дифференцировку и активацию макрофагов для усиления фагоцитоза. Одновременно с этим CD4⁺ Т-клетки активируют CD8⁺ Th1-клетки, которые распознают на поверхности дендритной клетки МНС I, презентующий эпитоп антигена. Таким образом запускается клеточный иммунный ответ, в результате которого образуются цитотоксические лимфоциты (CTL), выделяющие перфорины и гранзимы-B, которые, в свою очередь, приводят к апоптозу и некрозу гладкомышечных клеток, а также к повреждению интимы. Под действием данных цитокинов происходит также слияние многоядерных гигантских клеток и образование гранулемы.

Активированный цитокинами макрофаг типа M1 начинает синтезировать провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (IL) IL-1, IL-6 и IL-23, а также фактор роста фибробластов (FGF), активные формы кислорода (ROS) и матриксные металлопротеиназы (MMP).

IL-6, IL-23 способствуют поддержанию макрофагов и активации Th17, что, в свою очередь, приводит к синтезу других провоспалительных цитокинов, таких как IL-17, который привлекает и активирует нейтрофилы в стенке сосуда, что приводит к усилению воспалительного ответа, что, с одной стороны, помогает организму бороться с инфекциями, но с другой — может приводить к развитию аутоиммунных заболеваний. Нейтрофилы выполняют свою функцию с помощью фагоцитоза и внеклеточных ловушек (NETs), состоящих из ДНК и антибактериальных компонентов, что помогает задерживать и ликвидировать патогены.

MMP гидролизует компоненты внеклеточного матрикса, ROS вызывает окислительное повреждение и деградацию слоев меди и интимы, а также разрушение эластичных пластинок. Фактор роста эндотелиоцитов (VEGF) приводит к неоангиогенезу, FGF и фактор роста тромбоцитов (PDGF) — к обильной пролиферации интимы. Эти явления вызывают структурное повреждение стенки аорты.

Одновременно с клеточным запускается гуморальный иммунный ответ, в результате

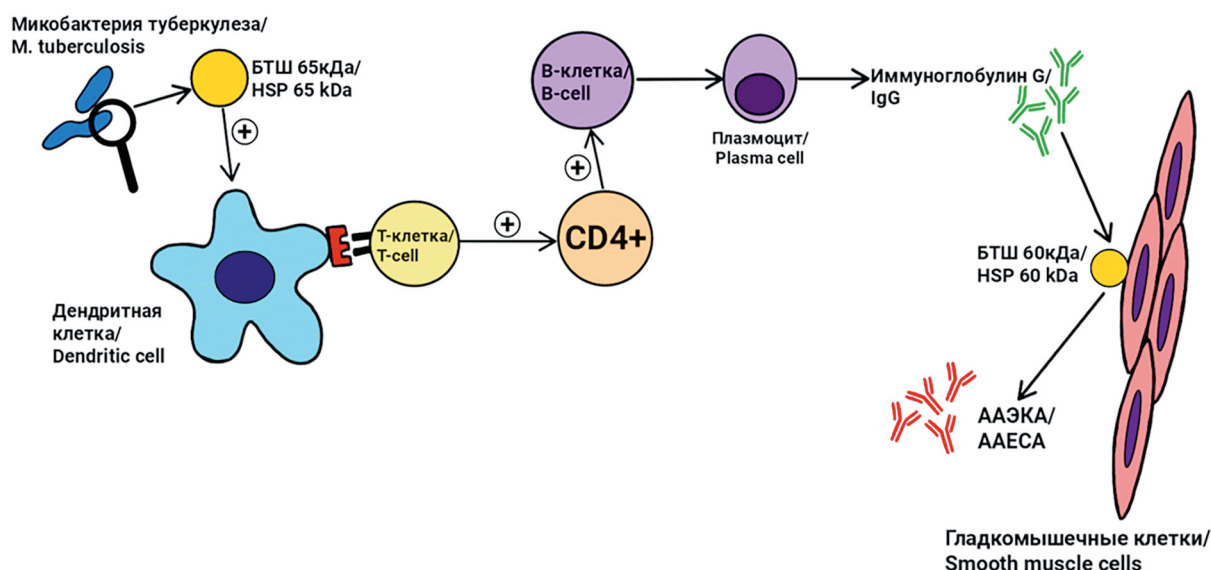


Рис. 2. Антигенная мимикрия между HSP 65 кДа *M. tuberculosis* и человеческим HSP 60 кДа

Fig. 2. Antigenic mimicry between HSP 65 kDa of *M. tuberculosis* and human HSP 60 kDa

Дегенеративные изменения в меди и адвентиции, а также фиброзно-клеточная гиперплазия интимы в конечном итоге приводят к ослаблению мышечного слоя, образованию аневризмы, стенозу сосудов и тромбообразованию.

ДИАГНОСТИКА

Среди клинических признаков нет патогномоничных, поэтому в диагностике важны инструментальные и лабораторные методы исследования.

Основные критерии диагностики включают в себя поражения подключичных артерий, общей сонной артерии, плечеголового ствола, нисходящей грудной аорты, брюшной аорты и коронарных артерий. К второстепенным критериям относятся высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), каротидиния, гипертония, аортальная регургитация, поражение легочных артерий и поражение коронарных артерий в возрасте до 30 лет без факторов риска. Наличие двух основных критериев или одного основного и двух второстепенных или четырех второстепенных критериев указывает на высокую вероятность ТА [27].

К основным методам инструментальной диагностики ТА относятся неинвазивные методы визуализации, такие как позитронно-эмиссионная томография с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ-ПЭТ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ), компьютерная томо-

графия сосудов (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). ФДГ-ПЭТ в сочетании с КТ позволяет выявить сужение просвета, расширение и изменения в стенках сосудов, такие как утолщение стенок и кальцификация, также локализовать зоны поражения, выявляя повышенную концентрацию ФДГ в артериальной стенке [28]. КТ предоставляет подробную анатомическую информацию и полезна для оценки повреждений стенок артерий. МРТ, которая не требует облучения, предпочтительна для наблюдения, особенно у молодых пациентов [29]. УЗДГ показывает толщину комплекса интима-медиа.

В результате лабораторной диагностики важно обратить внимание на следующие биомаркеры: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), которая является единственным биомаркером, включенным в диагностические критерии, также ААЕСА, VEGF, IL-6, IL-8, СРБ и пентраксин 3 (РТХ3). Данные показатели крови играют важную роль в оценке активности заболевания [30]. Однако для того, чтобы эти биомаркеры можно было регулярно использовать в клинической практике, необходимы более крупные группы пациентов и дальнейшая проверка.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение ТА с годами претерпело изменения в связи с развитием медикаментозной терапии, в частности генно-инженерных препа-

ратов, и инвазивных вмешательств. Стратегии лечения направлены на контроль воспаления, предотвращение связанных с ним осложнений и достижение ремиссии.

Применение базисных противоревматических препаратов (БПВП) является основой лечения ТА. Синтетические БПВП, к которым относятся метотрексат, азатиоприн, микофенолат, лефлуномид и циклофосфамид, доказали свою эффективность в достижении ремиссии, стабилизации сосудистых поражений и уменьшении воспаления [31]. Биологические БПВП, такие как тоцилизумаб (антитела к рецептору IL-6) и ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF; инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб) назначаются в рефрактерных случаях или когда требуется быстрый контроль активности заболевания. Базисом терапии ТА являются также иммуносупрессивная терапия в виде глюкокортикоидов (ГКК). Однако рекомендуются их более низкие дозы из-за многочисленных побочных эффектов, а монотерапия ГКК больше не является предпочтительной стратегией лечения [32]. Комбинированная терапия с применением БПВП позволяет снизить суммарную дозу ГКК, сохраняя при этом контроль над заболеванием.

При сосудистых осложнениях, развившихся на фоне неконтролируемого медикаментозной терапией течения ТА, важную роль в лечении играет инвазивная терапия. Эндоваскулярная терапия (ЭТ) и открытая хирургия являются основными методами, используемыми для инвазивных вмешательств. ЭТ с баллонной ангиопластикой и стентированием предпочтительна при относительно небольших поражениях, в то время как открытая хирургия рассматривается при более обширных поражениях или когда ЭТ невозможна [33]. Инвазивная терапия должна проводиться в специализированных центрах, имеющих опыт лечения ТА, и многопрофильной командой ревматологов, хирургов и специалистов по инвазивным вмешательствам. Рекомендуются отложить инвазивные процедуры до тех пор, пока активность заболевания не будет взята под контроль с помощью иммуносупрессивной терапии [34–37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе была представлена актуальная информация об эпидемиологии, этиологии, патогенезе, диагностике и лечении синдрома Такаясу, а также выявлены предполагаемые пусковые факторы, стимулирующие его развитие. Раннее выявление данного синдрома позволяет своевременно начать тера-

пию, что, в свою очередь, улучшит состояние пациента и сведет риск развития осложнений к минимуму.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Trinidad B., Surmachevska N., Lala V. Takayasu Arteritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Aug 8. PMID: 29083666.
2. Койлубаева Г.М., Болотбекова А.М., Егорова О.Н., Туратбекова А.Т., Тарасова Г.М., Суйунбай Кызы Г., Чукубаев М.А., Турдукулов З.Э., Усупбаева Д.А. Особенности клинического течения, лабораторных и инструментальных маркеров сосудистого воспаления в киргизской когорте больных артериитом Такаясу. Современная ревматология. 2022;16(5):38–45. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-38-45.
3. Tripathi V., Montanarella M., Zhang Y., Young J.R., Mahowald M.K. Asymptomatic Takayasu arteritis with critical multivessel stenosis. JACC Case Rep. 2024;29(8):102252. DOI: 10.1016/j.jaccas.2024.102252.
4. Саатова Г.М., Фуртикова А.Б., Алмазбекова Р. и др. Неспецифический аортоартериит (артериит Такаясу) у детей: описание случаев новой коронавирусной инфекции COVID-19. Бюллетень науки и

- практики. 2021;7(11):153–169. DOI: 10.33619/2414-2948/72/20. EDN: YBGINP.
5. Суванов Б.С., Шалин В.В., Вирясова А.А., Теричев А.Е., Вирясов Д.В., Бабушкин И.О., Уфаева Т.В., Тюрина О.А. Артериит Такаясу — актуальная проблема современной ревматологии (обзор литературы). Сибирское медицинское обозрение. 2022;(1):5–14. DOI: 10.20333/25000136-2022-1-5-14.
 6. Onen F., Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e197-e203. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.05.034.
 7. Zhang Z., Wang W., Zhou M., Lu Ph.Y.J., Li Y., Chen Y. An Observational study of sex differences in Takayasu arteritis in China: implications for worldwide regional differences. *Ann Vasc Surg.* 2020;66:309–317. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.12.007.
 8. Hassold N., Dusser P., Laurent A., Lemelle I., Pillet P., Comarmond C., Mekinian A., Lambert M., Mirault T., Benhamou Y., Belot A., Jezierski E., Reumaux H., Sibilia J., Desdoits A., Espitia O., Faye A., Quartier P., Saadoun D., Koné-Paut I. Clinical spectrum and outcome of Takayasu's arteritis in children. *Joint Bone Spine.* 2024;91(5):105735. DOI: 10.1016/j.jbspin.2024.105735.
 9. Bicakcigil M., Aksu K., Kamali S., Ozbalkan Z., Ates A., Karadag O., Ozer H.T.E., Seyahi E., Akar S., Onen F., Cefle A., Aydin S.Z., Yilmaz N., Onat A.M., Cobankara V., Tunc E., Ozturk M.A., Fresko I., Karaaslan Y., Akkoc N., Yücel A.E., Kiraz S., Keser G., Inanc M., Direskeneli H. Takayasu's arteritis in Turkey — clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(1 Suppl 52):S59–64. PMID: 19646348.
 10. Moxammad A.J., Mandl T. Arteriit Takayasu na yuge Shvecii. *J Rheumatol.* 2015; 42(5):853–858. DOI: 10.3899/JRHEUM.140843.
 11. Grayson P.C., Cuthbertson D., Carette S., Hoffman G.S., Khalidi N.A., Koenig C.L., Langford C.A., Maksimowicz-McKinnon K., Monach P.A., Seo Ph., Specks U., Ytterberg S.R., Merkel P.A.; Vasculitis Clinical Research Consortium. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol.* 2013; 40(11):1905–1912. DOI: 10.3899/JRHEUM.121473.
 12. Alibaz-Oner F., Yentür S.P., Saruhan-Direskeneli G., Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33(2 Suppl 89):S-32-5. PMID: 25436391.
 13. Morishita K.A., Rosendahl K., Brogan P.A. Familial Takayasu arteritis — a pediatric case and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2011 Feb 2;9:6. DOI: 10.1186/1546-0096-9-6.
 14. Casares-Marfil D., Sawalha A.H. Functional and practical Insights Into the genetic basis of takayasu arteritis. *ACR Open Rheumatol.* 2025;7(1):e11766. DOI: 10.1002/acr2.11766.
 15. Terao C., Yoshifuji H., Matsumura T., Naruse T.K., Ishii T., Nakaoka Y., Kirino Y., Matsuo K., Origuchi T., Shimizu M., Maejima Y., Amiya E., Tamura N., Kawaguchi T., Takahashi M., Setoh K., Ohmura K., Watanabe R., Horita T., Atsumi T., Matsukura M., Miyata T., Kochi Y., Suda T., Tanemoto K., Meguro A., Okada Y., Ogimoto A., Yamamoto M., Takahashi H., Nakayamada S., Saito K., Kuwana M., Mizuki N., Tabara Y., Ueda A., Komuro I., Kimura A., Isobe M., Mimori T., Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(51):13045–13050. DOI: 10.1073/pnas.1808850115.
 16. Alnabwani D., Patel P., Kata P., Patel V., Okere A., Cheriya P. The epidemiology and clinical manifestations of Takayasu arteritis: A Descriptive Study of Case Reports. *Cureus.* 2021;13(9):e17998. DOI: 10.7759/cureus.17998.
 17. Gupte A.N., Kumar P., Araújo-Pereira M., Kulkarni V., Paradkar M., Pradhan N., Menon P., Padmapriyadarsini C., Hanna L.-E., Shivakumar S.V.B.Y., Rockwood N., Bruyn E.D., Karyakarte R., Gaikwad S., Bollinger R., Jonathan Golub, Gupte N., Viswanathan V., Wilkinson R.J., Mave V., Babu S., Kornfeld H., Andrade B.B., Gupta A. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study. *Eur Respir J.* 2022;59(4):2100905. DOI: 10.1183/13993003.00905-2021.
 18. Espinoza J.L., Ai S., Matsumura I. New insights on the pathogenesis of takayasu arteritis: revisiting the microbial theory. *Pathogens.* 2018;7(3):73. DOI: 10.3390/Pathogens7030073.
 19. Chauhan S.K., Tripathy N.K., Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(7):2326–2333. DOI: 10.1002/art.21921.
 20. Chauhan S.K., Tripathy N.K., Sinha N., Singh M., Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):547–553. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02644.x.
 21. Raghuram K., Gopalakrishnan A., Nair K.K.M., Namboodiri N., Valaparambil A. Left ventricular apical aneurysm in Takayasu arteritis and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Egypt Heart J.* 2024;76(1):100. DOI: 10.1186/s43044-024-00540-z.
 22. Lone H.U., Ashraf S., Carr C.S., Bossom I., Alkhulaifi A.M. Infected Takayasu's arteritis presenting with aortic perforation. *JRSM Open.* 2024;15(2):20542704231222735. DOI: 10.1177/20542704231222735.
 23. Zhang R., Wang H., Cheng X., Fan K., Gao T., Qi X., Gao S., Zheng G., Dong H. High estrogen induces trans-differentiation of vascular smooth muscle cells to a macrophage-like phenotype resulting in aortic inflammation via inhibiting VHL/HIF1a/KLF4 axis. *Aging (Albany NY).* 2024;16(11):9876–9898. DOI: 10.18632/aging.205904.

24. Bhandari S., Butt S.R.R., Ishfaq A., Attaallah M.H., Ekhat-
tor C., Halappa N.R., Mulmi A., Kamran M., Karski A.,
Vargas K.I., Lazarevic S., Zaman M.U., Lakshmi Priya V.G.,
Shahzed S.M.I., Das A., Yadav V., Bellegarde S.B., Ul-
lah A. Pathophysiology, diagnosis, and management of
Takayasu arteritis: a review of current advances. *Cureus*.
2023;15(7):e42667. DOI: 10.7759/cureus.42667.
25. Russo Ricardo A.G., Katsicas M.M. Takayasu Ar-
teritis. *Front Pediatr*. 2018;6:265. DOI: 10.3389/
fped.2018.00265.
26. Mutoh T., Shirai T., Ishii T., Shiota Y., Fujishima F.,
Takahashi F., Kakuta Y., Kanazawa Y., Masamune A.,
Saiki Y., Harigae H., Fujii H. Identification of two
major autoantigens negatively regulating endothe-
lial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun*.
2020;11(1):1253. DOI: 10.1038/S41467-020-15088-0.
27. Sharma B.K., Jain S., Suri S., Numano F. Diagnostic
criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol*. 1996;54
Suppl:S141–7. DOI: 10.1016/S0167-5273(96)88783-3.
28. Barra L., Kanji T., Malette J., Pagnoux C.; CanVasc.
Imaging modalities for the diagnosis and disease ac-
tivity assessment of Takayasu's arteritis: A systema-
tic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018
Feb;17(2):175–187. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.021.
29. Tombetti E., Mason J.C. Application of imaging tech-
niques for Takayasu arteritis. *Presse Med*. 2017;46(7-8
Pt 2):e215–e223. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.03.022.
30. Alibaz-Oner F., Yentür S.P., Saruhan-Direskeneli G.,
Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's
arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*.
2015;33(2 Suppl 89):S-32-5. PMID: 25436391.
31. Misra D.P., Rathore U., Patro P., Agarwal V., Shar-
ma A. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the
management of Takayasu arteritis-a systematic review
and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4391–
4416. DOI: 10.1007/S10067-021-05743-2.
32. Pazzola G., Muratore F., Pipitone N., Salvarani C.
Comment on: Rituximab therapy for Takayasu arteritis:
a seven patients experience and a review of the litera-
ture: reply. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(7):1311.
DOI: 10.1093/rheumatology/kex494.
33. Jung J.H., Lee Y.H., Song G.G., Jeong H.S., Kim J.-H.,
Choi S.J. Endovascular Versus Open Surgical Inter-
vention in Patients with Takayasu's Arteritis: A Meta-an-
lysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2018;55(6):888–899.
DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.02.030.
34. Астахова А.В., Афанасьев В.В., Бабак С.В. и др.
Клиническая фармакология. Москва: ГЭОТАР-
Медиа, 2009. EDN: QLSRON.
35. Серикова Е., Коваценко И., Смирнова Н., Жестянни-
кова Е., Цыганова О. Болезнь Такаясу у подростка.
Клиническое наблюдение и комментарий. *Children's
Medicine of the North-West*. 2023;11(3):139–144.
DOI: 10.56871/CmN-W.2023.80.74.012.
36. Щеглова Л.В., Савинова А.В., Камышанская И.Г.,
Харитонов Н.Ю., Рублева О.В. Использование ис-
кусственного интеллекта в диагностике острых на-
рушений мозгового кровообращения (обзор литера-
туры). *Медицина: теория и практика*. 2023;8(4):272–
278. DOI: 10.56871/MTP.2023.77.51.049/
37. Hellmich B., Agueda A., Monti S., Buttgereit F., de
Boysson H., Brouwer E., Cassie R., Cid M.C., Dasgup-
ta B., Dejaco C., Hatemi G., Hollinger N., Mahr A.,
Mollan S.P., Mukhtyar C., Ponte C., Salvarani C.,
Sivakumar R., Tian X., Tomasson G., Turesson C.,
Schmidt W., Villiger P.M., Watts R., Young C., Luqma-
ni R.A. 2018 Update of the EULAR recommendations
for the management of large vessel vasculitis. *Ann
Rheum Dis*. 2020;79(1):19–30. DOI: 10.1136/ann-
rheumdis-2019-215672.

REFERENCES

1. Trinidad B., Surmachevska N., Lala V. Takayasu Ar-
teritis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL):
StatPearls Publishing; 2025 Jan. 2023 Aug 8. PMID:
29083666.
2. Koylubaeva G.M., Bolotbekova A.M., Egorova O.N.,
Turatbekova A.T., Tarasova G.M., Suyunbay Kyzy G.,
Chukubaev M.A., Turdukulov Z.E., Usupbaeva D.A.
Features of the clinical course, laboratory and instru-
mental markers of vascular inflammation in the Kyr-
gyz cohort of patients with Takayasu arteritis. *Sovre-
mennaya revmatologiya*. 2022;16(5):38–45. DOI:
10.14412/1996-7012-2022-5-38-45.
3. Tripathi V., Montanarella M., Zhang Y., Young J.R.,
Mahowald M.K. Asymptomatic Takayasu arteri-
tis with critical multivessel stenosis. *JACC Case
Rep*. 2024;29(8):102252. DOI: 10.1016/j.jac-
cas.2024.102252.
4. Saatova G.M., Furtikova A.B., Almazbekova R.
et al. Nonspecific aortoarteritis (Takayasu's arteritis)
in children: description of cases of new coronavi-
rus infection COVID-19. *Byulleten' nauki i praktiki*.
2021;7(11):153–169. DOI: 10.33619/2414-2948/72/20.
EDN: YBGINP.
5. Suvanov B.S., Shalin V.V., Viryasova A.A.,
Terichev A.E., Viryasov D.V., Babushkin I.O., Ufae-
va T.V., Tyurina O.A. Takayasu's arteritis is a topical
problem of modern rheumatology (literature review).
Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2022;(1):5–14.
DOI: 10.20333/25000136-2022-1-5-14.
6. Onen F., Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteri-
tis. *Presse Med*. 2017;46(7-8 Pt 2):e197–e203. DOI:
10.1016/j.lpm.2017.05.034.
7. Zhang Z., Wang W., Zhou M., Lu Ph.Y.J., Li Y., Chen Y.
An Observational study of sex differences in Takayasu
arteritis in China: implications for worldwide regional
differences. *Ann Vasc Surg*. 2020;66:309–317. DOI:
10.1016/j.avsg.2019.12.007.
8. Hassold N., Dusser P., Laurent A., Lemelle I., Pillet P.,
Comarmond C., Mekinian A., Lambert M., Mirault T.,

- Benhamou Y., Belot A., Jeziorski E., Reumaux H., Sibilia J., Desdoits A., Espitia O., Faye A., Quartier P., Saadoun D., Koné-Paut I. Clinical spectrum and outcome of Takayasu's arteritis in children. *Joint Bone Spine*. 2024;91(5):105735. DOI: 10.1016/j.jbspin.2024.105735.
9. Bicakcigil M., Aksu K., Kamali S., Ozbalkan Z., Ates A., Karadag O., Ozer H.T.E., Seyahi E., Akar S., Onen F., Cefle A., Aydin S.Z., Yilmaz N., Onat A.M., Cobankara V., Tunc E., Ozturk M.A., Fresko I., Karaaslan Y., Akkoc N., Yücel A.E., Kiraz S., Kesser G., Inanc M., Direskeneli H. Takayasu's arteritis in Turkey — clinical and angiographic features of 248 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2009; 27(1 Suppl 52):S59–64. PMID: 19646348.
 10. Moxammad A.J., Mandl T. Arteriit Takayasu na yuge Shvecii. *J Rheumatol*. 2015; 42(5):853–858. DOI: 10.3899/JRHEUM.140843.
 11. Grayson P.C., Cuthbertson D., Carette S., Hoffman G.S., Khalidi N.A., Koenig C.L., Langford C.A., Maksimowicz-McKinnon K., Monach P.A., Seo Ph., Specks U., Ytterberg S.R., Merkel P.A.; Vasculitis Clinical Research Consortium. New features of disease after diagnosis in 6 forms of systemic vasculitis. *J Rheumatol*. 2013; 40(11):1905–1912. DOI: 10.3899/JRHEUM.121473.
 12. Alibaz-Oner F., Yentür S.P., Saruhan-Direskeneli G., Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; 33(2 Suppl 89):S-32-5. PMID: 25436391.
 13. Morishita K.A., Rosendahl K., Brogan P.A. Familial Takayasu arteritis — a pediatric case and a review of the literature. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Feb 2;9:6. DOI: 10.1186/1546-0096-9-6.
 14. Casares-Marfil D., Sawalha A.H. Functional and practical Insights Into the genetic basis of takayasu arteritis. *ACR Open Rheumatol*. 2025;7(1):e11766. DOI: 10.1002/acr2.11766.
 15. Terao C., Yoshifuji H., Matsumura T., Naruse T.K., Ishii T., Nakaoka Y., Kirino Y., Matsuo K., Origuchi T., Shimizu M., Maejima Y., Amiya E., Tamura N., Kawaguchi T., Takahashi M., Setoh K., Ohmura K., Watanabe R., Horita T., Atsumi T., Matsukura M., Miyata T., Kochi Y., Suda T., Tanemoto K., Meguro A., Okada Y., Ogimoto A., Yamamoto M., Takahashi H., Nakayamada S., Saito K., Kuwana M., Mizuki N., Tabara Y., Ueda A., Komuro I., Kimura A., Isobe M., Mimori T., Matsuda F. Genetic determinants and an epistasis of LILRA3 and HLA-B*52 in Takayasu arteritis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(51):13045–13050. DOI: 10.1073/pnas.1808850115.
 16. Alnabwani D., Patel P., Kata P., Patel V., Okere A., Cheriya P. The epidemiology and clinical manifestations of Takayasu arteritis: A Descriptive Study of Case Reports. *Cureus*. 2021;13(9):e17998. DOI: 10.7759/cureus.17998.
 17. Gupte A.N., Kumar P., Araújo-Pereira M., Kulkarni V., Paradkar M., Pradhan N., Menon P., Padmapriyadarsini C., Hanna L.-E., Shivakumar S.V.B.Y., Rockwood N., Bruyn E.D., Karyakarte R., Gaikwad S., Bollinger R., Jonathan Golub, Gupte N., Viswanathan V., Wilkinson R.J., Mave V., Babu S., Kornfeld H., Andrade B.B., Gupta A. Baseline IL-6 is a biomarker for unfavourable tuberculosis treatment outcomes: a multisite discovery and validation study. *Eur Respir J*. 2022;59(4):2100905. DOI: 10.1183/13993003.00905-2021.
 18. Espinoza J.L., Ai S., Matsumura I. New insights on the pathogenesis of takayasu arteritis: revisiting the microbial theory. *Pathogens*. 2018;7(3):73. DOI: 10.3390/Pathogens7030073.
 19. Chauhan S.K., Tripathy N.K., Nityanand S. Antigenic targets and pathogenicity of anti-aortic endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(7):2326–2333. DOI: 10.1002/art.21921.
 20. Chauhan S.K., Tripathy N.K., Sinha N., Singh M., Nityanand S. Cellular and humoral immune responses to mycobacterial heat shock protein-65 and its human homologue in Takayasu's arteritis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(3):547–553. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2004.02644.x.
 21. Raghuram K., Gopalakrishnan A., Nair K.K.M., Namboodiri N., Valaparambil A. Left ventricular apical aneurysm in Takayasu arteritis and chronic active Epstein-Barr virus infection. *Egypt Heart J*. 2024;76(1):100. DOI: 10.1186/s43044-024-00540-z.
 22. Lone H.U., Ashraf S., Carr C.S., Bossom I., Alkhulafai A.M. Infected Takayasu's arteritis presenting with aortic perforation. *JRSM Open*. 2024;15(2):20542704231222735. DOI: 10.1177/20542704231222735.
 23. Zhang R., Wang H., Cheng X., Fan K., Gao T., Qi X., Gao S., Zheng G., Dong H. High estrogen induces trans-differentiation of vascular smooth muscle cells to a macrophage-like phenotype resulting in aortic inflammation via inhibiting VHL/HIF1a/KLF4 axis. *Aging (Albany NY)*. 2024;16(11):9876–9898. DOI: 10.18632/aging.205904.
 24. Bhandari S., Butt S.R.R., Ishfaq A., Attaallah M.H., Ekhtor C., Halappa N.R., Mulmi A., Kamran M., Kariski A., Vargas K.I., Lazarevic S., Zaman M.U., Lakshmi Priya V.G., Shahzed S.M.I., Das A., Yadav V., Bellegarde S.B., Ullah A. Pathophysiology, diagnosis, and management of Takayasu arteritis: a review of current advances. *Cureus*. 2023;15(7):e42667. DOI: 10.7759/cureus.42667.
 25. Russo Ricardo A.G., Katsicas M.M. Takayasu Arteritis. *Front Pediatr*. 2018;6:265. DOI: 10.3389/fped.2018.00265.
 26. Mutoh T., Shirai T., Ishii T., Shiota Y., Fujishima F., Takahashi F., Kakuta Y., Kanazawa Y., Masamune A., Saiki Y., Harigae H., Fujii H. Identification of two major autoantigens negatively regulating endothe-

- lial activation in Takayasu arteritis. *Nat Commun.* 2020;11(1):1253. DOI: 10.1038/S41467-020-15088-0.
27. Sharma B.K., Jain S., Suri S., Numano F. Diagnostic criteria for Takayasu arteritis. *Int J Cardiol.* 1996;54 Suppl:S141–7. DOI: 10.1016/s0167-5273(96)88783-3.
 28. Barra L., Kanji T., Malette J., Pagnoux C.; Can-Vasc. Imaging modalities for the diagnosis and disease activity assessment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2018 Feb;17(2):175–187. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.11.021.
 29. Tombetti E., Mason J.C. Application of imaging techniques for Takayasu arteritis. *Presse Med.* 2017;46(7-8 Pt 2):e215–e223. DOI: 10.1016/j.lpm.2017.03.022.
 30. Alibaz-Oner F., Yentür S.P., Saruhan-Direskeneli G., Direskeneli H. Serum cytokine profiles in Takayasu's arteritis: search for biomarkers. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(2 Suppl 89):S-32-5. PMID: 25436391.
 31. Misra D.P., Rathore U., Patro P., Agarwal V., Sharma A. Disease-modifying anti-rheumatic drugs for the management of Takayasu arteritis-a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(11):4391–4416. DOI: 10.1007/S10067-021-05743-2.
 32. Pazzola G., Muratore F., Pipitone N., Salvarani C. Comment on: Rituximab therapy for Takayasu arteritis: a seven patients experience and a review of the literature: reply. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(7):1311. DOI: 10.1093/rheumatology/kex494.
 33. Jung J.H., Lee Y.H., Song G.G., Jeong H.S., Kim J.-H., Choi S.J. Endovascular Versus Open Surgical Intervention in Patients with Takayasu's Arteritis: A Meta-analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55(6):888–899. DOI: 10.1016/j.ejvs.2018.02.030.
 34. Astakhova A.V., Afanasyev V.V., Babak S.V. et al. Clinical pharmacology. Moscow: GEOTAR-Media. EDN: QLSRON.
 35. Serikova E., Kovatsenko I., Smirnova N., Zhestyanikova E., Tsyganova O. Takayasu's disease in an adolescent. Clinical observation and commentary. *Children's Medicine of the North-West.* 2023;11(3):139–144. DOI: 10.56871/CmN-W.2023.80.74.012.
 36. Shcheglova L.V., Savinova A.V., Kamysanskaya I.G., Kharitonov N.Yu., Rubleva O.V. Use of artificial intelligence in the diagnosis of acute cerebrovascular accidents (literature review). *Medicine: Theory and Practice.* 2023;8(4):272–278. DOI: 10.56871/MTP.2023.77.51.049/
 37. Hellmich B., Agueda A., Monti S., Buttgerit F., de Boysson H., Brouwer E., Cassie R., Cid M.C., Dasgupta B., Dejaco C., Hatemi G., Hollinger N., Mahr A., Mollan S.P., Mukhtyar C., Ponte C., Salvarani C., Sivakumar R., Tian X., Tomasson G., Turesson C., Schmidt W., Villiger P.M., Watts R., Young C., Luqmani R.A. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):19–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215672.

УДК 616.441-006.6-006.04-033.2-036.865+611.42

МЕТАСТАЗЫ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОДМЫШЕЧНЫЕ ЛИМФАТИЧЕСКИЕ УЗЛЫ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Валерий Викторович Стрижелецкий^{1, 3}, Кристина Викторовна Вабалайте¹,
Анатолий Филиппович Романчишен¹, Руслан Наирович Тагиров², Наир Сабирович Тагиров^{2, 4}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский институт.

199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

³ Больница Св. Георгия. 194214, г. Санкт-Петербург, пр. Северный, д. 1, лит. А, Российская Федерация

⁴ Елизаветинская больница. 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, д. 14, лит. А, Российская Федерация

Контактная информация: Валерий Викторович Стрижелецкий — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Медицинского института СПбГУ; главный врач Больницы Св. Георгия. E-mail: b4@zdrav.spb.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961> SPIN: 9802-2920

Для цитирования: Стрижелецкий В.В., Вабалайте К.В., Романчишен А.Ф., Тагиров Р.Н., Тагиров Н.С. Метастазы папиллярного рака щитовидной железы в подмышечные лимфатические узлы: редкий клинический случай и обзор литературы. *Forcipe*. 2024;7(3):39–42.

Поступила: 22.08.2024

Одобрена: 17.09.2024

Принята к печати: 22.10.2024

РЕЗЮМЕ. Рак щитовидной железы (РЩЖ) — наиболее распространенная эндокринная опухоль. Папиллярный РЩЖ является одной из самых часто встречающихся форм. Обычно папиллярный лимфогранулематоз распространяется на шейные лимфатические узлы II–VI групп, в то время как у типичных пациентов с папиллярным лимфогранулематозом метастазы в подмышечные лимфатические узлы встречаются редко. Адекватное хирургическое вмешательство и лучевая терапия йодом, при наличии показаний, позволяют добиться хорошего прогноза у большинства таких пациентов. **Клинический случай.** Пациентка, 87 лет, поступила в нашу клинику с диагностированным метастазированием в подмышечные лимфатические узлы. 32 года назад она перенесла удаление щитовидной железы и центральных лимфатических узлов из-за папиллярного рака. С тех пор она прошла три курса терапии радиоактивным йодом. На момент поступления у пациентки наблюдались лимфаденопатия в подмышечной впадине справа, затылочная лимфаденопатия и множественные очаги метастазов в легких. Мы провели удаление затылочных и правых подмышечных лимфатических узлов. Патологоанатомическое обследование показало, что метастазы в папиллярных лимфатических узлах были удалены во всех группах лимфатических узлов. Больной был проведен еще один курс лучевой терапии йодидом. Женщина умерла от метастатического процесса в легких 18 месяцев спустя. Таким образом, период наблюдения за этой пациенткой с момента постановки первоначального диагноза РЩЖ до наступления смерти составил 32,5 года. Как правило, пациенты с РЩЖ после операции и лучевой терапии йодом сохраняют значительную продолжительность жизни. Чаще всего РЩЖ распространяется на шейные и средостенные лимфатические узлы. Однако атипичные метастазы в подмышечные лимфатические узлы могут развиваться уже через 32 года после первого хирургического вмешательства, что требует пожизненного наблюдения у онколога.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак щитовидной железы, метастазы в подмышечные лимфатические узлы

METASTASES OF PAPILLARY THYROID CANCER INTO AXILLARY LYMPH NODES: A REAR CLINICAL CASE PRESENTATION AND LITERATURE REVIEW

© Valeriy V. Strizheletsky^{1, 3}, Kristina V. Vabalayte¹, Anatoly F. Romanchishen¹, Ruslan N. Tagirov², Nair S. Tagirov^{2, 4}

¹ Saint Petersburg State University, Medical Institute. Universitetskaya emb., 7–9, Saint Petersburg 199034 Russian Federation

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

³ St. George's Hospital. 1 lit. A, Severny ave., Saint Petersburg 194214 Russian Federation

⁴ Elizabethan Hospital. 14 lit. A, Vavilov str., Saint Petersburg 195257 Russian Federation

Contact information: Valeriy V. Strizheletsky — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery at Saint Petersburg State University Medical Institute, Chief Physician of St. George Hospital in Saint Petersburg. E-mail: b4@zdrav.spb.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1838-9961> SPIN: 9802-2920

For citation: Strizheletsky VV, Vabalayte KV, Romanchishen AF, Tagirov RN, Tagirov NS. Metastases of papillary thyroid cancer into axillary lymph nodes: a rear clinical case presentation and literature review. *Forcipe*. 2024;7(3):39–42.

Received: 22.08.2024

Revised: 17.09.2024

Accepted: 22.10.2024

ABSTRACT. Thyroid cancer (TC) is the most common endocrine tumor. Papillary TC is the most frequently met form of TC. Usually, papillary TC spreads into groups II–VI of cervical lymph nodes, whereas, in a typical papillary TC patient, metastases into axillary lymph nodes are a rare finding. An adequate surgery and iodine radiotherapy, when indicated, allows for a good prognosis in the majority of such patients. **Clinical case.** A female patient, 87 years of age, was admitted to our Clinic with a diagnosed axillary lymph node metastasis. Thirty two year earlier, she underwent thyroid and central lymph node removal due to a papillary TC. Since then, she received three cycles of radioactive iodine therapy. At the time of admission, the patient manifested with axillary lymphadenopathy on the right side, occipital lymphadenopathy, and multiple metastatic foci in the lungs. We performed removal of occipital and right axillary lymph nodes. Pathological evaluation demonstrated metastatic papillary TC in all lymph node group removed. The patient was administered another cycle of iodide radiotherapy. The patient died of the metastatic process in the lungs 18 months later. Thus, the follow up period in this patient since the moment of TC initial diagnosis until she succumbed was 32.5 years. Usually, TC patients have a considerable life span after surgery and iodide radiotherapy. TC spreads most often into cervical and mediastinal lymph nodes. However, atypical metastases into axillary lymph nodes may occur as late as 32 years after the first surgical intervention, which necessitates a life-long follow up by an oncologist.

KEYWORDS: thyroid cancer, metastases into axillary lymph nodes

BACKGROUND AND SIGNIFICANCE

Thyroid cancer (TC) is the most common endocrine malignancy comprising 75–80% of all forms, which may be divided into differentiated, poorly differentiated, and undifferentiated (anaplastic) types. Papillary, follicular and medullary carcinomas belong to the differentiated type, where tumor cells (A, B and C) produce hormones characteristic for the thyroid.

The incidence of TC is growing: in the USA, it increased 4-fold during the last 20 years, mostly due to microcarcinomas. In South Korea, the

number of TC patients increased 6.4 times during the period between 1999 and 2008 which may be attributed to advances in diagnostic and screening procedures.

Most of TC patients still die from progression of poorly differentiated (papillary, follicular, and medullary) and undifferentiated types. Such patients are often diagnosed with advanced, “neglected” TC stages at their first admission.

According to the 8th version of oncological classification, for evaluation of lymphoid spread of TC outside of the thyroid borders, all patients undergo excision of the cervical group VI lymph

nodes, which is most frequently seeded by metastases. The second most frequently affected are the cervical lymph nodes of the II–V groups.

In addition to typical lymphoid spread routes, cases of unusual involvement of lymphoid collectors have been described, such as retropharyngeal, sublingual, retroauricular, and axillary lymph nodes, the latter being the most uncommon ones. Up to now, only 16 cases have been reported on metastases of papillary TC into axillary lymph nodes [1–15].

CLINICAL CASE

A female patient, 87 years of age, was admitted to manifesting enlarged occipital lymph nodes. Cervical, mediastinal and thoracic CT scans revealed enlarged occipital and axillary lymph nodes on the right side, and multiple metastases in both lungs. Fine-needle aspiration biopsy of occipital and right axillary lymph nodes confirmed metastatic papillary TC.

Thirty two year earlier, this patient underwent right hemithyroidectomy with central and lateral cervical lymphadenectomy for papillary TC (T4N1bMx). Twenty six years earlier, the left lobe of thyroid and affected lymph nodes of group IV on the right side. The patient was administered 3 cycles of radioactive iodine therapy. The patient has not been followed up by an oncologist for the last 15 years, and was taking L-thyroxin at the daily dose of 75 mg. She received an invitation to an examination aimed to correct her thyroxin therapy and to follow up long-term outcomes of TC surgery. Occipital and axillary lymphadenopathy found necessitated admission to the hospital.

On admission, the patient's condition was satisfactory. Enlarged occipital lymph nodes (up to 3.5 cm) and right axillary lymph nodes (up to 6.5 cm) were palpable.

Surgical intervention consisted of occipital and right axillary lymph node extirpation. Post-surgery period was uncomplicated. Pathological assessment of the specimens demonstrated papillary TC in the removed lymph nodes of all levels. Immunohistochemical results: follicular form of papillary TC (TTF-1 +++; cytokeratin (35 BETAH11) ++; Cytokeratin 7 (SP52) +++).

Three months after the surgery, the patient received a course of iodine radiotherapy to suppress bilateral pulmonary metastases. However, after a second administration of iodine, a negative response was observed, as judged by an increase in the size and number of pulmonary foci. The patient deceased 18 months after right axil-

lary metastases were diagnosed. Therefore, the life span of this patient after the first surgery for papillary TC was 32.5 years.

DISCUSSION

Back in 1932, French Professor of Anatomy Henri Rouviere (1876–1952) described the organization of human lymphoid system. It has become a common knowledge, that lymph from the left side of head and neck, left hand and left half of chest drains into the thoracic duct, and then — into the venous blood. Lymph from the right half of the head, neck, right hand and right half of the chest drains into the right thoracic lymph duct. The latter enters the venous system at the point of fusion of right interior jugular vein with right subclavian vein. With that in mind, normal lymphatic drainage does not allow seeding of TC cells into axillary lymph nodes.

However, scar tissue growth induced by the surgery, iodine radiotherapy, and blockade my metastatic spread into the lymph nodes may affect normal lymphatic flow, resulting in a retrograde current into such areas as axillary lymph nodes.

This observation is a rear one: only 16 reports with axillary metastases of papillary TC could be retrieved from the literature [1–15]. Similar to our patient, in most of these cases, axillary metastatic lesions were found 10 or more years after the primary TC diagnosis. Some of the patients, however, manifested with TC and affected axillary lymph nodes.

Pathology revealed poorly differentiated papillary TC in the affected axillary lymph nodes in all patients. In addition, the majority of patients had distant pulmonary metastases, which is indicative of a poor prognosis in TC patients with axillary spread. We therefore recommend all patients that undergo surgery for TC with neck and mediastinal metastases, and treated with radioactive iodine, to have their axillary lymph nodes regularly checked. This will allow detection of early TC metastases, implement necessary surgical intervention, and improve long term outcomes in TC patients.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. К.В. Вабалайте — дизайн, сбор и интерпретация данных, написание статьи, окончательное утверждение; А.Ф. Романчишен — дизайн, сбор и интерпретация данных, написание и критическая доработка статьи, окончательное утверждение;

В.В. Стрижелецкий — интерпретация данных, написание статьи, окончательное утверждение; Н.С. Тагиров, Р.Н. Тагиров — интерпретация данных, написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' Contribution. Kristina V. Vabalyte — design, acquisition and interpretation of data, drafting the article, final approval; Anatoly F. Romanchishen — design, acquisition and interpretation of data, drafting and critically revising the article, final approval; Valeriy V. Strizheletsky — interpretation of data, drafting the article, final approval; Nair S. Tagirov, Ruslan N. Tagirov — interpretation of data, drafting the article. All authors read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Angeles-Angeles A., Chable-Montero F., Martinez-Benitez B., Albores-Saavedra J.. Unusual metastases of papillary thyroid carcinoma: Report of 2 cases. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13:189–196.
2. Chen S.W., Bennett G., Price G. Axillary lymph node calcification due to metastatic papillary carcinoma. *Australasian Radiology.* 1998;43:241–243.
3. Chiofalo M.G., Losito N.S., Fulciniti F., Setola S.V. et al. Axillary node metastasis from differentiated thyroid carcinoma with hürthle and signet ring cell differentiation. A case of disseminated thyroid cancer with peculiar histologic findings. *BMC Cancer.* 2012;12:55–59.
4. Damle N., Singh H., Soundararajan R., Bal Ch. et al. Radioiodine avid axillary lymph node metastasis in papillary thyroid cancer: report of a Case. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2:193–196.
5. El Khiati R.E., Ouaisi L., Rouadi S., Abada R. et al. Metastase axillaire d'un carcinome papillaire de la thyroïde: à propos d'un cas. *Pan African Medical Journal.* 2013;16:1–5.
6. Elboga U., Kalender E., Yilmaz M., Celen Y.Z. et al. Axillary lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma detected by FDG PET/CT in a thyroglobulin-positive patient with negative Whole-Body ¹³¹I scan. *Clinical Nuclear Medicine.* 2012;37:1120–1122.
7. Ers V., Galant C., Malaise J., Rahier J et al. Axillary lymph node metastasis in recurrence of papillary thyroid carcinoma: a case report. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(3-4):124–127.
8. Goyal N., Pakdaman M., Kamani D., Caragacianu D. et al. Mapping the distribution of nodal metastases in papillary thyroid carcinoma: where exactly are the nodes? *Laryngoscope.* 2017;127:1959–1964.
9. Hafez M., Refky B., Abd Elwahab K., Arafa M. et al. Axillary lymph nodes metastasis in a patient with recurrent papillary thyroid cancer: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 2015;9:181–183.
10. Kamaleshwaran K.K., Rajan F., Mohanan V., Shinto A.S. Rare case of axillary lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma detected using Iodine-131 whole-body scintigraphy and single-photon emission computed tomography/ computed tomography. *Indian Journal of Nuclear Medicine.* 2015;30:168–170.
11. Kepenekci I., Demirkan A., Cakmak A., Tug T. et al. Axillary lymph node metastasis as a late manifestation of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2009;19:417–419.
12. Koike K., Fujii T., Yanaga H., Nakagawa S., Yokoyama G. et al. Axillary lymph node recurrence of papillary thyroid microcarcinoma: Report of a case. *Surg Today.* 2004;34(5):440–443.
13. Krishnamurthy A., Vaidhyanathan A. Axillary lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: Report of a case and review of the literature. *J Can Res Ther.* 2011;7:220–222.
14. Lal G., Ituarte P., Duh Q.Y., Clark O. The axilla as a rare site of metastatic thyroid cancer with ominous implications. Abstract. 74th Annual Meeting of ATA. 2003.
15. Nakayama H., Wada N., Masudo Y., Rino Y. Axillary lymph node metastasis from papillary thyroid carcinoma: Report of a case. *Surg Today.* 2007;37:311–315.

УДК 616.5-001/.002-053.2-092.6-002.828

РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У РЕБЕНКА В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

© Альбина Сергеевна Некрасова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, Российская Федерация

Контактная информация: Альбина Сергеевна Некрасова — аспирант кафедры патологической физиологии с курсом иммунопатологии. E-mail: binush@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6323-1770>
SPIN 2010-1410

Для цитирования: Некрасова А.С. Разбор клинического случая атопического дерматита у ребенка в стадии обострения. Forcipe. 2024;7(3):43–47.

Поступила: 02.09.2024

Одобрена: 30.09.2024

Принята к печати: 22.10.2024

РЕЗЮМЕ. Введение. Атопический дерматит (или атопическая экзема) — это хроническое воспалительное заболевание кожи, которое имеет рецидивирующий и ремиттирующий характер. Атопический дерматит возникает в результате сложного взаимодействия между нарушениями в иммунной системе, мутациями генов эпидермиса и воздействием внешних факторов, что приводит к повреждению кожи и появлению интенсивно зудящих, эритематозных и шелушащихся высыпаний. Он может проявляться астмой и аллергическим ринитом как часть аллергической триады. Постоянное расчесывание инициирует замкнутый цикл зуда и расчесывания, который значительно влияет на качество жизни пациента. **Описание клинического случая.** В данной статье представлен разбор клинического случая, демонстрирующий течение атопического дерматита (АД) в стадии обострения, в распространенной форме. **Заключение.** Около 70% пациентов с атопическим дерматитом, проявившимся в раннем возрасте, со временем полностью избавляются от симптомов, в то время как у остальных они могут возвращаться под воздействием внешних факторов. Прогноз заболевания благоприятный, тем не менее его наличие может вызвать социальную дезадаптацию. При условии своевременного и качественного лечения, к которому пациент должен относиться с большой ответственностью, возможно достижение устойчивой ремиссии. Таким образом, тяжелое течение АД у данного пациента с обострениями, ассоциированными с микробной дисрегуляцией, подчеркивает важность индивидуализированного подхода к терапии, направленного как на контроль кожных проявлений, так и на устранение системных факторов, влияющих на течение заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит, клинический случай, дерматовенерология, дерматит

CLINICAL CASE OF ATOPIC DERMATITIS IN A CHILD IN THE ACUTE STAGE

© Albina S. Nekrasova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Albina S. Nekrasova — Postgraduate Student of the Department of Pathological physiology with a course in immunopathology. E-mail: binush@yandex.ru ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-6323-1770>
SPIN 2010-1410

For citation: Nekrasova AS. Clinical case of atopic dermatitis in a child in the acute stage. Forcipe. 2024;7(3):43–47.

Received: 02.09.2024

Revised: 30.09.2024

Accepted: 22.10.2024

ABSTRACT. Introduction. Atopic dermatitis (or atopic eczema) is a chronic inflammatory skin disease that has a relapsing and remitting nature. Atopic dermatitis occurs as a result of a complex interaction between immune system disorders, epidermal gene mutations and environmental factors, which leads to skin damage and the appearance of intensely itchy, erythematous and scaly rashes. It can manifest itself as asthma and allergic rhinitis as part of the allergic triad. Constant scratching initiates a vicious cycle of itching and scratching, which significantly affects the patient's quality of life. **Description of a clinical case.** This article presents an analysis of a clinical case demonstrating the course of atopic dermatitis (AD) in the acute stage, a common form. **Conclusion.** About 70% of patients with atopic dermatitis that manifested itself at an early age, eventually completely get rid of symptoms, while in others they can return under the influence of external factors. The prognosis of the disease is favorable, however, its presence can cause social maladjustment. With timely and high-quality treatment, which the patient must treat with great responsibility, it is possible to achieve stable remission. Thus, the severe course of AD in this patient with exacerbations associated with microbial dysregulation emphasizes the importance of an individualized approach to therapy aimed at both controlling skin manifestations and eliminating systemic factors affecting the course of the disease.

KEYWORDS: atopic dermatitis, clinical case, dermatovenereology, dermatitis

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) представляет собой одну из наиболее распространенных проблем здравоохранения, поражая людей любого возраста, пола и этнической принадлежности по всему миру [12]. Согласно исследованию ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, Международное исследование астмы и аллергии у детей), распространенность симптомов АД среди детей в различных регионах России варьировала от 6,2 до 15,5%. Примечательно, что через пять лет повторные исследования зафиксировали почти двукратное увеличение заболеваемости, что свидетельствует о растущем значении данной патологии.

Патогенез атопического дерматита. Основой патогенеза АД является генетически обусловленный дефект кожного барьера, связанный с нарушениями процессов ороговения, синтеза структурных белков и изменениями в липидном составе кожи [7]. Это приводит к нарушению формирования рогового слоя и выраженной сухости кожи. Иммунные механизмы при АД выходят за рамки чисто аллергической природы [16]. Хотя Th2-опосредованный иммунный ответ характерен для аллергического ринита и астмы, он не может в полной мере объяснить иммунологические изменения, наблюдаемые при АД.

Современные исследования подтверждают иммуномодулирующее влияние микробиоты, распространяющееся не только на желудочно-кишечный тракт, но и на весь организм. Нормальная микробиота кишечника играет

ключевую роль в защите эпителиальных клеток слизистой оболочки и подавлении роста патогенных микроорганизмов. У пациентов с АД часто наблюдается дисбактериоз, что подчеркивает важность микробиоты в патогенезе заболевания. Связь между микробиомом кишечника и аллергическими заболеваниями была доказана в исследовании KOALA Birth, где проанализировали состав микробиома кишечника у 1176 детей в возрасте одного месяца. Результаты показали, что колонизация *Clostridium difficile* увеличивала риск развития экземы [12], бронхиальной обструкции и АД, а кишечная палочка чаще ассоциировалась с экземой. Напротив, не было выявлено связи между аллергическими заболеваниями и колонизацией бифидобактериями, *B. fragilis* или лактобактериями. Нарушение микробиоты кишечника признано одним из ключевых факторов в развитии АД, особенно у детей раннего возраста. Согласно оценкам, у 80–95% пациентов с АД наблюдается дисбактериоз [3], характеризующийся снижением содержания лактобактерий и бифидобактерий, сопровождающимся чрезмерным ростом золотистого стафилококка, кишечной палочки с измененными свойствами и грибов рода *Candida*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 17 лет, в плановом порядке поступил в клинику кожных и венерических болезней СПбГПМУ в сентябре 2024 года. Жалобы на момент поступления: высыпания на теле, зуд, сухость кожи.

Анамнез жизни. Ребенок от первой беременности, протекавшей без патологии, первых срочных родов. Масса при рождении 3200 г. Длина тела при рождении 52 см. Нeonатальный период без особенностей. Отмечались малые росто-весовые прибавки до года. Грудное вскармливание до 1 года 2 месяцев. Аллергологический анамнез: пищевая сенсибилизация (белок коровьего молока, глютен, шоколад), поллиноз, физическая крапивница на собственный пот. Наследственный анамнез отягощен по атопии.

Анамнез заболевания. Диагноз «атопический дерматит» установлен с 4 месяцев (со слов матери). Состоит на диспансерном учете у дерматолога и аллерголога. Получал стационарное лечение в кожной клинике СПбГПМУ в январе 2024 года. Был выписан с положительным эффектом на коже. После лечения в стационаре использовались эмоленты с незначительным положительным эффектом.

Локальный статус. При осмотре ребенка кожный патологический процесс носит распространенный симметричный характер с преимущественной локализацией в области лица, шеи, конечностей, туловища. Представлен множественными эритематозно-сквамозными очагами, в пределах которых эксфолиация, трещины. На коже крупных сгибов, тыльной стороны кистей выраженная папулезная инфильтрация, лихенификация, расчесы. На коже запястий имеются единичные гнойные корки. Определяется белый дермографизм.

При лабораторном исследовании в биохимическом анализе крови выявлен повышенный уровень антистрептолизина-О — 1290,80 МЕ/мл (0,0–200,00). В мазке из зева на флору обнаружен патологический уровень *Streptococcus viridans* 10^6 КОЕ ($0-10^3$), а в мазке из носа на флору — *Streptococcus epidermidis* 10^6 КОЕ ($0-10^2$). Уровень сывороточного иммуноглобулина Е также повышен — 286,02 МЕ/мл (0,0–110,0). Кроме того, в клиническом анализе мочи выявлены слизи и кристаллы мочевой кислоты. Показатели клинического анализа крови находятся в референсных значениях.

Диагноз основной: Атопический дерматит, распространенная форма, обострение.

Исход и результаты последующего наблюдения: кожный патологический процесс регрессировал в течение всего периода нахождения в стационаре, поддавался назначенному лечению. На момент выписки при контрольном осмотре отмечено полное разрешение патологического процесса. В настоящее время

наблюдается ремиссия, периодически используются эмоленты.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай демонстрирует особенности течения АД у подростка с тяжелой наследственной отягощенностью и мультисистемными проявлениями. АД является сложным мультифакторным заболеванием, патогенез которого включает генетическую предрасположенность, дефекты кожного барьера, дисрегуляцию иммунной системы и влияние факторов окружающей среды [11].

Семейная история пациента свидетельствует о значительной генетической предрасположенности к атопии, что подтверждается аллергологическим анамнезом: пищевая сенсибилизация, поллиноз и физическая крапивница. Ранняя манифестация заболевания (в возрасте 4 месяцев) и последующее хроническое течение с частыми обострениями указывают на тяжелую форму АД [4, 5, 14].

Клинические проявления у пациента включали распространенные эритематозно-сквамозные очаги с лихенификацией, эксфолиациями и гнойными корками, что типично для хронического и обостренного течения АД. Выраженный белый дермографизм подтверждает гиперреактивность сосудистой системы кожи, характерную для атопического воспаления [8, 13].

Лабораторные исследования выявили значительное увеличение уровней антистрептолизина-О, что свидетельствует о возможной роли стрептококковой инфекции в поддержании воспалительного процесса [6, 10]. Избыточный рост *Streptococcus viridans* и *Streptococcus epidermidis* в мазках из зева и носа подтверждает микробную дисрегуляцию, которая может выступать триггером обострений АД. Кроме того, повышенный уровень иммуноглобулина Е указывает на системную сенсибилизацию, что характерно для пациентов с тяжелыми формами заболевания [1]. Наличие значительного дисбактериоза у пациентов с АД, включая этого пациента, подтверждает взаимосвязь между нарушением микробиоты и тяжестью заболевания [2, 3]. Хотя микробный посев из кишечника в данном случае не проводился, исследования показывают, что нарушение микробиома кишечника, характерное для пациентов с АД, может быть важным фактором патогенеза.

Положительный эффект от лечения в условиях стационара, включающего противовос-

палительную терапию и тщательный уход за кожей, подтверждает важность комплексного подхода [15]. Использование эмолентов в период ремиссии остается ключевым компонентом профилактики рецидивов, однако их эффективность была ограниченной до начала стационарного лечения, что подчеркивает необходимость дополнительного контроля за факторами, способствующими обострениям, включая микробный статус.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тяжелое течение АД у данного пациента с обострениями, ассоциированными с микробной дисрегуляцией, подчеркивает важность индивидуализированного подхода к терапии [9], направленного как на контроль кожных проявлений, так и на устранение системных факторов, влияющих на течение заболевания. Комбинация базовой терапии, реактивной и проактивной противовоспалительной терапии, а также системной терапии по мере необходимости составляет основу эффективного междисциплинарного лечения атопического дерматита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The author declares the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from legal representatives of the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астафьева Н.Г., Еремина М.Г., Еремин А.В. Индивидуальное бремя атопического дерматита. Саратовский науч. мед. журнал. 2013;9(3):543–548.
2. Баранов И.А., Щербина Ю.Д. Особенности течения атопического дерматита. Проблемы и перспективы развития современной медицины: сборник научных статей XV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых: в 9 томах. Гомель, 04–05 мая 2023 года. 2023:25–27.
3. Бегматова Д.А., Жураева Ф.Ф., Собиров М.С. Медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Киров, 12–14 апреля 2017 года. Под редакцией И.В. Шешунова, Н.К. Мазиной, Ю.В. Кислицына. Киров: Кировский государственный медицинский университет; 2017:79–80.
4. Васильева Е.А., Куяров А.В. Факторы неспецифической защиты как маркеры тяжести течения атопического дерматита и экземы. Современные проблемы науки и образования. 2021;2:127. DOI: 10.17513/spno.30612. EDN KQOLPW.
5. Заславский Д.В., Горланов И.А., Белоусова И.Э., Большакова Е.С., Артыкова А.А., Некрасова А.С., Лямина Е.А., Козлова Д.В. Лимфоматоидный папулез. Случай в педиатрической дерматологической практике. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(2):87–95. DOI: 10.25208/vdv16752.
6. Заславский Д.В., Новикова В.Л., Чупров И.Н., Сыдилов А.А., Хведелидзе М.Г., Татарская О.Б. Пробиотики в профилактике и терапии атопического дерматита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2016;11(2):51–57.
7. Ковалева Ю.С., Оробей М.В., Зяблицкая Н.К. Селективный обратимый ингибитор JAK1 в терапии среднетяжелого и тяжелого атопического дерматита. Медицинский совет. 2022;16(3):103–110.
8. Лян Ю., Чанг К., Лу К. Генетика и эпигенетика атопического дерматита — филаггрин и другие полиморфизмы. Клинические обзоры в области аллергии и иммунологии. 2015;51(3):315–328. DOI: 10.1007/s12016-015-8508-5.
9. Миченко А.В., Жукова О.В., Львов А.Н. Атопический дерматит: новые горизонты наружной терапии. Фарматека. 2017;S4:50–53.
10. Потекаев Н.Н., Серов Д.Н., Михайлова И.А., Анохина Л.С., Федотова К.Ю., Георгадзе Н.Г. Современные аспекты патогенеза и терапии атопического дерматита. Клиническая дерматология и венерология. 2019;18(3):259–263.
11. Скрипкин Ю.К., Машкиллейсон А.Л., Шарапова Г.Я. Кожные и венерические болезни. Медицина; 1995.

12. Уильямс Н.С. Атопический дерматит: эпидемиология, причины и профилактика атопической экземы. Кембридж: Издательство Кембриджского университета; 2000. DOI: 10.1017/CBO9780511545771.
13. Фрейдин М.Б. Генетика атопии: современное состояние. Вестник ВОГиС. 2006;10(3):153–159.
14. Hovatiya R., Silverberg J.I. Evaluating the Longitudinal Course of Atopic Dermatitis: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022;23(4):459–468. DOI: 10.1007/s40257-022-00697-w.
15. Marenholz I. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat.Comm.* 2015;6(6):8804–8810.
16. Pucci N. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of SCORAD index. *Allergy*. 2005;60(1):113–116.
- Lyamina E.A., Kozlova D.V. Lymphomatoid papulosis. A case in pediatric dermatological practice. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2024;100(2):87–95. DOI: 10.25208/vdv16752. (In Russian).
6. Zaslavskiy D.V., Novikova V.L., Chuprov I.N., Sydikov A.A., Khvedelidze M.G., Tatarskaya O.B. Probiotics in the prevention and treatment of atopic dermatitis in children. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016;11(2):51–57. (In Russian).
7. Kovaleva Yu.S., Orobey M.V., Zyablitskaya N.K. Selective reversible inhibitor of JAK1 in the treatment of moderate and severe atopic dermatitis. *Medsitsinskiy sovet*. 2022;16(3):103–110. (In Russian).
8. Lyan Yu., Chang K., Lu K. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis — filaggrin and other polymorphisms. *Klinicheskiye obzory v oblasti allergii i immunologii*. 2015;51(3):315–328. DOI: 10.1007/s12016-015-8508-5. (In Russian).
9. Michenko A.V., Zhukova O.V., Lvov A.N. Atopic dermatitis: new horizons of external therapy. *Farmateka*. 2017;S4:50–53. (In Russian).
10. Potekayev N.N., Serov D.N., Mikhaylova I.A., Anokhina L.S., Fedotova K.Yu., Georgadze N.G. Modern aspects of the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(3):259–263. (In Russian).
11. Skripkin Yu.K., Mashkilevson A.L., Sharapova G.Ya. Skin and venereal diseases. *Medsitsina*; 1995. (In Russian).
12. Uiliams H.C. Atopic dermatitis: epidemiology, causes and prevention of atopic eczema. Кембридж: Издательство Кембриджского университета; 2000. DOI: 10.1017/CBO9780511545771. (In Russian).
13. Freydin M.B. Genetics of atopy: current status. *Vestnik VOGiS*. 2006;10(3):153–159. (In Russian).
14. Hovatiya R., Silverberg J.I. Evaluating the Longitudinal Course of Atopic Dermatitis: Implications for Clinical Practice. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022;23(4):459–468. DOI: 10.1007/s40257-022-00697-w.
15. Marenholz I. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat.Comm.* 2015;6(6):8804–8810.
16. Pucci N. Scoring atopic dermatitis in infants and young children: distinctive features of SCORAD index. *Allergy*. 2005;60(1):113–116.
1. Astafyeva N.G., Eremina M.G., Eremin A.V. Individual burden of atopic dermatitis. *Saratovskiy nauch. med. zhurnal*. 2013;9(3):543–548. (In Russian).
2. Baranov I.A., Shcherbina Yu.D. Features of the course of atopic dermatitis. *Problemy i perspektivy razvitiya sovremennoy meditsiny: sbornik nauchnykh statey XV Respublikanskoй nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem studentov i molodykh uchenykh: v 9 tomakh. Gomel. 04–05 maya 2023 goda*. 2023:25–27. (In Russian).
3. Begmatova D.A., Zhurayeva F.F., Sobirov M.S. Medical science in the 21st century. *Sbornik trudov XVIII Vserossiyskoy nauchnoy konferentsii studentov i molodykh uchenykh s mezhdunarodnym uchastiyem. Kirov. 12–14 aprelya 2017 goda. Pod redaktsiyey I.V. Sheshunova. N.K. Mazinoy. Yu.V. Kislitsyna. Kirov: Kirovskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2017:79–80. (In Russian).*
4. Vasilyeva E.A., Kuyarov A.V. Non-specific defense factors as markers of the severity of atopic dermatitis and eczema. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;2:127. DOI: 10.17513/spno.30612. EDN KQOLPW. (In Russian).
5. Zaslavskiy D.V., Gorlanov I.A., Belousova I.E., Bolshakova E.S., Artykova A.A., Nekrasova A.S.,

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом и.о. ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 27.11.24

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала Forcipe (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-74242 от 02 ноября 2018 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Ann. Intern. Med. 1997;126:36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала (хотя бы один из соавторов статьи должен быть либо студентом, либо молодым ученым — до 35 лет).

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, пред-

ставленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на предыдущую, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес l-artyuikh@mail.ru.

Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайте: <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить l-artyukh@mail.ru или скачать на сайте <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;

3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале Forcipe и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т.е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Заглавие (Title) должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Для каждого автора указываются: фамилия, имя и отчество, ученая степень, место работы, почтовый адрес места работы, e-mail, **ORCID**, **SPIN-код**. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>.
3. Резюме (Abstract) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов) помещают перед текстом статьи. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала Forcipe и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей его информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. Ключевые слова (Keywords) — от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Предпочтительно использовать ключевые словосочетания из 2–4 слов, наиболее точно отражающих тему статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, выберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются запятой.
5. Заголовки таблиц, подписи к рисункам, а также все тексты на рисунках и в таблицах должны быть на русском и английском языках.
6. Сокращений, кроме общеупотребительных, следует избегать. Сокращения в названии статьи, названиях таблиц и рисунков, в выводах недопустимы. Если аббревиатуры используются, то все они должны быть расшифрованы полностью при первом их

упоминании в тексте (например: «Наряду с данными о резидуально-органической недостаточности (РОН), обуславливающей развитие гиперкинетического синдрома (ГКС), расширен диапазон исследований по эндогенной природе данного синдрома»).

7. При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов. Данная информация должна быть переведена на английский язык.

8. Литература (References). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A.A., Author B.B., Author C.C. Title of article. Title of Journal. 2021;10(2):49–53.

Фамилии и инициалы авторов в приставном списке приводятся **в порядке упоминания** (1, 2, 3 и т.д.). В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга:

Юрьев В.К., Моисеева К.Е., Глушенко В.А. Основы общественного здоровья и здравоохранения. Учебник. СПб.: СпецЛит; 2019.

Никифоров О.Н., ред. Санкт-Петербург в 2021 году. СПб.: Петростат; 2022.

Глава из книги:

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Шарафетдинов Х.Х. Здоровое питание — основа здорового образа жизни и профилактики хронических неинфекционных заболеваний. В кн.: Здоровье молодежи: новые вызовы и перспективы. Т. 3. М.; 2019: 203–227.

Статья из журнала:

Карсанов А.М., Полунина Н.В., Гогичев Т.К. Безопасность пациентов в хирургии. Часть 2: Программа менеджмента качества хирургического лечения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065.

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Марковская И.Н., Завьялова А.Н., Кузнецова Ю.В. Микробный пейзаж пациента первого года жизни с дисфагией, длительно находящегося в ОРИТ. XXX Конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ: тез. докл. М.; 2023: 29–31.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». Ч. 1. М.; 2000; 516–519.

Авторефераты:

Авилов А.Ю. Девиации полоролевой идентичности мужчин с умственной отсталостью в условиях психоневрологического интерната. Автореф. дис. ... канд. психол. наук. СПб.; 2021.

Описание интернет-ресурса:

Естественное движение населения. Москва: Росстат. Доступен по: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения: 23.10.2023).

Для всех статей необходимо указывать индекс DOI в конце библиографического описания, а также EDN при его наличии.

Примеры:

Саттаров А.Э., Карелина Н.Р. Особенности ростовых процессов у мальчиков и юношей различных пропорций и телосложения, проживающих в южной части Кыргызстана. Педиатр. 2018;9(5):47–52. DOI: 10.17816/PED9547-52. EDN: YRAEPZ.

Voropaeva E.E., Khaidukova Yu.V., Kazachkova E.A., et al. Perinatal outcomes and morphological examination of placentas in pregnant women with critical lung lesions in new COVID-19 coronavirus infection. Ural Medical Journal. 2023;22(2):109–121. DOI: 10.52420/2071-5943-2023-22-2-109-121. EDN: CXRCMN. (In Russian).

Перевод и транслитерация

В зависимости от ситуации следует либо проводить транслитерацию (писать исходные неанглоязычные слова буквами романского алфавита), либо указывать перевод неанглоязычной информации о первоисточниках в References.

Если цитируемая статья написана **на латинице** (на английском, немецком, испанском, итальянском, финском, датском и других языках, использующих романский алфавит), ссылку на нее следует привести на оригинальном языке опубликования и в списке литературы, и в References. Пример (статья в норвежском журнале на норвежском языке):

Ellingsen A.E., Wilhelmsen I. Sykdomsangst blant medisinske jusstudenter. Tidsskr Nor Laegeforen. 2002;122(8):785–787. (In Norwegian).

Если статья написана **не на латинице** (на кириллице, в том числе на русском), нужно привести официальный перевод или выполнить транслитерацию в романский алфавит. Для книг необходимо в этом случае привести транслитерацию на латиницу. В конце описания в скобках указать язык издания.

Ссылка на источник литературы в References может состоять одновременно и из транслитерированных элементов (например, ФИО авторов, названия журналов), и из переводных (название публикации).

Стандарт транслитерации. При транслитерации рекомендуется использовать стандарт BSI (British Standard Institute, UK). Для транслитерации текста в соответствии со стандартом BSI можно воспользоваться ссылкой <http://ru.translit.ru/?account=bsi>.

ФИО авторов, редакторов. Фамилии и инициалы всех авторов на латинице следует приводить в ссылке так, как они даны в оригинальной публикации. Если в оригинальной публикации уже были приведены на латинице ФИО авторов, в ссылке на статью следует указывать именно этот вариант (независимо от использованной системы транслитерации в первоисточнике). Если в официальных источниках (на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY) ФИО авторов на латинице не приведены, следует транслитерировать их самостоятельно по стандарту BSI.

Название публикации. Если у цитируемой работы существует официальный перевод на английский язык или англоязычный вариант названия (его следует искать на сайте журнала, в базах данных, в том числе в eLIBRARY), следует указать именно его. Если в официальных источниках название публикации на латинице не приведено, следует выполнить транслитерацию в романский алфавит по стандарту BSI.

Название издания (журнала). Некоторые неанглоязычные научные издания (журналы) имеют кроме названия на родном языке официальное «параллельное» название на английском (например, у журнала «Сахарный диабет» есть официальное англоязычное название «Diabetes Mellitus»). Таким образом, для списка References в ссылке на статью из русскоязычного журнала следует указать либо транслитерированное название журнала, либо переводное. Переводное название

журнала можно взять либо с официального сайта журнала (или использовать данные о правильном написании англоязычного названия из цитируемой статьи), либо проверить его наличие в базе данных, например в CAS Source Index, библиотеке WorldCat или каталоге Web of Science (ISI), каталоге названий базы данных MedLine (NLM Catalog). В случае, когда у журнала нет официального названия на английском языке, в References нужно приводить транслитерацию по системе BSI. Не следует самостоятельно переводить названия журналов.

Место издания. Место издания в ссылках всегда следует указывать на английском языке и полностью — не в транслитерации и без сокращений. То есть Moscow, а не «Moskva» и не «М.»; Saint Petersburg, а не «Sankt Peterburg» и не «SPb».

Название издательства/издателя. В отличие от места издания, название издательства для ссылок в References следует только транслитерировать (за исключением крайне редких случаев наличия у издателя параллельного официального англоязычного названия).

Примеры перевода русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга:

Yuriev V.K., Moiseeva K.E., Glushchenko V.A. Fundamentals of public health and healthcare. Textbook. Saint Petersburg: SpetsLit; 2019. (In Russian).

Nikiforov O.N., ed. Saint Petersburg in 2021. Saint Petersburg: Petrostat; 2022. (In Russian).

Глава из книги:

Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Sharafetdinov Kh.Kh. Healthy nutrition is the basis of a healthy lifestyle and the prevention of chronic non-communicable diseases. In: Youth health: new challenges and prospects. T. 3. Moscow; 2019: 203–227. (In Russian).

Статья из журнала:

Karsanov A.M., Polunina N.V., Gogichaev T.K. Patient safety in surgery. Part 2: Quality management program for surgical treatment. Medical technologies. Evaluation and selection. 2019;1(35):56–65. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.35.1.056-065. (In Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций:

Markovskaya I.N., Zavyalova A.N., Kuznetsova Yu.V. Microbial landscape of a patient in the first year of life with dysphagia who has

been in the ICU for a long time. XXX Congress of pediatric gastroenterologists of Russia and the CIS countries: abstract. report. Moscow; 2023: 29–31.

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics in intrauterine fetal death. In: Materialy IV Rossiyskogo foruma “Mat’ i ditya”. Part 1: Moscow; 2000; 516–519. (In Russian).

Авторефераты:

Avilov A.Yu. Deviations of gender role identity of men with mental retardation in a psychoneurological boarding school. PhD thesis. Saint Petersburg; 2021. (In Russian).

Описание Интернет-ресурса:

Natural population movement. Moscow: Rosstat. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed: 10.23.2023). (In Russian).

Kealy M.A., Small R.E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women’s accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/> (accessed: 11.09.2013).

Пример списка литературы (References):

ЛИТЕРАТУРА

1. Криворученко В.К. Жестокое обращение с ребенком. Проявление и меры предотвращения. Информационный гуманитарный портал Знание. Понимание. Умение. 2012; 3. Доступен по: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (дата обращения: 27.12.2023).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231–239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

REFERENCES

1. Krivoruchenko V.K. Child abuse. Manifestation and prevention measures. Informationsnyy gumanitarnyy portal Znaniye. Ponimaniye. Umeniye. 2012; 3. Available at: http://www.zpu-journal.ru/e-zpu/2012/3/Krivoruchenko_Child-Abuse (accessed: 27.12.2023) (In Russian).
2. Jacobi G., Dettmeyer R., Banaschak S., Brosig B., Herrmann B. Child abuse and neglect: diagnosis and management. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(13):231–239. DOI: 10.3238/arztebl.2010.0231.

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD).

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

В конце каждой статьи обязательно указываются вклад авторов в написание статьи, источники финансирования (если имеются), отсутствие конфликта интересов, наличие согласия на публикацию со стороны пациентов.

Объем рукописей

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверху или внизу всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах

должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в 2 — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: l-artyukh@mail.ru.

Сайты журнала: <https://gpmu.org/science/pediatrics-magazine/Forcipe>,
<https://ojs3.gpmu.org/index.php/forcipe>.

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Под ред. акад. РАН А.В. Шаброва



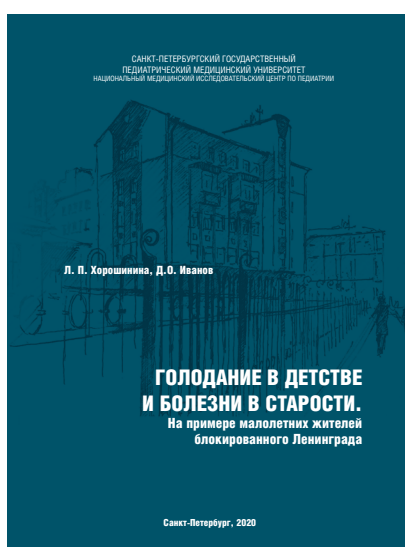
Монография посвящена одной из ведущих проблем современного здравоохранения — метаболическому синдрому. Представлены исторические аспекты изучения метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний сердечно-сосудистой системы, критерии диагностики, эпидемиологические данные, проанализирована роль таких факторов, как микробиом кишечника, адипокины, оксидативный стресс, нарушение пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. Рассмотрено влияние метаболического синдрома на бронхолегочную патологию, гастроэнтерологическую патологию, половые дисфункции. Описаны перспективные методы обследования пациентов с метаболическим синдромом, современные подходы к терапии. Монография будет интересна врачам терапевтических специальностей, научным работникам, преподавателям, аспирантам, студентам медицинских вузов.

Твердый переплет, 496 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777643/>

ГОЛОДАНИЕ В ДЕТСТВЕ И БОЛЕЗНИ В СТАРОСТИ

Л.П. Хорошнина, Д.О. Иванов



Книга посвящена малоизученным медицинским проблемам у людей старших возрастных групп, переживших в детстве длительные периоды голодания. Авторами изучаются отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков в блокированном Ленинграде (1941–1944). Литературный обзор и полученные данные свидетельствуют об особенностях соматических заболеваний у бывших малолетних жителей блокадного Ленинграда, ставших ныне взрослыми. Книга переиздается повторно, текст её дополнен и исправлен.

Издание может быть интересно патологам, врачам-клиницистам, специалистам по организации здравоохранения и всем гражданам, интересующимся историей блокады Ленинграда.

2-е издание, переработанное и дополненное.

Твердый переплет, 176 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777647/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

ОРТОПЕДИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЯ. ПРОТЕЗИРОВАНИЕ НЕСЪЁМНЫМИ КОНСТРУКЦИЯМИ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ

М. Ф. Сухарев, С. Б. Фищев, М. Г. Рожкова



Учебник соответствует программе Министерства здравоохранения Российской Федерации по ортопедической стоматологии, предназначен и будет полезным для преподавателей курсов и стоматологических кафедр, студентов стоматологических факультетов, ординаторов, аспирантов, врачей-стоматологов.

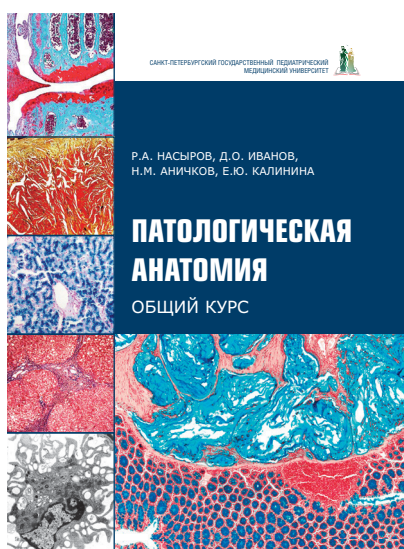
Авторы будут признательны за критические замечания и дополнения.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 464 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877708/>

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ. ОБЩИЙ КУРС

Р.А. Насыров, Д.О. Иванов, Н.М. Аничков, Е.Ю. Калинина



В общем курсе патологической анатомии (клинической патоморфологии) рассмотрены вопросы общей патологической анатомии: методы исследования в патоморфологии, повреждение и гибель клеток и тканей, в том числе старение; нарушения кровообращения и иных сред организма, воспаление, репарация и регенерация, заживление ран, иммунная патология, адаптация, патология роста клеток и их дифференцировки, опухоли, генетические заболевания, учение о диагнозе в патологической анатомии, патология и факторы окружающей среды, патология, вызванная питанием, констатация смерти и др.

Учебник рассчитан на студентов-медиков всех факультетов, а также на врачей, интересующихся вопросами общей патологической анатомии.

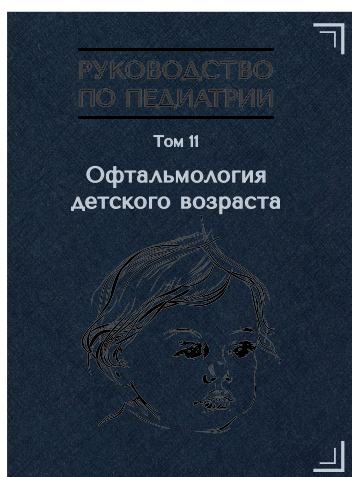
Твердый переплет, цветные иллюстрации, 280 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/777658/>

ИЗДАТЕЛЬСТВО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ПРЕДСТАВЛЯЕТ

Руководство по педиатрии. ОФТАЛЬМОЛОГИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.В. Бржеский



Том 11 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития офтальмологии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний глаз у детей. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

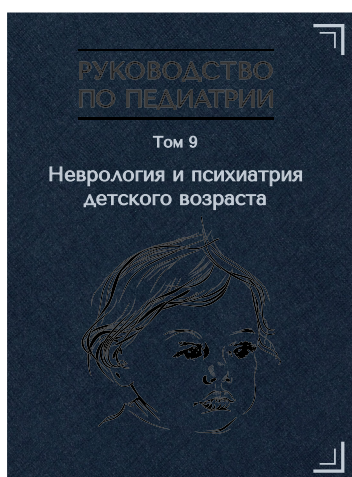
Издание предназначено офтальмологам, педиатрам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, цветные иллюстрации, 344 страницы.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877706/>

Руководство по педиатрии. НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Редакционная коллегия тома: Д.О. Иванов, В.И. Гузева, С.В. Гречаный



Том 9 «Руководства по педиатрии» отражает современный уровень развития неврологии и психиатрии детского возраста. Книга содержит актуальную информацию о современных методах диагностики и лечения заболеваний нервной системы и психических расстройствах. Отдельные разделы посвящены клиническим рекомендациям по основным синдромам и заболеваниям.

Руководство предназначено неврологам, нейрохирургам, психиатрам, психотерапевтам и представителям других медицинских дисциплин, а также студентам старших курсов медицинских вузов.

Твердый переплет, 288 страниц.

Приобрести издание можно в интернет-магазине Лабиринт:
<https://www.labirint.ru/books/877707/>
