

кальной передачи ВИЧ является эффективным инструментом для разработки актуальных направлений дальнейшей работы по улучшению ситуации в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Распоряжение Правительства РФ от 20.10.2016 № 2203-р «Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».
2. Blencowe H., Cousens S., Jassir F.B. et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2015, with trends from 2000: a systematic analysis. *Lancet Glob. Health*. 2016, 4(2): 98-108.
3. Global guidance on criteria and processes for validation: elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis. Geneva, World Health Organization, 2017.
4. Miles to go closing gaps breaking barriers righting injustices. *Global AIDS update 2018*. Geneva, UNAIDS, 2018.
5. The United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels and trends in child mortality. Report 2017. New York, United Nations Children's Fund, 2017.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Н.Д.Юшук¹, И.В.Малов², О.Баатархуу³, Е.Д.Савилов^{4,5}, С.И.Малов^{2,5}, Р.И.Пасулов⁵, В.В.Дворниченко², Т.Лхажва-Очир⁶, J.Amarsanaa⁷, T.Decaens⁸, P.N.Marche⁸

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ В ЭТНИЧЕСКИХ ГРУППАХ ЕВРОПЕОИДОВ И МОНГОЛОИДОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРОВОСТОЧНОЙ АЗИИ

¹Московский государственный медико-стоматологический университет, ²Иркутский государственный медицинский университет, Россия; ³Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia; ⁴Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, ⁵Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Россия; ⁶National Cancer Centre of Mongolia; ⁷Mongolian Association for the Study of Liver Diseases; ⁸Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble, France

Цель. Определить клинико-эпидемиологические особенности гепатоцеллюлярной карциномы в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Северо-Восточной Азии. *Материалы и методы.* Работа проводилась на сопредельных территориях Монголии и Азиатской части России (Иркутская область). В исследование были включены 300 больных гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) европеоидной и монголоидной расы. Уровень альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови определяли хемилюминесцентным методом. *Результаты.* Многолетняя динамика заболеваемости гепатоцеллюлярной карциномой свидетельствует о более неблагоприятных тенденциях на территории Монголии относительно Иркутской области. В обеих группах преобладали пациенты мужского пола старше 60 лет. У больных из Монголии чаще в анамнезе жизни встречалась желтуха и случаи злоупотребления алкоголем. Из этиологических факторов в Монголии ГЦК чаще ассоциирована с вирусом гепатита В, чем в Азиатской части России. В то же время, у европеоидов ГЦК развивалась преимущественно на фоне цирроза печени. У больных ГЦК уровень АФП свыше 20 нг/мл существенно чаще наблюдался в этнической группе европеоидов, чем у монголоидов. *Заключение.* Монголия по уровню заболеваемости ГЦК относится к гиперэндемичным регионам мира. В этой стране среди факторов риска развития заболевания большую роль играет вирус гепатита В, что существенно отличает ее от Азиатской части России. С целью ранней диагностики ГЦК необходим поиск новых молекулярных маркеров или их комбинаций в связи с недостаточной диагностической эффективностью определения АФП.

Журн. микробиол., 2018, № 6, С. 25—31

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, вирусные гепатиты, факторы риска, альфа-фетопротеин, монголоиды, европеоиды

N.D.Yuschuk¹, I.V.Malov², O.Baatarkhuu³, E.D.Savilov^{4,5}, S.I.Malov^{2,5}, R.I.Rasulov⁵, V.V.Dvornichenko², T.Lkhagva-Ochi⁶, J.Amarsanaa⁷, T.Decaens⁸, P.Marche⁸

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL MANIFESTATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS BELONGING TO ETHNIC GROUPS OF CAUCASIANS AND ASIANS OF NORTH-EAST ASIA

¹Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, ²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia; ³Mongolian National University of Medical Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia; ⁴Scientific Centre of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, ⁵Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia; ⁶National Cancer Centre of Mongolia; ⁷Mongolian Association for the Study of Liver Diseases; ⁸Institut pour l'Avancée des Biosciences, Grenoble, France

Aim. The current study is aimed at determining differences of epidemiological and clinical profiles associated with HCC in patients belonging to ethnic groups of Asians from Mongolia and Caucasians from Asian region of Russia. *Materials and methods.* The studies were carried out in the cross-border regions of Mongolia and Asian part of Russia (Irkutsk region). 300 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) of the Caucasian and Mongolian races were enrolled in the study. The level of alpha-fetoprotein (AFP) in the serum was determined by the chemiluminescence technique. *Results.* The long-term dynamics of the HCC incidence shows more unfavourable trends in the territory of Mongolia compared to Irkutsk region. In both groups, male patients over 60 years of age predominated. Patients from Mongolia often have a history of jaundice and alcohol abuse. Out of the etiological factors, HCC is more often associated with the hepatitis B virus in Mongolia than in the Asian part of Russia. At the same time, in Caucasians, HCC develops primarily on the background of liver cirrhosis. In patients with HCC, AFP level higher than 20 ng / ml were significantly more frequent in the ethnic group of Caucasoids than in Mongoloids. *Conclusions.* Mongolia in terms of the incidence of HCC belongs to the hyperendemic regions of the world. In this country, among the risk factors for the development of the disease, hepatitis B virus plays a major role, which significantly differs from the Asian part of Russia. For the purpose of early diagnosis of HCC, it is necessary to search for new molecular markers or their combinations due to the insufficient diagnostic efficiency of AFP determination.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2018, No.6, P. 25—31

Key words: hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, risk factors, alpha-fetoprotein, Asians, Caucasians

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 году на 69 Всемирной ассамблее здравоохранения была принята резолюция, целью которой является существенное снижение заболеваемости вирусным гепатитом в мире к 2030 году вплоть до его полной элиминации. При построении национальных стратегий элиминации вирусного гепатита необходимо учитывать, что более 50% всех инфицированных на Земном шаре сосредоточено в странах Азиатско-Тихоокеанского региона [10]. Очевидно из-за этого в Азии, в том числе в азиатской части России, наблюдаются высокие показатели распространенности болезней, ассоциированных с исходами вирусных гепатитов: печеночная недостаточность, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [12]. Среди всех онкологических заболеваний рак печени занимает пятое место по распространенности и первое место среди причин смерти больных с циррозом печени [13].

Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) в разных странах колеблется (в расчете на 100 тыс. населения) в широких пределах: от 1,7 в Северной Европе и Канаде до 30,0 в Китае, в котором регистрируется более половины всех случаев рака печени в мире [12]. К относительно благополучным территориям относится европейский регион, а к гиперэндемичным зонам — Юго-Восточная Азия и Африка [7].

На основании большого количества исследований, было установлено, что среди этиологических факторов наиболее значимыми для развития ГЦК являются вирусы парентеральных гепатитов В (HBV), D (HBD) и С (HCV), которые

можно обозначить как основные (первичные) факторы риска гепатоканцерогенеза [13]. В развивающихся странах наибольшую роль играют HBV и HCV, которые суммарно среди всех провоцирующих факторов канцерогенеза занимают 75-90 % [7, 15].

С учетом выраженного влияния указанных вирусов на развитие ГЦК, в настоящее время идет активный поиск специфических маркеров для выявления этого вида злокачественного образования. Одним из таких широко распространенных серологических маркеров оценки риска развития ГЦК является уровень альфа-фетопротеина (АФП) в крови больного. Его повышение более 20 нг/мл диктует необходимость клинико-инструментального обследования для исключения ГЦК, а превышение более 400-500 нг/мл позволяет с высокой степенью вероятности поставить соответствующий диагноз [9]. Тем не менее, диагностическая ценность этого онкомаркера ограничена недостаточной специфичностью и генетическими, в том числе расовыми, особенностями его синтеза в процессе онкогенеза. До настоящего времени эти вопросы не изучались в этнических группах населения, проживающего на территории Северо-Восточной Азии.

Наряду с вирусной этиологией в научной литературе обоснованы и другие менее значимые этиологические факторы гепатокарциогенеза: наследственные или приобретенные нарушения обмена веществ, злоупотребление алкоголем, первичные аутоиммунные поражения печени, воздействие экзогенных химических соединений, что свидетельствует о полиэтиологичности циррозов печени и ГЦК [13]. Например, что в России гепатоцеллюлярный рак помимо HCV (30%) и HBV (27,6%), ассоциирован с такими факторами риска как диабет и метаболические нарушения (17,4%), алкогольный стеатогепатит (8,7%) [1]. Однако на территории Азиатской части России и Монголии демографические показатели и эпидемиология ГЦК изучена недостаточно тщательно, а в сравнительном аспекте исследования этнических групп вообще не проводилось.

Цель работы: определить клинико-эпидемиологические особенности ГЦК в этнических группах европеоидов и монголоидов, проживающих на территории Северо-Восточной Азии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительные клинико-эпидемиологические исследования проведены на двух крупных сопредельных территориях Монголии и Азиатской части России (Иркутская область).

Территории Иркутской области и Монголии характеризуются большой площадью и низкой плотностью населения. Иркутская область занимает площадь 775 тыс. км², численность населения составляет 2,4 млн человек [4]. Монголия имеет площадь более 1570 тыс. км² и население в 2,75 млн человек, при этом плотность населения составляет всего 1,7 на квадратный километр и является одной из самых низких в мире [2]. Изучаемые территории сопоставимы по климатогеографическим и демографическим показателям, однако существенно отличаются по этническому составу. В Монголии представители монголоидов составляют достаточно однородную популяцию (96,0%) [2]. На территории сравнения (Иркутская область) преобладают европеоиды — 96,3% [4].

Эпидемиологические исследования проводились с 2000 по 2016 гг. Для оценки частоты встречаемости ГЦК были использованы данные Иркутского областного онкологического диспансера и Департамента здравоохранения исполнительного агентства Правительства Монголии.

Для сравнительного анализа клинических и лабораторных проявлений ГЦК использовали метод анкетирования и ретроспективный анализ медицинской документации. Всего были обследованы 300 больных ГЦК. Европеоидная раса была представлена 105 больными ГЦК из Иркутской области, европейской внешности и с отсутствием в семейном анамнезе смешанных браков. Монголоидная раса была представлена 195 монголами, проживающими в г. Улан-Баторе и в цен-

тральных аймаках Монголии. Протокол исследований и опроса выполнялся в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Информированное согласие было получено от всех больных. Количество употребляемого алкоголя и степень алкогольной зависимости оценивали путем анкетирования, используя шкалу Audit [6]. Регулярное употребление алкоголя расценивали при значении свыше 16 баллов по указанной шкале. Из маркеров вирусного гепатита С (ВГС) и гепатита В (ВГВ) определяли анти-НСV, HBsAg и anti-HBc. Диагноз ГЦК ставили с учетом критериев европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) [9].

Сбор материала осуществлялся в Иркутском областном онкологическом диспансере и четырех медицинских учреждениях Монголии (Mongolian National University of Medical Sciences, National Cancer Center, General Hospital #3 of Ulaanbaatar City, National Center for Communicable Disease).

Уровень АФП в сыворотке крови определяли на автоматическом анализаторе Architect system I1000SR (USA, Abbott) хемилюминесцентным методом.

Статистическую обработку первичных материалов проводили с использованием общепринятых критериев статистики, включающих в себя сравнение двух выборок, оценку многолетнего движения заболеваемости и корреляционный анализ. Анализ эпидемиологических данных осуществлен путем расчета экстенсивных и интенсивных показателей. Интенсивные показатели (распространенность) были рассчитаны на 100 000 населения. Статистическая обработка результатов клинико-лабораторных данных была произведена с использованием программы STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). Для выявления достоверности различий показателей в сравниваемых группах использовался критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Уровень статистической значимости был принят при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее выраженные различия в проявлениях заболеваемости ГЦК на территориях сравнения проявились в уровне заболеваемости. Средняя величина этого показателя в Монголии более чем в 10 раз превышает соответствующее значение в Иркутской области ($57,5 \text{ ‰}_{0000}$ и $5,3 \text{ ‰}_{0000}$ соответственно; $p < 0,001$).

Многолетняя динамика сравниваемых показателей свидетельствует о более неблагоприятных тенденциях в развитии заболеваемости ГЦК на территории Монголии относительно Иркутской области.

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей у больных ГЦК показал, что в обеих группах преобладали пациенты мужского пола старше 60 лет. У больных из Монголии чаще в анамнезе жизни встречалась желтуха и случаи злоупотребления алкоголем. Из этиологических факторов у 1/3 больных из Монголии ГЦК была ассоциирована с ВГВ, что значительно чаще, чем в Азиатской части России. В то же время, у европеоидов ГЦК развивалась преимущественно на фоне цирроза печени. Вероятно, с этим связана и большая частота в этой группе симптомов асцитизации в виде слабости и недомогания, а также более высокий средний уровень общего билирубина в сыворотке крови.

Сопоставление частоты повышения уровня АФП в клинических группах монголоидов и европеоидов с ГЦК представлено в табл. Повышение АФП свыше 20 нг/мл на фоне ГЦК существенно чаще наблюдалось в этнической группе европеоидов. Эта закономерность прослеживалась в группах пациентов с продвинутой стадией онкологического процесса, а также у больных без метастазирования опухоли. Возможно, на уровень АФП оказало влияние преобладание в группе европеоидов больных с циррозом печени, при котором наблюдается повышение уровня АФП даже без первичного рака печени [3]. Вместе с тем, независимо от этнической принадлежности в обеих группах уровень АФП был существенно выше при III-IV стадии заболевания, чем на раннем этапе развития опухоли. Кроме этого, в группе монголоидов при диссеминированном процессе с формированием отдаленных метастазов уровень АФП был выше, чем у пациентов без метастазирования.

Частота выявления АФП>20 нг/мл в сыворотке крови больных ГЦК в этнических группах европеоидов и монголоидов в зависимости от клинических проявлений болезни

Показатель	Монголоиды		Европеоиды		p
	n	АФП>20 нг/мл, n (M%±m)	n	АФП>20 нг/мл, n (M%±m)	
АФП	195	134 (68,7±3,3)	105	86(81,9±3,8)	<0,01
Стадия TNM I-II	50	27 (54,0±7,1)	17	10(58,8±11,9)	>0,05
Стадия TNM III-IV	145	105 (72,4±3,7)	76	65(85,5±4,0)	<0,05
pI (между стадиями)	<0,05		<0,05		
Наличие отдаленных метастазов	36	28 (77,8±6,9)	30	26(86,7±6,2)	>0,05
Без метастазов	159	99 (62,2±3,8)	75	56(74,6±5,0)	<0,05
pI(между группами)	<0,05		>0,05		
Наличие маркеров ВГВ	67	47(70,1±5,6)	18	15(83,3±8,8)	>0,05
Наличие маркеров ВГС	89	58(65,2±5,1)	46	36(78,3±6,1)	>0,05
pI(между маркерами)	>0,05		>0,05		

Клинико-эпидемиологический анализ ГЦК в этнических группах монголоидов и европеоидов выявил как однотипные тенденции, так и существенные различия, обусловленные расовыми особенностями и политикой в области здравоохранения в части профилактики парентеральных вирусных гепатитов. Сравнение многолетней заболеваемости ГЦК позволило установить, что ее показатели в Иркутской области не отличается от других регионов России, а в Монголии сопоставимы с другими странами Азии, которые относятся к гиперэндемичным территориям [9, 12].

Этнические особенности, присущие сравниваемым популяциям, определили выраженные различия в среднемноголетних значениях заболеваемости ГЦК, которые более чем в 10 раз были выше в Монголии по сравнению с Азиатской частью России. Оценка движения заболеваемости ГЦК в многолетней динамике показала близкие ее проявления в сравниваемых популяциях больных ($r^2 = 0,81$; $p < 0,01$). Однако средние абсолютного прироста и коэффициент регрессии свидетельствуют о более неблагоприятных тенденциях в развитии многолетней заболеваемости ГЦК у населения Монголии.

Как в Монголии, так и в Азиатской части России ГЦК чаще встречается у лиц мужского пола старше 60 лет. Преобладание мужчин вообще характерно для этой онкопатологии и варьирует в соотношении мужчины:женщины от 1,4:1 до 7:1 в зависимости от причинного фактора ГЦК. Обращает на себя внимание, что в Монголии сохраняется большой удельный вес ГЦК, ассоциированной с HBV. Вероятно, это связано с тем, что в России вакцинация против ВГВ осуществляется уже около 20 лет. За это время уровень заболеваемости острым вирусным гепатитом В снизился в 40 раз и в настоящее время составляет менее 1 случая на 100 000 населения. В Монголии всеобщая вакцинация против ВГВ началась на 5-7 лет позже, а накопившееся к этому времени большое количество больных с хроническими формами заболевания продолжает оставаться основной группой риска развития цирроза печени и ГЦК. Кроме этого, необходимо учитывать чрезвычайно высокую частоту ко-инфекции HBV и HDV в Монголии, достигающую 6,7% от всех больных хроническими вирусными гепатитами [14], что в 30 раз выше, чем в России [1]. Сочетание этих двух вирусных агентов при хроническом течении болезни признано самым агрессивным в плане развития ГЦК и сопровождается 30-кратным ростом риска, в сравнении с моноинфекцией HBV [13].

Преобладание HBV-инфекции в структуре факторов, провоцирующих ГЦК, повлияло и на частоту выявления цирроза печени у больных ГЦК из Монголии. Это связано с тем, что механизм канцерогенного действия HBV и HCV различен. Онкогенность HCV опосредована хроническим воспалительным процессом и развитием цирроза печени. Без цирроза печени ГЦК на фоне ВГС встречается крайне редко [12]. В отличие от этого при ВГВ ГЦК в 30% случаев развивается

и без цирроза за счет прямой интеграции ДНК вируса в геном инфицированной клетки [7].

Вопрос о значении генетических, в том числе расовых, факторов в предрасположенности к развитию ГЦК неоднократно поднимался в научной литературе, но до сих пор далек от своего решения [1, 12]. На расовом уровне еще в начале 80-х годов было установлено, что у представителей Asian ethnicities вероятность развития ГЦК выше, чем у европеоидов. По мнению P.Cole, к группам высокого риска по развитию ГЦК следует относить азиатов-мужчин в возрасте старше 40 лет и азиатов-женщин в возрасте старше 50 лет [8]. На американском континенте такая предрасположенность установлена в отношении латиноамериканцев по сравнению с евроамериканцами [13]. В Монголии уровень заболеваемости ГЦК сопоставим с другими территориями, населенными азиатами [5]. В этих странах на фоне снижения заболеваемости вирусными гепатитами сохраняется высокий уровень заболеваемости ГЦК за счет увеличения доли неинфекционных факторов риска ГЦК, в том числе болезней обмена веществ и образа жизни. Это указывает на генетическую предрасположенность к этой онкопатологии на национальном уровне, проявляющуюся под влиянием полиэтиологических факторов риска рака печени. Наличие нескольких факторов риска ГЦК обуславливает увеличение ее частоты, развитие опухоли в более раннем возрасте и быстрый рост опухолевой массы [13]. Все это в полной мере относится к сочетанию HBV и HCV, а также к неинфекционным факторам. Одним из таких факторов, установленных в настоящем исследовании, является злоупотребление алкоголем, которое значимо чаще наблюдается среди населения Монголии, чем России.

Настоящее исследование показало, что АФП как молекулярный маркер ГЦК менее эффективен у представителей монголоидной расы. Подобные тенденции выявлены и для популяции китайцев. По данным Parikh N.D. et al. в когортах больных ГЦК китайцев и американцев содержание АФП выше 100 нг/мл чаще встречалось у последних [11]. Установлено, что повышенный уровень АФП как у монголов, так и европеоидов чаще наблюдался на поздних стадиях болезни и при наличии отдаленных метастазов. Эти наблюдения позволяют критически оценить значение определения АФП для прогнозирования риска развития ГЦК на ранней стадии, когда оперативные методы лечения наиболее эффективны. В связи с этим, поиск новых более информативных молекулярных маркеров ГЦК остается актуальным, особенно в этнических группах, относящихся к монголоидной расе. В этом направлении, среди недавно открытых и изучаемых молекул определенные надежды возлагают на дез-γ-карбоксипротромбин, глипикан-3, антиген плоскоклеточного рака, трансформирующий фактор роста β1, циркулирующие в крови внеклеточные ДНК и микроРНК [4].

Таким образом, с целью ранней диагностики ГЦК необходим поиск новых молекулярных маркеров или их комбинаций, что особенно актуально для монголоидов в связи с недостаточной эффективностью определения АФП в этой этнической группе населения.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Федеральной целевой программы проведения исследований по приоритетным направлениям с участием научно-исследовательских организаций и университетов в рамках российско-французской Партнерской программы Юбера Кюрьена «Колмогоров», контракт № 14.616.21.0098: «Эволюция вирусных гепатитов в рак печени».

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредер В.В., Косырев В.Ю., Кудашкин Н.Е., Лактионов К.К. Гепатоцеллюлярный рак в Российской Федерации как социальная и медицинская проблема. Медицинский совет. 2016, 10: 10-8.
2. Кручкин Ю.Н. Современная Монголия. Энциклопедический справочник. Улан-Батор, 2011.
3. Сергеев М.Н., Шевалдин А.Г., Рахманова А.Г., Слепцова С.С., Ляшенко Е.А., Шаройко В.В. Молекулярные маркеры гепатоцеллюлярной карциномы. Перспективы ранней диагностики. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2014, 6(3): 16-23.

4. Статистический бюллетень. Итоги всероссийской переписи населения 2010 года по Иркутской области. Иркутск: Иркутскстат, 2012.
5. Baatarxuu O., Kim D.Y., Bat-Ireedui P., Han K.H. Current situation of hepatocellular carcinoma in Mongolia. *Oncology*. 2011, 81 Suppl 1: 148-151.
6. Babor T., Higgins-Biddle J.C., Saunders J.B., Monteiro M.G. AUDIT — The Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for Use in Primary Health Care (2nd edn). Geneva: World Health Organization, 2001.
7. But D.Y., Lai C.L., Yuen M.F. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2008, 14(11): 1652-1656.
8. Cole P., Morrison A.S. Basic issues in population screening for cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1980, 64(5): 1263-1272.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2018; 69(1): 182-236.
10. Global hepatitis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.
11. Parikh N.D., Fu S., Rao H. et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in China and the USA. *Dig. Dis. Sci.* 2017, 62(11): 3243-3253.
12. Raza S.A., Clifford G.M., Franceschi S. Worldwide variation in the relative importance of hepatitis B and hepatitis C viruses in hepatocellular carcinoma: a systematic review. *British J. Cancer.* 2007, 96(7): 1127-1134.
13. Trad D., Bibani N., Sabbah M. et al. Known new and emerging risk factors of hepatocellular carcinoma (review). *Presse Med.* 2017, 46(11): 1000-1007.
14. Tsatsralt-Od B., Takahashi M., Nishizawa T. et al. Inoue J., Ulaankhuu D., Okamoto H. High prevalence of hepatitis B, C and delta virus infections among blood donors in Mongolia. *Arch. Virol.* 2005, 150(12): 2513-2528.
15. Yapali S., Tosun N. Epidemiology and viral risk factors for hepatocellular carcinoma in the Eastern Mediterranean countries. *Hepatoma Res.* 2018, 4: 24-34.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

Н.А.Михайлова, А.А.Калошин, Е.М.Зими́на, А.В.Солдатенкова, А.В.Поддубиков

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОЙ ВАКЦИНЫ СИНЕГНОЙНОЙ

НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва

Цель. Оценка эффективности и безопасности трех экспериментальных серий рекомбинантной вакцины синегнойной. *Материалы и методы.* Препарат получен на основе рекомбинантных белков OprF и анатоксина, хроматографически очищенных на никель-сефарозе. В качестве адьюванта использовали гидроокись алюминия. Подлинность компонентов подтверждена с помощью электрофореза и иммуноблоттинга. Определение концентрации эндотоксинов в вакцине проводили в количественном хромогенном ЛАЛ-тесте. Аномальную токсичность, анафилактическую активность, реакцию гиперчувствительности замедленного типа проводили в соответствии с руководством по доклиническим исследованиям под редакцией А.Н. Миронова. Оценку иммуногенной активности проводили в опытах при двукратной иммунизации мышей с последующим заражением вирулентной культурой синегнойной палочки (штамм РА-103). *Результаты.* В результате изучения показателей качества трех серий рекомбинантной вакцины синегнойной подтверждены ее подлинность, стерильность, апиrogenность и нетоксичность. В опытах на животных вакцина не обладала аллергезирующими свойствами, показано, что она защищала мышей от синегнойной инфекции с индексами эффективности 3,0 и более. *Заключение.* Показана эффективность, безопасность и стандартность получения трех экспериментальных серий рекомбинантной вакцины, предназначенной для профилактики инфекций, вызываемых синегнойной палочкой.

Журн. микробиол, 2018, № 6, С. 31—37

Ключевые слова: *Pseudomonas aeruginosa*, белок F наружной мембраны (OprF), анатоксин, рекомбинантная вакцина синегнойная