

## REVIEWS

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО И ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ  
ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

И. Н. Гайворонский, Ю. Ш. Халимов, С. Н. Колюбаева

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

GENETIC PREDICTORS OF HEAVY AND COMPLICATED COURSE  
OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

I. N. Gayvoronskiy, Yu. Sh. Khalimov, S. N. Kolyubaeva

S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Резюме.** В статье приведены результаты литературного обзора публикаций, посвященных исследованиям генетических ассоциаций, тяжелого и осложненного течения внебольничной пневмонии. Методологической основой работы стало формирование поисковых запросов по релевантной тематике на русском и английском языке в базах индексации научной литературы Google Scholar, e-Library, PubMed (MEDLINE). Проанализированные работы представляют данные о большом спектре генетических детерминант, потенциально ассоциированных с внебольничной пневмонией, роль некоторых все еще дискуссионна, что создает необходимость проведения дополнительных исследовательских работ по изучению распространенности генетических полиморфизмов.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, генетические ассоциации, генетические предикторы, генетический полиморфизм, факторы риска.

Внебольничная пневмония (ВП) является актуальной проблемой медицины, имеющей большое медико-социальное значение. В первую очередь это определяется высоким уровнем заболеваемости, нередко трудностью адекватной диагностики и подбора схем терапии, что влечет за собой экономическую нагрузку для государства и общества. ВП является серьезным бременем во всем современном мире. Общая заболеваемость ежегодно колеблется от 2,7 до 10 случаев на 1 тыс. человек. Такая тенденция сохраняется в течение последних двух десятилетий [1]. Например, в Германии каждый год по причине ВП госпитализируется около 25 тыс. пациентов и, что вполне ожидаемо, в два раза больше пациентов с ВП находится на лечении на уровне организаций первичной медико-санитарной помощи [2]. В связи с бурным развитием генетики в последние десятилетия появился ряд работ, связанных с ассоциациями ряда генетических маркеров с ВП, что делает актуальным проведение литературного анализа существующих представлений о генетических детерминантах ВП.

Целью данного исследования стал анализ научных работ, посвященных генетическим ассоциациям тяжелого и осложненного течения ВП.

**Summary.** The article presents the literature review results of publications dedicated to studies of genetic associations heavy and complicated course of community acquired pneumonia. The methodological basis was the formation of search queries on relevant topics in Russian and English in databases Google Scholar, e-Library, PubMed (MEDLINE). The analyzed studies devoted to a large spectrum of genetic determinants, potentially associated with CAP, the role of some markers are still disputable. This fact creates the need for additional research on the prevalence of genetic polymorphisms.

**Key words:** community-acquired pneumonia, genetic associations, genetic polymorphism, genetic predictors, risk factors.

Методологическую основу исследования составило формирование систематических поисковых запросов по релевантной тематике на русском и английском языке в доступных к свободному поиску базах индексации научной литературы Google Scholar, e-Library, PubMed (MEDLINE).

Наряду с развитием современных клинических технологий диагностики и лечения больных в последние десятилетия получили развитие и молекулярно-генетические технологии, используемые для прогнозирования эффекта терапии и тяжести течения ряда соматических заболеваний. За прошедшие годы было идентифицировано множество генов системы человеческого лейкоцитарного антигена (*Human Histocompatibility Leukocyte Antigen (HLA)*), отвечающих за развитие ряда болезней. Технологии полимеразной цепной реакции и ее модификаций позволили определять полиморфизмы генов, проявление которых ведет к отличной от нормальной функции у кодируемого геном белка и как следствие — к развитию патологического процесса [3–6].

В настоящее время цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика болезней органов респираторной системы в первую очередь ориентирована на выявление онкологических за-

болеваний, что обусловлено наличием патогномичного хромосомного дисбаланса при развитии опухолевого процесса. В то же время высокий уровень заболеваемости и летальности, обусловленный инфекционными болезнями органов дыхания, объясняет интерес ученых к проведению генетических исследований у больных с пневмонией. В литературе уже имеется ряд исследований, в которых использована молекулярная диагностика для оценки риска развития внебольничной и нозокомиальной пневмонии. На данный момент идентифицированы генотипы, в том числе с учетом генов детоксикации ксенобиотиков, ассоциированные с предрасположенностью к развитию и осложненному течению внебольничной и нозокомиальной пневмонии (*GSTM1* 1/\*, *CYP1A1* 606T/T, *ACE* D/D). Также установлено, что аллельные вариации гена *ACE* могут быть прогностически значимыми в оценке вероятности острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и сепсиса [7].

В работе А. А. Петрова и др. (2006) изучена ассоциация генов полиморфизма — *CD14* (C-159T), *TNF-α* (G-308A) и *FCGR2A* (His166Arg) с развитием пневмонического осложнения гриппа А H1N1 в Забайкальском регионе [8]. В ходе работы авторы пришли к выводу, что частота встречаемости аллельных вариантов *TNF-α* (G-308A) и *CD14* (C-159T) не различается в основной (ВП) и контрольной группах. С-аллель гена *CD14* полиморфизма C-159T связана с тяжелым и осложненным течением. При этом гаплотип — [*CD14* (159CC); *FCGR2A* (166Arg/Arg)], по-видимому, может быть причиной молниеносного течения заболевания и летального исхода.

Следует упомянуть, что *FCGR2A* (CD32) является рецептором к иммуноглобулину (Ig) G и может находиться на моноцитах, гранулоцитах, эозинофилах, макрофагах и В-лимфоцитах. При этом *CD32* обладает низкой аффинностью и возможностью связываться только с агрегированными Ig класса G. Контакт Ig с целевыми рецепторами ведет преимущественно к их перераспределению на поверхности клетки и фагоцитозу комплекса. Далее осуществляется обратная реакция в виде активации макрофагов с одновременным синтезом цитокинов. Ген *FCGR2A* существует в двух аллельных изоформах по аминокислотной замене в 131-м положении, имеющих принципиальные функциональные отличия. Аллельный вариант H131, имеющий гистидин в 131-м положении, предопределяет высокую аффинность рецепторов к Ig G 2, а вариант R131 с замещенным в 131-м положении аргинином дает крайне низкую аффинность взаимодействия Ig G 2 с рецепторами. Доказано, что гомозиготы

(HH) демонстрируют лучший фагоцитоз иммунных комплексов Ig G, абсорбированных на поверхности эритроцитов, чем гомозиготы (RR). Носители гетерозиготного генотипа имеют промежуточную фагоцитарную активность. В связи с этим активность *Str. pneumoniae*, являющегося одним из бактериальных этиологических агентов пневмонии, находится в прямой зависимости от фагоцитарной системы и функциональной способности Ig G прицепитировать бактериальные клетки [9].

Исследование по выявлению генетического полиморфизма *FCGR2A* (CD32) и его ассоциации с развитием пневмонии проведено в США [9]. В ходе работы также обнаружено, что гомозиготы (RR) по сравнению с гомозиготами (HH) определяют сниженную активность фагоцитов к таким бактериям, как *Streptococci* (group B), *Neisseriae meningitides*, *Staphylococci* и *Pneumococci*. Кроме этого, выяснено, что аллель R является наследуемым фактором риска бактериальной пневмококковой пневмонии. *FCGR2A* (R131) гомозиготы (RR) встречались преимущественно у лиц с недостаточностью системы комплемента, которые в связи с этим имели в два раза больший риск развития бактериальной инвазивной инфекции из-за пониженной связывающей активности Ig G. Аналогичные работы были проведены в Австралии и в Турции, где также были выявлены ассоциации гена *FCGR2A* с развитием стрептококковой пневмонии и аутоиммунных заболеваний у детей. В результате определено, что распространенность генотипа (RR) практически в два раза (43% против 21) преобладает в группе ВП. При этом встречаемость гетерозигот (RH) значительно ниже (35% против 52) среди больных бактериальной пневмонией по сравнению с контролем, что свидетельствует о протективном действии H-аллели против пневмококка. Также установлено, что генотип (RR) связан с наибольшим риском развития ревматизма (отношение шансов = 4,98), а генотип (RH) ассоциирован с промежуточным риском аутоиммунного поражения ревматического генеза (отношение шансов = 3,09) [10–13].

Липополисахарид-связывающие белки (ЛСБ, от англ. lipopolysaccharide binding protein, *LBP*) также изучены в качестве предикторов течения и прогресса ВП. Липополисахариды (ЛПС) являются структурными компонентами бактериальной стенки, в основном грамотрицательных видов, и считаются ключевыми биологическими элементами в развитии инфекционных и воспалительных процессов. Связывание ЛПС с конкретными белками, такими как ЛПС-связывающие белки (ЛСБ), увеличивает проницаемость для белковых структур, участвует в активации фагоцитов и в процессе нейтрализации.

Две группы исследователей связывают противоречивые данные при изучении ассоциации полиморфизмов ЛСБ с повышением проницаемости белка [14, 15]. В то время как одна группа обнаружила связь полиморфизма гена *LBP* (*Cys98Gly*), что, в свою очередь, могло быть связано с повышенным риском развития сепсиса у мужчин и неблагоприятным прогнозом, другая группа не смогла воспроизвести эти результаты. Представляет интерес также тот факт, что недавно был обнаружен новый гаплотип гена *LBP*, связанный с восприимчивостью к тяжелой инфекции, однако клинические исследования по его изучению еще окончательно не завершены [16].

Одним из изученных генетических полиморфизмов, ассоциированных с ВП, является полиморфизм *CD14*. Он представляет собой мембранный белок, экспрессируемый в макрофагах и моноцитах и, в меньшей степени, в нейтрофилах. Помимо ЛПС *CD14* может также связываться с пептидогликанами золотистого стафилококка и с другими компонентами стенки стрептококков. Полиморфизм данного гена был описан как расположенный в положении -159 промоторной области гена (хромосома 5, C > T), который у лиц, гомозиготных по T-аллели, приводит к увеличению циркулирующих *CD14* и увеличению выработки гамма-интерферона. Генотип *CD14-159 TT* чаще регистрировался в популяции пациентов с развитием септического шока, чем в контрольной группе здоровых людей, и также был ассоциирован с увеличением уровня смертности [17]. Однако другие авторы не смогли подтвердить эти результаты [18]. В работе Е. А. Байгозиной и др. (2011) также установлена патогенетическая значимость генетического полиморфизма регуляторной молекулы воспаления *CD14* в положении -260 (C > T). Определено, что генотип TT ассоциируется с тяжестью течения нозокомиальной пневмонии и риском развития заражения грамотрицательными бактериями респираторного тракта пациентов. В работе продемонстрировано, что аллель T является маркером повышенного риска неблагоприятного исхода у больных с нозокомиальной пневмонией. По литературным данным, одним из ключевых механизмов, посредством которых полиморфизм *CD14* участвует в иммунопатогенезе нозокомиальной пневмонии, является гиперцитокинемия фактора некроза опухоли-альфа (TNF- $\alpha$ ) [19].

Помимо генов детоксикации ксенобиотиков ЛСБ и *CD14* в современных литературных данных присутствуют результаты изучения ассоциации ВП и толл-подобных рецепторов (от англ. Toll-like receptor, от нем. toll — замечательный). Есть по

крайней мере 11 вариантов полиморфизма *TLR*, связанных с восприятием организмом различных микробных антигенов. Например, *TLR-4* имеет большое значение в распознавании эндотоксинов, в то время как *TLR-2* является более значимым в детекции пептидогликана грамположительных бактерий. Активация *TLR* предполагает повышенную экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости, повышенную экспрессию молекул костимуляторов, а также увеличение экспрессии генов, зависимых от транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B (ядерного фактора «каппа-би»; от англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B), таких как *IL-1*, *IL-6*, *IL-12* и *TNF- $\alpha$* . Несколько одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов *TLR-4* и *TLR-2*, расположенных на хромосоме 9, идентифицированы как увеличивающие риск серьезных бактериальных инфекций, хотя имеющиеся на настоящий момент данные по этому утверждению весьма противоречивы [20, 21]. Одно из исследований показало, что изменчивость *TLR-5* гена влияет на способность распознавать флагеллин, а носители гаплотипов *TLR-5 1174 \* 2-1175 \* 1* и *TLR-5 1174 \* 1-1175 \* 2* находятся в зоне повышенного риска инфицирования *Legionella pneumophila* [22].

В работе О. Н. Сабитовой и др. (2009) изучена роль полиморфизма генов фактора некроза опухоли (*TNF- $\alpha$* ) *G-308a*, интерлейкина *IL-1 $\beta$  c-511m* и *IL-10 g-1082a* в реализации затяжного течения пневмонии, где выявлена ассоциация полиморфизма данного гена с характером течения ВП, склонного к тяжелому и осложненному течению у лиц с генотипом (GG) *IL-10* и генотипами (GA) и (AA) *TNF- $\alpha$*  [23].

Обзор большинства изученных генетических ассоциаций тяжелого и осложненного течения внебольничной пневмонии, а также их полиморфизмов представлен в табл. 1.

Таким образом, на современном этапе определен широкий спектр генетических детерминант, ассоциированных с ВП. Примечательно, что исследования преимущественно проводились за рубежом. В то же время в отечественной медицинской периодике количество работ, посвященных данной теме, относительно мало, что, в свою очередь, определяет необходимость проведения дополнительных исследований для выявления особенностей распространенности генетических полиморфизмов и последующей разработки эффективных клинических рекомендаций по ведению больных, входящих в группу риска осложненного и тяжелого течения ВП.

## Генетические ассоциации с ВП

Полиморфизм	Ассоциация с ВП	Источник
Ген <i>MBL</i>		
<i>MBL2</i> Gly54Asp (G/A)-rs1800450 (аллель В)	Аллельный вариант, связанный с риском инвазивных пневмококковых инфекций	Moens L. et al. (2006) [24]
<i>MBL2</i> Gly57Glu (G/A)-rs1800451 (аллель С)		
<i>MBL2</i> Arg52Cys (C/T)-rs5030737 (аллель D)	Аллельные варианты, связанные с увеличением степени тяжести и неблагоприятным прогнозом	
Alleles B, C, D и -221 G/C-rs7096206 (аллели X/Y)	Связь с ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2008) [25]
Ген <i>FCGR</i>		
<i>FCGR2</i> Arg131His (C/T)-rs1801274	Гомозиготность по аллели 1 является фактором риска для пневмококковой бактериемии	Yuan F. F. et al. (2008) [26]
	Гомозиготность по аллели 1 связана с увеличением степени тяжести ВП	Endeman H. et al. (2009) [27]
	Гомозиготность по варианту H связана со склонностью к пневмококковой бактериемии	Sole-Violan J. et al. (2011) [28]
Ген <i>TLR</i>		
<i>TLR2</i> -16934 (T/A)-rs4696480	Гомозиготность по аллели 2 связана с повышенным риском развития ВП	Sutherland A. M. et al. (2005) [17]
<i>TLR2</i> Arg677Trp (C/T)-rs5743706	Носители аллели 2 подвержены повышенному риску вследствие сепсиса (для грамотрицательных бактерий)	Lorenz E. M. et al. (2002) [21]
<i>TLR2</i> Arg753Gln (G/A)-rs5743708	Нет взаимосвязи с ВП	Yuan F. F. et al. (2008) [26]
<i>TLR4</i> Asp299Gly (A/G)-rs4986790TLR5 Arg392 (C/T)-TLR5 Asn592Ser (A/G)	Носители аллели 2 и гаплотипы TLR5 1174 * 2-1175 * 1 и TLR-5 1174 * 1-1175 * 2 подвержены повышенному риску заражения легионеллезной инфекцией	Hawn T. R. et al. (2003) [22]
Ген <i>TNF-α</i>		
<i>TNF-α</i> -308 (G/A)-rs1800629	Нет ассоциации с ВП	Sole-Violan J. et al. (2010) [30]
<i>TNF-α</i> -238 (G/A)-rs361525TNFA-308 (G/A)-rs1800629	Носители аллели 2 подвергаются повышенному риску неблагоприятных исходов	Kinder B. W. et al. (2007) [31]
<i>TNF-α</i> -238 (G/A)-rs361525TNFRSF1B+676 (G/T)-rs1061622	Гаплотип TNF 308 * 2-238 * 2 связан с повышенной смертностью	Henckaerts L. et al. (2009) [32]
<i>TNF-α</i> Met196Arg	Гетерозиготность защищает от неблагоприятного исхода ВП	Sole-Violan J. et al. (2010) [30]
ИЛ-6		
<i>IL6</i> -174 (C/G)-rs1800795	Гомозиготность по аллели G защищает от неблагоприятного исхода пневмококковой ВП	Martin-Loeches L. et al. (2012) [33]
Ген <i>SFTP</i>		
<i>SFTP1</i> (aa19T/C)-rs1059047	Гаплотипы SFTP2 1A10 и SFTP A1-SFTP A2-6A3-1A предрасполагают к ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2011) [34]
<i>SFTP1</i> (aa50 G/C)-rs1136450	Гаплотипы A10 и 6A-1A связаны с плохим прогнозом	Arillo Crespo A. et al. (1996) [29]
<i>SFTP1</i> (aa219C/T)-rs 4253527	Гаплотипы недостаточно исследованы на связь с ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2011) [34]
<i>SFTP2</i> (aa9 A/C)-rs1059046	Гаплотипы недостаточно исследованы на связь с ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2011) [34]
<i>SFTP2</i> (aa91 G/C)-rs17886395	Гаплотипы недостаточно исследованы на связь с ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2011) [34]
<i>SFTP2</i> (aa223C/A)-rs4253527	Гаплотипы недостаточно исследованы на связь с ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2011) [34]
<i>SFTPD</i> (aa11T/C)-rs721917	Гаплотипы недостаточно исследованы на связь с ВП	Garcia-Laorden M. I. et al. (2011) [34]
Ген <i>HSP</i>		
<i>HSP70</i> -2+1267 AA-rs1061581	Генотип HSP70-2 +1267 предрасполагает к септическому шоку у пациентов с ВП	Waterer G. W. et al. (2003) [35]

**Примечания:**

*FCGR* (от англ. Fc gamma receptors) — рецептор к иммуноглобулину (Ig) G;

*HSP* (от англ. heat shock proteins) — белки теплового шока;

*MBL* (от англ. mannose binding lectin) — лектин, связывающий маннозу;

*SFTP* (от англ. surfactant proteins) — белки сурфактанта;

*TLR* (от англ. Toll-like receptor, TLR; от нем. toll — замечательный) — толл-подобные рецепторы;

*TNF-α* (от англ. tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли-альфа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schnoor M., Hedicke J., Dalhoff K. et al. Approaches to estimate the population-based incidence of community acquired pneumonia. *Journal of Infection*. 2007; 55 (3): 233–9.
2. Ewig S., Birkner N., Strauss R. et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64 (12): 1062–9.
3. Trowsdale J., Knight J. C. Major histocompatibility complex genomics and human disease. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. 2013; 14: 301–323.
4. White S. R., Loisel D. A., Stern R. et al. Human leukocyte antigen-G expression in differentiated human airway epithelial cells: lack of modulation by Th2-associated cytokines. *Respiratory research*. 2013; 14 (1): 1. DOI: 10.1186/1465-9921-14-4.
5. Tiwari J. L., Terasaki P. I. HLA and disease associations. New York: Springer-Verlag; 2012. 472.
6. Campbell P. Clinical relevance of human leukocyte antigen antibodies in liver, heart, lung and intestine transplantation. *Current opinion in organ transplantation*. 2013; 18 (4): 463–9.
7. Smelaya T., Sal'nikova L., Moroz V. et al Genetic polymorphism and the rate of development of complications in pneumonia of varying genesis. *General reanimatology*. 2011; 7 (2): 10–6. Russian (Смелая Т., Сальникова Л., Мороз В. и др. Генетический полиморфизм и частота развития осложнений при пневмонии различного генеза. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (2): 10–6).
8. Strambovskaya H., Govorin A., Witkowski Yu. et al. Genetic polymorphism of CD14, TNF $\alpha$  and FCGR2A in patients with influenza A H1N1 in the Trans-Baikal Territory. *Medical Immunology*. 2011; 13 (1): 83–86. Russian (Страмбовская Н., Говорин А., Витковский Ю. и др. Генетический полиморфизм CD14, TNF $\alpha$  и FCGR2A у больных гриппом А H1N1 в Забайкальском крае. *Медицинская иммунология*. 2011; 13 (1): 83–86).
9. Bruhns P., Iannascoli B., England P. et al. Specificity and affinity of human Fc $\gamma$  receptors and their polymorphic variants for human IgG subclasses. *Blood*. 2009; 113 (16): 3716–25.
10. Knyazeva A. S., Strambovskaya N. N. The frequency of gene polymorphism of some anti-inflammatory cytokines and FCGR2A (His-166Arg) in patients with chronic ischemia of the brain in the Trans-Baikal Territory. *Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 1: 83–85. Russian (Князева А. С., Страмовская Н. Н. Частота полиморфизма генов некоторых противовоспалительных цитокинов и FCGR2A (His-166Arg) у больных хронической ишемией головного мозга в Забайкальском крае. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014; 1: 83–85).
11. Yee A. M., Phan H. M., Zuniga R. et al. Association between FCGR2A-R131 allotype and bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clinical infectious diseases*. 2000; 30 (1): 25–8.
12. Yuan F. F., Wong M., Pererva N. et al. Fc $\gamma$ RIIA polymorphisms in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Immunology and cell biology*. 2003; 81 (3): 192–5.
13. Berdeli A., Celik H. A., Ozyurek R. et al. Involvement of immunoglobulin FCGR2A and FCGR3B gene polymorphisms in susceptibility to rheumatic fever. *Clinical biochemistry*. 2004; 37 (10): 925–9.
14. Hubacek J. A., Stuber F., Frohlich D. et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit. Care Med*. 2001; 29 (3): 557–61.
15. Barber R. C., O'Keefe G. E. Characterization of a single nucleotide polymorphism in the lipopolysaccharide binding protein and its association with sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2003; 167 (10): 1316–20.
16. Flores C., Perez-Mendez L., Maca-Meyer N. et al. A common haplotype of the LBP gene predisposes to severe sepsis. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (10): 2759–66.
17. Sutherland A. M., Walley K. R., Russell J. A. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit. Care Med*. 2005; 33 (3): 638–44.
18. Qureshi S., Medzhitov R. Toll-like receptors and their role in experimental models of microbial infection. *Genes and immunity*. 2003; 4 (2): 87–94.
19. Baygozina E. A., Sovalkin V. I., Dolgikh T. V. Molecular and genetic basis of pathogenesis of nosocomial pneumonia. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2011; 6 (72): 24–27. Russian (Байгозина Е. А., Совалкин В. И., Долгих Т. В. Молекулярно-генетические основы патогенеза нозокомиальной пневмонии. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011; 6 (72): 24–27).
20. Sanchez E., Orozco G., Martin J. Toll-like receptors and human pathology. *Immunologia*. 2004; 23 (4): 328–38.
21. Lorenz E., Mira J. P., Frees K. L. et al. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch. Intern. Med*. 2002; 162 (9): 1028–32.
22. Hawn T. R., Verbon A., Lettinga K. D. et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *J. Exp. Med*. 2003; 198 (10): 1563–72.
23. Sabitova O. N., Sovalkin V. I. Polymorphism of genes and production of the major immunoregulatory cytokines in community-acquired pneumonia. *Omskiy nauchnyy vestnik*. 2009; 1 (84): 42–44. Russian (Сабитова О. Н., Совалкин В. И. Полиморфизм генов и продукция основных иммунорегуляторных цитокинов при внебольничной пневмонии. *Омский научный вестник*. 2009; 1 (84): 42–44).
24. Moens L., Van Hoeyveld E., Peetermans W. E. et al. Mannose-binding lectin genotype and invasive pneumococcal infection. *Hum. Immunol*. 2006; 67 (8): 605–11.
25. Garcia-Laorden M. I., Sole-Violan J., de Castro F. R. et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008; 122 (2): 368–74.
26. Yuan F. F., Marks K., Wong M. et al. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and Fc $\gamma$ R2A gene polymorphisms in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Immunology and cell biology*. 2008; 86 (3): 268–70.
27. Endeman H., Cornips M. C. A., Grutters J. C. et al. The Fc $\gamma$  receptor IIA-R/R131 genotype is associated with severe sepsis in community-acquired pneumonia. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2009; 16 (7): 1087–90.
28. Sole-Violan J., Garcia-Laorden M. I., Marcos-Ramos J. A. et al. The Fc $\gamma$  receptor IIA-H/H131 genotype is associated with bacteremia in pneumococcal community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med*. 2011; 39 (6): 1388–93.
29. Arillo Crespo A., Ancizy Irure E., Lorenzo Reparaz V. et al. Evaluation of a program of individual health education in young obese people. *Aten Primaria*. 1996; 18 (2): 98–100. PubMed PMID: 8924573. (In Spanish)
30. Sole-Violan J., de Castro F. R., Garcia-Laorden M. I. et al. Genetic variability in the severity and outcome of community-acquired pneumonia. *Respir. Med*. 2010; 104 (3): 440–7.

31. *Kinder B. W., Freemer M. M., King T. E.* et al. Clinical and genetic risk factors for pneumonia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2007; 56 (8): 2679–86.
32. *Henckaerts L., Nielsen K. R., Steffensen R.* et al. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (1): 192-e3.
33. *Martin-Loeches I., Sole-Violan J., de Castro F. R.* et al. Variants at the promoter of the interleukin-6 gene are associated with severity and outcome of pneumococcal community-acquired pneumonia. *Intensive care med*. 2012; 38 (2): 256–62.
34. *Garcia-Laorden M., de Castro F. R., Sole-Violan J.* et al. Influence of genetic variability at the surfactant proteins A and D in community-acquired pneumonia: a prospective, observational, genetic study. *Crit. Care*. 2011; 15 (1): 1. DOI: 10.1186/cc10030.
35. *Waterer G. W., ElBahlawan L., Quasney M. W.* et al. Heat shock protein 70-2+ 1267 AA homozygotes have an increased risk of septic shock in adults with community-acquired pneumonia. *Crit. Care Med*. 2003; 31 (5): 1367–72.

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Гайворонский Иван Николаевич** — адъюнкт кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, конт. тел.: 8-960-269-14-69, e-mail: xgenom@mail.ru

**Халимов Юрий Шавкатович** — начальник кафедры военно-полевой терапии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

**Колубаева Светлана Николаевна** — заведующая лабораторией медицинской генетики, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

**INFORMATION ABOUT AUTHOR**

**Gayvoronskiy Ivan Nikolaevich** — Ph. D. Adjunct of the Military-field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, cont. phone: 8-960-269-14-69, e-mail: xgenom@mail.ru

**Khalimov Yuriy Shavkatovich** — Head of the Military-field Therapy Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Kolyubaeva Svetlana Nikolaevna** — Head of the Medical Genetics Laboratory, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

## ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИСКУССТВЕННЫХ ЗАМЕНИТЕЛЕЙ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕФЕКТОВ ЧЕРЕПА В МИРНОЕ И ВОЕННОЕ ВРЕМЯ

Д. Е. Алексеев, Д. В. Свистов, А. Е. Коровин, А. С. Гордеев, Н. С. Ефимов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

## PROSPECTS OF APPLICATION OF DURA MATER'S SUBSTITUTES IN THE TREATMENT OF CRANIAL DEFECTS IN PEACETIME AND WARTIME

D. E. Alekseev, D. V. Svistov, A. E. Korovin, A. S. Gordeev, N. S. Efimov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Резюме.** В статье приведены результаты литературного обзора публикаций, посвященных перспективам применения искусственных заменителей твердой мозговой оболочки при лечении дефектов черепа. В настоящее время исследуется большое количество различных по структуре и свойствам материалов, применяемых для устранения дефектов твердой мозговой оболочки. С целью пластики используются продукты биогенного происхождения, синтетические аналоги и различные композиции на их основе. С точки зрения тканевой биосовместимости, процессов биодegradации и их последствий вопрос правильного выбора материала в качестве трансплантата остается открытым.

Современный материал должен полностью отвечать требованиям, предъявляемым к имплантатам: биосовместимость, пластичность, возможность стерилизации, совместимость с методами нейровизуализации, устойчивость к механическим нагрузкам, низкий уровень тепло- и электропроводности, приемлемая стоимость, минимальный риск инфекционных осложнений.

Анализ полученных данных о морфофункциональных гистопатологических перестройках различных видов имплантатов в тканевой среде раскрывает недостаточную изученность данной проблемы, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований имеющихся аналогов искусственных заменителей твердой мозговой оболочки и разработки новых материалов для пластики.

**Ключевые слова:** аналоги, биоматериал, дефект черепа, имплантат, твердая мозговая оболочка.

Регенерация тканей в пораженных областях организма — одна из актуальных проблем современной медицины. Герметичное закрытие субдурального пространства является важной задачей нейрохирургии, где основную роль играет пластика твердой мозговой оболочки (ТМО). Оперативное лечение дефектов ТМО сосредоточено на вживляемых или резорбируемых конструкциях, применении небиологического материала органической, неорганической природы и тканей биологического происхождения. Эти заменители устанавливаются на поврежденную ТМО и предназначены для полной замены и/или регенерации поврежденной ткани.

В настоящее время доступны как продукты биогенного происхождения, так и синтетические аналоги. Большинство используемых материалов

**Summary.** The article presents the results of a literature review of publications devoted to the prospects of application of artificial substitutes of the dura mater in the treatment of cranial defects. Currently, it is investigated a large number of materials with different structures and properties that are used to eliminate the defects of the dura mater. Products of biogenic origin, synthetic analogs and various compositions based on them are used for the purpose of duroplastic. From the standpoint of tissue biocompatibility, biodegradation processes and their effects question appropriate choice of graft material remains open.

Modern material should fully conform to requirements of the implant: biocompatibility, flexibility, the possibility of sterilization, compatibility with neuroimaging techniques, resistance to mechanical stress, low thermal and electrical conductivity, acceptable cost, minimal risk of infectious complications.

Analysis of data obtained of the morphofunctional histopathological rearrangements of different types of implants in the tissue environment shows the insufficient knowledge of the problem, which indicating a need for further study of existing analogues of dura mater and the development of new ones for duraplastics.

**Key words:** analogues, biomaterial, cranial defect, dura mater, implant.

подразделяется на шовные и бесшовные трансплантаты, представленные, как правило, в виде тонких губок, листов, нетканых матриц или различных их комбинаций. В некоторых случаях материалы имеют ограниченное применение из-за лимитируемой пластичности, не позволяющей им адекватно обеспечивать герметичность всего поврежденного участка ТМО [1].

Некоторые известные способы закрытия дефекта ТМО не всегда применимы: 1) расщепление оболочки приемлемо при небольших дефектах в отсутствие пролабирования мозга; 2) апоневроз височной мышцы при пластике твердой мозговой оболочки не позволяет закрыть большие дефекты и нередко приводит к выраженному спаечному процессу; 3) использование фибриновой пленки для

пластики дефектов ТМО малопригодно из-за частого возникновения ликвореи с дальнейшим формированием ликворной подушки.

Сочетанное применение фибриновой пленки и фасции обеспечивает достаточную герметичность субдурального пространства, но требует проведения дополнительной операции [2].

Ликворея является тяжелым осложнением последствий травм задней черепной ямки, основания черепа и отмечается с частотой до 10% [3]. При отсутствии герметичности субдурального пространства есть вероятность возникновения различных инфекционных осложнений, пневмоцефалии, развития спаечного процесса, эпилептических припадков, что приводит к увеличению срока лечения. Для большинства больных требуется повторная операция для достижения герметизации дефекта [4].

На сегодняшний день основные требования к пластическим материалам, подлежащим имплантации, сведены к тому, чтобы они не оказывали отрицательного влияния на ткани организма. Кроме того, пластический материал (эндопротез) должен легко моделироваться в зависимости от конкретной интраоперационной ситуации, хорошо имплантироваться в ткани, быть устойчивым к обработке и стерилизации. Весьма важна и экономическая составляющая — материал должен быть доступным для использования широким кругом нейрохирургов [5].

### ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЗАМЕНТЕЛЕЙ ТВЕРДОЙ МОЗГОВОЙ ОБОЛОЧКИ

ТМО представляет собой сложную многофункциональную слоистую структуру, толщина которой меняется приблизительно от 0,3 до 0,5 мм в зависимости от возраста. Гистологически ТМО представляет собой плотную пластинку, образованную соединительной тканью и имеющую многослойное строение: 1) наружный покровный слой, переходящий в трабекулы эпидурального пространства (этот же слой образует внутреннюю выстилку костей свода черепа); 2) внешняя эластиновая сеть, образованная сплетением нежных эластиновых волокон; 3) решетчатый коллагеновый слой, состоящий из 10–15 пластин, образованных коллагеновыми волокнами; 4) внутренняя эластиновая сеть, состоящая из сплетения тонких эластиновых волокон; 5) внутренний покровный слой, выстилающий оболочку со стороны субдурального пространства (слой образован уплотненными полигональными мезотелиальными клетками типа эндотелия) [6].

При необходимости пластики ТМО с использованием «заплаток» традиционно применяются аутооттрансплантаты, аллотрансплантаты, ксенотрансплантаты и искусственные имплантаты. Для создания этих материалов используют различные

матрицы на основе коллагена животного происхождения и синтетические мембраны.

**Аутооткани** активно применяются в качестве заменителей ТМО более 10 лет. Собственные ткани не имеют проблем с тканевой несовместимостью и не вызывают воспалительных и иммунологических реакций в организме. Гистологические особенности аутоотканей (апоневроза, надкостницы, жировой ткани, фасции) не позволяют достичь полноты герметизации дефекта, способствуют расширению хирургической операции, увеличению продолжительности оперативного вмешательства, образованию оболочечно-мозговых рубцов и спаек [6, 7].

**Аллоотрансплантаты** (консервированная твердая мозговая оболочка) позволяют решить первую задачу — выполнить герметизацию субдурального пространства. Однако в дальнейшем они подвергаются биологической деградации и способствуют развитию рубцово-спаечного процесса. В итоге это приводит к формированию грубого оболочечно-мозгового рубца в области оперативного доступа, который, во-первых, является потенциальным эпилептогенным очагом и, во-вторых, нарушает ликвороциркуляцию в этой зоне. Указанный недостаток, несомненно, ухудшает качество жизни пациента в отдаленном послеоперационном периоде. Также существует ограниченность в применении консервированной твердой мозговой оболочки в связи со сложностью получения, консервации, хранения, обработки и возможным возникновением реакции отторжения чужеродной ткани [8–10].

ТМО представлена плотной соединительнотканной пластиной, пронизанной сосудами микроциркуляторного русла. Она является потенциальным источником накопления амилоидных и прионных белков. Имеются иммуногистохимические данные об отложении в сосудах ТМО амилоидных белков и их агрегатов с формированием у донора церебральной амилоидной ангиопатии (13%), а также способности базальной мембраны задерживать и накапливать прионные белки. Отмечены два случая болезни Крейтцфельда-Якоба (БКЯ), возникшие в результате пересадки лиофилизированного аллотрансплантата ТМО пациентам без наличия у них мутации в генах  $\alpha$ - и  $\beta$ -предшественника амилоидного белка, прионного белка, пресенилина-1, -2 и не связанные с аллелью  $\epsilon 3$  гена апополипротеина E (APOE).

В работе G. G. Kovacs и др. (2016) исследовались образцы имплантата и прилегающие ткани. Первый случай — женщина 33 лет, в неврологическом статусе в дебюте заболевания эпилептические припадки, прогрессирующая деменция, мозжечковая атаксия и миоклонус. Второй случай — мужчина 28 лет, в неврологическом статусе в дебюте заболевания эпилептические припадки, прогрессирующая деменция, акинетический мутизм и миоклонус. Неврологический анамнез в обоих случаях до



пересадки ТМО не отягощен. При аутопсии в обоих случаях выделен органоспецифический для БКЯ белок CSF 14-3-3.

Имеются научные данные, ассоциируемые с накоплением амилоидных белков ТМО. С этой целью исследовали 84 (33 женские, 51 мужской) образца ТМО с прилегающими тканями, полученных при аутопсии (средний возраст 84 года). Амилоидная ангиопатия оболочки выявлена в 41 из 84 случаев, что составило 48,8%. Отложение амилоидных белков в самой оболочке и прилегающих тканях составило 100%. Показана тропность амилоидных белков к базальной мембране ТМО. Важно то, что  $\alpha$ - $\beta$ -амилоид встречается у молодых людей, связанных с наличием  $\epsilon$ 4-аллели гена АРОЕ. Все больше данных свидетельствует, что твердая мозговая оболочка не является метаболически инертным асептическим волокнистым покрытием головного мозга, как считалось ранее. Пересадка лиофилизированного аллотрансплантата ТМО впоследствии повышает риск развития ятрогенной прионной БКЯ и некоторых других нейродегенеративных заболеваний. Несовершенство нормативно-правовой базы, регламентирующее изъятие и применение трупного материала в ряде государств, приводит к возникновению беспокойства о целесообразности его дальнейшего использования [11]. Однако в большинстве случаев применение аллотрансплантатов оказывается успешным. Отмечается не более 2% случаев развития осложнений [12].

**Ксенотрансплантаты** являются материалами, получаемыми из организмов другого вида. В качестве ксеноматериала преимущественно используют перикард крупного рогатого скота, подслизистую основу тонкого кишечника свиньи, обработанные коллагеном животного происхождения. Ксеногенные биоматериалы обладают преимущественно относительно хорошими механическими свойствами и инфекционной устойчивостью, способствуют внедрению клетки-хозяина и постепенно вытесняются новой биологической тканью. Тем не менее с ксенотрансплантатами часто связаны неблагоприятные эффекты: реакции на инородное тело в связи с высокой антигенностью животной ткани, растворение, инкапсуляция трансплантата, образование рубцов и спаек.

Преимущество искусственных имплантатов из полимерных композитов состоит в удобстве их транспортировки, хранения и применения в повседневной нейрохирургической практике. Однако материал, подлежащий имплантации, должен отвечать основным требованиям, таким как отсутствие токсичности, антигенности, обладать хорошей пластичностью, возможностью стерилизации, совместимостью с методами нейровизуализации, устойчивостью к механическим нагрузкам, низким уровнем тепло- и электропроводности, а также хорошей адгезией к ТМО пациента [13]. При изго-

товлении искусственных трансплантатов из биополимеров наиболее широко применяется коллаген, представляющий собой высокомолекулярный белок соединительной ткани. Основными достоинствами матрикса биологического происхождения являются быстрая резорбируемость, стимуляция репаративных процессов (образование собственного коллагена организма) [14]. В ряде случаев при использовании коллагеновых материалов не требуется их фиксация швами к краям ТМО: пластика ТМО осуществляется путем аппликации коллагеновой пластины необходимой формы и размера на имеющийся дефект, что способствует сокращению длительности нейрохирургического вмешательства. К преимуществам применения искусственной твердой мозговой оболочки перед другими имплантатами можно также отнести возможность введения лекарственных средств и предотвращение вытекания спинномозговой жидкости во время регенерации собственной твердой мозговой оболочки пациента.

Аллопластические мембраны, такие как нановолоконные матрицы (НВМ), составленные из биоразлагаемых наноразмерных волокон (НРВ), обладают огромным потенциалом в качестве «каркаса» для тканевой инженерии и заживления ран. Они могут имитировать естественную структуру фибрилл внеклеточного матрикса. НРВ состоят из более 100 различных полимеров, которые, в свою очередь, используются для производства НВМ при создании микро- и наноразмерных волокнистых матриц с перестраиваемой макромасштабной геометрией и нановолоконной архитектурой. В результате после имплантации искусственной ТМО происходит замещение эндогенной соединительной тканью от внешних краев к центру: трансплантат одновременно выступает в качестве матрицы для врастания собственной ткани [15]. С использованием новых методов электропрядения появилась возможность получения слоистых структур: один слой с преимущественно выровненными волокнами, а другой — с преимущественно случайными волокнами [16].

Уникальный белок фиброин является продуктом прядения тутового шелкопряда. Его превосходные механические и биологические свойства, такие как высокая биосовместимость с тканями, способность ингибировать воспаление, не вызывая побочных эффектов, позволяет использовать его в качестве хирургического шовного материала. Фиброин способствует образованию коллагена и пролиферации фибробластов, а также обладает хорошей диффундирующей способностью по отношению к воде и кислороду [17, 18].

К недостаткам искусственных аналогов ТМО на сегодняшний день можно отнести то, что технология их создания экономически затратна. При этом имеются противопоказания их использования в инфицированных ранах, что ограничивает тем самым

их широкое применение. Но с учетом роста научно-прогресса и доступности материалов для производства есть все основания предполагать, что этот экономический барьер в скором времени будет преодолен [19].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резорбируемые коллагеновые матрицы для ТМО в России не разработаны. Доступная в настоящее время информация позволяет сделать однозначный вывод, что материалы биогенного происхождения в большей степени, чем синтетические аналоги, способствуют развитию ряда осложнений и настоятельно требуют серьезной экспериментально-клинической проработки. Тем не менее изложенное выше позволяет, на наш взгляд, предположить следующие риски развития наиболее вероятных и значимых осложнений применения разных типов материалов:

1. Применение аутотрансплантатов сопровождается увеличением хирургической травмы, продолжительности оперативного вмешательства и развитием процессов биодеградации с образованием оболочечно-мозговых рубцов и спаек.

2. Применение аллотрансплантатов в связи с возможностью возникновения аутоиммунных реакции в большей степени способствует биологической деградации с образованием рубцово-спаечного процесса; что в отдаленном периоде приводит к формированию эпилептогенных очагов, нарушению ликвороциркуляции, развитию прионных и нейродегенеративных заболеваний.

3. Ксенотрансплантаты обладают высокой антигенностью, что приводит к развитию аутоиммунных реакции и способствует растворению, инкапсуля-

ции трансплантата с возникновением рубцово-спаечного процесса.

4. Для искусственных аналогов характерны высокая стоимость и сложность технологии создания, плохая сопротивляемость инфицированию.

Рассмотренные варианты совокупности рисков развития возможных последствий пересадки биогенных материалов позволяют сделать вывод о необходимости доработки списка показаний и противопоказаний их применения, что вызывает потребность в дополнительной детализации каждого случая трансплантации. В первую очередь это может коснуться роли и значимости биоматериалов в патогенезе осложнений. Однако, по нашему мнению, дальнейшее применение биологических аналогов спорно, что повышает важность поиска новых материалов искусственного происхождения.

Мы полагаем, что к настоящему времени получено множество убедительных свидетельств того, что искусственные аналоги решают большинство проблем, связанных с использованием биологических аналогов. Кроме того, существует потребность в таком материале, который будет использоваться в минимальном количестве, понизит вероятность или исключит постимплантационный отек и повысит сопротивляемость к инфекции. Соответственно можно надеяться, что специализированные методы синтеза искусственных материалов уже в скором времени появятся в России. Следует отметить, что очень важным является нормативно-правовое сопровождение контроля качества изготовления полноценного аналога ТМО и обеспечения полной приживаемости на всех этапах реабилитации больного. Решение этих проблем может оказаться весьма эффективным для снижения частоты посттрансплантационных осложнений в отдаленном периоде.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Narotam P. K. Collagen Matrix in Dural Repair: Analysis of a New Modified Technique. *SPINE*. 2004; 29 (24): 2861–2867.
2. Sandoval-Sánchez J. H., Ramos-Zúñiga R., de Anda S. L. et al. A new bilayer chitosan scaffolding as a dural substitute: experimental evaluation. *World Neurosurg*. 2012; 77 (3–4): 577–82.
3. Arlt F., Trantakis C., Krupp W. et al. Cerebrospinal fluid leak after microsurgical surgery in vestibular schwannomas via retrosigmoidal craniotomy. *Neurol. Res*. 2011; 33: 947–52.
4. Arutyunov A. I., Meskhiya N. Sh. Some topical issues of plastic of defects of the dura mater. *Voprosy neyrokhirurgii*. 1972; 3: 3–9. Russian (Арутюнов А. И., Месхия Н. Ш. Некоторые актуальные вопросы пластики дефектов твердой мозговой оболочки. *Вопросы нейрохирургии*. 1972; 3: 3–9).
5. Stepanov G. A. New methods of reconstructive microsurgery of spinal cord in severe injury. М.: Sayns-press; 2011: 120. Russian (Степанов Г. А. Новые методы реконструктивной микрохирургии спинного мозга при тяжелой травме. М.: Сайнс-пресс; 2011: 120).
6. Alekseev D. E., Alekseev E. D., Svistov D. V. Comparative analysis of dural reconstruction methods in open brain surgery for prevention of postoperative cerebrospinal fluid leakage. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 95 (1): 45–49. Russian (Алексеев Д. Е., Алексеев Е. Д., Свистов Д. В. Сравнительный анализ способов пластики твердой мозговой оболочки при открытых операциях на головном мозге для профилактики послеоперационной ликвореи. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (1): 45–49).
7. Akobyán O. R. MRI evaluation of the evolution of the free lipid autotransplant used in skull base surgery. *Med. Vizualiz.* 2005; 3: 21–28. Russian (Акобян О. Р. МРТ-оценка эволюции свободного жирового аутотрансплантата, применяемого в хирургии основания черепа. *Мед. визуализ.* 2005; 3: 21–28).
8. Belousov A. E. *Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery*. SPb.: Hippocrates; 1998: 743. Russian (Белоусов А. Е. *Пластическая реконструктивная и эстетическая хирургия*. СПб.: Гиппократ, 1998: 743).
9. Berjano R., Vinas F. C., Dujovny M. A review of dural substitutes used in neurosurgery. *Crit. Rev. Neur.* 1999; 9 (4): 217–222.

10. *Moskowitz S. I.* Postoperative complications associated with dural substitutes in suboccipital craniotomies. *Neurosurgery*. 2009; 64 (3): 28–34.
11. *Kovacs G. G., Lutz M. I., Ricken G.* et al. Dura mater is a potential source of A $\beta$  seeds. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun; 131 (6): 911–23.
12. *Brodie H. A., Donald P. J., Silver F. H.* et al. Facial, pericranial and dural grafts in surgery of the head and neck, in *Applications of Biomaterials in Facial Plastic Surgery*. Boca Raton, Fla.: CRC Press; 1991: 12.
13. *Zinoviev P. D.* Plastic of dural defect by endoprosthesis “kardioplantat”: An Experimental Study. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2015; 3: 198–201. Russian (*Зиновьев П. Д.* Пластика дефекта твердой мозговой оболочки эндопротезом «кардиоплантат»: экспериментальное исследование. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 3: 198–201).
14. *Vasilets N. V.* Development of new methods for the formation of implant materials using electrospinning and bioprinting technologies. *New Technologies*. 2009; 2: 47–54. Russian (*Василец Н. В.* Разработка новых методов формирования имплантационных материалов с использованием технологий электроспиннинга и биопринтирования. *Новые технологии*. 2009; 2: 47–54).
15. *Yu F., Wu F., Zhou R.* et al. Current developments in dural repair: a focused review on new methods and materials. *Front. Biosci.* 2013 Jun 1; 18: 1335–43. DOI: 10.2741/4182.
16. *Zyablov V. I., Shapovalov Yu. N., Toskin K. D.* et al. The structure and physical properties of human dura mater in age aspect. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1982; 3: 29–36. Russian (*Зяблов В. И., Шаповалов Ю. Н., Тоскин К. Д.* и др. Строение и физико-механические свойства твердой мозговой оболочки человека в возрастном аспекте. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1982; 3: 29–36).
17. *Bayazit Y. A., Celenk F., Duzlu M.* et al. Management of Cerebrospinal Fluid Leak following Retrosigmoid Posterior Cranial Fossa Surgery. *ORL*. 2009; 71: 329–33.
18. *Silver F.* *Biomaterials, Medical Devices and Tissue Engineering: An Integrated Approach VII*. London: Chapman & Hall; 1994: 303.
19. Patent US8039591 B2. Flowable collagen material or dural closure. R. E. Sommerich. Filed 21.04.09.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алексеев Дмитрий Евгеньевич** — врач-нейрохирург, майор медицинской службы, адъюнкт кафедры нейрохирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, конт. тел.: +7-921-879-12-87, e-mail: dealekseev@mail.ru

**Свистов Дмитрий Владимирович** — канд. мед.х наук, доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры и клиники нейрохирургии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

**Коровин Александр Евгеньевич** — доктор медицинских наук, доцент, подполковник медицинской службы, начальник НИЛ искусственных органов, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

**Гордеев Александр Сергеевич** — оператор научной роты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

**Ефимов Николай Сергеевич** — оператор научной роты ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург

### INFORMATION ABOUT AUTHOR

**Alekseev Dmitry Evgen'evich** — neurosurgeon, Major of Medical Service, Ph. D. Adjunct of Neurosurgery Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, cont. phone: +7-921-879-12-87, e-mail: dealekseev@mail.ru

**Svistov Dmitry Vladimirovich** — Ph. D. (Medicine), Assoc. Prof., Colonel of the Medical Service, Head of chair and clinic of Neurosurgery Department, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Korovin Alexandr Evgen'evich** — D. Sc. (Medicine), Assoc. Prof., Colonel of the Medical Service, Head of the Scientific Research Laboratory of Artificial organs, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

**Gordeev Alexandr Sergeevich** — operator of research company, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg,

**Efimov Nikolay Sergeevich** — operator of research company, S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg