

источников магнитного поля при эпилепсии требует обязательного предварительного электроэнцефалографического контроля. При отсутствии возможности такого контроля их применение не показано. Что касается электрических бытовых приборов, многие из которых в рабочих режимах имеют электромагнитные поля, то требуются их санитарно-гигиенические оценки, а также дополнение защитными экранами с определением безопасного расстояния от пользователя. Во внимание должно приниматься и то, что эта особенность регистрируется не только при непосредственном воздействии постоянного магнитного поля на голову [4], но, как показали наши данные, и при воздействии направленных источников переменного магнитного поля на отдельные поверхностные участки тела.

Усиление синхронизации биоэлектрической активности головного мозга при воздействии ПемП, вероятно, связано с неспецифическими системами мозга. Из этого положения логично вытекает усиление проявления эпилептических очагов, что имеет практическое значение для повседневной диагностики. При этом необходимо учитывать межполушарную особенность восприятий ПемП – локализацию усиления процессов синхронизации в теменной области правого полушария.

### Выводы

1. Кратковременные локальные воздействия переменного магнитного поля повышают функциональную активность синхронизирующих механизмов головного мозга, что проявляется при визуальной оценке ЭЭГ генерализованными гиперсинхронными медленноволновыми всплыв-

ками у здоровых испытуемых и повышением их индекса у больных эпилепсией. Оценка спектральной мощности выявляет ее повышение в группах здоровых испытуемых и больных эпилепсией, в  $\alpha$ - и медленноволновом диапазонах (преимущественно  $\theta_2$ ).

2. Независимо от латерализации локально направленного воздействия магнитного поля выявляются устойчивые изменения биоэлектрической активности головного мозга в задних отделах теменной области правого полушария.

3. Согласно полученным нами данным, корковый анализатор восприятия магнитного поля у правой, вероятно, представлен структурами задних отделов теменной области правого полушария, а пути, проводящие эффекты изменения магнитного поля, представлены проводниками глубокой (проприоцептивной) чувствительности.

4. Воздействие переменного магнитного поля может быть рекомендовано к использованию в клинической электроэнцефалографии для диагностики эпилепсии, в частности для латерализации очага, особенно в спорных случаях правополушарного расположения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Макарова И.И. Среда обитания и реактивность организма. – Тверь, 2001.
2. Бинги В.Н., Миляев В.А., Саримов Р.М., Заруцкий А.А. // Биомед. техн. и радиоэлектрон. – 2006. – № 8–9. – С. 48–58.
3. Жаворонкова Л. А. Правши-левши. Межполушарная асимметрия биопотенциалов мозга человека. – М., 2009.
4. Kramarenko A.V., Tan U. // Int. J. Neurosci. – 2003. – Vol. 113, N 7. – P. 1007–1019.

Поступила 06.06.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012  
УДК 618.177-07:616.153.915-39

*Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина\*, Б.Я. Власов, М.А. Даренская, А.В. Лабыгина, Л.В. Сутурина, Л.Ф. Шолохов, Е.С. Шаульская*

## СИСТЕМА ПЕРОКСИДАЦИИ ЛИПИДОВ – АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА ПРИ КОНТРАЦЕПЦИИ И ЭНДОКРИННОМ БЕСПЛОДИИ

ФГБУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека Сибирского отделения РАМН, Иркутск

\*Гребенкина Людмила Анатольевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотруд. лаборатории патофизиологии репродукции. 664003, Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16. E-mail: gleblud@mail.ru

♦ Представлены результаты исследования характера изменений параметров системы перекисное окисление липидов (ПОЛ) – антиоксидантная защита (АОЗ) у 38 фертильных женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы (КОК) на фоне ятрогенной ановуляции, и у 33 женщин с бесплодием на фоне ановуляции, обусловленной функциональной гиперпролактинемией. У фертильных женщин, принимающих контрацептивы, и у пациенток с бесплодием вследствие функциональной гиперпролактинемии установлена однонаправленность изменений системы ПОЛ–АОЗ. Обнаруженные количественные изменения параметров ПОЛ – АОЗ обсуждаются в связи с высокой редокс-емкостью глутатионового буфера, а также полифункциональной ролью ретинола как антиоксиданта и прогормона.

**Ключевые слова:** липопероксидация, антиоксидантная защита, гиперпролактинемия, ановуляция, контрацептивы

*L.I. Kolesnikova, L.A. Grebenkina, B.Ya. Vlasov, M.A. Darenskaya, A.V. Labygina, L.V. Suturina, L.F. Sholokhov, E.S. Shaulskaaya*

### THE SYSTEM OF PEROXIDATION OF LIPIDS AS A ANTIOXIDANT PROTECTION UNDER CONTRACEPTION AND ENDOCRINE INFERTILITY

The research center of family health and human reproduction of Siberian branch of the Russian academy of medical sciences, Irkutsk

♦ The article presents the results of study of character of variations of parameters of the peroxidation-antioxidant protection system. The experimental sample included 38 fertile women taking complex oral contraceptive pills against the background of iatrogenic anovulation and 33 women with infertility against the background of anovulation conditioned by functional hyperprolactinemia. In fertile women taking contraceptive pills and in female patients with infertility conditioned by functional hyperprolactinemia the unilaterality of changes in peroxidation - anti-oxidant protection system is established. The established qualitative changes of parameters of the peroxidation - anti-oxidant protection system are discussed in connection with high redox-capacity of glutathione buffer and poly-functional role of retinol as an anti-oxidant and pro-hormone.

**Key words:** lipoperoxidation, ant-oxidant protection, hyperprolactinemia, anovulation, contraceptive pills

Хорошо известно, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) имеют неоспоримые преимущества перед другими формами контрацепции [2, 19]. Совершенно очевидно, что индуцированная применением КОК (ятрогенная) ановуляция и связанное с ней добровольное бесплодие по своей социально-психологической направленности кардинально отличаются от спонтанной инфертильности, вызванной дисрегуляцией гормональной сферы [4]. Тем не менее, с общебиологической точки зрения, метаболические механизмы, лежащие в основе некоторых форм эндокринного бесплодия, могут иметь одну и ту же или сходную природу, включая бесплодие, индуцированное применением КОК. Такую «экономность» в обеспечении функционирования организма можно объяснить следующим образом: эволюция для тонкой регуляции разнообразных функций организма человека и высших животных посредством стероидных гормонов отобрала в качестве предшественника единственное соединение – холестерол [16].

Биохимические исследования репродуктивной функции человека и ее нарушений в последние десятилетия также характеризуются разработкой «экономичных» универсальных технологий, которые позволяют дать интегральную оценку и наметить некоторые саногенетические пути ее коррекции. При этом в первую очередь необходимо отметить исследования в области джокерной (поливалентной) функции перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ограничение ее негативных последствий факторами антиоксидантной защиты (АОЗ) [9, 12], что предотвращает развитие окислительного стресса и позитивно влияет при комплексном лечении эндокринных форм женского бесплодия [8].

Одной из ведущих причин нарушения овуляции является гиперпролактинемия, которая при женском эндокринном бесплодии диагностируется с частотой до 40% [11, 15].

Ключевым звеном в развитии гиперпролактинемии является дезинтеграция деятельности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, обусловленная нарушением тонического ингибирующего контроля секреции пролактина дофамином с последующим изменением циклического выделения гонадотропинов, что уменьшает частоту и амплитуду «пиков» секреции лютеинизирующего гормона. Повышенный уровень пролактина в фолликулярной жидкости угнетает фолликулогенез, блокирует рецепторы к лютеинизирующему гормону в яичниках [13].

Исходя из изложенных выше представлений и учитывая важную роль пролактина в генезе женской инфертильности, целью настоящей работы явилось исследование характера изменения параметров такой ключевой метаболической системы, как ПОЛ-АОЗ, у фертильных женщин, принимающих КОК на фоне ятрогенной ановуляции, и у женщин с бесплодием на фоне ановуляции, обусловленной функциональной гиперпролактинемией.

Объектом настоящего исследования были 3 группы женщин: 1-я группа – 38 женщин, принимающие КОК-логест или фемоден (прогестоген - гестоден), через 3 мес приема препарата; 2-я группа - 33 пациентки с бесплодием на фоне функциональной гиперпролактинемии; 3-ю, контрольную, группу составили 27 фертильных женщин без нейроэндокринных нарушений. Обследование всех трех групп были сопоставимы по возрасту.

Критерием включения в контрольную группу было наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами, в течение последних двух лет, отсутствие нейроэндокринных нарушений и лактации, регулярный менструальный цикл, отсутствие тяжелой соматической патологии. Средний возраст женщин составлял  $26,8 \pm 5,6$  года.

Диагностическими критериями включения в 1-ю группу исследования (женщины, принимающие КОК с целью

предохранения от нежелательной беременности; средний возраст  $25 \pm 2,6$  года) было содержание ПРЛ в сыворотке крови не более 600 МЕг/л в фолликулиновой фазе менструального цикла при регулярном менструальном цикле, наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами, в течение последних двух лет, отсутствие лактации, отсутствие тяжелых соматических заболеваний.

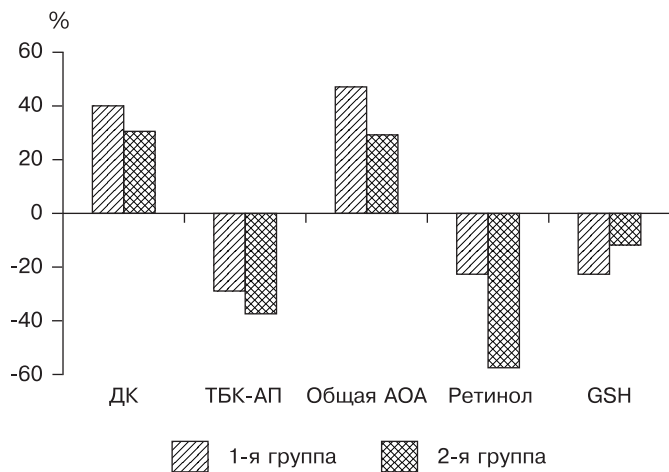
Диагностическими критериями включения во 2-ю группу исследования (женщины с бесплодием и гиперпролактинемией (средний возраст  $28,4 \pm 5,6$  года) было отсутствие беременности более 1 года при регулярной половой жизни и отсутствии контрацепции, повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови более 600 МЕг/л в фолликулиновой фазе менструального цикла (не менее двух циклов), нарушения менструального цикла по типу олигоменореи на фоне ановуляции или недостаточности лютеиновой фазы или недостаточность лютеиновой фазы с регулярным менструальным циклом, галакторея. У всех пациенток с гиперпролактинемией проводили мультиспиральную или магнитно-резонансную томографию гипофиза для исключения органической патологии гипофиза и пограничных областей: микро- и макроаденомы гипофиза, синдрома пустого турецкого седла, опухолей центральной нервной системы [5].

Выбор в качестве КОК фемодена или логеста был обусловлен тем, что в их состав входит препарат гестоден (0,075 мг), который превосходит по силе и селективности действия не только природный гормон желтого тела прогестерон, но и современные синтетические гестагены, а также быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта (биодоступность около 100%). При ежедневном приеме наблюдается накопление гестодена в сыворотке крови; при этом его средний уровень через 2 нед приблизительно в 4 раза выше, чем в начале приема препарата [15]. В работе с пациентками и здоровыми женщинами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000).

Анализ биохимических и гормональных показателей проводили в венозной крови, взятой натощак из локтевой вены на 3–5-й день менструального цикла; во 2-й группе проводили динамическое исследование: до начала приема КОК и через 3 мес их использования. Интенсивность процессов перекисидации плазменных липидов оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) по методу И.А. Волчегорского (1989) и тиобарбитуровой кислоты – активных продуктов (ТБК-АП), используя метод В.Б. Гаврилова и соавт. (1987). Параллельно в плазме спектрофотометрическим методом определяли общую антиокислительную активность (АОА) на модели желточных липопротеидов по методу Г.И. Клебанова и соавт. (1988), флюориметрическими методами определяли содержание ретинола по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. (1984) и концентрацию эритроцитарного восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона методом Р. Hisin, R. Hilf, 1976). Измерения проводили на спектрофлюорофотометре Shimadzu RF-1501 (Япония) и спектрофотометре Shimadzu RF-1650 (Япония). Концентрацию ПРЛ определяли радиоиммунологическим методом с использованием наборов «Диас» (Россия) и анализатора «Иммунотест».

При анализе межгрупповых различий для независимых выборок использовались методы математической статистики, реализованные в лицензионном интегрированном статистическом пакете комплексной обработки данных Statistica 6.1 Stat-Soft Inc, США (правообладатель лицензии – ФГБУ НЦ ПЗСРЧ СО РАМН).

Работа выполнена при поддержке Совета по грантам Президента РФ (НШ – 494.2012.7).



Относительные величины (в %) показателей системы ПОЛ-АОЗ у женщин, принимающих КОК, через 3 мес приема препарата (1-я группа) и у пациенток с бесплодием на фоне функциональной гиперпролактинемии (2-я группа), ( $p < 0,05$ ).

На рисунке представлены показатели, статистически значимо отличающиеся от аналогичных параметров у здоровых женщин; такие важнейшие маркеры ПОЛ, как ДК и ТБК-АП, имеют одинаковую направленность. Так, показатели ДК при гиперпролактинемии превышает соответствующую величину у здоровых женщин на 31%; аналогичный показатель для группы женщин принимающих КОК в течение 3 мес, составляет 41%.

Что касается такого показателя, как концентрация ТБК-АП, то ее изменение для пациенток с гиперпролактинемией и женщин, принимающих КОК направлено в сторону снижения исследуемого параметра (соответственно на 38 и 29%).

Отмеченная закономерность наблюдается и при измерении величин, отражающих механизмы АОЗ. Действительно, для инфертильных женщин с гиперпролактинемией, как и для женщин с индуцированной КОК ановуляцией, характерно повышение общей АОА плазмы (соответственно на 30 и 48%). Одинаковую направленность у обследованных сравниваемых групп имеет концентрация ретинола (снижение соответственно на 58 и 23%) и GSH (снижение соответственно на 12 и 23%). Следует заметить, что сходство в поведении антиоксидантной системы у обследованных обеих групп дополняется изменением концентрации GSSG, которая у них статистически значимо не отличается от соответствующего показателя у здоровых женщин.

Рассматривая результаты применения КОК третьего поколения с точки зрения метаболизма, следует отметить позитивный эффект влияния этих препаратов на систему ПОЛ-АОЗ. Так, несмотря на некоторое повышение уровня первичных продуктов ПОЛ – ДК – у женщин, принимающих КОК, по сравнению с этим показателем у пациенток с бесплодием вследствие гиперпролактинемии отмечается снижение таких наиболее токсичных интермедиатов ПОЛ, как ТБК-АП. Все это происходит на фоне существенного повышения общей АОА, ассоциированной с контрацепцией. Таким образом, повышение общей АОА следует рассматривать как адаптивную реакцию организма, направленную на нейтрализацию первичных продуктов ПОЛ, образующихся в условиях применения КОК.

Особого внимания заслуживает установленный факт статистически значимого снижения концентрации GSH в эритроцитах у женщин, принимающих КОК. При этом следует учитывать два аспекта: эритроциты, несмотря на отсутствие у них ядра и специфической структуры мембранного аппарата, принято считать своеобразным биопун-

ктом тканей, отражающего наиболее важные свойства клеток из разных органов [7]; система глутатиона является наиболее емким клеточным редокс-буфером, поскольку его содержание в сотни раз превышает концентрацию таких известных антиоксидантов, как аскорбат, ретинол и токоферолы. Такое значительное (почти в 2 раза) снижение концентрации восстановленного глутатиона в эритроцитах у женщин, принимающих КОК, по сравнению с аналогичным показателем у пациенток с гиперпролактинемией, по крайней мере в клеточном компартменте, может существенно сдвинуть редокс баланс в сторону прооксидантов [6]. Следует также отметить, что при выходе из клетки (например, при некрозе или апоптозе) SH-соединения становятся потенциально опасными, способными генерировать активные формы кислорода [17].

Определенный интерес представляет отмеченное в исследовании значительное снижение концентрации ретинола у женщин, принимающих КОК, по сравнению с аналогичным показателем у женщин с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией. Значение этого факта следует интерпретировать не столько как более высоким антиоксидантным статусом плазмы крови женщин, использующих контрацептивы, сколько с тем обстоятельством, что витамин А при своем окислении превращается в ретиновую кислоту [3].

На наш взгляд, в отличие от других компонентов антиоксидантной системы даже незначительное изменение концентрации ретинола может сопровождаться существенным нарушением многих органов и систем. Дело в том, что меньшее потребление ретинола в процессе АОЗ у женщин, использующих КОК, будет сопровождаться сохранением его окисленной формы (ретиноевой кислоты). Ретиноевая кислота в настоящее время рассматривается как липофильный гормон, который, подобно стероидным гормонам, взаимодействует с рецептором в ядре клеток-мишеней [10]. Образовавшийся комплекс связывается с определенными участками ДНК и стимулирует транскрипцию генов. Белки, образующиеся в результате стимуляции генов под влиянием ретиноевой кислоты, влияют на рост, дифференцировку и регенерацию тканей и, что особенно важно в аспекте изучаемой нами проблемы, могут включиться в реализацию репродуктивной функции при завершении программы контрацепции [18]. В связи с этим ретинол можно считать не только антиоксидантом прямого действия (ответственным, совместно с токоферолом за «гашение» перекисных радикалов), но и фактором, оказывающим опосредованный антиокислительный эффект через гормональную регуляцию системного метаболизма и функционирование многих органов и систем организма [16].

На такую возможность указывают результаты исследований, согласно которым ретиноевая кислота, связываясь с рецепторами гладкомышечных клеток сосудов, находящимися постоянно в ядре в режиме stand by, активирует соответствующие области ДНК с образованием аденомедуллина, индуцирующего разнообразные системные эффекты [12].

Заслуживает внимания и тот факт, что ретиноиды вызывают экспрессию гена ацил КоА-синтетазы [18], которая катализирует синтез арахидоновой кислоты из линолевой, что приводит к увеличению в клетках содержания важнейшего субстрата ПОЛ и источника биологически активных эйкозаноидов. Установлено также влияние ретиноидов на эффективность действия кальцитриола [10], контролирующего всасывание кальция в тонкой кишке и его функционирования как вторичного посредника в гормональных эффектах.

Таким образом, в результате проведенного исследования была установлена однонаправленность изменений метаболической системы ПОЛ-АОЗ у фертильных жен-

щин, принимающих КОК третьего поколения (логест и фемоден), и у пациенток с бесплодием обусловленным функциональной гиперпролактинемией. Обнаруженные количественные изменения параметров ПОЛ–АОЗ связаны с высокой редокс-емкостью глутатионового буфера, а также полифункциональную ролью ретинола как антиоксиданта и прогормона.

На основании данных литературы и собственных результатов можно полагать, что бесплодие, индуцированное применением КОК, является своеобразным квазифизиологическим состоянием, поэтому вопрос о необходимости коррекции системы ПОЛ–АОЗ может быть решен только при ясном понимании ключевой проблемы: являются ли выявленные изменения осложнением применения КОК или они входят в патогенетический механизм их контрацептивного действия? В любом случае один из вариантов молекулярного механизма контрацептивного эффекта КОК, по нашему мнению, может быть достаточно корректно интерпретирован, исходя из эффекта, описанного в классическом труде Э. Альберта [1]. На основании этих данных прогестерон (в нашем случае гестоден) ингибирует фермент ацетальдегидоксидазу, что приводит к накоплению ацетальдегида, известного как сильнейший прооксидант. Это сопровождается развитием окислительного стресса и может отчасти объяснить характер изменения процессов ПОЛ и АОЗ при поступлении экзогенного стероида.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт Э. Избирательная токсичность. - М: Мир, 1971.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. Контрацептивные средства: прогресс продолжается // Гинекология. – 2001. – Т.3, № 5. – С. 160–166.
3. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. и др. // Успехи соврем. биол. – 1990. – № 3 (6). – С. 410–418.

4. Бесплодный брак / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.; Тверь: Триада-Х, 2004.
6. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – № 4. – С. 66–70.
7. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М: МЕДпресс-информ, 2004.
8. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011.
9. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В. и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 78–80.
10. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. – Иркутск: ИГМУ, 2005.
11. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2010.
12. Никитенко Л.Л., Колесников С.И. Роль аденомедуллина в биологии эндотелиальной клетки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
13. Овсянникова Т.В. // Гинекология. – 2004. – № 6. – С. 121–123
14. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Новосибирск, «Арта», 2008.
15. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2006.
16. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
17. Heinecke J.W. // Oxy-radicals in molecular biology and pathology. – New York: Liss, 1988. – P. 443–557.
18. Nagral S., Chandraratha R.A. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc. – 1998. – N 1. – С. 341–346.
19. Palacios S., Wildt L., Parke S. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 149. – P. 57–62.

Поступила 01.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.71-002-02:615.371:579.873.21]-053.2

Ю.А. Хохолов, Н.А. Озерецковский\*, И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, С.Г. Алексина, Т.Н. Никитина

## ОСТИТЫ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

\*Озерецковский Николай Аркадьевич, канд. мед. наук, гл. эксперт. e-mail: Ozeretskovskiy@regmed.ru

♦ Проведен анализ медицинской документации 460 поствакцинальных осложнений со стороны костной системы у детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М. Установлено значительное увеличение количества этой формы поствакцинальных осложнений за период с 2001 по 2010 годы, которые развивались исключительно после первичной вакцинации. Установлены особенности локализации костных поражений по сравнению с таковыми при костном туберкулезе. Несмотря на имеющиеся нарушения состояния здоровья матерей во время беременности, у подавляющего числа заболевших детей отсутствовали клинические симптомы заболеваний, свидетельствующие о наличии у них дефектов развития иммунной системы.

Ключевые слова: БЦЖ-оститы, вакцинопрофилактика, поствакцинальные осложнения

Yu.A. Khokholov, N.A. Ozeretskovsky, I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, S.G. Aleksyna, T.N. Nikitina

## THE OSTEITIS IN CHILDREN AFTER VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS

The research center of expertise of means of medical purpose of Minzdrav of Russia, Moscow

♦ The analysis of medical documentation of 460 post-vaccination complications of bone system in children vaccinated with BCG-M was made. In 2001–2010, the significant increase of numbers of this form of post-vaccination complications developed exclusively after initial vaccination was established. The characteristics of localization of bone lesions as compared with lesions in case of tuberculosis were established. Despite the present health disorders in mothers during pregnancy most of ill children had no clinical symptoms of diseases testifying the presence of development defects of immune system.

Key words: BCG-osteitis, vaccine prevention, post-vaccination complication