

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 12
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2017

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 12
№ 1

ASTRAKHAN – 2017

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2017

Том 12

№ 1

Редакционная коллегия

Главный редактор

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители главного редактора

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Т.С. КИРИЛЛОВА – доктор филологических наук, профессор (Астрахань)

А.Л. КОЛЕСНИКОВ – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Д.Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

Г.В. ТЫМИНСКИЙ – доктор медицинских наук, президент Европейского научного общества (Германия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН (Волгоград)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор, главный редактор «International Journal of Internal Medicine», профессор Медицинской школы Университета Крагуеваца (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Редакционный совет

Р.Р. БЕКТАЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Казахстан)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А.В. ВОРОНКОВ – доктор медицинских наук (Пятигорск)

М. ВЕЛИЧКОВИЧ ПЕРАТ – MD, PhD, профессор (Словения)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

С.Т. ТУРУСПЕКОВА – доктор медицинских наук (Казахстан)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

Р.С. АРАКЕЛЬЯН – кандидат медицинских наук (Астрахань)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

Подписной индекс в каталоге агентства Роспечать «Газеты. Журналы» 33281

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2017

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

2017

Volume 12

№ 1

Editorial Board

Editor-in-Chief

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Deputy Editors-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

Members of Editorial Board

S.S. AFANASJEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

T.S. KIRILLOVA – Doctor of Philological Sciences, Professor (Astrakhan)

L.L. KOLESNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

D.L. TEPLYI – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

G.V. TYMINSKIY – Doctor of Medical Sciences, President of European Scientific Society (Germany)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor, Editor-in-Chief «International Journal of Internal Medicine», Professor of Medical School of Kraguevatsa University (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Editorial Council

R.R. BEKTAEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazakhstan)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A.V. VORONKOV – Doctor of Medical Sciences (Pyatigorsk)

M. VELIČKOVIĆ PERAT – MD, PhD, Professor (Slovenia)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

S.T. TURUSPEKOVA – Doctor of Medical Sciences (Kazakhstan)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

R.S. ARAKELYAN – Candidate of Medical Sciences (Astrakhan)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006

(changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

Subscription index in the catalogue “Newspapers. Journals” of Rospechat agency is 33281

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2017

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of “Astrakhan medical journal” are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Л.Р. Пахнова, М.А. Самокруева, О.А. Башкина,
А.А. Цибизова, И.А. Брынцева, Е.С. Авдеева, М.В. Богданьянц*
Пелоидотерапия заболеваний кожи.....8
- С.В. Попов, И.Н. Орлов, Т.М. Топузов, Е.А. Гринь,
П.С. Кызласов, С.М. Малевич, И.В. Сушина*
Влияние трансуретральных и лапароскопических методов
оперативной коррекции доброкачественной гиперплазии
предстательной железы на состояние копулятивной функции.....22

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.В. Воронков, С.А. Лужнова, М.А. Самокруева,
С.А. Осыченко, Суда Биллель, Н.М. Габитова*
Исследование лекарственной безопасности новых производных
1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников.....36
- С.Г. Дзугоев, И.В. Можяева, О.И. Маргиева,
М.А. Отиев, А.И. Тедтоева, Ф.С. Дзугоева*
Влияние L-аргинина и его комбинации с L-карнитином на метаболические
и функциональные показатели дисфункции эндотелия
в условиях интоксикации никеля хлоридом.....44
- Л.Б. Масназиева*
Интегральные лейкоцитарные индексы и уровень цитокинов
у городских подростков с различным содержанием специфических аутоантител.....50
- М.У. Сергалиева, Н.А. Барскова*
Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* Willd.) –
источник биологически активных веществ.....56
- О.В. Хабарова, К.А. Серова, М.В. Мажитова*
Спектрофотометрическое определение каптоприла по реакции
образования комплексного соединения 1,10-фенантролина и меди (I).....64
- А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева*
Изучение психотропных эффектов Семакса
на различных моделях стресса.....72

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

- Л.А. Щербак, Е.Г. Овсянникова,
А.Д. Теплый, Е.А. Попов, Е.Е. Рубальская*
Иммуногенетические маркеры
прогноза хронического лимфолейкоза.....82

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- А.А. Панов, В.В. Антонян, С.В. Антонян*
Физиотерапевтические методы коррекции вегетативных нарушений
при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.....90
- О.В. Петрова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов,
Г.Р. Шабанова, О.И. Мурыгина, Е.В. Панова,
Н.Н. Левина, Э.А. Кчибеков, В.А. Журнаджьянц*
Референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов
у взрослого населения Астраханской области
на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 2000i».....96

<i>А.В. Хрящев, А.В. Петракова, Е.Э. Точина, Е.А. Денисова, А.А. Гурьева</i> Социальные и клинические особенности шизофрении, развившейся у пациентов с умственной отсталостью.....	104
ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ	
<i>А.А. Марков, П.Г. Джужаляков, В.В. Колкутин</i> О современной судебно-медицинской терминологии при исследовании ситуаций, связанных с «врачебными ошибками».....	112
ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	120

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- L.R. Pakhnova, M.A. Samotrueva, O.A. Bashkina,
A.A. Tsibizova, I.A. Bryntseva, E.S. Avdeeva, M.V. Bogdanyants*
Pelotherapy of skin diseases.....8
- S.V. Popov, I.N. Orlov, T.M. Topuzov, E.A. Grin,
P.S. Kyzlasov, S.M. Malevich, I.V. Sushina*
Effect of transurethral and laparoscopic methods
of surgical correction of benign prostatic hyperplasia
on the state of the copulative function.....22

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- A.V. Voronkov, S.A. Luzhnova, M.A. Samotrueva,
S.A. Osychenko, Souda Billel, N.M. Gabitova*
Study of drug safety of 1,3-diazinon-4 new derivatives
and their acyclic precursors.....36
- S.G. Dzugkoev, I.V. Mozhayeva, O.I. Margieva,
M.A. Otiev, A.I. Tedtoeva, F.S. Dzugkoeva*
Effect of l-arginine and its combination with l-carnitine on metabolic
and functional characteristics of endothelial
dysfunction under nickel chloride intoxication.....44
- L.B. Masnavieva*
Integral leukocyte indices and cytokine level among urban
adolescents with different content of specific autoantibodies.....50
- M.U. Sergaliyeva, N.A. Barskova*
Astragalus vulpinus Willd.
is a source of biologically active agents.....56
- O.V. Khabarova, K.A. Serova, M.V. Mazhitova*
The spectrophotometric determination of captopril through the formation of complex
compound of 1,10-fenantrolin and copper (I).....64
- A.L. Yasenyavskaya, V.H. Murtalieva*
Study of psychotropic effects of Semax
on different models of stress.....72

ACHIEVEMENTS OF SCIENCE TO PRACTICE

- L.A. Shcherbak, E.G. Ovsyannikova,
A.D. Teplyi, E.A. Popov, E.E. Rubalskaya*
Immunogenetic markers of prognosis
for chronic lymphocytic leukemia.....82

AID TO PRACTICAL DOCTOR

- A.A. Panov, V.V. Antonyan, S.V. Antonyan*
Physiotherapy methods of correction
of autonomic disorders in duodenal ulcer.....90
- O.V. Petrova, S.A. Shashin, D.G. Tarasov,
G.R. Shabanova, O.I. Murygina, E.V. Panova,
N.N. Levina, E.A. Kchibekov, V.A. Zurnadzh'yants*
Reference intervals of the platelet count and platelet indices
in the adult population of the Astrakhan region
on the automatic hematology analyzer "Sysmex XT 2000i".....96

*A.V. Khryashchev, A.V. Petrakova, E.E. Tochina,
E.A. Denisova, A.A. Gur'eva*
Social and clinical features of schizophrenia,
occurring in patients with mental retardation.....104

INFORMATION MATERIALS

A.A. Markov, P.G. Dzhuvalyakov, V.V. Kolkutin
About modern forensic terminology in the study of situations,
associated with “medical errors”.....112

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....120

ПЕЛОИДОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

Пахнова Лия Руслановна, врач ультразвуковой диагностики, отделения лучевой диагностики «ГБУЗ АО Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Медиков, д. 6; заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-597-80-52, e-mail: pahnova@mail.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Башкина Ольга Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Цибизова Александра Александровна, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Брынцева Ирина Александровна, директор, ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Тинаки», Россия, 416132, Наримановский район, с. Рассвет, тел.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

Авдеева Екатерина Сергеевна, студентка V курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: e_avdeeva94@mail.ru.

Богданьянц Мая Владимировна, доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: innoagma@gmail.com.

Особое значение в инфраструктуре восстановительной медицины придается не только лекарственным методам коррекции и укрепления здоровья, но и средствам природного происхождения, характеризующимся способностью активизировать процессы биорегуляции. К ним в полной мере можно отнести средства пелоидотерапии – совокупности методов и технологий, использующих природные лечебные ресурсы (лечебные грязи, рапу) с лечебно-профилактической целью. Благодаря высокой пластичности, теплоемкости, теплопроводности и теплоудерживающей способности грязелечение является эффективным методом оздоровления больных хроническими дерматозами.

Ключевые слова: пелоидотерапия, хронические дерматозы, атопический дерматит, сульфидно-иловая лечебная грязь.

PELOOTHERAPY OF SKIN DISEASES

Pakhnova Liya R., sonologist, Radiodiagnosis Department, “Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva”, 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; postgraduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-597-80-52, e-mail: pahnova@mail.ru.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Bashkina Ol'ga A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-570-99-31, e-mail: bashkina1@mail.ru.

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Bryntseva Irina A., Director, Federal Rehabilitation Center “Tinaki”, Rassvet village, Narimanovskiy district, 416132, Russia, tel.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

Avdeeva Ekaterina S., 5-year student, Faculty of Pediatrics, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-360-09-68, e-mail: e_avdeeva94@mail.ru.

Bogdanyants Maya V., Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: innoagma@gmail.com.

Along with medicinal methods of health correction and improvement special significance in the infrastructure of rehabilitation medicine is given to natural health products characterized by the ability to activate the processes of bioregulation. They include the means of pelotherapy - a set of methods and technologies that use natural medicinal resources (therapeutic mud, brine) with a therapeutic and prophylactic goal. Due to its high plasticity, heat capacity, thermal conductivity and heat-retaining capacity, mud therapy is an effective method of health improvement for patients with chronic dermatoses.

Key words: *pelotherapy, chronic dermatoses, atopic dermatitis, sulfide- silt mud.*

Поиск и создание новых средств, отличающихся высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью, является одной из актуальных задач современного здравоохранения. Значительный интерес в этой области вызывает оптимизация применения препаратов природного происхождения при обязательном соблюдении рационального использования природных ресурсов [42, 43, 45].

Одним из богатых источников биологически-активных веществ являются лечебная грязь и минеральная вода. Под лечебными грязями понимаются природные коллоидальные органоминеральные образования, состоящие из живых микроорганизмов и биологически активных веществ, в частности, витаминов, гормонов, солей, газов, ферментов и др.

Анализ литературы подтвердил исторически сложившееся мнение ученых о лечебном действии пелоидных факторов. Первое историческое упоминание о благотворном действии сульфидных вод и грязей на кожу человека относится к VIII в. до н.э., когда был основан курорт Бат в Англии. Грязи использовали не только для лечения болезней кожи, но и как косметическое средство с целью «продления молодости и красоты». Так, женщины Кавказского Пятигорья, чтобы сохранить белизну и нежность кожи, использовали грязь озера Тамбукан. Имеются сведения, что грязи и воды Мертвого моря специально доставлялись караванами верблюдов к дворцу Клеопатры [20].

Еще жители Древнего Египта и Индии заметили, что грязь обладает лечебным действием. Во II веке до н.э. древнеримский врач Клавдий Гален описывал случаи успешного лечения речным илом различных болезней. В древнеегипетских манускриптах Геродот упоминал о так называемом «египетском методе лечения» – горячих обертываниях лечебной грязью соленого озера. На севере Керченского полуострова расположено лечебное озеро Чокрак, на берегах которого лечились раненые воины Александра Македонского. С XII в. грязи Рижского взморья применялись местными племенами путем прикладывания их к ранам. В 1793 г. профессор медицины И.Д. Метцгер говорил о необходимости использования минеральных источников и лечебных торфяных грязей. В XIII в. на Руси в качестве лечебных начали применять Тинакские грязи вблизи Астрахани и грязи крымских озер [11, 28]. Наибольшую популярность грязелечение в Европе приобрело уже во времена XVII–XIX вв. Начало XIX в. было ознаменовано ростом популярности среди русской аристократии курортного лечения в России, в основном на южных грязевых станциях. Практически одновременно грязелечение началось в Саках и Старой Руссе, а позже – на Кавказских Минеральных Водах, в Анапе и на Сергиевских минеральных водах [3].

В 1827 г. был открыт курорт на Одесских лиманах, в котором проводилось лечение раненых солдат путем обработки суставов и ран грязью соленых озер Славянска. Н.И. Пирогов предложил использовать сакскую грязь в качестве пелоидотерапии патологий позвоночника и спинного мозга, в связи с чем в Саках было организовано неврологическое отделение. В 1915 г. в Саках академик Н.Н. Бурденко, известный нейрохирург, разработал уникальные методы грязелечения больных с травматической болезнью спинного мозга. На протяжении нескольких десятилетий в Саках перешли от примитивных грунтовых ванн к так называемым «медальонам» [19]. В конце XIX в. стало развиваться грязелечение на Кавказских Минеральных Водах. Тамбуканские сульфидно-иловые грязи применялись в разведенном в минеральной воде виде, так называемые «болтушки».

В начале 30-х гг. XX в. все чаще стало применяться внекурортное грязелечение. С лечебной целью стали широко использоваться минеральные воды, глина, пресноводные торффы, сапропели и др.

В это время появились первые научные доказательства обоснованности применения грязей при ряде хирургических болезней, травмах периферических нервов, спинного мозга, урологической, дерматологической, гинекологической и другой патологии [5, 7, 19, 30].

На Международном обществе медицинской гидрологии, проходившем в 1938 г. в Лондоне, грязям было дано общее название «пелоиды», от греческого слова «пелос», что означает «ил, грязь».

В настоящее время разведаны тысячи минеральных источников, более 500 месторождений лечебных грязей по всему миру. На сегодняшний день сульфидные донные грязи Мертвого моря, содержащие соединения йода и брома, эффективно применяются в лечении опорно-двигательного аппарата и бронхолегочной патологии. Сульфатно-бромно-йодированную воду и грязи Терме ди Сирмионе рекомендуют для лечения дерматологических, ревматических и гинекологических заболеваний. Термальные воды и грязь вулканического происхождения Афиона оказывают эффективное воздействие на организм при ревматических и неврологических заболеваниях, уменьшают мышечные и суставные боли [30].

На территории России также расположены десятки уникальных курортов, не уступающих европейским. Только на территории региона Кавказских Минеральных Вод расположены десятки месторождений, отличающихся исключительным разнообразием минеральных вод и высококачественных лечебных грязей, многообразие которых обуславливает широту медицинских показаний: хронические заболевания органов дыхания, пищеварения, нервной системы, нарушения обмена веществ и многое другое [28].

Уникальность Анапского месторождения заключается в редком сочетании благоприятных природных факторов, наличия среднеминерализованных среднесульфидных лечебных грязей и разнообразных минеральных вод: углекисло-метановых, хлоридно-гидрокарбонатных натриевых с высоким содержанием газа и йода [21].

Северная окраина Горного Алтая является гидроминеральной базой термальных слабоминерализованных радоновых и хлоридно-гидрокарбонатно-натриевых вод, определяющих основной терапевтический профиль – лечение заболеваний системы кровообращения, эндокринной и мочеполовой системы [16].

Синегорское месторождение, расположенное на расстоянии 21 км от Южно-Сахалинска, является источником углекислых мышьяковистых минеральных вод, которые активно используются для лечения анемий различного происхождения, болезней органов пищеварения, обмена веществ, нейроэндокринной системы, сердечно-сосудистых заболеваний [3].

К одному из известных действующих месторождений относится Сакское соленое озеро, находящееся в Крыму, в непосредственной близости от Черного моря. В пределах озера образовались большие ресурсы лечебных пелоидов, соответствующих высокоминерализованным, соленасыщенным, сильно- и средне-сильносульфидным, хлоридным, магниевым-натриевым иловым грязям. Доказано, что их биологическую активность обеспечивает высокое содержание селена и молибдена [24]. Не менее важным лечебным фактором является и рапа Сакского озера, содержание солей в которой достигает 200 г/л. Комплексное применение грязи и рапы дает положительные результаты в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, гинекологической, урологической патологии. Пелоидные препараты на основе Сакской грязи показали свою эффективность в лечении дерматологической патологии, в том числе и псориаза [12, 17].

Воды Тамбуканского озера, расположенного в Ставропольском крае к юго-востоку от Пятигорска, соленые и легкие – морского типа. В их составе преобладают сульфаты натрия и магния. На дне озера располагаются залежи высокоминерализованных сульфидно-иловых лечебных грязей, которые наряду с комплексом солей и микроэлементов содержат липидные компоненты: каротиноиды, фитостерины, производные хлорофилла. Сероводород и метан значительно повышают активность биологического воздействия грязи. Тамбуканская грязь широко применяется в лечении патологии костно-мышечной системы, соединительной ткани, кожи, дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. Доказана эффективность ее применения в гинекологической и урологической практике [8, 10, 12].

Астраханская область – это край многочисленных островов, степей и большого числа соленых озер. Одним из памятников природы Астраханской области является озеро Тинаки, располагающееся на территории Наримановского района в 30 км от Астрахани. Месторождением сульфидно-иловых соленасыщенных пелоидов является также «Озеро «Лечебное». Грязи «Озера «Лечебное» по своему составу сравнимы с широко известными грязями Мертвого моря. Бальнеологическая ценность лечебной грязи обусловлена хорошими вязко-пластичными свойствами, высоким содержанием сульфидов железа. В состав грязей входят бишофит, бром и борная кислота, а также

биостимуляторы – гуматы, липиды, витамины, ферменты и гормоноподобные вещества. Они обладают противовоспалительными, иммуномодулирующими, антибактериальными, седативными и другими свойствами [26].

В зависимости от физико-химических свойств выделяют несколько видов лечебных грязей: иловые сульфидные, торфяные, сапропелевые и сопочные.

Грязеобразовательный процесс длится веками и тесно связан с жизнедеятельностью макро- и микроорганизмов, которые играют важную роль в накоплении органических веществ.

Иловая грязь представляет собой пластичную мазеподобную массу черного цвета со своеобразным запахом сероводорода и состоит из продуктов химических превращений коллоидных частиц, минеральных солей макро- и микроэлементов, органических веществ растительного и животного происхождения. Для иловой грязи характерны выраженные бактерицидные свойства, при этом чем выше минерализация, тем активнее проявляются эти свойства.

Торфяная грязь образуется в результате длительного разложения растений без доступа воздуха, но при участии микроорганизмов, представляет собой темно-бурую или буро-серую пластичную, неприятно пахнущую массу. От степени разложения растительных веществ зависит ценность грязи. Торф, впитывая почвенные и минеральные воды, обогащает свою массу и обеспечивает наличие в составе сернокислых солей, сероводорода.

Торфотерапия – это особый вид грязелечения, отличающийся тем, что торфяная грязь содержит значительное количество органических веществ, обладает меньшей теплопроводностью и большей теплоемкостью.

Сапропель представляет собой буро-серые пресные илистые отложения органического происхождения. В отличие от иловой грязи, сапропель содержит больший объем воды, обладает меньшей пластичностью и имеет более жидкую консистенцию. В состав сапропелей входят битумы, жирные кислоты и аминокислоты, соли и микроэлементы.

В основе терапевтического действия лечебных грязей лежит сложный химический состав, зависящий от их происхождения. Химическая структура грязи представлена как гидрофильными органическими веществами, так и низкомолекулярными взвешенными органическими веществами, состоящими преимущественно из жирных кислот. В исследованиях E. Odabasi (2007) с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии определены липофильные компоненты различных видов грязи (krenogen, tone, fango) [43].

Исследования с помощью хроматографического анализа лечебной грязи, полученной из сернистых водоемов, показали наличие органического компонента, а также несколько классов соединений: насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, гидроксильных кислот, дикарбоновых кислот, спиртов и др. Химический анализ показал наличие также различных углеводородных соединений (C (11) – C (17)) и спиртов с длинной цепью (C (12) – C (16)) [33].

Корейские ученые в качестве основного органического вещества морской грязи Кореи выделили следующие гуминовые вещества: гумин – неизвлекаемый остаток, нерастворимый во всем диапазоне pH; гуминовые кислоты – фракция, растворимая при pH > 2; фульвокислоты – фракция, растворимая во всем диапазоне pH. Кроме того, было установлено, что морская грязь состоит более чем из 19 различных минеральных компонентов, богатых Na⁺, Mg²⁺ и Zn²⁺ [41].

В составе лечебных грязей выделяют три основных компонента: основа грязевого скелета (кристаллические соли кальция и магния, глинистые и песчаные частицы), грязевой раствор (растворенные соли рапы, соли органических кислот, которые образуются за счет разложения микрофлоры и микрофауны лимана под влиянием микробов-гязеобразователей) и коллоидный комплекс (гумус, органические вещества).

В результате деятельности микробов в грязи образуется так называемый «летучий комплекс» – сероводород, летучие аминные основания, производные аммиака, который обладает наибольшей способностью проникать через неповрежденную кожу. Содержащиеся в лечебных грязях органические кислоты (муравьиная, уксусная, гуминовая) раздражающе действуют на кожные покровы. В лечебных грязях также обнаружены биологически активные вещества типа женских половых гормонов (фолликулин, синестрол), антибиотиков, биогенных стимуляторов, микроэлементы.

Благодаря высокой пластичности, теплоемкости, теплопроводности и теплоудерживающей способности, а также выраженной биорегулирующей активности лечебной грязи пелоидотерапия является эффективным методом лечения больных с различными заболеваниями кожи [25, 26].

Кожа является уникальным значительным по размеру органом тела человека, осуществляющим защитные, барьерные, иммунные и метаболические функции [10]. Кожа функционально и структурно

различается в зависимости от физиологических особенностей и внешних воздействий на нее, постоянно подвергаясь действию солнечного и теплового излучения, изменению влажности, воздействию различных химических, механических и биологических факторов [44]. В связи с этим весьма важным является поддержание структурной целостности кожи, что должно обеспечиваться быстрым восстановлением барьерных свойств эпидермиса в случае их нарушения. Барьерные функции могут быть обеспечены путем взаимодействия нервной, иммунной, эндокринной систем и кожи [49].

В последние годы значительное внимание исследователей уделяется изучению особенностей нейроиммунных взаимодействий в коже, нарушение которых является одним из основополагающих механизмов развития кожной патологии. Отмечено, что при заболеваниях кожи происходит изменение функциональной активности нейротропных эндогенных веществ. Имеются сведения, что различные структуры кожи, в частности дерма, участвуют в реализации реакции организма на стресс, лежащий нередко в основе патогенеза хронических дерматозов. Доказано, что фактором, провоцирующим обострение патологии кожи, является эмоциональный компонент в виде угнетающего чувства страха и ожидания рецидива, связанный с патологической инертностью функциональных образований в центральной нервной системе, а также с изменением активности ряда веществ – нейромедиаторов и нейропептидов [23].

При взаимодействии иммунной и периферической нервной систем с помощью различных типов кожных нервных волокон высвобождаются нейротропные сигнальные молекулы (серотонин, гамма-аминомасляная кислота, дофамин, нейропептиды и т.д.), в результате чего активируются специфические рецепторы клеток-мишеней (кератиноциты, мастоциты, клетки Лангерганса, фибробласты и др.). Взаимосвязь нейромедиаторов и рецепторов клеток-мишеней кожи влияет на различные физиологические и патофизиологические процессы, включая рост, клеточное развитие, дифференцировку и т.д. [23, 44, 49]. Доказано, что норадреналин, ацетилхолин, серотонин, вещество Р и другие вещества способны воздействовать на иммунные функции кожи и стимулировать пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов. Кроме того, работы последних лет свидетельствуют о том, что нейромедиаторные и нейропептидные молекулы могут также производиться нейрональными клетками различных тканей, в том числе и кожи, на высвобождение которых оказывают влияние различные эндогенные факторы, такие как изменение рН внутренней среды, цитокины, гормоны, протеиназы, кинины и др., при нарушении функционирования различных структур кожи [32, 33].

Таким образом, функциональное состояние кожи является отражением физиологического здоровья всего организма, нарушение которого имеет причинно-следственную связь с нейроиммуноэндокринным дисбалансом. При этом средства пелоидо- и бальнеотерапии, оказывающие существенное влияние на функциональное состояние регуляторных систем в частности и физиологическое состояние организма в целом могут рассматриваться как эффективные способы лечения различных заболеваний кожи [5, 25]. Актуальность использования бальнео- и пелоидотерапии при хронических заболеваниях кожи представлена в большом числе работ отечественных и зарубежных авторов [7, 10, 15, 25, 35, 37, 38, 47]. Ученые доказали, что и пелоидо-, и бальнеотерапия хорошо переносятся пациентами с различными формами заболеваний кожи и в ходе терапии не наблюдается нежелательных побочных эффектов [5, 19, 27, 34, 48].

Основной метод современной терапии с использованием лечебных грязей – метод грязевых аппликаций, имеющий второе название «Кавказский метод», так как впервые был применен на Кавказе. Суть методики заключается в том, что предварительно нагретая до нужной температуры лечебная грязь накладывается непосредственно на пораженную часть тела человека [27]. Грязелечение оказывает механическое, химическое и термическое действие. В процессе пелоидотерапии выделяют три фазы. При первой рефлекторной фазе – грязь раздражает механо-, термо-, хемо- и осморорецепторы кожи и слизистых оболочек. Проникая через кожу, летучие вещества воздействуют на дыхательные пути, а затем, поступая в кровяное русло, вызывают дополнительные реакции. При нервно-химической фазе происходит раздражение нервной системы под влиянием гистамина, ацетилхолина и других нейромедиаторов, что в последующем приводит к активации вегетативной и эндокринной систем. Самая продолжительная третья фаза – фаза последствия, после окончания воздействия процедуры ответные реакции организма продолжают, постепенно угасая [22]. Установлено, что грязелечение улучшает работу кровеносной и лимфатической систем, процессы обмена веществ, трофику тканей, нормализуя окислительно-восстановительные процессы.

Пелоидо- и бальнеотерапия показаны больным дерматозами, у которых определяются выраженные изменения вне фазы обострения в виде лихенификации и инфильтрации, то есть заболевания кожи в стационарно-регрессирующей стадии или в состоянии клинической ремиссии: атопический

дерматит, псориаз, экзема в хронической стадии, начальные формы ихтиоза, наследственные кератозы, красный плоский лишай, ограниченная склеродермия, угревая сыпь, крапивница, болезни волос [30]. Противопоказаниями для проведения пелоидо- и бальнеотерапии являются все болезни кожи в острой и подострой стадиях, инфекционные заболевания кожи (в том числе грибковые), пузырьные дерматозы, чесотка и другие паразитарные заболевания кожи, гнойничковые заболевания кожи, ретикулезы кожи, красная волчанка, фотодерматозы.

Важным фактором, обуславливающим реализацию химического и биологического действия лечебной грязи, является проницаемость кожи для ее ингредиентов [7]. Электрический микроток, возникающий при соприкосновении лечебной грязи с кожным покровом способствует расщеплению химических веществ грязи на ионы, их проникновению через дерму.

Механизм действия лечебной грязи на организм основан на активации нейрогормональной, иммунной и сосудистой систем в виде феномена бальнеологической реакции [22, 35]. Под терапевтическим действием грязи понимают рефлекторное влияние на организм больного с последующей активацией нейрорегуляторных механизмов. Кроме того, в основе терапевтического действия лечебной грязи на кожу лежит бактерицидный, противовоспалительный эффект, что объясняется наличием бактериофагов, простагландинов, гормоноподобных веществ. Патогенетически важной в реализации лечебных дерматотропных свойств является способность грязи снижать содержание аутоантител в крови, восстанавливать интенсивность окислительно-восстановительных процессов, обмен в коллагеновых фибриллах и основном веществе соединительной ткани [25].

Интерес представляет исследование, посвященное изучению влияния торфа и его продуктов на спонтанную сократительную активность (SCA) гладких мышц. Влияние водного экстракта торфа на гладкие мышцы изучалось в нормальных условиях и на фоне блокады различных нейромедиаторных рецепторов. Установлено, что водный экстракт торфа стимулирует сокращение гладких мышечных волокон, при этом в условиях блокады α_2 -адренорецепторов и D_2 -дофаминовых рецепторов стимулирующая активность водного экстракта торфа на гладкие мышечные волокна уменьшается. Полученные результаты свидетельствуют о том, что водный экстракт торфа содержит биологически активные вещества, которые имеют агонистическое действие на α_2 -адренорецепторы и D_2 -дофаминовые рецепторы [32].

Механизм противовоспалительного действия лечебной грязи изучен корейскими учеными на клеточных культурах кератиноцитов человека (HaCaT cells) путем измерения уровней Prostaglandin E2 (PGE2). Было установлено, что экстракт грязи ингибирует продукцию PGE2 более чем на 80 %, что сопоставимо с ингибирующим действием индометацина. При этом цитотоксического эффекта обнаружено не было [41].

S. Farina с соавторами (2011) провели открытое, рандомизированное клиническое исследование 104 детей (в возрасте 1–14 лет), страдающих атопическим дерматитом легкой и средней степени тяжести. Бальнеотерапию получали 54 ребенка, а 50 детей получали кортикостероиды 1 раз в день в течение 2 недель. Оценку эффективности проводили на основании следующих параметров: индекс SCORAD, investigator global assessment (IGA) и дерматологический индекс качества жизни детей (CDLQI). Установлено, что глюкокортикостероиды оказались более эффективными, чем бальнеотерапии в отношении индекса SCORAD ($46,00 \pm 7,71$ %, против $26,00 \pm 9,40$ %). В противоположность этому улучшение IGA, CDLQI было сопоставимо в обеих группах. Через 4 месяца количество и продолжительность рецидивов уменьшилось у пациентов, получавших бальнеотерапию, по сравнению с пациентами, которым проводили гормональную терапию [37].

Согласно данным Н.И. Рассказова с соавторами (2009), первый успешный опыт лечения детей, больных хроническими дерматозами, наблюдали в Федеральном Центре реабилитации «Тинаки», имеющим уникальные лечебные факторы, главные из которых грязь и минеральная вода [25]. Многолетние исследования врачей-дерматовенерологов Астраханской области показали, что лечение природными факторами оказывает благотворное влияние на течение кожного процесса, что обусловлено особым химическим составом «Тинакской» грязи месторождения «Озеро «Лечебное». Богатейший химический состав «Тинакской» грязи обуславливает противовоспалительный, иммуномодулирующий, антибактериальный, обезболивающий, ранозаживляющий, спазмолитический, седативный эффекты, а также способствует активации микроциркуляции в тканях. В ходе исследований был проведен ретроспективный анализ курортных карт больных хроническими дерматозами; причем эти заболевания являлись сопутствующими. Пациенты были направлены на санаторно-курортное лечение с основными диагнозами: остеохондроз, хронический холецистит, гастродуоденит, бронхиальная астма, ишемическая болезнь сердца. Таких больных оказалось более 80, все они получали теплые ванны

с лечебной минеральной водой, чередуя их с грязелечением. Под влиянием терапии у всех больных отмечалось не только улучшение со стороны основного заболевания, но и значительное уменьшение инфильтративных проявлений, зуда, шелушения.

Для оценки эффективности лечения кожной патологии посредством пелоидо- и бальнеотерапии в Центре реабилитации «Тинаки» была отобрана группа детей из 18 человек. Следует отметить, что у 12 детей отмечена сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта. До проведения терапии природными «Тинакскими» факторами пациенты получали медикаментозное лечение в условиях кожно-венерологического стационара с диагнозами: атопический дерматит, витилиго, вульгарный ихтиоз, тотальная алопеция, ограниченная склеродермия, в течение 2–3 недель до стабилизации кожного процесса. Курс лечения природными факторами составил 10 дней и включал в себя ежедневный прием бальнеопроцедур и грязевых аппликаций. Бальнеопроцедуры проводились в ваннах с температурой воды 36–37° С, в разведении 1 : 4, в течение 5–10 мин (в зависимости от возраста). Процедуры проводили грязью, нагретой на паровой бане до 42° С. Грязь накладывали слоем толщиной 3–5 см (продолжительность процедуры – 10 мин) на очаги поражения и на паравертебральную зону у больных с распространенным процессом, на воротничково-затылочную область – при алопеции. Клиническое выздоровление было отмечено у 9 больных, значительное и незначительное улучшение у 5 и 3 детей, соответственно, без перемен у 1 больного с тотальной алопецией [7, 25, 29].

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности бальнеопелоидотерапии у больных с диагнозом «Псориаз» и сопутствующей хронической соматической патологией различных систем (сердечно-сосудистой, нервной систем, органов желудочно-кишечного тракта и опорно-двигательного аппарата и т.д.), также находившихся на лечении в Центре реабилитации «Тинаки». После курса грязелечения и бальнеопроцедур у этих пациентов наряду с улучшением состояния пораженных органов и систем разрешалась и кожная патология [9].

Согласно работе И.А. Кирилюк (2006), высока эффективность лечения природными факторами в Центре реабилитации «Тинаки» больных экземой. По результатам исследования были даны практические рекомендации, согласно которым, в процессе санаторно-курортного лечения больных экземой целесообразно использовать иловые среднесульфидные грязи Центра реабилитации «Тинаки» Астраханской области в виде общих грязевых аппликаций (t 40–42° С, продолжительность 20 мин, через день или два дня подряд с перерывом на третий день, на курс 10 процедур) в сочетании с минеральными йодо-бромными хлоридными натриевыми ваннами (t 36–37° С, минерализация 30–40 г/дм, продолжительность 10–15 мин, через день или два дня подряд с перерывом на третий день, на курс 10 процедур) [15].

Интерес представляют исследования С.К. Касимовой с соавторами (2010), посвященные изучению влияния аппликаций сульфидно-иловой лечебной грязи озера Карантинное Лиманского района Астраханской области на функциональные параметры (рН, параметры микроциркуляции, акустические свойства) кожи лица женщин в зависимости от типа кожи, возраста и фазы менструального цикла, а также экспериментальному изучению эффектов и механизма влияния аппликаций на про- и антиоксидантный баланс кожи самок крыс. Было доказано отсутствие специфичности воздействия грязевых аппликаций на параметры микроциркуляции и рН кожи лица в зависимости от ее типа, фазы менструального цикла. В ходе исследования было установлено, что аппликации сульфидно-иловой лечебной грязи озера Карантинное усиливают микроциркуляцию в области лба и щек кожи лица женщин старших возрастных групп (36–55 лет). В зоне аппликации (кожа лба и щек) после нанесения грязи происходит увеличение скорости распределения акустических волн в двух взаимно перпендикулярных направлениях, что свидетельствует о повышении эластичности кожи за счет фильтрации воды из микроциркуляторного русла кожи. По данным лазерной доплерографии действие сульфидно-иловой лечебной грязи на состояние микрогемодинамики кожи женщин старших возрастных групп (36–55 лет) проявлялось в нормализации баланса активных и пассивных механизмов модуляции кровотока и усилении микроциркуляции, показателя среднеквадратического отклонения и индекса эффективности микроциркуляции в среднем в 4 раза. В эксперименте на крысах выявлено, что после 10-дневного курса аппликаций сульфидно-иловой лечебной грязи существенно изменяется про-и антиоксидантный баланс кожи самок крыс. Показано, что на фоне грязевых воздействий происходит активизация катаболического белкового обмена в дерме по перекисному механизму и повышение активности защитных ферментных систем кожи. Кроме того, в работах доказана радиологическая и токсикологическая безопасность сульфидно-иловой грязи озера Карантинное Лиманского района Астраханской области, отсутствие кожно-раздражающего и кожно-резорбтивного действия грязевой аппликации в биопробе в тесте на мышцах и методами санитарно-микробиологической оценки [13].

В работах М.Ю. Кузнецовой было изучено влияние пелоидов и рапы озера Саки на клиническое течение и иммунорегуляторные процессы у больных бляшечным псориазом. Исследование было проведено в 2015 году на базе ФГБУ «Сакский военный клинический санаторий им. Н.И. Пирогова» Министерства обороны Российской Федерации на 85 больных хроническим бляшечным псориазом легкой и средней степени тяжести. Возраст пациентов составил 25–65 лет. Все обследуемые принимали процедуры аппликаций иловыми средне-сульфидными грязями Сакского озера на туловище и конечности при температуре 38–40° С с экспозицией 20–30 мин, через день, курс включал в себя 10–12 процедур. Бальнеотерапия заключалась в принятии рапных ванн в разведении до 40 г/л, при температуре 37–38° С в течение 15–20 мин через день. Для подтверждения иммунорегулирующего действия провели анализ субпопуляционного состава лимфоцитов в периферической крови методом проточной лазерной цитофлуориметрии. К 14 дню санаторно-курортного лечения после процедур лечебной грязи и рапных ванн происходило улучшение клинического течения заболевания с последующей нормализацией иммунологического статуса. Автор делает вывод о том, что пелоидо- и бальнеотерапия на озере Саки позволила достичь «клинического выздоровления» больных бляшечным псориазом и является высокоэффективным методом коррекции иммунологических показателей в периферической крови [17].

Аналогичную работу проводили в Монголии, где изучали клиническую эффективность терапии на курорте «Аварга-Тосон», состоящей из минеральной воды и лечебной грязи, и их влияние на морфологические и иммунологические показатели у больных псориазом и атопическим дерматитом, а также изучали отдаленные результаты лечения. Клиническую эффективность бальнеопелоидотерапии исследовали у 66 больных атопическим дерматитом и у 84 больных псориазом. Определено, что в ходе лечения индекс SCORAD и индекс PASI уменьшились на 25 и 20 % от исходных значений, соответственно, что указывает на высокую клиническую эффективность химического состава лечебной грязи и минеральной воды озера «Аварга-Тосон». Отдаленные результаты лечения наблюдали после нескольких повторных курсов терапии на курорте «Аварга-Тосон». Согласно данным результатам, стойкая клиническая ремиссия достигнута у 85–96 % больных после ежегодного лечения в течение 3 лет, отмечалась тенденция к увеличению продолжительности ремиссии при хронических дерматозах. 180 больным атопическим дерматитом и псориазом проведены иммунологические исследования, в результате которых определено, что до лечения IgA, IgM, IgG, IgE были достоверно выше нормы, а после трех курсов терапии содержание IgA, IgM, IgG, IgE снизилось и достигло нормы. У 32 больных были проведены морфометрические исследования и изучены патоморфологические изменения в коже, которые показали уменьшение параметров, свидетельствующих об активности патологического процесса, а в ряде случаев и их полную нормализацию. В результате сделаны выводы, что лечение с использованием курортных факторов «Аварга-Тосон» при хроническом дерматозе обладает иммуномодулирующим действием, а значит, его можно считать патогенетически обоснованным [4].

Научный интерес представляют работы, посвященные анализу эффективности применения эфтипелоида на основе эфтидерма с включением иловой сульфидной грязи Суксуна (курорт «Ключи», Пермского края) с целью коррекции кожных нарушений у больных атопическим дерматитом. Эфтидерм представляет собой титанорганическое соединение, широко используемое в дерматологической практике благодаря сочетанию противовоспалительной активности и способности эффективно проводить биологически активные вещества через кожу. Одним из основных механизмов лечебного действия считается иммунокорректирующий эффект, проявляющийся выраженным снижением концентрации IgE. Нормализация состояния иммунной системы способствует сокращению сроков восстановительного лечения детей, страдающих атопическим дерматитом [1]. Комплексное лечение атопического дерматита в стадии субремиссии с применением аппликаций эфтипелоида С вызывало положительный клинический эффект, способствовало регрессу кожных воспалительных проявлений [14].

В ФГБУН «Институт химии нефти» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Томск) разработан «Эплир», представляющий собой экстракт высокополярных липидов из иловых сульфидных грязей, в составе которого находятся ксантофиллы и миксоксантофиллы, каротины, хлорофилл и его производные, фосфолипиды, стерины, высокомолекулярные кислоты. Данный экстракт, согласно результатам экспериментальных и клинических исследований, проведенных в Филиале «Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр федерального медико-биологического агентства», является ингибитором свободнорадикальных реакций, обладает выраженным антиоксидантным действием, препятствует индуцированному апоптозу клеток. Кроме того, экстракт оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действия, не вызывает аллергических реакций [6].

С целью повышения биологической доступности активных компонентов грязи был предложен метод одновременного воздействия на организм лечебной грязи и электрического тока. К таким методам относятся электрофорез грязевого раствора, гальваногрязелечение, грязелечение в сочетании с индуктотермией и др. Данные процедуры способны оказывать комплексное влияние на организм, обусловленное взаимодействием на рецепторы кожи лечебной грязи и электрического тока, а также поступлением в организм больного терапевтически активных химических веществ, содержащихся в грязи [5, 18].

Под влиянием фонофореза экстракта иловой сульфидной грязи в эксперименте на лабораторных животных определены морфофункциональные изменения послеоперационных кожных рубцов, полученных путем иссечения полнослойного кожного лоскута площадью 20 см² на спине беспородных крыс-самцов, а также количественные показатели основных структурных элементов рубцовой ткани (зрелых фибробластов, тканевых базофилов, сосудов). Действие фонофореза грязевого экстракта сопоставляли с таковым после фонофореза препарата «Контрактубекс». Выявлено регулирующее действие пелоидофореза на популяцию тканевых базофилов в рубцах и окружающей коже. Получены данные о динамике ремоделирования послеоперационного кожного рубца, интенсивности репаративных процессов соединительной ткани под действием фонофореза экстракта иловой сульфидной грязи. Установлено, что ультрафонофорез экстракта иловой сульфидной грязи стимулирует новообразование сосудов, придатков кожи (волос, сальных и потовых желез), эластических волокон, снижает реактивные и деструктивные изменения нервного аппарата. Проведение пелоидоультрафонофореза патологических кожных рубцов уменьшает и предупреждает фиброзно-склеротические изменения соединительной ткани. Таким образом, доказано биостимулирующее, антисклеротическое, антигипоксическое действие фонофореза экстракта грязи на патологические кожные рубцы. Фонофорез уменьшает объем волокнистого компонента соединительной ткани и способствует преобразованию рубцов в регенераты кожного типа [2].

В работе М.М. Евсеевой (2008) положительные результаты лечения атопического дерматита отмечены после амплипульсфореза с Тамбуканской лечебной грязью. 30 пациентов, страдающих атопическим дерматозом в стадии стихания патологического процесса с длительностью заболевания от 2 до 10 лет, на фоне гипоаллергенной диеты получали амплипульсфорез Тамбуил-водного экстракта. Также больные принимали масляный раствор «Тамбуил» по 1 десертной ложке внутрь за 30 мин до приема пищи в течение 1 месяца. С целью оценки эффективности осуществленного лечения всем больным было проведено обследование: клинический анализ крови, содержание циркулирующих иммунных комплексов, уровень провоспалительных и регуляторных цитокинов. После проведенного курса лечения у большинства больных наблюдалась положительная динамика основных клинических и параклинических показателей, характеризующих общее самочувствие, активность воспалительного процесса. У 90 % пациентов отмечено исчезновение зуда, нормализовался дневной и ночной сон. На кожных покровах стало меньше сухости, инфильтрации, улучшилась эластичность. Быстрота динамики кожного процесса во многом определялась его распространенностью и исчезновением изменений со стороны органов пищеварения. Направленность динамики клинических и параклинических показателей отмечена и после первой процедуры, и при курсовом воздействии бальнеопрепаратов, при этом рецидивирование патологического процесса наблюдается в 1,5–2 раза реже [8].

Известны своими лечебными и косметическими свойствами грязи и соли Мертвого моря [36, 39], эффективность которых показана при лечении кожных заболеваний – псориаза и атопического дерматита [40, 48].

М.А. Abu-al-Basal (2012) проводил в эксперименте гистологическую оценку целебных свойств грязи Мертвого моря на основании изучения процесса регенерации кожных ран. Мышам иссекали кожу в области спины, в одной группе мышей 1 раз в день в течение 2 дней подряд обрабатывали рану грязью Мертвого моря, во второй группе – 0,2 % раствором фурацилина. Контрольная группа мышей была необработанной. Эффективность грязи оценивали путем измерения веса грануляционной ткани и процента контракции раны на 3, 7, 14 и 21 день после иссечения кожи, а также гистологической оценки регенерированной области раны на 7 и 14 день после иссечения кожи. Результаты показали, что грязь Мертвого моря ускоряет процессы заживления и грануляции ран, эпителизации, стимулирует ангиогенез и отложение коллагена. Это может быть связано с высоким содержанием минералов и микроэлементов, которые обладают антимикробным, противовоспалительным и антиоксидантным действием с эффектом повышения клеточной пролиферации и миграции фибробластов [31].

Ученые изучали в эксперименте протективное действие крема, содержащего минералы Мертвого моря, в отношении ультрафиолетового воздействия на кожу. На кожу наносили крем

Dermud, содержащий грязь Мертвого моря, оксид цинка, экстракт алоэ-вера, провитамин В5 и витамин Е. Для оценки биологических эффектов Dermud крема против ультрафиолетового облучения исследовали митохондриальную активность, анализ каспазы (играет важную роль в процессах апоптоза), секрецию цитокинов, общую антиоксидантную способность по восстановлению антиоксидантной мощности и радикалов кислорода, а также содержание мочевой кислоты. Результаты данного исследования позволили установить, что ультрафиолетовое облучение снижает жизнеспособность клеток, общую антиоксидантную способность и содержание мочевой кислоты, в то же время повышает процессы апоптоза в клетках и секрецию провоспалительных цитокинов. Местное применение Dermud значительно уменьшало все указанные проявления. Представленные результаты доказывают, что крем Dermud проявляет протективные, антиоксидантные и противовоспалительные свойства, которые препятствуют возникновению негативных эффектов ультрафиолетового облучения в коже. Следовательно, он может уменьшить фотоповреждение и фотостарение кожи и, возможно, уменьшить окислительный стресс и воспаление при патологии кожи [46].

Сотрудники медицинского центра «Хадасса» (Иерусалим, Израиль) оценивали эффективность климатотерапии Мертвого моря в лечении атопического дерматита и ее влияние на качество жизни этих пациентов. В представленном исследовании участвовали 49 взрослых пациентов с атопическим дерматитом. Степень тяжести атопического дерматита оценивали с использованием индекса SCORAD. После лечения среднее значение SCORAD уменьшалось на 39 пунктов [47].

Таким образом, пелоидотерапия в комплексе с традиционной терапией способствует сокращению сроков и улучшению клинических результатов лечения, уменьшению дозы и повышению эффективности стандартных лекарственных препаратов, не вызывая побочных нежелательных эффектов, а значит, в неосложненных и резистентных к обычной терапии случаях может рассматриваться как средство выбора при ряде кожных заболеваний инфекционно-воспалительного и атопического генеза.

Список литературы

1. Андина, С. С. Динамика активности некоторых компонентов комплемента при лечении атопического дерматита у детей / С. С. Андина, А. М. Бичучер, Н. В. Гора, Л. В. Козлов, О. В. Логунов, О. А. Башкина, О. В. Рубальский, В. А. Алешкин // *Детские инфекции*. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 48–51.
2. Арий, Е. Г. Морфофункциональная характеристика послеоперационных кожных рубцов и влияние на них экстракта иловой сульфидной грязи (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. Г. Арий. – Томск, 2003. – 21 с.
3. Арсенин, С. А. Грязелечение и водные процедуры / С. А. Арсенин. – М. : Феникс, 2009. – 281 с.
4. Аюш, Ц. Эффективность лечения хронических дерматозов на курорте «Аварга-Тосон» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ц. Аюш. – М., 2009. – 26 с.
5. Боголюбов, В. М. Бальнеотерапия. Вчера, сегодня, завтра // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. – 2002. – № 1. – С. 3–7.
6. Буркова, В. Н. Антиоксидантные и гепатозащитные свойства липидов озерных отложений / В. Н. Буркова, А. И. Венгеровский, С. И. Писарева, А. С. Саратиков // *Химико-фармацевтический журнал*. – 1998. – № 10. – С. 28–30.
7. Гаврилов, А. Е. Тинаки / А. Е. Гаврилов; под ред. Л. А. Комаровой. – СПб. : Издательство Петроградский и К, 1997. – 144 с.
8. Евсева, М. М. Тамбуканская лечебная грязь и ее фармацевтические препараты / М. М. Евсева, Х. Г. Карагулов // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2007. – № 6. – С. 42–46.
9. Ерина, И. А. Лечение больных псориазом в Центре реабилитации «Тинаки» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Ерина. – М., 2009. – 28 с.
10. Ефименко, Н. В. Лечебные грязи озера Большой Тамбукан в медицинской реабилитации социально значимых заболеваний / Н. В. Ефименко, Т. Б. Меньшикова, В. А. Васин, А. Н. Глухов, Е. Е. Урвачева, В. Н. Школьный // *Курортная медицина*. – 2015. – № 2. – С. 89–94.
11. Казьмин, В. Д. Лечение песком, глиной, лечебными грязями / В. Д. Казьмин. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2005. – 220 с.
12. Карагулов, Х. Г. Исследование химического состава продуктов комплексной переработки тамбуканской грязи / Х. Г. Карагулов, Э. Ф. Степанова, С. Б. Евсева // *Фармация и фармакология*. – 2013. – № 1. – С. 56–58.
13. Касимова, С. К. Влияние сульфидно-иловой лечебной грязи на функциональные параметры и свободнорадикальный гомеостаз кожи : автореф. дис. ... канд. биол. наук / С. К. Касимова. – Астрахань, 2010. – 24 с.

14. Каячев, А. П. Эффективность применения эфтипелоида С в комплексном лечении атопического дерматита у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. П. Каячев. – Пермь, 2014. – 24 с.
15. Кириллук, И. А. Влияние факторов курорта Тинаки на клинические проявления и функциональное состояние кожи у больных экземой : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Кириллук. – М., 2006. – 25 с.
16. Ключева, И. П. Развитие лечебно-оздоровительного туризма в Новосибирской области на базе санаторного комплекса «Краснозерский» / И. П. Ключева, Н. В. Байбаков // Интерэкспо Гео-Сибирь. – 2007. – Т. 6. – С. 195–200.
17. Кузнецова, М. Ю. Влияние пелоидов и рапы Сакского озера на клиническое течение и состояние иммунитета у больных бляшечным псориазом / М. Ю. Кузнецова // Дерматология та венерология. – 2013. – Т. 61, № 3. – С. 67–76.
18. Левицкий, Е. Ф. Особенности действия сочетанного применения растворов экстрактов рапы и грязи с гальванизацией и ультразвуковым воздействием механизма / Е. Ф. Левицкий, Н. Г. Крицкая, В. А. Рыжков, Д. И. Кузьменко, Г. М. Нечай // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1998. – № 4. – С. 29–30.
19. Малахова, А. С. Традиции древнерусского врачевания в народной медицине кубанских и донских казаков / А. С. Малахова, С. Н. Малахов // Известия Волгоградского государственного педагогического университета. – 2014. – Т. 93, № 8. – С. 74–78.
20. Маньшина, Н. В. Курортология для всех. За здоровьем на курорт / Н. В. Маньшина – М. : Вече, 2007. – 592 с.
21. Нагалеvский, Ю. Я. Минеральные воды как основа бальнеологического комплекса Краснодарского края / Ю. Я. Нагалеvский, Э. Ю. Нагалеvский, В. П. Завгородняя, Ю. С. Таценко // Курортно-рекреационный комплекс в системе регионального развития : инновационные подходы. – 2014. – № 1. – С. 224–227.
22. Павлова, О. В. Психо-нейро-иммунные взаимодействия и кожа / О. В. Павлова. – М. : Издательство ЛКИ, 2007. – 56 с.
23. Пальцев, М. А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М. : Медицина, 2006. – 384 с.
24. Попов, Ю. В. О строении и составе толщи илов Сакского озера (Крым). 2015 / Ю. В. Попов, О. А. Гулов, В. И. Васенко // Отечественная геология. – 2015. – № 3. – С. 45–52.
25. Рассказов, Н. И. Использование местных курортных факторов для лечения больных псориазом / Н. И. Рассказов, И. А. Ерина, С. А. Тимошин, В. В. Думченко, Д. Н. Рассказов // Астраханский медицинский журнал. – 2009. – Т. 4, № 3. – С. 32–36.
26. Самогруева, М. А. Оптимизация способа получения экстракта лечебной грязи / М. А. Самогруева, А. Г. Тырков, Н. А. Мухамедова, И. А. Брынцева, С. А. Лужнова, Е. И. Кондратенко // Фармация. – 2012. – № 8. – С. 27–28.
27. Федотченко, А. А. Грязелечение / А. А. Федотченко // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 97, № 6. – С. 273–276.
28. Холопов, А. П. Грязелечение / А. П. Холопов, В. А. Шашель, Ю. М. Петров, В. П. Настенко. – Краснодар : Периодика Кубани, 2003. – 284 с.
29. Хребтова, Ю. В. Эффективность лечебных природных факторов курорта Тинаки при хронических дерматозах и их влияние на функциональное состояние кожи : дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Хребтова. – М., 2000. – 187 с.
30. Шалыгин, Л. Д. Природные лечебные факторы и средства в медицинской практике : руководство для врачей / Л. Д. Шалыгин. – М. : РАЕН, 2014. – 634 с.
31. Abu-al-Basal, M. A. Histological evaluation of the healing properties of Dead Sea black mud on full-thickness excision cutaneous wounds in BALB / M. A. Abu-al-Basal // Pak. J. Biol. Sci. – 2012. – Vol. 15, № 7. – P. 306–315.
32. Beer, A. M. Mechanism of the effect of aqueous peat extract on spontaneous contractile activity of smooth muscles / A. M. Beer, J. Lukanov, P. Sagorchev // Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd. – 2000. – Vol. 7, № 5. – P. 237–241.
33. Centini, M. Thermal mud maturation : organic matter and biological activity / M. Centini, M. R. Tredici, N. Biondi, A. Buonocore, R. Maffei Facino, C. Anselmi // J. Cosmet. Sci. – 2015. – Vol. 37, № 3. – P. 339–347.
34. Dittmar, H. C. Comparison of balneophototherapy and UVA/B mono-phototherapy in patients with subacute atopic dermatitis / H. C. Dittmar, D. Pflieger, C. M. Schempp, E. Schöpf, J. C. Simon // Hautarzt. – 1999. – Vol. 50, № 9. – P. 649–653.
35. Engst, R. High-mountain climate therapy for skin diseases and allergies – mode of action, therapeutic results, and immunologic effects / R. Engst, E. Vocks // Rehabilitation (Stuttg.). – 2000. – Vol. 39, № 4. – P. 215–222.
36. Even-Paz, Z. Dermatology at the Dead Sea spas / Z. Even-Paz // Isr. J. Med. Sci. – 1996. – Vol. 32. – P. 11–15.
37. Farina, S. Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy / S. Farina, P. Gisondi, M. Zanoni, M. Pace, L. Rizzoli, E. Baldo, G. Girolomoni // J. Dermatolog Treat. – 2011. – Vol. 22, № 6. – P. 366–371.

38. Gambichler, T. Balneophototherapy-combined treatment of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis with salt water baths and artificial ultraviolet radiation / T. Gambichler, W. Küster, A. Kreuter, P. Altmeyer, K. Hoffmann // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 425–428.
39. Harnack, K. Electrodermatographic changes in endogenous eczema during climatotherapy / K. Harnack, E. Neumann // *Dermatol. Monatsschr.* – 1969. – Vol. 155, № 12. – P. 955–962.
40. Heinlin, J. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis / J. Heinlin, J. Schiffner-Rohe, R. Schiffner, B. Einsele-Krämer, M. Landthaler, A. Klein, F. Zeman, W. Stolz, S. Karrer // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2011. – Vol. 25, № 7. – P. 765–773.
41. Kim, J. H. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud / J. H. Kim, J. Lee, H. B. Lee, J. H. Shin, E. K. Kim // *Nat. Prod. Commun.* – 2010. – Vol. 5, № 3. – P. 395–398.
42. Lio, P. A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis / P. A. Lio // *Curr. Allergy. Asthma Rep.* – 2013. – Vol. 13, № 5. – P. 528–538.
43. Odabasi, E. Lipophilic components of different therapeutic mud species / E. Odabasi, H. Gul, E. Macit, M. Turan, O. Yildiz // *J. Altern Complement Med.* – 2007. – Vol. 13, № 10. – P. 1115–1118.
44. O'Sullivan, R. L. The neuro-immune-cutaneous-endocrine network : relationship of mind and skin / R. L. O'Sullivan, G. Lipper, E. A. Lerner // *Arch. Dermatol.* – 1998. – Vol. 134. – P. 1431–1435.
45. Poradowska, L. Evaluation of treatment of atopic dermatitis with salt baths / L. Poradowska // *Przegl. Dermatol.* – 1975. – Vol. 62, № 3. – P. 415–420.
46. Portugal-Cohen, M. Protective effects of a cream containing Dead Sea minerals against UVB-induced stress in human skin / M. Portugal-Cohen, Y. Soroka, Z. Ma'or, M. Oron, T. Zioni, F. M. Brégégère, R. Neuman, R. Kohen, Y. Milner // *Exp. Dermatol.* – 2009. – Vol. 18, № 9. – P. 781–788.
47. Schiffner, R. Dead Sea treatment – principle for outpatient use in atopic dermatitis : safety and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea salt solution / R. Schiffner, J. Schiffner-Rohe, M. Gerstenhauer, M. Landthaler, F. Hofstädter, W. Stolz // *Eur. J. Dermatol.* – 2002. – Vol. 12, № 6. – P. 543–548.
48. Schiffner, R. Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmacoeconomic implications / R. Schiffner, J. Schiffner-Rohe, M. Gerstenhauer, F. Hofstädter, M. Landthaler, W. Stolz // *Br J Dermatol.* – 2001. – Vol. 144, № 6. – P. 1154–1160.
49. Slominski, A. Neuroendocrinology of the skin / A. Slominski, J. Wortsman // *Endocrine Reviews.* – 2000. – Vol. 21, № 5. – P. 457–487.

References

1. Andina S. S., Bichucher A. M., Gora N. V., Kozlov L. V., Logunov O. V., Bashkina O. A., Rubal'skiy O. V., Aleshkin V. A. Dinamika aktivnosti nekotorykh komponentov kompleksa pri lechenii atopicheskogo dermatita u detey [Dynamics of activity of some components of complement in treatment of atopic dermatitis in children]. *Detskie infektsii* [Journal of Children Infections], 2014, vol. 13, no. 1, pp. 48–51.
2. Ariy E. G. Morfofunktsional'naya kharakteristika posleoperatsionnykh kozhnykh rubtsov i vliyanie na nikh ekstrakta ilovoy sul'fidnoy gryazi (eksperimental'noe issledovanie). Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Morphofunctional characteristics of postoperative skin scars and the effect of silt sulfide mud extract on them (experimental study). Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Tomsk, 2003, 21 p.
3. Arsenin S. A. Gryazelechenie i vodnye protsedury [Mud therapy and water procedures]. Moscow, Phoenix Publishing House, 2009, 281 p.
4. Ayuush Ts. Effektivnost' lecheniya khronicheskikh dermatozov na kurorte "Avarga-Toson". Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Effectiveness of treatment of chronic dermatoses in the "Avarga-Toson" Resort. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 26 p.
5. Bogolyubov V. M. Bal'neoterapiya. Vchera, segodnya, zavtra [Balneotherapy. Yesterday, today, tomorrow]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* [Physiotherapy, balneology and rehabilitation], 2002, no. 1, pp. 3–7.
6. Burkova V. N., Vengerovskiy A. I., Pisareva S. I., Saratikov A. S. Antioksidantnye i gepatozashchitnye svoystva lipidov ozernykh otlozheniy [Antioxidant and hepatoprotective properties of lipids lake sediments]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 1998, no. 10, pp. 28–30.
7. Gavrilov A. E. Tinaki [Tinaki]. Ed. L. A. Komarova. Saint Petersburg, "Petrogradskiy and Co" Publishing House, 1997, 144 p.
8. Evseeva M. M., Karagulov Kh. G. Tambukanskaya lechbnaya gryaz' i ee farmatsevticheskie preparaty [Tambukansk sludge mud and its pharmaceutical preparations]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechbnoy fizicheskoy kul'tury* [Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy], 2007, no. 6, pp. 42–46.
9. Erina I. A. Lechenie bol'nykh psoriazom v Tsentre reabilitatsii "Tinaki". Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Treatment of psoriasis patients at the Rehabilitation Center of "Tinaki". Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2009, 28 p.

10. Efimenko N. V., Men'shikova T. B., Vasin V. A., Glukhov A. N., Urvacheva E. E., Shkol'nyy V. N. Lechebnye gryazi ozera Bol'shoy Tambukan v meditsinskoj reabilitatsii sotsial'no znachimykh zabolevaniy [Therapeutic muds of lake Bolshoy Tambukan in rehabilitation of socially significant diseases]. Kurortnaya meditsina [Resort medicine], 2015, no. 2, pp. 89–94.
11. Kaz'min V. D. Lechenie peskom, glinoy, lechebnymi gryazyami [Treatment with sand, clay, mud]. Rostov-on-Don, Phoenix Publishing House, 2005, 220 p.
12. Karagulov Kh. G., Stepanova E. F., Evseeva S. B. Issledovanie khimicheskogo sostava produktov kompleksnoy pererabotki tambukanskoj gryazi [Study of the chemical composition of processing integrated products mud of Tambukan]. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and pharmacology], 2013, no. 1, pp. 56–58.
13. Kasimova S. K. Vliyanie sulfidno-ilovoy lechebnoy gryazi na funktsional'nye parametry i svobodnoradikal'nyy gomeostaz kozhi. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of sulfide-silt therapeutic mud on the function parameters and free radical skin homeostasis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2010, 24 p.
14. Kayachev A. P. Effektivnost' primeneniya eftipeloida S v kompleksnom lechenii atopicheskogo dermatita u detey. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Effectiveness of eftipeloid C in the complex treatment of atopic dermatitis in children. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Perm', 2014, 24 p.
15. Kirilyuk I. A. Vliyanie faktorov kurorta Tinaki na klinicheskie proyavleniya i funktsional'noe sostoyanie kozhi u bol'nykh ekzemoy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Influence of the Tinaki resort factors on clinical manifestations and functional state of skin in patients with eczema. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 25 p.
16. Klyueva I. P., Baybakov N. V. Razvitie lechebno-ozdorovitel'nogo turizma v Novosibirskoy oblasti na baze sanatornogo kompleksa "Krasnozerskiy" [Development of health tourism in the Novosibirsk region on the basis of sanatorium complex "Krasnozerskiy"]. Interexpo Geo-Sibir' [Interexpo Geo-Siberia], 2007, vol. 6, pp. 195–200.
17. Kuznetsova M. Yu. Vliyanie peloidov i rapy Saks'kogo ozera na klinicheskoe techenie i sostoyanie immuniteta u bol'nykh blyashechnym psoriazom [Influence of peloids and brienes of the Saki lake on the clinical current and condition of immunity at patients with plaque-type psoriasis]. Dermatologiya ta venerologiya [Dermatology and Venereology], 2013, vol. 61, no. 3, pp. 67–76.
18. Levitskiy E. F., Kritskaya N. G., Ryzhkov V. A., Kuz'menko D. I., Nechay G. M. Osobennosti deystviya sochetannogo primeneniya rastvorov ekstraktov rapy i gryazi s gal'vanizatsiey i ul'trazvukovym vozdeystviem mekhanizma [Features of action of combined use of solutions of brine and mud extracts with galvanization and ultrasound treatment mechanism]. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkultury [Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy], 1998, no. 4, pp. 29–30.
19. Malakhova A. S., Malakhov S. N. Traditsii drevnerusskogo vrachevaniya v narodnoy meditsine kubanskikh i donskikh kazakov [Traditions of the Old Russian healing in the folk medicine of the Don and Kuban Cossacks]. Izvestiya Volgogradskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta [Izvestia of the Volgograd State Pedagogical University], 2014, vol. 93, no. 8, pp. 74–78.
20. Man'shina N. V. Kurortologiya dlya vsekh. Za zdorov'em na kurort [Balneology for all. Improve your health at the resort]. Moscow, "Veche" 2007, 592 p.
21. Nagalevskiy Yu. Ya., Nagalevskiy E. Yu., Zavgorodnyaya V. P., Tatsenko Yu. S. Mineral'nye vody kak osnova bal'neologicheskogo kompleksa Krasnodarskogo kraya [Mineral water as the basis for balneological complex of the Krasnodar region]. Kurortno-rekreatsionnyy kompleks v sisteme regional'nogo razvitiya: innovatsionnye podkhody [Resort-recreational complex in the system of regional development: innovative approaches], 2014, no. 1, pp. 224–227.
22. Pavlova O. V. Psikho-neyro-immunnye vzaimodeystviya i kozha [Psycho-neuro-immune interactions and skin]. Moscow, LKI Publishing House, 2007, 56 p.
23. Pal'tsev M. A., Kvetnoy I. M. Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii [Guidance on neuroimmuno endocrinology]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2006, 384 p.
24. Popov Yu. V., Gulov O. A., Vasenko V. I. O stroenii i sostave tolshchi ilov Saks'kogo ozera (Krym) 2015 [About the structure and composition of silt stratum of the Saki lake (Crimea) 2015]. Otechestvennaya geologiya [National Geology], 2015, no. 3, pp. 45–52.
25. Rasskazov N. I., Erina I. A., Timoshin S. A., Dumchenko V. V., Rasskazov D. N. Ispol'zovanie mestnykh kurortnykh faktorov dlya lecheniya bol'nykh psoriazom [The usage of local resort factors in treatment of psoriasis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2009, vol. 4, no. 3, pp. 32–36.
26. Samotrueva M. A., Tyrkov A. G., Mukhamedova N. A., Bryntseva I. A., Luzhnova S. A., Kondratenko E. I. Optimizatsiya sposoba polucheniya ekstrakta lechebnoy gryazi [Optimization of a procedure for preparing a therapeutic mud extract]. Farmatsiya [Pharmacy], 2012, no. 8, pp. 27–28.
27. Fedotchenko A. A. Gryazelechenie [Mud therapy]. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk) [Siberian Journal of Medicine (Irkutsk)], 2010, vol. 97, no. 6, pp. 273–276.
28. Kholopov A. P., Shashel' V. A., Petrov Yu. M., Nastenkov V. P. Gryazelechenie [Mud therapy]. Krasnodar, "Periodika Kubani" Publishing House, 2003, 284 p.

29. Khrebtova Yu. V. Effektivnost' lechebnykh prirodnykh faktorov kurorta Tinaki pri khronicheskikh dermatozakh i ikh vliyanie na funktsional'noe sostoyanie kozhi. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Effectiveness of therapeutic natural factors of the Tinaki resort for chronic dermatoses and their effect on the functional condition of skin. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 187 p.
30. Shalygin L. D. Prirodnye lechebnye faktory i sredstva v meditsinskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachey [Natural therapeutic factors and products in medical practice. A guide for physicians]. Moscow, Russian Academy of Natural Sciences, 2014, 634 p.
31. Abu-al-Basal M. A. Histological evaluation of the healing properties of Dead Sea black mud on full-thickness excision cutaneous wounds in BALB. Pak. J. Biol. Sci., 2012, vol. 15, no. 7, pp. 306–315.
32. Beer A. M., Lukanov J., Sagorchev P. Mechanism of the effect of aqueous peat extract on spontaneous contractile activity of smooth muscles. Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd, 2000, vol. 7, no. 5, pp. 237–241.
33. Centini M., Tredici M. R., Biondi N., Buonocore A., Maffei Facino R., Anselmi C. Thermal mud maturation: organic matter and biological activity. J. Cosmet. Sci., 2015, vol. 37, no. 3, pp. 339–347.
34. Dittmar H. C., Pflieger D., Schempp C. M., Schöpf E., Simon J. C. Comparison of balneophototherapy and UVA/B mono-phototherapy in patients with subacute atopic dermatitis, 1999, vol. 50, no. 9, pp. 649–653.
35. Engst R., Vocks E. High-mountain climate therapy for skin diseases and allergies – mode of action, therapeutic results, and immunologic effects. Rehabilitation (Stuttg.), 2000, vol. 39, no. 4, pp. 215–222.
36. Even-Paz Z. Dermatology at the Dead Sea spas. Isr. J. Med. Sci., 1996, vol. 32, pp. 11–15.
37. Farina S., Gisondi P., Zaroni M., Pace M., Rizzoli L., Baldo E., Girolomoni G. Balneotherapy for atopic dermatitis in children at Comano spa in Trentino, Italy. J. Dermatolog. Treat., 2011, vol. 22, no. 6, pp. 366–371.
38. Gambichler T., Küster W., Kreuter A., Altmeyer P., Hoffmann K. Balneophototherapy–combined treatment of psoriasis vulgaris and atopic dermatitis with salt water baths and artificial ultraviolet radiation. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2000, vol. 14, no. 5, pp. 425–428.
39. Harnack K., Neumann E. Electrodermatographic changes in endogenous eczema during climatotherapy. Dermatol Monatsschr, 1969, vol. 155, no. 12, pp. 955–962.
40. Heinlin J., Schiffner-Rohe J., Schiffner R., Einsele-Krämer B., Landthaler M., Klein A., Zeman F, Stolz W., Karrer S. A first prospective randomized controlled trial on the efficacy and safety of synchronous balneophototherapy vs. narrow-band UVB monotherapy for atopic dermatitis. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 2011, vol. 25, no. 7, pp. 765–773.
41. Kim J. H., Lee J., Lee H. B., Shin J. H., Kim E. K. Water-retentive and anti-inflammatory properties of organic and inorganic substances from Korean sea mud. Nat. Prod. Commun., 2010, vol. 5, no. 3, pp. 395–398.
42. Lio P. A. Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. Curr. Allergy Asthma Rep., 2013, vol. 13, no. 5, pp. 528–538.
43. Odabasi E., Gul H., Macit E., Turan M., Yildiz O. Lipophilic components of different therapeutic mud species. J. Altern. Complement. Med., 2007, vol. 13, no. 10, pp. 1115–1118.
44. O'Sullivan R. L., Lipper G., Lerner E. A. The neuro-immune-cutaneous-endocrine network: relationship of mind and skin. Arch Dermatol, 1998, vol. 134, pp. 1431–1435.
45. Poradowska, L. Evaluation of treatment of atopic dermatitis with salt baths. Przegł. Dermatol., 1975, vol. 62, no. 3, pp. 415–420.
46. Portugal-Cohen M., Soroka Y., Ma'or Z., Oron M., Zioni T., Brégégère F. M., Neuman R., Kohen R., Milner Y. Protective effects of a cream containing Dead Sea minerals against UVB-induced stress in human skin. Exp. Dermatol., 2009, vol. 18, no. 9, pp. 781–788.
47. Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Gerstenhauer M., Landthaler M., Hofstädter F., Stolz W. Dead Sea treatment - principle for outpatient use in atopic dermatitis: safety and efficacy of synchronous balneophototherapy using narrowband UVB and bathing in Dead Sea salt solution. Eur. J. Dermatol., 2002, vol. 12, no. 6, pp. 543–548.
48. Schiffner R., Schiffner-Rohe J., Gerstenhauer M., Hofstädter F., Landthaler M., Stolz W. Differences in efficacy between intention-to-treat and per-protocol analyses for patients with psoriasis vulgaris and atopic dermatitis: clinical and pharmaco-economic implications. Br. J. Dermatol., 2001, vol. 144, no. 6, pp. 1154–1160.
49. Slominski A., Wortsman J. Neuroendocrinology of the skin. Endocrine Reviews, 2000, vol.21, no. 5, pp. 457–487.

ВЛИЯНИЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНЫХ И ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОПЕРАТИВНОЙ КОРРЕКЦИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СОСТОЯНИЕ КОПУЛЯТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Попов Сергей Валерьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; главный врач СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, тел.: (812) 576-11-00, e-mail: doc.porov@gmail.com.

Орлов Игорь Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий урологическим отделением № 1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, тел.: 8-921-962-03-16, e-mail: doc.orlov@gmail.com.

Топузов Тимур Марленович, врач-уролог отделения урологии № 1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, тел.: 8-921-793-40-27, e-mail: ttopuzov@gmail.com.

Гринь Евгений Александрович, клинический ординатор кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Россия, 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47, тел.: 8-991-013-03-50, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com.

Кызласов Павел Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением, руководитель Центра урологии и андрологии, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23, тел.: 8-963-968-71-73, e-mail: dr.kyzlasov@mail.com.

Малевич Сергей Михайлович, врач-уролог отделения урологии № 1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, тел.: 8-921-942-53-03, e-mail: malevichsm@gmail.com.

Сушина Ирина Викторовна, врач-уролог отделения урологии № 1 Городского центра эндоскопической урологии и новых технологий, СПб ГБУЗ «Клиническая больница Святителя Луки», Россия, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Чугунная, д. 46, тел.: 8-999-215-19-90, e-mail: irasushina@yandex.ru.

Представлен анализ данных литературы, посвященный влиянию различных методов оперативной коррекции (трансуретральных и лапароскопических) доброкачественной гиперплазии предстательной железы на состояние копулятивной функции, включающей в себя такие феномены, как либидо, эрекция, оргазм и эякуляция. Применение вышеуказанных методов сопряжено с влиянием на половую жизнь пациента, которое может проявляться как прогрессом, так и регрессом копулятивной дисфункции.

С точки зрения этиопатогенеза сопутствующая патология и возраст четко обуславливают прогрессирование уже имеющейся до операции копулятивной дисфункции. Ясного понимания патофизиологических механизмов развития случаев эректильной дисфункции de novo не существует.

Вопрос влияния лапароскопических и эндовидеохирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы на состояние копулятивной функции в различные сроки послеоперационного периода практически не исследован в мировой клинической практике, что, безусловно, требует проведения рандомизированных проспективных исследований в этом направлении.

В мировой литературе отмечено отсутствие работ, посвященных комплексной оценке влияния различных методов оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (в рамках единого исследования) на состояние копулятивной функции в целом.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), трансуретральные и лапароскопические операции при ДГПЖ, копулятивная дисфункция при оперативном лечении ДГПЖ.

EFFECT OF TRANSURETHRAL AND LAPAROSCOPIC METHODS OF SURGICAL CORRECTION OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA ON THE STATE OF THE COPULATIVE FUNCTION

Popov Sergey V., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department, Military-Medical Academy named after S.M. Kirov of Russian Defense Ministry, 6Ж Академика Лебедева Ст., Saint Petersburg, 194044, Russia; Chief medical officer, Clinical Hospital of St. Luke, 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia, tel.: (812) 576-11-00, e-mail: doc.popov@gmail.com.

Orlov Igor N., Cand. Sci. (Med.), Head of the Urology Department № 1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, Clinical Hospital of St. Luke, 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia, tel.: 8-921-962-03-16, e-mail: doc.orlov@gmail.com.

Topuzov Timur M., urologist, Department of Urology № 1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, Clinical Hospital of St. Luke, 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia, tel.: 8-921-793-40-27, e-mail: ttopuzov@gmail.com.

Grin Evgeniy A., resident, Department of Urology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 47 Piskarevskiy Avenue, Saint Petersburg, 195067, Russia, tel.: 8-991-013-03-50, e-mail: sv.lukaendouro@gmail.com.

Kyzlasov Pavel S., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Head of the Center of Urology and Andrology, Russian Federation State Research Center – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, 23 Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia, tel.: 8-963-968-71-73, e-mail: dr.kyzlasov@mail.com.

Malevich Sergey M., urologist, Department of Urology № 1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, Clinical Hospital of St. Luke, 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia, tel.: 8-921-942-53-03, e-mail: malevichsm@gmail.com.

Sushina Irina V., urologist, Department of Urology № 1, City Centre of Endoscopic Urology and New Technologies, Clinical Hospital of St. Luke, 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg, 194044, Russia, tel.: 8-999-215-19-90, e-mail: irasushina@yandex.ru.

The article presents the analysis of literature data on the impact of different methods of surgical correction (transurethral and laparoscopic) of benign prostatic hyperplasia on the copulative function state, including such phenomena as libido, erection, orgasm and ejaculation. Application of the above methods is associated with the effect on the sexual life of a patient, which may manifest both as progression and regression of copulative dysfunction.

In terms of etiopathogenesis comorbidities and age accurately determine the progression of already existing prior to the operation copulative dysfunction. However, there is no clear understanding of pathophysiological mechanisms of cases of erectile dysfunction de novo.

The effect of laparoscopic and endovideosurgical methods of treatment of benign prostatic hyperplasia on the copulative function state at different stages of postoperative period is little studied in the world clinical practice that certainly requires randomized prospective research in this direction.

There are no works in the world literature devoted to a comprehensive assessment of the impact of different methods of surgical treatment of benign prostatic hyperplasia (in a single study) on the copulative function state as a whole.

Key words: *benign prostatic hyperplasia (BPH), transurethral and laparoscopic surgery for BPH, copulative dysfunction in the surgical treatment of BPH.*

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) – одно из наиболее распространенных заболеваний у мужчин пожилого и старческого возраста, гистологической основой которого является доброкачественная гиперплазия фиброэпителиальной ткани, расположенной в периуретральной зоне простаты [16]. Эффективность и безопасность лечения ДГПЖ является одной из наиболее актуальных и вызывающих интерес проблем современной урологии [5]. Новейшие достижения научно-технического прогресса в значительной степени изменили традиционный подход к лечению ДГПЖ [7].

Хирургическая коррекция ДГПЖ является одним из основных способов устранения данной патологии [20, 21]. В настоящее время у больных ДГПЖ применяются разнообразные трансуретральные хирургические методы, а также технологии лапароскопической урологии и робот-ассистированные вмешательства [9, 19, 23, 24, 29, 68]. Наиболее часто применяются моно- и биполярная резекция, лазерная (гольмиевая и тулиевая) энуклеация, различные методы вапоризации,

эндовидеохирургическая аденомэктомия (реже) [3, 22, 29, 35].

Таким образом, трансуретральные эндоскопические и отчасти эндовидеохирургические вмешательства давно уже стали традиционными для большинства урологических клиник, их доля по сравнению с открытыми оперативными вмешательствами на нижних мочевых путях значительно больше. Кроме того, постоянное внедрение в клиническую практику новой аппаратуры и инструментария обуславливает необходимость изучения возможных побочных эффектов их применения. Одним из таких последствий является нарушение копулятивной функции в виде расстройства эрекции, ретроградной эякуляции и уменьшения количества спермы [1, 10, 17, 62].

Копулятивная функция – это понятие, включающее в себя специфические сексуальные проявления (эрекция, эякуляция, оргазм, либидо) и сопровождающие их феномены [18].

В связи с повышением требований к качеству жизни и признанием удовлетворительной сексуальной активности одним из наиболее важных критериев его оценки проблема лечения копулятивных расстройств в настоящее время практически не имеет возрастных ограничений. Поскольку многие мужчины пожилого возраста, составляющие большинство среди больных, подвергающихся трансуретральным эндоскопическим и эндовидеохирургическим вмешательствам по поводу ДГПЖ, вкладывают в понятие «улучшение качества жизни» не только улучшение качества мочеиспускания, но и качества сексуальной жизни, послеоперационное состояние эрекционного компонента копулятивной функции требует к себе самого пристального внимания [10].

Большая часть исследователей сходится во мнении о полифакторной этиологии копулятивной дисфункции (КД) после трансуретральных и эндовидеохирургических вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы. К главным причинам развития вышеозначенного патологического состояния относят следующее:

- психогенные факторы;
- ятрогенное повреждение кавернозных нервов, ветвей тазового сплетения (при разделении латеральной ножки или во время апикального рассечения при механическом и термическом воздействии на стенку уретры);
- тромбоз кавернозных артерий;
- патологический венозный дренаж;
- интраоперационная ректальная гипертермия [2, 10, 17, 21, 30, 35, 37, 49, 51, 52, 71].

Повреждения нервных волокон тазового сплетения – основная причина нарушения эректильной составляющей копулятивного цикла после хирургических вмешательств на органах малого таза [37].

Поэтому тазовое сплетение и его эфферентные волокна, иннервирующие пещеристые тела (пещеристые нервы), в последнее время стали предметом всесторонних исследований, в рамках которых была изучена топография иннервации пещеристых тел. Выявлено прохождение важных ветвей тазового сплетения между прямой кишкой и уретрой: они проникают через урогенитальную диафрагму вблизи уретры или через ее мышечную стенку. На основании исследований был сделан вывод о том, что после операций на предстательной железе (радикальная позадилоная простатэктомия, чреспузырная аденомэктомия, трансуретральная резекция простаты) эректильная дисфункция может возникнуть в результате повреждения этих ветвей при разделении латеральной ножки или во время апикального рассечения при механическом и термическом воздействии на стенку уретры [6].

Частой причиной развития КД после трансуретральных вмешательств также является поражение пещеристых нервов и сосудов полового члена, расположенных в парапростатической зоне при перфорации хирургической капсулы простаты [12].

Часть исследователей отмечает валидную значимость этого фактора в этиопатогенезе эректильной составляющей копулятивной функции [4, 10, 59, 64, 78]. Иные же активно отстаивают противоположную точку зрения [25, 30, 43]. Важно отметить, что общий уровень доказательности приведенных работ примерно одинаков, в целом его можно охарактеризовать как низкий или средний.

Неблагоприятными прогностическими факторами КД являются: возраст старше 65 лет, наличие сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы [21, 32, 34, 64, 69].

В настоящее время утверждается, что на уровень эректильной составляющей копулятивного цикла статистически достоверно не оказывают воздействия такие факторы, как возраст полового партнера, длительность оперативного вмешательства, продолжительность катетеризации, уровень тестостерона в плазме крови [25, 34].

Таким образом, на настоящий момент вопрос этиопатогенеза копулятивной дисфункции после трансуретральных и эндовидеохирургических вмешательств, применяемых для лечения ДГПЖ, остается открытым.

Ниже представлены данные обзорно-аналитического исследования в отношении влияния наиболее распространенных и часто применяемых методик трансуретральной и эндовидеохирургической коррекции ДГПЖ на состояние копулятивной функции в послеоперационном периоде.

Трансуретральная резекция. Трансуретральная резекция доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ТУР ДГПЖ), пришедшая на смену методам открытой хирургии (чреспузырная, позадилоновая и промежностная аденомэктомия), стала общепризнанным «золотым стандартом» хирургического лечения данной нозологической формы.

В 1934 г. М. Stern и J. McCarthy предложили метод ТУР ДГПЖ [14]. С тех пор были проведены многочисленные исследования, касающиеся изучения особенностей выполнения различных модификаций этого вмешательства, уровня и профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

ТУР ДГПЖ по сравнению с чреспузырной аденомэктомией и особенно с радикальной простатэктомией сопровождается значительно меньшей травматизацией простаты, семенных пузырьков, семенного бугорка, уретры, но зачастую приводит к усугублению копулятивной дисфункции, которая имела место до оперативного вмешательства вследствие возрастных изменений в организме пациента [17].

В 1960–1970-е гг. появился ряд статей, в которых приводились достаточно высокие показатели послеоперационной эректильной дисфункции (40 % и выше) [79]. Исследователи 1980–1990 гг. опубликовали значения от 2 до 34,8 % [8, 62].

F.A. Madsen (1995) предложил гипотезу о роли термического повреждения структур кавернозных нервов при выполнении ТУР ДГПЖ в проекции 5 и 7 часов условного циферблата [52].

В некоторых работах было показано отрицательное влияние на эректильную функцию (до 40 % случаев) трансуретральных вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы [4, 11]. Однако более поздние исследования, в том числе рандомизированные, это утверждение опровергли.

Высока вероятность существования четкой зависимости между исходным состоянием эректильной функции и ее послеоперационным состоянием. Так, в группе пациентов с эффективной эрекцией до операции ее ухудшение после ТУР ДГПЖ фиксируется в среднем в 5,5 % случаев. При этом при наличии слабо или умеренно выраженной эректильной дисфункции (ЭД) до операции прогрессирование нарушений отмечается приблизительно в 18 %, полный отказ от половой жизни – в 9,5 %. Но в этой же когорте пациентов отмечается улучшение эректильной функции после ТУР ДГПЖ в 14–16 % наблюдений [13, 25, 35, 55, 61, 64].

В исследовании, проведенном S.T. Brookes и соавторами в 2002 г., было показано положительное влияние стандартной операции по поводу симптомов нижних мочевых путей ТУР ДГПЖ на копулятивную функцию, выражающееся, в частности, в улучшении эректильной функции и снижении болевых ощущений или дискомфорта во время и после эякуляции [27].

В рандомизированных исследованиях (n = 286, n = 108) показано, что в первый месяц после операции в обеих группах пациентов (моно- и биполярная ТУР ДГПЖ, соответственно) имеет место достоверное снижение эректильной функции (по шкале «IIEF-ED») по сравнению с исходным дооперационным состоянием. К 3 месяцу фиксируется «выравнивание» с базовыми показателями, а различия в последующих временных периодах недостоверны [25, 30].

Также следует упомянуть, что предиктором нарастания ЭД после моно- и биполярной ТУР ДГПЖ является индекс массы тела, артериальная гипертензия, пожилой возраст, сахарный диабет и исходный уровень балльной оценки по шкале «IIEF-ED» (за исключением случаев ЭД de novo) [53, 66].

Также имеются работы (без достаточной статистической значимости), демонстрирующие лучшее состояние эректильной функции на фоне менее выраженных нарушений мочеиспускания после ТУР ДГПЖ [30].

Отдельного упоминания заслуживает публикация, дающая несколько иные сведения. По результатам мультицентрового исследования (n = 1 014, средний возраст пациентов – 69 лет) зафиксировано достоверное улучшение балльной оценки эрекции и снижение дискомфорта при эякуляции после ТУР ДГПЖ, при этом уровень сексуально активных пациентов до и после вмешательства составляет 73,1 и 73,8 %, соответственно [58].

В целом ТУР ДГПЖ достоверно не влияет на состояние эректильной функции. Более того, статистически значимых различий в уровне ЭД при использовании моно- и биполярной ТУР ДГПЖ также нет. Трансуретральная резекция предстательной железы не только не оказывает негативного воздействия, но, наоборот, проявляет тенденцию к увеличению сексуальной активности пациентов в долгосрочной перспективе [25, 55]. Приведенные результаты валидизированы анкетированием

партнеров и математическим анализом согласованности ответов пациентов. Отсутствуют достоверные доказательства более высокого уровня случаев ЭД de novo после ТУР ДГПЖ по сравнению с другими методами [53, 61].

Также был проведен анализ частоты встречаемости нарушения другой важнейшей составляющей копулятивной функции – процесса эякуляции, в виде заброса эякулята в полость мочевого пузыря при оргазме, так называемой ретроградной эякуляции после ТУР ДГПЖ. Одним из основных этиологических факторов данного состояния считается повреждение шейки мочевого пузыря при операции [15]. После выполнения ТУР ДГПЖ удельный вес этого осложнения составляет 50–97 % [31, 35, 75].

Подводя итог, следует отметить, что влияние ТУР ДГПЖ на эрекционную составляющую копулятивной функции по-прежнему остается в фокусе научной дискуссии [61].

Лазерная энуклеация и вапоризация ДГПЖ. Несмотря на то, что ТУР ДГПЖ является «золотым стандартом», не прекращается поиск и внедрение в практическую деятельность новых, минимально инвазивных методик, которые не уступали бы ей по эффективности, но позволяли бы уменьшить число осложнений и обеспечить лучшие функциональные результаты. Такие методы, как игольчатая абляция, трансуретральная микроволновая терапия, инъекции этилового спирта и ботулинического токсина в ткань предстательной железы не нашли широкого применения по причине либо недостаточной эффективности, либо низкого профиля безопасности. Наибольшее развитие и применение в настоящее время нашли высокотехнологичные хирургические вмешательства с применением лазерной энергии.

Касательно анализа влияния методов лазерной энуклеации и вапоризации ДГПЖ на копулятивную функцию в послеоперационном периоде было установлено следующее. По данным систематического обзора и мета-анализа (n = 760, 21 месяц наблюдений) показано, что влияние ТУР ДГПЖ и энуклеации гольмиевым лазером (HoLEP) на эректильную составляющую копулятивной функции не имеют статистически достоверных различий. Если после ТУР ДГПЖ это патологическое состояние фиксируется в среднем в 7,7 % (0–17 %) случаев, то после энуклеации гольмиевым лазером – в 7,5 % (3,9–11,2 %) наблюдений. Улучшение эректильной функции отмечается в 6,2 % (0–19 %) и 7,1 % (1,7–20 %), соответственно [26, 35, 40, 48, 56, 57, 65, 70, 73, 74]. Как было указано выше, статистически значимых различий не обнаружено [35, 46].

J. Plasser и соавторы в 2015 г. провели ретроспективный анализ 202 случаев пациентов, перенесших HoLEP, и получили следующие результаты – не было выявлено существенных различий между количеством баллов, полученных при помощи анкет-опросников, оценивающих качество эрекции в предоперационный и послеоперационный период [63]. Тем не менее 6,9 и 12,4 % пациентов сообщили об увеличении и уменьшении количества баллов МИЭФ-5 (Международный индекс эректильной функции), более чем на 5 баллов, соответственно. Снижение МИЭФ-5 было статистически значимым только в подгруппе пациентов без предоперационной ЭД.

Общий уровень нарушений эрекционной составляющей копулятивного цикла при применении тулиевого лазера может составлять 2,7–20 %, а противоположное улучшение функции фиксируется примерно у 6 % [28, 31, 76]. При использовании тулиевого лазера удельный вес послеоперационной ЭД имеет зависимость от объема простаты и возраста пациента. У пациентов старше 65 лет с объемом предстательной железы более 50 см³ удельный вес случаев развития нарушений эрекции достоверно выше [50]. Также было показано (без достаточной статистической значимости), что при использовании тулиевого лазера уровень ЭД выше у пациентов ≥ 70 лет, страдающих гипертонией и гиперхолестеринемией [75].

При применении гольмиевого лазера однократно зафиксирована некоторая валидная зависимость: у пациентов с нормальной потенцией до операции уровень ЭД после вмешательств был выше [63]. У больных с нормальной потенцией до операции после вмешательства отмечается недостоверное снижение эректильной функции с постепенным «выравниванием» к 12 месяцам [44]. Что касается ретроградной эякуляции, то частота ее встречаемости при использовании гольмиевого лазера составляет 50–96 %, а тулиевого – 10–78,4 % [28, 31, 35, 36, 46, 62, 76]. Кроме того, имеются публикации о высоком риске развития ретроградной эякуляции после энуклеации тулиевым лазером у лиц, страдающих сахарным диабетом и при катетеризации in situ [78].

Однократно зафиксирована определенная тенденция к снижению удельного веса ретроградной эякуляции у пациентов, перенесших энуклеацию гольмиевым лазером: через 3 месяца после операции – 19 %, а через 12 месяцев – 10 % [36].

Эндовидеохирургическая аденомэктомия. В настоящее время наряду с трансуретральными эндоскопическими вмешательствами с целью лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы используются и методы лапароскопической урологии в виде эндовидеохирургической аденомэктомии (ЭВХ-аденомэктомия) [54], а также ее разновидности и модификации. Так, например, J.O. Jong в 2011 г. предложил новую хирургическую методику – так называемую мануально-ассистированную однопортовую трансвезикальную энуклеацию простаты, которую с успехом применил у 32 пациентов с инфравезикальным ростом ДГПЖ [45].

Также в настоящее время с успехом применяется робот-ассистированная ЭВХ-аденомэктомия в качестве реальной альтернативы для пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и значительно увеличенной предстательной железой [41, 42, 68].

Из преимуществ ЭВХ-аденомэктомии (по сравнению с открытой позадилонной и трансвезикальной) следует отметить значительно меньший объем кровопотери, меньшую потребность в гемотрансфузии, более короткий срок госпитализации и последующей реабилитации [38]. Эта малоинвазивная методика является разумной альтернативой открытой аденомэктомии для крупных желез [60].

Однако, несмотря на очевидные преимущества, этот метод не так широко распространен в мировой практике. Существует ограниченное количество исследований, посвященных изучению данной технологии [33].

Что касается вопроса о взаимосвязи применения вышеприведенного метода оперативной коррекции ДГПЖ и копулятивной функции в позднем послеоперационном периоде – данные мировой литературы весьма ограничены. Имеются лишь единичные публикации, затрагивающие обозначенную проблематику.

Так, например, M. Garzon с соавторами в 2016 г. опубликовал работу, посвященную сравнительному исследованию результативности и эффективности лапароскопической аденомэктомии (LSP), роботизированной лапароскопической аденомэктомии (RSP) и так называемой интрафасциальной роботизированной аденомэктомии (IF-RSP) (n = 315) [39]. В данном исследовании помимо стандартных параметров изучалось влияние вышеуказанных вмешательств на сексуальную функцию. Согласно полученным данным, через 6 месяцев в группе пациентов, подвергнутых IF-RSP, эректильная дисфункция была более выражена, однако через 12 месяцев наметилась тенденция к выравниванию с показателями эректильной функции двух других групп.

Выводы:

1. Хирургические методы являются наиболее эффективными и распространенными в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Их применение сопряжено с влиянием на половую жизнь пациента, которое может проявляться как прогрессом, так и регрессом копулятивной дисфункции.

2. С точки зрения этиопатогенеза сопутствующая патология и возраст четко обуславливают прогрессирование уже имеющейся до операции копулятивной дисфункции. Однако ясного понимания патофизиологических механизмов развития случаев эректильной дисфункции de novo нет, что подтверждается и публикациями за 2015–2016 гг. [31, 67]. В связи с этим требуется дальнейшее изучение механизмов развития эректильной дисфункции de novo после трансуретральных вмешательств по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы, а также – соответствующих факторов риска и предикторов.

3. Остается спорной роль перфорации капсулы предстательной железы в развитии послеоперационной эректильной дисфункции.

4. В настоящее время у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы применяется целый ряд трансуретральных хирургических методик и эндовидеохирургических технологий. В рандомизированных исследованиях и мета-анализах не выявлено статистически значимых зависимостей в уровнях развития или прогрессирования эректильной дисфункции при сравнении трансуретральной резекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы и лазерных энуклеаций, в том числе – в долгосрочной перспективе. Более того – все указанные методы достоверно не оказывают отрицательного влияния на эрекционную составляющую копулятивного цикла [31, 35, 43, 47, 72, 75, 77, 80].

5. Основной проблемой трансуретральных вмешательств с позиции их влияния на половую жизнь пациента является уровень послеоперационной ретроградной эякуляции. При этом до сих пор не выявлено достоверных различий в зависимости от применяемого метода оперативной коррекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

6. Что касается влияния лапароскопических и эндовидеохирургических методов лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы на состояние копулятивной функции в различные сроки послеоперационного периода, данный вопрос практически не исследован в мировой клинической практике, что, безусловно, требует проведения рандомизированных проспективных исследований в этом направлении.

7. В мировой литературе отсутствуют работы, посвященные комплексной оценке влияния различных методов оперативной коррекции доброкачественной гиперплазии предстательной железы (в рамках единого исследования) на состояние копулятивной функции в целом, включающей в себя анализ основных составляющих последней, а именно – либидо, эрекции, оргазма и эякуляции.

Список литературы

1. Аляев, Ю. Г. Причины эректильной дисфункции после трансуретральной резекции гиперплазированной предстательной железы и ее профилактика / Ю. Г. Аляев, А. З. Винаров, М. Е. Чалый, Ю. Л. Демидко, Н. Д. Ахвледиани // Урология. – 2005. – № 3. – С. 28–32.
2. Аляев, Ю. Г. Эректильная дисфункция после трансуретральных операций по поводу гиперплазии предстательной железы / Ю. Г. Аляев, А. З. Винаров, Н. Д. Ахвледиани // Врачебное сословие. – 2004. – № 7. – С. 37.
3. Аполихин, О. И. Современные возможности медикаментозного лечения аденомы предстательной железы / О. И. Аполихин, А. В. Сивков, Д. А. Бешлиев // Урология. – 2010. – № 2. – С. 54–59.
4. Ахвледиани, Н. Д. Эректильная дисфункция после трансуретральных операций по поводу гиперплазии простаты : диагностика, профилактика и лечение : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Д. Ахвледиани. – М., 2006. – 23 с.
5. Баранцев, Д. С. Сравнительный анализ функциональных результатов трансуретральной резекции простаты и позадилоной аденомэктомии : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. С. Баранцев. – Ростов-н/Д., 2016. – 23 с.
6. Гориловский, Л. М. Очерки гериатрической урологии / Л. М. Гориловский. – М. : Авиценна, 1993. – 144 с.
7. Горпинченко, И. И. Эректильная дисфункция : диагностика и современные методы лечения / И. И. Горпинченко // Здоровье мужчины. – 2002. – № 1. – С. 9–11.
8. Ениг, В. Вегетативная нервная система / В. Ениг // Физиология человека : в 3 т. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. – М.: Мир, 1996. – Т. 2. – С. 343–383.
9. Еникеев, Д. В. Гольмиевая лазерная энуклеация (HoLEP) при гиперплазии простаты маленьких, больших и гигантских размеров : практические рекомендации. Опыт более 450 операций / Д. В. Еникеев, П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев, Л. М. Рапорт // Урология. – 2016. – № 4. – С. 63–69.
10. Ефремов, Е. А. Эректильная дисфункция у пациентов, перенесших трансуретральные эндоскопические оперативные вмешательства на предстательной железе по поводу ее доброкачественной гиперплазии / Е. А. Ефремов, С. Д. Дорофеев // РМЖ. – 2004. – № 8. – С. 527.
11. Королева, С. В. Допплерография полового члена в диагностике эректильной дисфункции : дис. ... канд. мед. наук / С. В. Королева. – М., 2007. – 156 с.
12. Кротовский, Г. С. Лечение сосудистой импотенции / Г. С. Кротовский. – М. : Бином; СПб. : Невский диалект, 1998. – 160 с.
13. Лоран, О. Б. Шкала количественной оценки мужской копулятивной функции (шкала МКФ) / О. Б. Лоран, А. С. Сегал // Урология и нефрология. – 1998. – № 5. – С. 24–27.
14. Мартов, А. Г. Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты / А. Г. Мартов, Н. А. Лопаткин. – М. : Триада Х, 2006. – 114 с.
15. Мартов, А. Г. Эякуляторно-протективная трансуретральная резекция предстательной железы / А. Г. Мартов, А. С. Андронов, С. В. Дутов, Н. А. Байков // Урология. – 2014. – № 4. – С. 69–75.
16. Неймарк, Б. А. Особенности эндоскопического лечения крупных аденом простаты / Б. А. Неймарк, Д. В. Торбик // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 37.
17. Павлова, Т. В. Влияние трансуретральной резекции предстательной железы на эректильную дисфункцию / Т. В. Павлова, М. Г. Жерновой, О. Г. Атаев, Т. И. Коротенко, И. И. Кошкарров // Научные ведомости. – 2015. – Т. 207, № 10. – С. 56–62.
18. Свешников, А. А. Половая функция у мужчин и состояние менструального цикла у женщин при хроническом действии стресс-факторов чрезвычайной интенсивности / А. А. Свешников, Н. В. Шарьпова. – М. : Академия естествознания, 2013. – 227 с.
19. Севрюков, Ф. А. Трансуретральная энуклеация предстательной железы (ТУЕВ) – новый метод биполярной эндоскопической хирургии ДГПЖ / Ф. А. Севрюков, Д. А. Сорокин, И. В. Карпунин, А. Б. Пучкин // Экспериментальная и клиническая урология. – 2012. – № 2. – С. 34–36.
20. Сорокин, Н. И. Результаты лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы с помощью гольмиевой лазерной энуклеации (HoLEP) на этапе освоения методики / Н. И. Сорокин, А. М. Дымов, Р. Б. Суханов, М. Э. Еникеев, Д. С. Давыдов, О. Х. Хамраев // Медицинский вестник Башкортостана. – 2015. – № 3. – С. 238–240.

21. Сперанский, С. Л. Влияние трансуретральной резекции предстательной железы на эректильную дисфункцию / С. Л. Сперанский, Т. В. Павлова, М. Г. Жерновой, И. И. Кошкараров, Г. А. Атаев, О. Г. Атаев, Т. И. Коротенко // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. – 2015. – № 1. – С. 30–44.
22. Ткачук, И. Н. Осложнения трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы и пути их профилактики : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. Н. Ткачук. – СПб, 2010. – 21 с.
23. Цариченко, Д. Г. Трансуретральная монополярная энуклеация доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Наш опыт / Д. Г. Цариченко, Р. П. Симбердеев, П. В. Глыбочко, Ю. Г. Аляев // *Урология*. – 2016. – № 4. – С. 70–75.
24. Abdulrahman, A. Laparoscopic simple prostatectomy : A reasonable option for large prostatic adenomas / A. Abdulrahman, E. Liatsikos, V. Panagopoulos, I. Kyriazis, P. Kallidonis, I. Georgiopoulos, M. Vasilas, J. U. Stolzenburg // *Urol. Ann.* – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 297–302.
25. Akman, T. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function : a prospective randomized comparative study / T. Akman, M. Binbay, E. Tekinarslan, A. Tepeler // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 1, № 111. – P. 129–136.
26. Briganti, A., Naspro R, Gallina A, Salonia A, Vavassori I, Hurler R, Scattoni E, Rigatti P, Montorsi F. Impact of sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate : results of a prospective, 2-center, randomized trial / A. Briganti, R. Naspro, A. Gallina, A. Salonia, I. Vavassori, R. Hurler, E. Scattoni, P. Rigatti, F. Montorsi // *J. Urol.* – 2006. – № 175. – P. 1817–1821.
27. Brookes, S. T. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms : evidence from randomised controlled trial / S. T. Brookes, J. L. Donovan, T. J. Peters // *BMJ*. – 2002. – Vol. 324, № 7345. – P. 1059–1061.
28. Carmignani, L. Sexual outcome of patients undergoing thulium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia / L. Carmignani, G. Bozzini, A. Macchi // *Asian J. Androl.* – 2015. – № 17. – P. 802–806.
29. Castillo, O. A. Laparoscopic simple prostatectomy (adenomectomy) : experience in 59 consecutive patients / O. A. Castillo, E. Bolufer, G. López-Fontanaa, R. Sánchez-Salasa, A. Foneróna, I. Vidal-Moraa, D. Degiovannia, R. Camposa // *Actas Urol. Esp.* – 2011. – № 35. – P. 434–437.
30. Choi, S. B. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile function in patients with benign prostatic hyperplasia / S. B. Choi, C. Zhao, J. K. Park // *Korean J. Urol.* – 2010. – Vol. 8, № 51. – P. 557–560.
31. Chung, A. Preservation of sexual function when relieving benign prostatic obstruction surgically : can a trade-off be considered? / A. Chung, H. H. Woo // *Curr. Opin. Urol.* – 2016. – Vol. 1, № 26. – P. 42–48.
32. De Giorgi, G. Role of risk factors for erectile dysfunction in patients undergoing transurethral resection of the prostate : early impact on sexual function / G. De Giorgi, L. G. Luciani, C. Valotto, M. Isola, F. Zattoni // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2005. – Vol. 3, № 77. – P. 143–145.
33. Delgado-Guerrero, F. Experiencia de adenomectomía prostática laparoscópica / F. Delgado-Guerrero, L. M. Covarrubias-Méndez // *Revista Mexicana de Urología*. – 2016. – Vol. 76, № 1. – P. 17–22.
34. Favilla, V. Risk factors of sexual dysfunction after transurethral resection of the prostate (TURP) : a 12 months follow-up / V. Favilla, S. Cimino, C. Salamone, E. Fragalà // *J. Endocrinol. Invest.* – 2013. – Vol. 11, № 36. – P. 1094–1098.
35. Friebe, R. W. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function : a systematic review / R. W. Friebe, H. C. Lin, P. P. Hinh, F. Berardinelli, S. E. Canfield, R. Wang // *Asian J. Androl.* – 2010. – Vol. 4, № 12. – P. 500–508.
36. Fu, W. J. Vaporesection for managing benign prostatic hyperplasia using a 2- μ m continuous-wave laser : a prospective trial with 1-year follow-up / W. J. Fu, B. F. Hong, Y. Yang, X. Zhang, J. P. Gao // *BJU Int.* – 2009. – № 103. – P. 352–356.
37. Gall, H. Diagnosis of venous incompetence in erectile dysfunction. Comparative study of cavernosography and Doppler ultrasound / H. Gall, C. H. Sparwasser, C. G. Stief // *Urology*. – 1990. – Vol. 3, № 35. – P. 235–238.
38. Garcia-Segui, A. Adenomectomía laparoscópica extraperitoneal «sin nudos» / A. Garcia-Segui, J. A. Verges // *Actas Urológicas Españolas*. – 2015. – Vol. 39, № 2. – P. 128–136.
39. Garzon, M. One-Year Outcome Comparison of Laparoscopic, Robotic, and Robotic Intrafascial Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia / M. Garzon, O. Dario, R. A. Azhar, L. Brunacci, N. E. Ramirez-Troche, L. M. Navarro, L. C. Hernández, L. N. Bragayrac, R. J. Sotelo Noguera // *J. Endourol.* – 2016. – Vol. 3, № 30. – P. 312–318.
40. Gillings, P. J. Holmium laser resection versus transurethral resection of the prostate : results of a randomized trial with 2 years of follow-up / P. J. Gillings, K. M. Kennett, M. R. Fraundorfer // *J. Endourol.* – 2000. – № 14. – P. 757–760.
41. Holden, M. Robotic-Assisted Simple Prostatectomy / M. Holden, J. K. Parsons // *Urologic Clinics of North America*. – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 385–391.

42. Hung, S. C. Robot-Assisted Laparoscopic Simple Prostatectomy with Retropubic Approach in Benign Prostatic Hyperplasia: Single Center Experience and Video Demonstration / S. C. Hung, Y. C. Ou, C. L. Cheng, H. C. Ho, K. Y. Chiu, C. K. Su, W. M. Chen, S. S. Wang, C. S. Chen, J. R. Li, C. K. Yang, S. C. Wang, L. W. Chang // *Videourology*. – 2016. – Vol. 30, № 6, doi: 10.1089/vid.2016.0045.
43. Jaidane, M. Effect of transurethral resection of the prostate on erectile function : a prospective comparative study / M. Jaidane, N. B. Arfa, W. Hmida // *Int. J. Impot. Res.* – 2010. – Vol. 2, № 22. – P. 146–151.
44. Jeong, M. S. Serial Changes in Sexual Function Following Holmium Laser Enucleation of the Prostate : A Short-term Follow-up Study / M. S. Jeong, S. B. Ha, C. J. Lee, M. C. Cho, S. W. Kim, J. S. Paick // *Korean J. Urol.* – 2012. – Vol. 2, № 53. – P. 104–108.
45. Jong, J. O. Novel Surgical Technique for Obstructive Benign Prostatic Hyperplasia : Finger-Assisted, Single-Port Transvesical Enucleation of the Prostate / J. O. Jong, D. S. Park // *Journal of Endourology*. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 459–464.
46. Kim, S. H. HoLEP does not affect the overall sexual function of BPH patients : a prospective study / S. H. Kim, H. K. Yang, H. E. Lee // *Asian J. Androl.* – 2014. – № 16. – P. 873–877.
47. Klett, D. E. Patient-reported sexual outcomes after holmium laser enucleation of the prostate : a 3-year follow-up study / D. E. Klett, M. D. Tyson, C. O. Mmaje, R. Nunez-Nateras // *Urology*. – 2014. – Vol. 2, № 84. – P. 421–426.
48. Kuntz, R. M. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate : a randomized prospective trial in 200 patients / R. M. Kuntz, S. Ahyai, K. Lehrich, A. Fayad // *J. Urol.* – 2004. – № 172. – P. 1012–1016.
49. Liu, C. K. Change in intraoperative rectal temperature influencing erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate / C. K. Liu, C. H. Liao, K. S. Wan, W. K. Lee // *J. Formos Med. Assoc.* – 2012. – Vol. 6, № 111. – P. 320–324.
50. Luo, G. H. Influences of erectile functions in benign prostatic hyperplasia patients by two micro (thulium) laser resection of prostate-tangerine technique / G. H. Luo, Z. L. Sun, S. J. Xia // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2011. Vol. 32, № 91. – P. 2243–2246.
51. Lynch, M. J. Transurethral resection of the prostate stands accused of causing impotence in patients : should it be found culpable? / M. J. Lynch // *BJU Int.* – 2010. – Vol. 5, № 106. – P. 614–619.
52. Madsen, F. A. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia / F. A. Madsen, R. C. Bruskwitz // *World J. Urol.* – 1995. – Vol. 1, № 13. – P. 14–16.
53. Mamoulakis, C. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate : evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting / C. Mamoulakis, A. Skolarikos, M. Schulze, C. M. Scoffone // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 1, № 112. – P. 109–120.
54. Mariano, M. B. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia / M. B. Mariano, T. M. Graziottin, M. V. Tefilli // *J. Urol.* – 2002. – № 167. – P. 2528–2529.
55. Mishriki, S. F. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study / S. F. Mishriki, S. J. Grimsley, T. Lam, G. Nabi, N. P. Cohen // *BJU Int.* – 2012. – Vol. 5, № 109. – P. 745–750.
56. Montorse, F. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate : results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia / F. Montorse, R. Naspro, A. Salonia, N. Suardi, A. Briganti // *J. Urol.* – 2004. – № 172. – P. 1926–1929.
57. Mottet, N. Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium : YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia / N. Mottet, M. Anidjar, O. Bourdon, J. F. Francois, P. Teillac // *Journal of Endourology*. – 1999. – № 13. – P. 127–130.
58. Muntener, M. Sexual function after transurethral resection of the prostate (TURP) : results of an independent prospective multicentre assessment of outcome / M. Muntener, S. Aellig, R. Kuettel // *Eur. Urol.* – 2007. – Vol. 2, № 52. – P. 510–515.
59. Oh, S. Y. Effects of prostate volume and lower urinary tract symptoms on erectile function / S. Y. Oh, K. S. Min, S. H. Choi // *Korean J. Urol.* – 2007. – № 48. – P. 24–28.
60. Rehman, J. Extraperitoneal Laparoscopic Prostatectomy (Adenomectomy) for Obstructing Benign Prostatic Hyperplasia : Transvesical and Transcapsular (Millin) Techniques / J. Rehman, A. Sardar, T. Sukkarieh // *Journal of Endourology*. – 2005. – Vol. 4, № 19. – P. 491–495.
61. Pavone, C. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP) : evidence from a retrospective study on 264 patients / C. Pavone, D. Abbadessa, G. Scaduto, G. Caruana // *Arch. Ital. Urol. Androl.* – 2015. – Vol. 1, № 87. – P. 8–13.
62. Perera, N. D. Erectile and ejaculatory failure after transurethral prostatectomy / N. D. Perera, J. T. Hill // *Ceylon Med. Journal*. – 1998. – Vol. 2, № 43. – P. 74–77.
63. Placer, J. Effects of Holmium Laser Enucleation of the Prostate on Sexual Function / J. Placer, C. Salvador, J. Planas // *Journal of Endourology*. – 2015. – Vol. 3, № 29. – P. 332–339.
64. Poulakis, V. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms : results from a center with over 500 patients / V. Poulakis, N. Ferakis, U. Witzsch, R. de Vries, E. Becht // *Asian J. Androl.* – 2006. – № 8. – P. 69–74.

65. Shiraiishi, Y. One year follow-up results of urinary incontinence and sexual function after holmium laser enucleation of the prostate / Y. Shiraiishi, K. Yoshimura, T. Inoue, K. Okubo // *Hinyokika Kyo.* – 2009. – Vol. 9, № 55. – P. 539–543.
66. Soleimani, M. Erectile dysfunction after prostatectomy : an evaluation of the risk factors / M. Soleimani, S. Y. Hosseini, M. Aliasgari // *Scand. Journal Urol. Nephrol.* – 2009. – Vol. 4, № 43. – P. 277–281.
67. Sønksen, J. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate : 12-month results from the BPH 6 study / J. Sønksen, N. J. Barber, M. J. Speakman, R. Berges // *Eur. Urol.* – 2015. – Vol. 4, № 68. – P. 643–652.
68. Sutherland, D. E. Robot-assisted simple prostatectomy for severe benign prostatic hyperplasia / D. E. Sutherland, D. S. Perez, D. C. Weeks // *J. Endourol.* – 2011. – № 25. – P. 641–644.
69. Taher, A. Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate : incidence and risk factors / A. Taher // *World J. Urol.* – 2004. – Vol. 6, № 22. – P. 457–460.
70. Tan, A. H. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams) / A. H. Tan, P. J. Gillig, K. M. Kennett, C. Frampton, A. M. Westenberg // *J. Urol.* – 2003. – № 170. – P. 1270–1274.
71. Walsh, P. C. Impotence following radical prostatectomy : insight into etiology and prevention / P. C. Walsh, P. J. Donker // *J. Urol.* – 1982. – № 128. – P. 492–497.
72. Wang, Y. Impact of 120-W 2- μ m continuous wave laser vaporization of the prostate on sexual function / Y. Wang, J. Shao, Y. Lu, Y. Lü, X. Li // *Lasers Med. Sci.* – 2014. – Vol. 2, № 29. – P. 689–693.
73. Westenberg, A. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term follow-up / A. Westenberg, P. Gillig, K. Kennett, C. Frampton, M. Fraundorfer // *J. Urol.* – 2004. – № 172. – P. 616–619.
74. Wilson, L. C. A randomized trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams : results at 2 years / L. C. Wilson, P. J. Gillig, A. Williams, K. M. Kennett, C. M. Frampton // *Eur. Urol.* – 2006. – № 50. – P. 569–573.
75. Xia, S. J. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate : a randomized prospective trial / S. J. Xia, J. Zhuo, X. W. Sun, B. M. Han, Y. Shao, Y. N. Zhang // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 2, № 53. – P. 382–389.
76. Yee, C. L. Risk of erectile dysfunction and retrograde ejaculation associated with thulium laser vaporization of the prostate for bladder outflow obstruction: a retrospective study / C. L. Yee, R. P. Pal, A. Batchelder, M. A. Khan // *Urol. Int.* – 2012. – Vol. 2, № 88. – P. 165–169.
77. Zhang, F. Incidences of erectile dysfunction and retrograde ejaculation after suprapubic prostatectomy and transurethral resection of the prostate in Chinese men : a meta-analysis / F. Zhang, B. Wu, S. Gao // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2009. – Vol. 8, № 15. – P. 738–741.
78. Zhao, Q. Q. Impact of transurethral resection of the prostate on erectile function : a report of 64 cases / Q. Q. Zhao, X. H. Meng, J. Xue // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2013. – Vol. 8, № 19. – P. 710–713.
79. Zohar, J. Factors influencing sexual activity after prostatectomy : a prospective study / J. Zohar, D. Meiraz, B. Maoz // *Journal Urol.* – 1976. – Vol. 3, № 116. – P. 332–334.
80. Zong, H. T. Impacts of different transurethral prostatic resection procedures on male sexual function: meta-analysis of randomized controlled trials / H. T. Zong, X. X. Peng, C. C. Yang, Y. Zhang // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2011. – Vol. 11, № 17. – P. 1014–1018.

References

1. Alyaev Yu. G., Vinarov A. Z., Chalyy M. E., Demidko Yu. L., Akhvlediani N. D. Prichiny erektil'noy disfunktsii posle transuretral'noy rezektsii giperplazirovannoy predstatel'noy zhelezy i ee profilaktika [Causes of erectile dysfunction after transurethral resection of hyperplastic prostate and its prevention]. *Urologiya [Urology]*, 2005, no. 3, pp. 28–32.
2. Alyaev Yu. G., Vinarov A. Z., Akhvlediani N. D. Eretil'naya disfunktsiya posle transuretral'nykh operatsiy po povodu giperplazii predstatel'noy zhelezy [Erectile dysfunction after transurethral surgery for benign prostatic hyperplasia]. *Vrachebnoe soslovie [The Medical Profession]*, 2004, no. 7, p. 37.
3. Apolikhin O. I., Sivkov A. B., Beshliev D. A. Sovremennye vozmozhnosti medikamentoznogo lecheniya adenomy predstatel'noy zhelezy [Modern possibilities of medical treatment of prostate adenoma]. *Urologiya [Urology]*, 2010, no. 2, pp. 54–59.
4. Akhvlediani N. D. Eretil'naya disfunktsiya posle transuretral'nykh operatsiy po povodu giperplazii prostaty: diagnostika, profilaktika i lechenie. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Erectile dysfunction after transurethral surgery for prostate hyperplasia: diagnosis, prevention and treatment. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 23 p.
5. Barantsev D. S. Sravnitel'nyy analiz funktsional'nykh rezul'tatov transuretral'noy rezektsii prostaty i pozadilonnoy adenomektomii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Comparative analysis of functional results of transurethral prostatic resection and retropubic prostatectomy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Rostov-on-Don, 2016, 23 p.

6. Gorilovskiy L. M. Ocherki geriatricheskoy urologii [Sketches of geriatric urology]. Moscow, Avitsenna [Avicenna], 1993, 144 p.
7. Gorpichenko I. I. Erektily'naya disfunktsiya: diagnostika i sovremennyye metody lecheniya [Erectile dysfunction: diagnosis and modern methods of treatment]. Zdorov'e muzhchiny [Men's Health], 2002, no. 1, pp. 9–11.
8. Enig V. Vegetativnaya nervnaya sistema. Fiziologiya cheloveka [The autonomic nervous system. Human Physiology]. In three volumes. Ed. R. Shmidt, G. Tevs, Moscow, Mir [World], 1996, vol. 2, pp. 343–383.
9. Enikeev D. V., Glybochko P. V., Alyaev Yu. G., Rapoport L. M. Gol'mievaya lazernaya enukleatsiya (HOLEP) pri giperplazii prostaty malen'kikh, bol'shikh i gigantskikh razmerov. Prakticheskie rekomendatsii. Opyt bolee 450 operatsiy [Holmium laser enucleation of the prostate (HOLEP) for small, large and giant prostatic hyperplasia. Practice guidelines. Experience of more than 450 surgeries]. Urologiya [Urology], 2016, no. 4, pp. 63–69.
10. Efremov E. A., Dorofeev S. D. Erektily'naya disfunktsiya u patsientov, perenesshikh transuretral'nye endoskopicheskie operativnye vmeshatel'stva na predstatel'noy zheleze po povodu ee dobrokachestvennoy giperplazii [Erectile dysfunction in patients who underwent transurethral endoscopic surgery on the prostate gland for its benign hyperplasia]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Medical Journal of the Russian Federation], 2004, no. 8, p. 527.
11. Koroleva S. V. Dopplerografiya polovogo chlena v diagnostike erektil'noy disfunktsii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Dopplerography of the penis in the diagnosis of erectile dysfunction. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 156 p.
12. Krotovskiy G. S. Lechenie sosudistoy impotentsii [Treatment of vascular impotence]. Moscow, Binom, Saint Petersburg, Nev. dialect, 1998, 160 p.
13. Loran O. B., Segal A. S. Shkala kolichestvennoy otsenki muzhskoy kopulyativnoy funktsii (shkala MKF) [Scale quantify the male copulatory function (scale MCF)]. Urologiya i nefrologiya [Urology and Nephrology]. 1998, no. 5, pp. 24–27.
14. Martov A. G., Lopatkin N. A. Rukovodstvo po transuretral'noy endoskopicheskoy elektrokhirurgii dobrokachestvennoy giperplazii prostaty [Guide to transurethral endoscopic electrosurgery for benign prostatic hyperplasia]. Moscow, Triada X, 2006, 114 p.
15. Martov A. G., Andronov A. S., Dutov S. V., Baykov N. A. Eyakulyatorno-protectivnaya transuretral'naya rezektsiya predstatel'noy zhelezy [Ejaculatory-protective transurethral resection of the prostate]. Urologiya [Urology], 2014, no. 4, pp. 69–75.
16. Neymark B. A., Torbik D. V. Osobennosti endoskopicheskogo lecheniya krupnykh adenom prostaty [Features of endoscopic treatments of large benign prostatic hyperplasia]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri [Medicine and Education in Siberia], 2014, no. 3, p. 37.
17. Pavlova T. V., Zhernovoy M. G., Ataev O. G., Korotenko T. I., Koshkarov I. I. Vliyanie transuretral'noy rezektsii predstatel'noy zhelezy na erektil'nuyu disfunktsiyu [Effect of transurethral resection of the prostate on erectile dysfunction]. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta [Belgorod State University Scientific bulletin], 2015, vol. 207, no. 10, pp. 56–62.
18. Sveshnikov A. A., Sharypova N. V. Polovaya funktsiya u muzhchin i sostoyanie menstrual'nogo tsikla u zhenshchin pri khronicheskom deystvii stress-faktorov chrezvychaynoy intensivnosti [Sexual function in men and the state of the menstrual cycle in women under chronic effect of stressors of extraordinary intensity]. Moscow, Akademiya Estestvoznaniya [Russian Academy of Natural History], 2013, 227 p.
19. Sevryukov F. A., Sorokin D. A., Karpukhin I. V., Puchkin A. B. Transuretral'naya enukleatsiya predstatel'noy zhelezy (TUEB)-novyy metod bipolar'noy endoskopicheskoy khirurgii DGPZh [Transurethral enucleation of prostate (TUEB) - new option in bipolar endoscopic surgery of BPH]. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and Clinical Urology], 2012, no. 2, pp. 34–36.
20. Sorokin N. I., Dymov A. M., Sukhanov R. B., Enikeev M. E., Davydov D. S., Khamraev O. Kh. Rezul'taty lecheniya bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy s pomoshch'yu gol'mievoy lazernoy enukleatsii (HoLEP) na etape osvoeniya metodiki [The results of treatment of patients with benign prostate hyperplasia using holmium laser enucleation (HoLEP) at the stage of development of a technique]. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Medical bulletin of Bashkortostan], 2015, no. 3, pp. 238–240.
21. Speranskiy S. L., Pavlova T. V., Zhernovoy M. G., Koshkarov I. I., Ataev G. A., Ataev O. G., Korotenko T. I. Vliyanie transuretral'noy rezektsii predstatel'noy zhelezy na erektil'nuyu disfunktsiyu [The effect of transurethral resection of the prostate on erectile dysfunction]. Sovremennyye problemy zdravookhraneniya i meditsinskoy statistiki [Current Problems of Health Care and Medical Statistics], 2015, no. 1, pp. 30–44.
22. Tkachuk I. N. Oslozhneniya transuretral'noy rezektsii prostaty u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy i puti ikh profilaktiki. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Complications of transurethral resection of the prostate in patients with benign prostatic hyperplasia and ways of their prevention. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Saint Petersburg, 2010, 21 p.
23. Tsarichenko D. G., Simberdeev R. R., Glybochko P. V., Alyaev Yu. G. Transuretral'naya monopolyarnaya enukleatsiya dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy. Nash opyt [Monopolar transurethral enucleation of benign prostatic hyperplasia. Our initial experience]. Urologiya [Urology], 2016, no. 4, pp. 70–75.
24. Abdulrahman A., Liatsikos E., Panagopoulos V., Kyriazis I., Kallidonis P., Georgiopoulos I., Vasilas M., Stolzenburg J. U. Laparoscopic simple prostatectomy: A reasonable option for large prostatic adenomas. Urol. Ann., 2015. vol. 3, no. 7, pp. 297–302.

25. Akman T., Binbay M., Tekinarslan E., Tepeler A. Effects of bipolar and monopolar transurethral resection of the prostate on urinary and erectile function: a prospective randomized comparative study. *BJU Int.*, 2013, vol. 1, no. 111, pp. 129–136.
26. Briganti A., Naspro R., Gallina A., Salonia A., Vavassori I., Hurler R., Scattoni E., Rigatti P., Montorsi F. Impact of sexual function of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results of a prospective, 2-center, randomized trial. *J. Urol.*, 2006, no. 175, pp. 1817–1821.
27. Brookes S. T., Donovan J. L., Peters T. J. Sexual dysfunction in men after treatment for lower urinary tract symptoms: evidence from randomised controlled trial. *BMJ*, 2002, vol. 7345, no. 324, pp. 1059–1061.
28. Carmignani L., Bozzini G., Macchi A. Sexual outcome of patients undergoing thulium laser enucleation of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *Asian J. Androl.*, 2015, no. 17, pp. 802–806.
29. Castillo O. A., Bolufera E., López-Fontanaa G., Sánchez-Salasa R., Foneróna A., Vidal-Moraa I., Degiovannia D., Camposa R. Laparoscopic simple prostatectomy (adenomectomy): Experience in 59 consecutive patients. *Actas Urol. Esp.*, 2011, no. 35, pp. 434–437.
30. Choi S. B., Zhao C., Park J. K. The effect of transurethral resection of the prostate on erectile function in patients with benign prostatic hyperplasia. *Korean J. Urol.*, 2010, vol. 8, no. 51, pp. 557–560.
31. Chung A., Woo H. H. Preservation of sexual function when relieving benign prostatic obstruction surgically: can a trade-off be considered? *Curr. Opin. Urol.*, 2016, vol. 1, no. 26, pp. 42–48.
32. De Giorgi G., Luciani L. G., Valotto C., Isola M., Zattoni F. Role of risk factors for erectile dysfunction in patients undergoing transurethral resection of the prostate: early impact on sexual function. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 2005, vol. 3, no. 77, pp. 143–145.
33. Delgado-Guerrero F., Covarrubias-Méndez L. M. Experiencia de adenomectomía prostática laparoscópica. *Revista Mexicana de Urología*, 2016, vol. 76, no. 1, pp. 17–22.
34. Favilla V., Cimino S., Salamone C., Fragalà E. Risk factors of sexual dysfunction after transurethral resection of the prostate (TURP): a 12 months follow-up. *J. Endocrinol. Invest.*, 2013, vol. 11, no. 36, pp. 1094–1098.
35. Friebe R. W., Lin H. C., Hinh P. P., Berardinelli F., Canfield S. E., Wang R. The impact of minimally invasive surgeries for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia on male sexual function: a systematic review. *Asian J. Androl.*, 2010, vol. 4, no. 12, pp. 500–508.
36. Fu W. J., Hong B. F., Yang Y., Zhang X., Gao J. P. Vaporesction for managing benign prostatic hyperplasia using a 2- μ m continuous-wave laser: a prospective trial with 1-year follow-up. *BJU Int.*, 2009, no. 103, pp. 352–356.
37. Gall H., Sparwasser C. H., Stief C. G. Diagnosis of venous incompetence in erectile dysfunction. Comparative study of cavernosography and Doppler ultrasound. *Urology*, 1990, vol. 3, no. 35, pp. 235–238.
38. Garcia-Segui A., Verges J. A. Adenomectomía laparoscópica extraperitoneal «sin nudos». *Actas Urológicas Españolas*, 2015, vol. 39, no. 2, pp. 128–136.
39. Garzon M., Dario O., Azhar R. A., Brunacci L., Ramirez-Troche N. E., Navarro L. M., Hernández L. C., Bragayrac L. N., Sotelo Noguera R. J. One-Year Outcome Comparison of Laparoscopic, Robotic, and Robotic Intrafascial Simple Prostatectomy for Benign Prostatic Hyperplasia. *J. Endourol.*, 2016, vol. 3, no. 30, pp. 312–318.
40. Gillings P. J., Kennett K. M., Fraundorfer M. R. Holmium laser resection versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 2 years of follow-up. *J. Endourol.*, 2000, no. 14, pp. 757–760.
41. Holden M., Parsons J. K. Robotic-Assisted Simple Prostatectomy. *Urologic Clinics of North America*, 2016, vol. 43, no. 3, pp. 385–391.
42. Hung S. C., Ou Y. C., Cheng C. L., Ho H. C., Chiu K. Y., Su C. K., Chen W. M., Wang S. S., Chen C. S., Li J. R., Yang C. K., Wang S. C., Chang L. W. Robot-Assisted Laparoscopic Simple Prostatectomy with Retropubic Approach in Benign Prostatic Hyperplasia: Single Center Experience and Video Demonstration. *Videourology*, 2016, vol. 30, no. 6. doi: 10.1089/vid.2016.0045
43. Jaidane M., Arfa N. B., Hmida W. Effect of transurethral resection of the prostate on erectile function: a prospective comparative study. *Int. J. Impot. Res.*, 2010, vol. 2, no. 22, pp. 146–151.
44. Jeong M. S., Ha S. B., Lee C. J., Cho M. C., Kim S. W., Paick J. S. Serial Changes in Sexual Function Following Holmium Laser Enucleation of the Prostate: A Short-term Follow-up Study. *Korean J. Urol.*, 2012, vol. 2, no. 53, pp. 104–108.
45. Jong J. O., Park D. S. Novel Surgical Technique for Obstructive Benign Prostatic Hyperplasia: Finger-Assisted, Single-Port Transvesical Enucleation of the Prostate. *Journal of Endourology*, 2011, vol. 25, no. 3, pp. 459–464.
46. Kim S. H., Yang H. K., Lee H. E. HoLEP does not affect the overall sexual function of BPH patients: a prospective study. *Asian J. Androl.*, 2014, no. 16, pp. 873–877.
47. Klett D. E., Tyson M. D., Mmeje C. O., Nunez-Nateras R. Patient-reported sexual outcomes after holmium laser enucleation of the prostate: a 3-year follow-up study. *Urology*, 2014, vol. 2, no. 84, pp. 421–426.
48. Kuntz R. M., Ahyai S., Lehrich K., Fayad A. Transurethral holmium laser enucleation of the prostate versus transurethral electrocautery resection of the prostate: a randomized prospective trial in 200 patients. *J. Urol.*, 2004, no. 172, pp. 1012–1016.
49. Liu C. K., Liao C. H., Wan K. S., Lee W. K. Change in intraoperative rectal temperature influencing erectile dysfunction following transurethral resection of the prostate. *J. Formos Med. Assoc.*, 2012, vol. 6, no. 111, pp. 320–324.

50. Luo G. H., Sun Z. L., Xia S. J. Influences of erectile functions in benign prostatic hyperplasia patients by two micro (thulium) laser resection of prostate-tangerine technique. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2011, vol. 32, no. 91, pp. 2243–2246.
51. Lynch M. J. Transurethral resection of the prostate stands accused of causing impotence in patients: should it be found culpable? *BJU Int.*, 2010, vol. 5, no. 106, pp. 614–619.
52. Madsen F. A., Bruskewitz R. C. Cystoscopy in the evaluation of benign prostatic hyperplasia. *World J. Urol.*, 1995, vol. 1, no. 13, pp. 14–16.
53. Mamoulakis C., Skolarikos A., Schulze M., Scoffone C. M. Bipolar vs monopolar transurethral resection of the prostate: evaluation of the impact on overall sexual function in an international randomized controlled trial setting. *BJU Int.*, 2013, vol. 1, no. 112, pp. 109–120.
54. Mariano M. B., Graziottin T. M., Tefilli M. V. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2002, no. 167, pp. 2528–2529.
55. Mishriki S. F., Grimsley S. J., Lam T., Nabi G., Cohen N. P. TURP and sex: patient and partner prospective 12 years follow-up study. *BJU Int.*, 2012, vol. 5, no. 109, pp. 745–750.
56. Montorse F., Naspro R., Salonia A., Suardi N., Briganti A., Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center, prospective, randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J. Urol.*, 2004, no. 172, pp. 1926–1929.
57. Mottet N., Anidjar M., Bourdon O., Francois J. F., Teillac P. Randomized comparison of transurethral electroresection and holmium: YAG laser vaporization for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *J. Endourol.*, 1999, no. 13, pp. 127–130.
58. Muntener M., Aellig S., Kuettel R. Sexual function after transurethral resection of the prostate (TURP): results of an independent prospective multicentre assessment of outcome. *Eur. Urol.*, 2007, vol. 2, no. 52, pp. 510–515.
59. Oh S. Y., Min K. S., Choi S. H. Effects of prostate volume and lower urinary tract symptoms on erectile function. *Korean J. Urol.*, 2007, no. 48, pp. 24–28.
60. Rehman J., Sardar A., Sukkarieh T. Extraperitoneal Laparoscopic Prostatectomy (Adenomectomy) for Obstructing Benign Prostatic Hyperplasia: Transvesical and Transcapsular (Millin) Techniques. *Journal of Endourology*, 2005, vol. 4, no. 19, pp. 491–495.
61. Pavone C., Abbadessa D., Scaduto G., Caruana G. Sexual dysfunctions after transurethral resection of the prostate (TURP): evidence from a retrospective study on 264 patients. *Arch. Ital. Urol. Androl.*, 2015, vol. 1, no. 87, pp. 8–13.
62. Perera N. D., Hill J. T. Erectile and ejaculatory failure after transurethral prostatectomy. *Ceylon Med. Journal*, 1998, vol. 2, no. 43, pp. 74–77.
63. Placer J., Salvador C., Planas J. Effects of Holmium Laser Enucleation of the Prostate on Sexual Function. *Journal of Endourology*, 2015, vol. 3, no. 29, pp. 332–339.
64. Poulakis V., Ferakis N., Witzsch U., de Vries R., Becht E. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: results from a center with over 500 patients. *Asian J. Androl.*, 2006, no. 8, pp. 69–74.
65. Shiraishi Y., Yoshimura K., Inoue T., Okubo K. One year follow-up results of urinary incontinence and sexual function after holmium laser enucleation of the prostate. *Hinyokika Kyo*, 2009, vol. 9, no. 55, pp. 539–543.
66. Soleimani M., Hosseini S. Y., Aliasgari M. Erectile dysfunction after prostatectomy: an evaluation of the risk factors. *Scand. Journal Urol. Nephrol.*, 2009, vol. 4, no. 43, pp. 277–281.
67. Sønksen J., Barber N. J., Speakman M. J., Berges R. Prospective, randomized, multinational study of prostatic urethral lift versus transurethral resection of the prostate: 12-month results from the BPH 6 study. *Eur. Urol.*, 2015, vol. 4, no. 68, pp. 643–652.
68. Sutherland D. E., Perez D. S., Weeks D. C. Robot-assisted simple prostatectomy for severe benign prostatic hyperplasia. *J. Endourol.*, 2011, no. 25, pp. 641–644.
69. Taher A. Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate: incidence and risk factors. *World J. Urol.*, 2004, vol. 6, no. 22, pp. 457–460.
70. Tan A. H., Gilling P. J., Kennett K. M., Frampton C., Westenberg A. M. A randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate with transurethral resection of the prostate for the treatment of bladder outlet obstruction secondary to benign prostatic hyperplasia in large glands (40 to 200 grams). *J. Urol.*, 2003, no. 170, pp. 1270–1274.
71. Walsh P. C., Donker P. J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J. Urol.*, 1982, no. 128, pp. 492–497.
72. Wang Y., Shao J., Lu Y., Lü Y., Li X. Impact of 120-W 2- μ m continuous wave laser vapoenucleation of the prostate on sexual function. *Lasers Med. Sci.*, 2014, vol. 2, no. 29, pp. 689–693.
73. Westenberg A., Gilling P., Kennett K., Frampton C., Fraundorfer M. Holmium laser resection of the prostate versus transurethral resection of the prostate: results of a randomized trial with 4-year minimum long-term follow-up. *J. Urol.*, 2004, no. 172, pp. 616–619.
74. Wilson L. C., Gilling P. J., Williams A., Kennett K. M., Frampton C. M. A randomized trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur. Urol.*, 2006, no. 50, pp. 569–573.

75. Xia S. J., Zhuo J., Sun X. W., Han B. M., Shao Y., Zhang Y. N. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur. Urol.*, 2008, vol. 2, no. 53, pp. 382–389.
76. Yee C. L., Pal R. P., Batchelder A., Khan M.A. Risk of erectile dysfunction and retrograde ejaculation associated with thulium laser vaporesction of the prostate for bladder outflow obstruction: a retrospective study. *Urol. Int.*, 2012, vol. 2, no. 88, pp. 165–169.
77. Zhang F., Wu B., Gao S. Incidences of erectile dysfunction and retrograde ejaculation after suprapubic prostatectomy and transurethral resection of the prostate in Chinese men: a meta-analysis. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2009, vol. 8, no. 15, pp. 738–741.
78. Zhao Q. Q., Meng X. H., Xue J. Impact of transurethral resection of the prostate on erectile function: a report of 64 cases. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2013, vol. 8, no. 19, pp.710–713.
79. Zohar J., Meiraz D., Maoz B. Factors influencing sexual activity after prostatectomy: a prospective study *Journal Urol.*, 1976, vol. 3, no. 116, pp. 332–334.
80. Zong H. T., Peng X. X., Yang C. C., Zhang Y. Impacts of different transurethral prostatic resection procedures on male sexual function: meta-analysis of randomized controlled trials. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2011, vol. 11, no. 17, pp. 1014–1018.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.015.348:616-002.73-08

14.03.00 – Медико-биологические науки

© А.В. Воронков, С.А. Лужнова, М.А. Самотруева,
С.А. Осыченко, Суда Биллель, Н.М. Габитова, 2017

14.04.00 – Фармацевтические науки

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-962-427-35-55, e-mail: prohor.77@mail.ru.

Лужнова Светлана Алексеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-917-197-14-67, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78; e-mail: ms1506@mail.ru.

Осыченко Светлана Александровна, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-906-442-07-75, e-mail: svetlov91@mail.ru.

Биллель Суда, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-962-427-35-55, e-mail: prohor.77@mail.ru.

Габитова Нармина Муталлимага-кызы, младший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-906-177-72-86, e-mail: narmina85@inbox.ru.

С целью доклинической оценки лекарственной безопасности в эксперименте на крысах линии Wistar изучали влияние новых производных 1,3-дiazинона-4 и их нециклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12 на биохимические показатели крови. Результаты исследования показали, что введение животным соединений в дозе 50 мг/кг в течение 30 дней не вызывает системных патологических изменений биохимических показателей в крови крыс, что свидетельствует об отсутствии выраженной токсической нагрузки на организм животных.

Ключевые слова: соединения ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12, биохимические показатели, лекарственная безопасность.

STUDY OF DRUG SAFETY OF 1,3-DIAZINON-4 NEW DERIVATIVES AND THEIR ACYCLIC PRECURSORS

Voronkov Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Luzhnova Svetlana A., Cand. Sci (Bio.), Senior researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-917-197-14-67, e-mail: s.luzhnova@yandex.ru.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Osychenko Svetlana A., post-graduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, Russia, tel.: 8-906-442-07-75, e-mail: svetlov91@mail.ru.

Billel Souda, post-graduate student, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-962-427-35-55, e-mail: prohor.77@mail.ru

Gabitova Narmina M., Junior Researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-906-177-72-86, e-mail: narmina85@inbox.ru.

We have carried out an experiment on Wistar rats aimed at pre-clinical evaluation of drug safety and studied the effect of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors under the laboratory codes of pYATS3, pYATS4, pYATD1, pYATD8, pYATD12 on biochemical parameters of blood. Results showed that the administration of the compounds to animals at a dose of 50 mg / kg for 30 days does not cause systemic pathological changes in biochemical indices in rat blood, suggesting no severe toxic load on the organism of the animals.

Key words: *pYATS3, pYATS4, pYATD1, pYATD8, pYATD12 compounds, biochemical parameters, drug safety.*

Введение. Приоритетной задачей фармацевтической науки является создание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств, в частности, за счет выделения биологически активных соединений из природных источников или путем их синтеза. Несмотря на многочисленные критические высказывания по поводу синтетических соединений, эта группа веществ представляет собой наибольший интерес для фармацевтической химии и фармакологии [5].

Обязательным условием внедрения новых лекарственных препаратов в клиническую практику является предшествующее проведение токсикологических исследований на животных. Данное положение нашло свое отражение в Хельсинкской декларации и в Законе об обращении лекарственных средств в Российской Федерации. При этом, чем тщательнее будет изучена токсичность на животных, тем меньше нежелательных реакций может возникнуть при клинических испытаниях. Основным результатом доклинических токсикологических исследований новых потенциальных лекарственных препаратов является прогноз их безопасности для человека.

Необходимым элементом доклинической оценки безопасности новых перспективных фармакологически активных веществ является изучение их влияния на биохимические показатели крови, позволяющие получать информацию о функциональной активности внутренних органов, что дает возможность оценить влияние вводимых ксенобиотиков на организм [4, 6, 13, 18].

Новые производные 1,3-диазинона-4 и их нециклические предшественники, синтезированные сотрудниками Пятигорского медико-фармацевтического института [5, 17, 19], обладают широким спектром антибактериальной активности [3, 7, 8, 9, 10, 11], что предполагает перспективность их дальнейшей разработки для создания эффективных антибактериальных препаратов и актуализирует исследование их лекарственной безопасности [1, 2, 14].

Цель: оценить лекарственную безопасность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTd8, ПЯTd12 на основании анализа их влияния на биохимические параметры крови лабораторных животных.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 108 крысах Wistar обоего пола весом 190–205 г (на момент начала эксперимента). Животные были получены из питомника «Столбовая» РАМН (Московская область) и ФГПУ «Рапполово» РАМН (Ленинградская область).

Крыс распределяли по группам, которые формировали методом случайной выборки с учетом пола и массы тела в качестве ведущих показателей. Животные в новых условиях до начала эксперимента проходили адаптацию не менее 14 дней. Во время эксперимента всех животных содержали в контролируемых условиях: при температуре окружающего воздуха $22 \pm 2^\circ \text{C}$, относительной влажности $65 \pm 5\%$ при свободном доступе к воде и корму [12, 16, 20].

Соединения под лабораторными шифрами ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTd8, ПЯTd12 вводили животным через зонд в желудок в дозе 50 мг/кг. Крысы контрольных групп в качестве плацебо получали дистиллированную воду (1 мл / 100 г веса). На 30-й день эвтаназию экспериментальных особей осуществляли путем декапитации с использованием наркоза (внутрибрюшинное введение хлоралгидрата в дозе 350 мг/кг), забирали кровь, которую для получения сыворотки центрифугировали при 1 500 об/мин. Определяли содержание глюкозы, общего белка и его фракций, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, общего билирубина и его фракций, холестерина, триглицеридов, хлоридов и кальция, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ). Все показатели определяли на автоматическом биохимическом анализаторе BS-120 («Mindray», Китай) с использованием соответствующих показателю наборов реактивов «DiaSys» (Германия).

Все эксперименты с животными проводили согласно принципам гуманности [15, 17, 19].

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «BIOSTAT 2009» («AnalystSoft Inc.», США). Вариационные ряды проверяли на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для всех групп вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты проведенного исследования позволили установить, что 30-дневное введение соединений под лабораторными шифрами ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTd1, ПЯTd8 и ПЯTd12 в дозе 50 мг/кг крысам-самцам не влияло на концентрацию общего белка в сыворотке крови, а также на содержание альбуминов, глобулинов и их соотношение (табл. 1).

Таблица 1

Показатели общего белка и белковых фракций в крови крыс-самцов при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников (г/л)

Экспериментальные группы	Показатели			
	Общий белок	Альбумины	Глобулины	Индекс А/Г
ПЯTs4, n = 7	62,3 ± 3,0	27,7 ± 1,5	34,6 ± 1,8	0,81 ± 0,033
ПЯTd12, n = 7	59,8 ± 1,8	26,3 ± 0,5	33,5 ± 1,7	0,80 ± 0,038
ПЯTs3, n = 10	57,8 ± 1,7	27,2 ± 0,8	30,6 ± 1,2	0,90 ± 0,031
ПЯTd8, n = 10	59,2 ± 3,6	28,1 ± 1,8	31,2 ± 2,1	0,91 ± 0,036
ПЯTd1, n = 10	61,3 ± 2,4	27,4 ± 0,6	33,3 ± 2,1	0,82 ± 0,032
Контроль, n = 10	59,6 ± 1,3	26,9 ± 0,8	32,7 ± 1,1	0,83 ± 0,038

У самок под действием соединения ПЯTd8 наблюдалось статистически достоверное повышение содержания общего белка, а также альбуминовой фракции. Отмечено незначительное снижение соотношения альбумины/глобулины (А/Г) по сравнению с контролем (табл. 2).

Таблица 2

Показатели общего белка и белковых фракций в крови крыс-самок при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников (г/л)

Экспериментальные группы	Показатели			
	Общий белок	Альбумины	Глобулины	Индекс А/Г
ПЯTs4, n = 7	60,1 ± 2,5	27,9 ± 1,2	32,2 ± 1,6	0,88 ± 0,03
ПЯTd12, n = 7	55,1 ± 1,8	24,8 ± 0,9	30,3 ± 1,1	0,82 ± 0,03
ПЯTs3, n = 10	57,4 ± 1,7	26,7 ± 0,6	30,7 ± 1,4	0,88 ± 0,04
ПЯTd8, n = 10	66,1 ± 2,1*	29,2 ± 1,1	36,9 ± 1,1*	0,79 ± 0,02
ПЯTd1, n = 10	59,4 ± 1,2	27,3 ± 1,3	30,8 ± 1,6	0,89 ± 0,03
Контроль, n = 10	58,4 ± 0,9	26,5 ± 0,4	31,9 ± 0,8	0,83 ± 0,02

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

Одним из направлений по оценке лекарственной безопасности является изучение влияния новых фармакологически активных соединений на азотистый баланс, к показателям которого относят мочевины, креатинин и мочевую кислоту.

Установлено, что у крыс-самцов, получавших соединение ПЯTs4, на 18 % относительно контроля повысилась концентрация креатинина ($p \leq 0,05$), на 25 % – содержание мочевины и на 13 % – мочевой кислоты. Изменения двух последних показателей не являлись статистически значимыми (табл. 3).

На фоне применения ПЯTd12 у самцов наблюдали статистически значимое повышение уровня мочевины практически на 50 % ($p \leq 0,05$). У особей, которым вводили соединения ПЯTs3 и ПЯTd1, показатели азотистого обмена оставались сопоставимыми с контрольными. При введении вещества ПЯTd8 наблюдалось снижение концентрации мочевины практически на 50 % ($p \leq 0,05$) относительно контроля. В целом выявленные изменения не носили системного характера (табл. 3).

Динамика показателей азотистого обмена у крыс-самцов при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников

Экспериментальные группы	Показатели		
	Креатинин, мкмоль/мл	Мочевина, ммоль/мл	Мочевая кислота, мкмоль/мл
ПЯТs4, n = 7	94,2 ± 3,2*	13,2 ± 1,36	129,2 ± 22,1
ПЯТd12, n = 7	70,9 ± 4,8	15,6 ± 1,5*	98,2 ± 5,3
ПЯТs3, n = 10	71,1 ± 3,1	13,2 ± 2,2	94,3 ± 4,3
ПЯТd8, n = 10	71,5 ± 3,4	5,9 ± 0,6*	70,8 ± 5,0
ПЯТd1, n = 10	69,9 ± 3,8	11,4 ± 0,7	101,3 ± 4,7
Контроль, n = 10	79,6 ± 2,8	10,5 ± 0,8	114,4 ± 34,2

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

В группе самок, получавших ПЯТs4, как и у самцов, наблюдали увеличение на 18 % содержания в сыворотке крови креатинина ($p \leq 0,05$). Концентрация мочевой кислоты также была статистически значимо выше (на 37 %), чем у контрольных крыс ($p \leq 0,05$) (табл. 4). Содержание мочевины повышалось на 30 %, однако данные изменения не носили статистически значимого характера. У животных в условиях ПЯТd12 при некотором снижении показателей креатинина и мочевой кислоты отмечалось повышение на 33 % содержания мочевины ($p \leq 0,05$). При введении соединений ПЯТs3 и ПЯТd1 концентрация мочевины в крови у животных статистически значимых колебаний не претерпевала.

Таблица 4

Динамика показателей азотистого обмена у крыс-самок при 30-дневном введении новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников

Экспериментальные группы	Показатели		
	Креатинин, мкмоль/мл	Мочевина, ммоль/мл	Мочевая кислота, мкмоль/мл
ПЯТs4, n = 7	93,6 ± 6,2*	15,2 ± 1,7	115,2 ± 10,5*
ПЯТd12, n = 7	81,0 ± 7,2	16,2 ± 1,2*	105,8 ± 4,2*
ПЯТs3, n = 10	66,7 ± 3,1*	11,8 ± 1,1	99,7 ± 5,2*
ПЯТd8, n = 10	84,5 ± 2,7	10,0 ± 1,0	104,7 ± 5,7*
ПЯТd1, n = 10	78,2 ± 1,5	13,2 ± 1,0	89,6 ± 3,7
Контроль, n = 10	79,4 ± 1,3	12,1 ± 1,07	84,2 ± 3,3

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

В связи с тем, что ферментативные реакции лежат в основе всех физиологических процессов, происходящих в живом организме, необходимыми при изучении безопасности лекарств являются исследования динамики ферментов, в частности, АЛТ, АСТ, ЩФ и ЛДГ [4, 6].

Результаты исследования показали, что у крыс-самцов 30-дневное введение соединений не сопровождалось изменениями активности АЛТ во всех группах. Исключение составили крысы, получавшие ПЯТs4, у которых показатели АЛТ вдвое превышали показатели контроля, однако не носили статистически значимого характера. Значительное повышение уровня АСТ (на 50–70 %) выявлено у животных под действием соединений ПЯТs3 и ПЯТd8 ($p \leq 0,05$). При этом у крыс, получавших ПЯТd8, отмечалось статистически значимое снижение ЛДГ, в других группах значительных колебаний показателей фермента не отмечалось. На активность ЩФ вещества не оказывали влияния (табл. 5).

Таблица 5

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на динамику ферментов у крыс-самцов

Экспериментальные группы	Показатели			
	АЛТ, Ед./л	АСТ, Ед./л	ЩФ, Ед./л	ЛДГ, Ед./л
ПЯТs4, n = 7	228,2 ± 88,6	542,8 ± 37,3	355,4 ± 26,7	1944,1 ± 220,8
ПЯТd12, n = 7	108,4 ± 11,7	580,9 ± 65,0	312,7 ± 23,2	2080,6 ± 187,9
ПЯТs3, n = 10	140,4 ± 25,0	730,3 ± 59,8*	354,8 ± 33,0	1852,0 ± 151,5
ПЯТd8, n = 10	134,4 ± 20,9	692,1 ± 90,2*	371,6 ± 39,1	952,5 ± 140,0*
ПЯТd1, n = 10	103,4 ± 10,2	362,9 ± 21,7	376,8 ± 19,6	1389,8 ± 101,3
Контроль, n = 10	117,2 ± 32,6	433,7 ± 51,6	380,3 ± 37,8	1675,1 ± 162,6

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

У крыс-самок, получавших в течение 30 дней соединения ПЯТd12 и ПЯТd8, отмечали повышение активности АЛТ, однако изменения не носили значимого характера. Выраженное повышение АСТ (на 25 %), как и у самцов, выявлено под действием вещества ПЯТd8. Активность ЩФ оставалась сопоставимой с показателями в контрольной группе. В некоторых группах наблюдали статистически достоверное снижение ЛДГ, что не имеет диагностического значения [4, 6] (табл. 6).

Таблица 6

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на динамику ферментов у крыс-самок

Экспериментальные группы	Показатели			
	АЛТ, Ед./л	АСТ, Ед./л	ЩФ, Ед./л	ЛДГ, Ед./л
ПЯТs4, n = 7	124,9 ± 24,7	574,3 ± 42,7	195,3 ± 7,0	1971,3 ± 202,4
ПЯТd12, n = 7	179,1 ± 53,9	588,9 ± 50,6	214,6 ± 15,6	1633,2 ± 170,9*
ПЯТs3, n = 10	127,9 ± 5,1	697,9 ± 12,6	255,6 ± 24,2	2001,5 ± 195,6
ПЯТd8, n = 10	172,0 ± 26,9	851,3 ± 15,9*	225,2 ± 15,7	1444,2 ± 81,6*
ПЯТd1, n = 10	121,7 ± 6,9	698,4 ± 14,7	231,6 ± 17,8	2086,7 ± 116,9
Контроль, n = 10	118,1 ± 9,2	681,0 ± 59,1	225,2 ± 16,0	2131,9 ± 110,0

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

Одним из информативных показателей, позволяющих диагностировать многие патологические состояния организма, в том числе и воздействие экзогенных токсикантов, является желчный пигмент билирубин. В ходе работы изучали влияние 30-дневного введения соединений на содержание в сыворотке крови, как общего билирубина, так и его фракций.

Результаты исследования показали, что у крыс-самцов, получавших соединения под лабораторными шифрами ПЯТs3 и ПЯТd1, концентрация билирубина в сыворотке крови, как общего, так и его фракций оставалась сопоставимой с показателями контрольной группы. В группах, где вводили ПЯТs4 и ПЯТd8, содержание общего билирубина и непрямого его фракции в сыворотке крови не изменялось, а прямой – снижалось на 25 % ($p \leq 0,05$). У самцов, получавших соединение ПЯТd12, содержание общего билирубина и его фракций было статистически значимо более чем на 50 % ниже контроля ($p \leq 0,05$) (табл. 7).

Таблица 7

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на содержание в крови крыс билирубина

Экспериментальные группы	Показатели		
	Общий билирубин, мкмоль/л	Прямой билирубин, мкмоль/л	Непрямой билирубин, мкмоль/л
Самцы			
ПЯТs4, n = 7	6,6 ± 0,7	1,07 ± 0,1*	5,5 ± 0,8
ПЯТd12, n = 7	5,0 ± 0,2*	0,9 ± 0,04*	4,1 ± 0,2*
ПЯТs3, n = 10	8,0 ± 0,9	1,2 ± 0,06	6,8 ± 0,9
ПЯТd8, n = 10	6,7 ± 1,1	1,1 ± 0,06*	5,6 ± 1,1
ПЯТd1, n = 10	8,3 ± 0,8	1,4 ± 0,05	6,9 ± 0,85
Контроль, n = 10	9,3 ± 1,0	1,4 ± 0,08	7,9 ± 1,0
Самки			
ПЯТs4, n = 7	7,76 ± 0,4*	1,1 ± 0,07	8,5 ± 1,2
ПЯТd12, n = 7	5,9 ± 0,7	0,8 ± 0,09	5,1 ± 0,7
ПЯТs3, n = 10	3,8 ± 0,6*	0,8 ± 0,07*	3,0 ± 0,6*
ПЯТd8, n=10	7,2 ± 0,7	1,1 ± 0,03	6,2 ± 0,7
ПЯТd1, n=10	5,8 ± 0,8	0,95 ± 0,03	4,85 ± 0,4
Контроль, n=10	6,3 ± 0,6	1,0 ± 0,04	5,3 ± 0,6

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

В группах крыс-самок, которым вводили соединения ПЯТd12, ПЯТd1 и ПЯТd8, изменений не выявлено. У животных, получавших соединения ПЯТs4, отмечалось повышение общего билирубина на 25 % преимущественно за счет фракции непрямого билирубина, величина которой от контроля статистически значимо не отличалась ($p \leq 0,05$). У крыс в условиях введения ПЯТs3 выявлено статистически значимое снижение как общего билирубина более чем на 60 %, так и обеих фракций более чем на 25 % ($p \leq 0,05$).

Важными маркерами, характеризующими жировой обмен, являются такие показатели сыворотки крови, как холестерин и триглицериды [4, 6].

Введение крысам-самцам в течение 30 дней соединений ПЯТs4, ПЯТd12, ПЯТs3 и ПЯТd1 не сопровождалось изменениями показателей холестерина, тогда как в группе животных, получавших ПЯТd8, выявлено статистически значимое его повышение более чем на 40 % ($p \leq 0,05$). У самок уровень холестерина в сыворотке оставался стабильным и был сопоставим с контрольными показателями (табл. 8).

Таблица 8

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на показатели липидного обмена крыс

Экспериментальные группы	Самцы		Самки	
	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
ПЯТs4, n = 7	1,6 ± 0,2	0,7 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,5 ± 0,04*
ПЯТd12, n = 7	1,5 ± 0,04	0,75 ± 0,07*	1,4 ± 0,1	0,6 ± 0,06*
ПЯТs3, n = 10	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,2
ПЯТd8, n = 10	2,05 ± 0,09*	1,2 ± 0,2	1,5 ± 0,1	0,8 ± 0,07*
ПЯТd1, n = 10	1,4 ± 0,06	1,05 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,1 ± 0,3
Контроль, n = 10	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,07	1,3 ± 0,05	1,4 ± 0,18

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

Содержание триглицеридов у крыс-самцов, получавших соединения ПЯТs4 и ПЯТd12, относительно контроля было снижено, в условиях ПЯТd12 – изменения носили статистически значимый характер ($p \leq 0,05$). Под действием ПЯТs3 и ПЯТd8, напротив, данный показатель был выше контрольного, но эта разница не являлась статистически достоверной. У самок содержание триглицеридов под действием ПЯТs3 и ПЯТd1 не изменялось, в остальных группах было статистически достоверно ниже контрольных значений более чем на 70 % ($p \leq 0,05$).

О состоянии углеводного обмена можно судить по уровню глюкозы в сыворотке крови. Результаты исследования показали, что 30-дневное введение соединений крысам-самцам не оказывало влияния на показатели глюкозы, ее концентрация в крови оставалась сопоставимой с контрольными показателями (табл. 9). У самок концентрация глюкозы в крови при введении соединений ПЯТs4, ПЯТd12 и ПЯТd1 также не имела значимых отличий от контроля. У крыс, получавших вещества ПЯТs3 и ПЯТd8, содержание глюкозы было достоверно ниже (на 25–30 %) по сравнению с показателями в контрольной группе ($p \leq 0,05$) (табл. 9).

Таблица 9

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на содержание в крови крыс глюкозы

Экспериментальные группы	Глюкоза, ммоль/л	
	Самцы	Самки
ПЯТs4, n = 7	7,3 ± 1,1	8,6 ± 0,7
ПЯТd12, n = 7	7,69 ± 0,6	10,0 ± 1,0
ПЯТs3, n = 10	6,8 ± 0,8	7,0 ± 0,4*
ПЯТd8, n = 10	6,9 ± 0,5	6,6 ± 0,2*
ПЯТd1, n = 10	6,9 ± 0,8	8,9 ± 0,6
Контроль, n = 10	6,8 ± 0,8	9,3 ± 0,9

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

Кальций и хлор играют важную роль в процессах минерального обмена. Введение соединений ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТd8, ПЯТd1 в течение 30 дней крысам-самцам не оказывало влияния на содержание в сыворотке крови кальция (Ca). В группе крыс, получавших ПЯТd12, наблюдалось его незначительное (на 4 %) снижение.

Незначительное уменьшение количества хлора (Cl) наблюдали у крыс при введении ПЯТs3 ($p \leq 0,05$) и ПЯТd8 ($p \geq 0,05$). В остальных группах изменений не выявлено.

У крыс-самок при введении соединений ПЯТd12 и ПЯТs3 уровень кальция в крови незначительно (на 5–6 %), но статистически достоверно был ниже показателей в контрольной группе. В других группах – был сопоставим с контролем. Содержание хлора на 3–4 % ($p \leq 0,05$) понижалось у самок, получавших соединение ПЯТd12. В других группах статистически значимых изменений не выявлено (табл. 10).

Влияние 30-дневного введения новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников на содержание в крови крыс ионов кальция (Ca) и хлора (Cl)

Экспериментальные группы	Самцы		Самки	
	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л	Ca, ммоль/л	Cl, ммоль/л
ПЯТs4, n = 7	2,3 ± 0,06	103,1 ± 0,4	2,35 ± 0,03	102,9 ± 0,5
ПЯТd12, n = 7	2,2 ± 0,02*	103,8 ± 0,7	2,26 ± 0,02*	101,5 ± 0,7*
ПЯТs3, n = 10	2,3 ± 0,03	101,7 ± 1,0*	2,3 ± 0,016*	102,5 ± 0,9
ПЯТd8, n = 10	2,3 ± 0,1	98,2 ± 4,6	2,4 ± 0,05	102,3 ± 1,4
ПЯТd1, n = 10	2,25 ± 0,07	103,2 ± 0,5	2,35 ± 0,02	103,9 ± 1,3
Контроль, n = 10	2,3 ± 0,03	104,2 ± 0,6	2,4 ± 0,01	104,5 ± 0,5

Примечание: * – $p \leq 0,05$ относительно контроля

Заклучение. Результаты исследования показывают, что 30-дневное введение крысам в дозе 50 мг/кг соединений под шифрами ПЯТd1, ПЯТd8, ПЯТd12, ПЯТs3, ПЯТs4, являющихся новыми производными 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников, не вызывают системных патологических изменений биохимических показателей в крови крыс, что свидетельствует об отсутствии выраженной токсической нагрузки на организм животных. Выявленная динамика некоторых показателей носит либо «случайный» характер, либо не имеет диагностического значения [4, 6, 13, 18].

Список литературы

1. Астахова, А. В. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарственных средств: руководство по фармаконадзору / А. В. Астахова, В. К. Лепехин. – М. : КогитоЦентр, 2004. – 200 с.
2. Березовская, И. В. Прогноз безопасности лекарственных средств в доклинических токсикологических исследованиях / И. В. Березовская // Токсикологический вестник. – 2010. – № 5 (104). – С. 17–22.
3. Воронков, А. В. Изучение антимикобактериальной активности производного диазинона ПЯТd10 / А. В. Воронков, С. А. Лужнова, И. П. Кодониди, Н. М. Габитова, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // Фармация и фармакология. – 2015. – № 5 (12). – С. 26–31.
4. Клиническая оценка лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица. – М. : Медицина, 1986. – 480 с.
5. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 / И. П. Кодониди // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 36–40.
6. Лабораторные методы исследования : справочник / под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М. : Медицина, 1987. – 365 с.
7. Лужнова, С. А. Активность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников в отношении *Streptococcus pyogenes* / С. А. Лужнова, В. А. Воронков, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2016. – № 11–5. – С. 65–66.
8. Лужнова, С. А. Изучение чувствительности *Pseudomonas aeruginosa* к новым производным 1,3-диазинона-4 и их нециклическим предшественникам / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, Н. М. Габитова, С. Биллель // Наука сегодня: теоретические и практические аспекты : мат-лы Международной научно-практической конференции (Вологда, 28 декабря 2016 г.). – Вологда: ООО «Маркер», 2017. – С. 97–98.
9. Лужнова, С. А. Изучение чувствительности *Staphylococcus aureus* к новым производным 1,3-диазинона-4 и их нециклическим предшественникам / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, И. П. Кодониди, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Научный диалог : вопросы медицины : мат-лы Международной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 15 января 2017 г.). – СПб.: Международная Научно-Исследовательская Федерация «Общественная наука», 2017. – С. 31–33.
10. Лужнова, С. А. Оценка антимикобактериальной активности некоторых новых производных диазинона / С. А. Лужнова, Н. М. Габитова, А. В. Воронков, И. П. Кодониди, С. А. Ловягина, В. С. Сочнев // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 2-11. – С. 2377–2380.
11. Лужнова, С. А. Поиск эффективных синтетических соединений с высокой антимикробной активностью / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, Н. М. Габитова, Суда Биллель // Фармацевтические науки: от теории к практике : мат-лы Заочной научно-практической конференции с международным участием (Астрахань, 25 ноября 2016 г.). – Астрахань: ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2016. – С. 60–61.
12. Об утверждении Правил лабораторной практики: приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23 августа 2010 г. № 708-н. – Режим доступа : <https://fg.ru/2010/10/22/Laboratornaya-praktika-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 03.05.2016.
13. Овсянников, В. Г. Патологическая физиология, типовые патологические процессы / В. Г. Овсянников. – Ростов-н/Д. : Изд-во Ростовского университета, 1987. – 192 с.

14. Профилактика неблагоприятных побочных реакций / под общ. ред. проф. Н. В. Юргеля, акад. РАМН В. Г. Кукеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 450 с.
15. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских технологиях / под общ. ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль 2С, 2010. – 358 с.
16. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с.
17. Сочнев, В. С. Синтез и противовоспалительная активность амидов антраиловой кислоты с фрагментами сульфаниламидов и дапсона / В. С. Сочнев, И. П. Кодониди, Э. Т. Оганесян, С. А. Кулешова, А. Ф. Бандура, В. С. Золотых, А. А. Глушко, В. С. Давыдов, А. Г. Овакимян // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов, Вып. 68. – Пятигорск : Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 2013. – С. 339–341.
18. Цыганенко, А. Я. Клиническая биохимия / А. Я. Цыганенко, В. И. Жуков, В. В. Мясоедов, И. В. Завгородний. – М. : Триада-Х, 2002. – 504 с.
19. Филимонов, Д. А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д. А. Филимонов, В. В. Поройко // Российский химический журнал. – 2006. – № 50 (2). – С. 66–75.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP) // Official Journal of the European Union – 20.02.2004. – P. 29–43.

References

1. Astakhova A. V., Lepakhin V. K. Neblagopriyatnye pobochnye reaktsii i kontrol' bezopasnosti lekarstvennykh sredstv [Adverse reactions and monitoring of drug safety]. Moscow, Kogito Tsentr, 2004, 200 p.
2. Berezovskaya I. V. Prognoz bezopasnosti lekarstvennykh sredstv v doklinicheskikh toksikologicheskikh issledovaniyakh [Forecasting of medicinal products safety in preclinical toxicological studies]. Toksikologicheskii vestnik [Toxicological Review], 2010, no. 5 (104), pp. 17–22.
3. Voronkov A. V., Luzhnova S. A., Kadonidi N. M., Gabitova N. M., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Izuchenie antimikobakterial'noy aktivnosti proizvodnogo diazinona PYaTd10 [Study of antimycobacterial activity of PYaTd10 diazinon derivative]. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology], 2015, no. 5 (12), pp. 26–31.
4. Klinicheskaya otsenka laboratornykh testov [Clinical assessment of laboratory tests]. Ed. N. U. Tits, Moscow, Meditsina [Medicine], 1986, 480 p.
5. Kodonidi I. P. Molekulyarnoe konstruirovaniye N-zameshchennykh proizvodnykh 1, 3-diazinona-4 [Molecular design of N-substituted 1,3-diazinon-4 derivatives]. Farmatsiya [Pharmacy], 2010, no. 1, pp. 36–40.
6. Laboratornye metody issledovaniya: Spravochnik [Laboratory research methods: reference book]. Ed. prof. V. V. Men'shikov, Moscow, Meditsina [Medicine], 1987, 365 p.
7. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Aktivnost' novykh proizvodnykh 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskikh predshestvennikov v otnoshenii Streptococcus pyogenes [The activity of new 1,3-diazinon-4 derivatives and their acyclic precursors against Streptococcus pyogenes]. Sovremennyye tendentsii nauki i tekhniki [Modern trends of development of science and technologies], 2016, no. 11–5, pp. 65–66.
8. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Izuchenie chuvstvitel'nosti Pseudomonas aeruginosa k novym proizvodnym 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskim predshestvennikam [Study of Pseudomonas aeruginosa susceptibility to novel 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Nauka segodnya: teoreticheskie i prakticheskie aspekty” [Materials of scientific-practical conference “Science Today: Theoretical and Practical Aspects”, Vologda, December 28, 2016]. Vologda, Marker, 2017, pp. 97–98.
9. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Kodonidi I. P., Gabitova N. M., Billel' Suda Izuchenie chuvstvitel'nosti Staphylococcus aureus k novym proizvodnym 1,3-diazinona-4 i ikh netsiklicheskim predshestvennikam [Study of Staphylococcus aureus susceptibility to novel 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Nauchnyy dialog: voprosy meditsiny” [Materials of scientific-practical conference “Scientific Dialogue: Medicine”. Saint Petersburg, 15 January 2017]. Saint Petersburg, Mezhdunarodnaya Nauchno-Issledovatel'skaya Federatsiya “Obshchestvennaya nauka” [International Scientific and Research Federation “Social Science”], 2017, pp. 31–33.
10. Luzhnova S. A., Gabitova N. M., Voronkov A. V., Kadonidi I. P., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Otsenka antimikobakterial'noy aktivnosti nekotorykh novykh proizvodnykh diazinona [Evaluation of antimycobacterial activity of some new derivatives of diazinon]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2015, no. 2–11, pp. 2377–2380.
11. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Gabitova N. M., Billel' Suda Poisk effektivnykh sinteticheskikh soedineniy s vysokoy antimikrobnoy aktivnost'yu [The search for effective synthetic compounds with high antimicrobial activity]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Farmatsevticheskie nauki: ot teorii k praktike” [Materials of scientific-practical conference “Pharmaceutical Sciences: From Theory to Practice”. Astrakhan, 25 November 2016]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 60–61.

12. Ob utverzhdenii Pravil laboratornoy praktiki: prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii ot 23 avgusta 2010 g. № 708-n [On approval the rules of laboratory practice: order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated 23 August 2010 № 708-n]. Available at: <https://rg.ru/2010/10/22/laboratornaya-praktika-dok.html> (accessed 03 May 2016).
13. Ovsyannikov V. G. Patologicheskaya fiziologiya, tipovye patalogicheskie protsessy [Pathological physiology, typical pathological processes], Rostov-on-Don, Publishing house of Rostov State University, 1987, 192 p.
14. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reaktsiy [Prevention of adverse side reactions]. Ed. prof. N. V. Yurgel', akad. RAMN V. G. Kukes, Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 450 p.
15. Rukovodstvo po laboratornym zhivotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh tekhnologiyakh [Guidance on laboratory animals and alternative models in biomedical technology]. Ed. N. N. Karkishchenko, S. V. Grachev, Moscow, Profil 2S, 2010, 358 p.
16. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [Guidance on preclinical tests of medicines. Part one]. Ed. A. N. Mironov, Moscow, Griff K, 2012, 944 p.
17. Sochnev V. S., Kodonidi I. P., Oganessian E. T., Kuleshova S. A., Bandura A. F., Zolotykh V. S., Glushko A. A., Davydov V. S., Ovakimyan A. G. Sintez i protivovospalitel'naya aktivnost' amidov antranilovoy kisloty s fragmentami sul'fanilamidov i dapsona [Synthesis and anti-inflammatory activity of amides of anthranilic acid with fragments of sulfonamides and dapsone]. Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii. Sbornik nauchnykh trudov [Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific works]. Pyatigorsk, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 2013, edit. 68, pp. 339–341.
18. Tsyganenko A. Ya., Zhukov V. I., Myasoedov V. V., Zavgorodny I. V. Klinicheskaya biokhimiya [Clinical biochemistry], Moscow, Triada-Kh, 2002, 504 p.
19. Filimonov D. A. Poroyko V. V. Prognoz spektrov biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy [Prediction of biological activity spectrum for organic compounds]. Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal [Russian Chemical Journal], 2006, vol. 50, no. 2, pp. 66–75.
20. Directive/2004/9/EC of the European parliament and of the council of 11 February 2004 on the inspection and verification of good laboratory practice (GLP). Official Journal of the European Union 20.02.2004, pp. 29–43.

УДК 574.24

14.03.00 – Медико-биологические науки

© С.Г. Дзугкоев, И.В. Можяева, О.И. Маргиева,
М.А. Отиев, А.И. Тедтоева, Ф.С. Дзугкоева, 2017

ВЛИЯНИЕ L-АРГИНИНА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С L-КАРНИТИНОМ НА МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ В УСЛОВИЯХ ИНТОКСИКАЦИИ НИКЕЛЯ ХЛОРИДОМ

Дзугкоев Сергей Гаврилович, доктор медицинских наук, заведующий отделом патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: 8-901-497-20-14, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Можяева Ирина Викторовна, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Маргиева Ольга Ивановна, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Отиев Михаил Арамович, младший научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Тедтоева Анжелика Ираклиевна, главный врач, ГБУЗ «Родильный дом № 1» Министерства здравоохранения Республики Северная Осетия-Алания, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362003, г. Владикавказ, ул. Дзержинского, д. 32, тел.: (8672) 25-13-46.

Дзугкоева Фира Соломоновна, ведущий научный сотрудник отдела патобиохимии, Институт биомедицинских исследований – филиал ФГБУН Федеральный научный центр «Владикавказский научный центр Российской академии наук», Россия, Республика Северная Осетия-Алания, 362911, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 47, тел.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Целью исследования стало изучение влияния L-аргинина и его комбинации с L-карнитином на биохимические и гемодинамические показатели дисфункции эндотелия на фоне интоксикации никеля хлоридом у крыс в хроническом эксперименте. Рассмотрены показатели перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, содержание оксида азота, обмен холестерина и гемодинамика в микроциркуляторном русле. Установлено, что на фоне лечения L-карнитином и его комбинации с L-аргинином происходит угнетение свободно-радикального окисления, повышение активности ферментов антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, концентрации суммарных метаболитов оксида азота. Ингибирование липопероксидации и снижение содержания общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности и повышение холестерина липопротеидов высокой плотности способствуют повышению доступности NO для гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вазодилатации. Помимо биохимических изменений, L-карнитин и его комбинация с L-аргинином вызвали повышение скорости микроциркуляторной гемодинамики и тканевой перфузии.

Ключевые слова: *L-карнитин, L-аргинин, дисфункция эндотелия, никеля хлорид, перекисное окисление липидов, свободно-радикальное окисление, оксид азота.*

EFFECT OF L-ARGININE AND ITS COMBINATION WITH L-CARNITINE ON METABOLIC AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER NICKEL CHLORIDE INTOXICATION

Dzugkoev Sergey G., Dr. Sci. (Med.), Head of Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: 8-901-497-20-14, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Mozhayeva Irina V., Junior Researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Margieva Ol'ga I., Junior Researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Otiev Mikhail A., Junior researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

Tedtoeva Anzhelika I., Chief medical officer, Maternity hospital № 1, 32 Dzerzhinskogo St., Vladikavkaz, 362003, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 25-13-46.

Dzugkoeva Fira S., Leading researcher at Pathobiochemistry Department, Institute of Biomedical Research – affiliated branch of Federal Scientific Center “Vladikavkaz Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, 47 Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362911, the Republic of North Ossetia-Alania, Russia, tel.: (8672) 53-96-29, e-mail: patbiochem@mail.ru.

The aim was to study the effect of L-arginine and its combination with L-carnitine on the biochemical and hemodynamic indices of endothelial dysfunction against the background of nickel chloride intoxication in rats in a chronic experiment. The parameters of lipid peroxidation, antioxidant system, nitric oxide content, cholesterol metabolism and hemodynamics in a microcirculatory bed were studied. The data showed that against the background of L-carnitine treatment and its combination with L-arginine, free radical oxidation is suppressed, the activity of antioxidant defense enzymes - superoxide dismutase, and the concentration of total metabolites of nitric oxide increases. Inhibition of lipoperoxidation and reduction in total cholesterol, cholesterol of low-density lipoprotein, and increase in cholesterol of high-density lipoprotein promote the availability of NO for smooth muscle cells of the vascular wall and vasodilatation. In addition to biochemical changes, L-carnitine and its combination with L-arginine caused an increase in the rate of microcirculatory hemodynamics and tissue perfusion.

Key words: *L-carnitine, L-arginine, endothelial dysfunction, nickel chloride, lipid peroxidation, oxidation of free radical, nitric oxide.*

Введение. Развитая инфраструктура металлургического производства в Республике Северная Осетия-Алания (РСО-Алания) сопровождается значительным загрязнением экосистемы тяжелыми цветными металлами. Широко используемый в народном хозяйстве никель является одним из представителей тяжелых металлов, относится к группе микроэлементов и является жизненно необходимым для функционирования живых организмов. Тем не менее избыточное поступление в организм никеля является токсичным [3]. Никель, как ион переменной валентности, способствует образованию активных форм кислорода (АФК), инициирующих процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ). АФК и метаболиты липопероксидации нарушают NO-продуцирующую функцию эндотелия. Ключевым фактором для образования оксида азота (NO) является L-аргинин, который одновременно используется и на образование мочевины. Поэтому содержание оксида азота зависит от доступности субстрата для eNOS, восстановленных коферментов – флавиновых и тетрагидробиоптерина, НАДФН⁺, протопорфирина IX, нейтрализации NO супероксиданион радикалом, а также от его использования в синтезе мочевины. Дефицит NO – основного вазодилатирующего фактора – сопровождается эндотелиальной дисфункцией, в том числе и в условиях никелевой интоксикации. Кроме того, в нарушении биодоступности оксида азота могут играть роль изменения метаболизма холестерина (ХС), способствующие предатерогенным изменениям в сосудистой стенке. Описанные изменения встречаются при многих патологиях [1].

Учитывая вышеизложенное, научный интерес представляет изучение биохимических и функциональных показателей дисфункции эндотелия и влияния L-аргинина, L-карнитина и их комбинации на фоне никелевой интоксикации, проявляющейся у крыс в хроническом эксперименте.

Цель: изучить влияние L-аргинина и его комбинации с L-карнитином на биохимические и гемодинамические показатели дисфункции эндотелия на фоне интоксикации никеля хлоридом.

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на 80 крысах-самцах линии Wistar одной возрастной группы (6–10 месяцев) и массой 170–210 гр. Подопытные крысы были разбиты на 5 групп:

- 1 группа (контрольную) – интактные животные (n = 20);
- 2 группа – животные с парентеральной экспозицией никеля хлоридом в экспериментально подобранной дозе 0,5 мг/кг веса животного в течение 1 месяца (n = 15);
- 3 группа – крысы с экспозицией никеля хлоридом на фоне лечения L-аргинином («Аргинин-L гидрохлорид», фирма-производитель «Ajinomoto», Япония, 10 мг/кг);
- 4 группа – животные с экспозицией никеля хлоридом на фоне лечения L-аргинином (10 мг/кг) и L-карнитином («карнитин хлорид», фирма-производитель ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России) (250 мг/кг) (n = 15);
- 5 группа – лечение никеля хлоридом + L-карнитином (n = 15) при парентеральном (внутримышечном) введении 1 раз в сутки в течение 30 дней.

Использован аргинин как субстрат – донор оксида азота, а карнитин – как антиоксидант, обладающий способностью переносить ацилы жирных кислот в митохондриях. Выбранная комбинация позволила улучшить процесс аэробного окисления и способствовала образованию оксида азота – вазодилатора.

Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977), а также принципам Хельсинкской декларации (2000). Исследовали интенсивность ПОЛ в эритроцитах по данным изменения концентрации малонового диальдегида (МДА) [10]. Состояние антиоксидантной системы (АОС) оценивали по активности каталазы [7], супероксиддисмутазы (СОД) [8], концентрации церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови [6]. О нарушении обмена ХС судили по концентрации общего ХС в сыворотке крови и его содержанию в липопротеинах низкой (ЛНП) и высокой плотности (ЛВП). Концентрацию суммарных метаболитов оксида азота (NO_x) определяли по реакции деазотирования Грисса [9]. Для изучения гемодинамики под тиопенталовым наркозом исследовали кровотоки в магистральных сосудах – брюшной аорте (БА), нижней полой вене (НПВ), почечных артериях (ПА) и микроциркуляторном звене доплерографически с помощью ультразвукового портативного доплерографа ММ-Д-Ф («Минимакс», СП(б) Россия) у наркотизированных животных. Использовали 6 основных точек локации, в которых определяли следующие показатели: М – средняя скорость кровотока; S – систолическая скорость кровотока; D – диастолическая скорость кровотока; Pi – пульсаторный индекс (индекс Гослинга), отражающий упруго-эластические свойства сосудов; GD – градиент давления.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики, принимая во внимание вариации динамических рядов, и оценивали корреляцию по Пирсону, учитывая ее достоверность по стандартным таблицам (Л.С. Каминский) с использованием программы статистического анализа «Statistika 6.0 for Windows» фирмы «StatSoft, Inc.», США и «Microsoft Office Excel 2003».

Результаты исследования и их обсуждение. У экспериментальных крыс на фоне никелевой интоксикации, вызванной внутримышечным введением хлорида никеля, образовавшиеся АФК индуцируют ПОЛ, особенно полиненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов клеточных мембран. Показателем этого является повышение концентрации МДА в эритроцитах. Исследование активности ферментов АОС на фоне интоксикации хлоридом никеля показало, что происходит снижение активности СОД в сыворотке крови ($p < 0,001$), тогда как активность каталазы и концентрация ЦП существенно возрастают ($p < 0,001$). Разнонаправленный характер изменений активности СОД и каталазы, возможно, зависит от особенностей уникальной структурной организации биомолекул данных ферментов, из которых каталаза, содержащая 4 группы гема и 4 молекулы НАДФН⁺, является более устойчивой к инактивирующему действию перекиси водорода (H₂O₂), с другой стороны, перекись водорода имеет значительно больше источников образования, нежели супероксид анионрадикал (O₂⁻) [4].

Таким образом, патобиохимической составляющей в генезе никелевой интоксикации является активация ПОЛ, которая индуцируется активными метаболитами кислорода: супероксиданион радикалом O₂⁻, перекисью водорода H₂O₂, радикалом гидроксила OH[·], являющимися наиболее активными и токсичными (табл.).

Таблица

Изменение биохимических и гемодинамических показателей крови при интоксикации хлоридом никеля на фоне лечения

Показатели	Контроль	NiCl ₂	NiCl ₂ + L-аргинин	NiCl ₂ + L-карнитин	NiCl ₂ + L-карнитин + L-аргинин
МДА, нмоль/мл	4,41 ± 0,06	5,49 ± 0,049 ****)	5,41 ± 0,031	4,9 ± 0,016 ####)	4,60 ± 0,024 &&&&) ****)
СОД, ед. акт.	88,86 ± 1,26	57,8 ± 1,19 ****)	58,78 ± 0,31	77,32 ± 0,75 ####)	82,94 ± 0,25 &&&&) ****)
Каталаза, мкат/л	227,84 ± 3,98	316,76 ± 12,93 ****)	314,5 ± 2,23	297,22 ± 2,2 ####)	269,5 ± 8,33 &&&) ****)
Церулоплазмин, мг/л	343,86 ± 9,13	401,4 ± 1,27 ****)	395,12 ± 6,48	375,5 ± 1,1 ####)	359,66 ± 0,91 &&&&) ****)
NO, мкмоль	51,07 ± 0,531	34,53 ± 0,39 ****)	40,13 ± 0,013 ")	46,9 ± 0,28 ####)	50,108 ± 0,01 3333) 4444)
ОХС, ммоль/л	1,88 ± 0,033	3,72 ± 0,058 ****)	3,512 ± 0,114	2,78 ± 0,024 ####)	2,516 ± 0,013 &&&&) ****)
ЛНП, ммоль/л	1,09 ± 0,018	2,98 ± 0,059 ****)	2,82 ± 0,086	2,11 ± 0,037 ####)	1,18 ± 0,086 &&&&) ****)
ЛВП, ммоль/л	0,67 ± 0,018	0,54 ± 0,009 ****)	0,5 ± 0,07	0,98 ± 0,015 ####)	1,7 ± 0,07 &&&&) ****)
ТАГ, ммоль/л	0,246 ± 0,011	0,43 ± 0,007 ****)	0,416 ± 0,092	0,357 ± 0,012 ####)	0,284 ± 0,010 &&&&) ****)
Ср. ск. кровотока (M), см/с	2,518 ± 0,076	2,03 ± 0,04 ****)	2,26 ± 0,13	2,35 ± 0,15 #)	2,68 ± 0,022 &&&&) ****)
Индекс Гослинга (Pi), см/с	7,668 ± 0,25	9,18 ± 0,07 ****)	8,98 ± 0,11	8,18 ± 0,02 ####)	7,84 ± 0,021 &&&&) ****)
Реографический индекс (RI), у.ед.	1,490 ± 0,036	1,652 ± 0,003 ****)	1,572 ± 0,068	0,65 ± 0,023 ####)	0,55 ± 0,019 &&&&) ****)

Примечание: ****) – $p < 0,001$; ***) – $p < 0,01$; **) – $p < 0,02$; *) – $p < 0,05$ значимость изменений относительно контроля; ") – $p < 0,001$; ") – $p < 0,01$; ") – $p < 0,02$; *) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-аргинин относительно NiCl₂; ####) – $p < 0,001$; ####) – $p < 0,01$; ##) – $p < 0,02$; #) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-карнитин относительно NiCl₂; &&&&) – $p < 0,001$; &&&) – $p < 0,01$; &&) – $p < 0,02$; &) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-карнитин + L-аргинин относительно NiCl₂; ****) – $p < 0,001$; ****) – $p < 0,01$; ****) – $p < 0,02$; *) – $p < 0,05$ значимость изменений NiCl₂ + L-карнитин относительно NiCl₂ + L-карнитин + L-аргинин

На фоне развившегося оксидативного стресса у крыс с никелевой интоксикацией выявлено снижение концентрации суммарных метаболитов NO – одного из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия [2]. Причиной пониженного содержания оксида азота может быть нарушение продукции NO-эндотелиальной NOS (NOS-3) и снижение биодоступности оксида азота для гладкомышечной клетки (ГМК) сосудистой стенки. В результате чего имеет место нарушение определенной последовательности реакций, не приводящее к снижению проницаемости Ca^{2+} -каналов, уровень Ca^{2+} в клетке не снижается и не происходит расслабление миофибрилл и вазодилатация [5]. С другой стороны, определенную роль играют предатерогенные изменения сосудистой стенки из-за нарушения метаболизма холестерина. Данные выявили статистически значимое повышение в сыворотке крови общего ХС, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) ($p < 0,001$) и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) ($p < 0,001$). Гиперхолестеринемия и гипер- β -липопротеинемия играют роль факторов риска развития атеросклеротических повреждений эндотелия сосудов.

Методом корреляционного анализа выявлена отрицательная сильная связь между повышением МДА в крови и снижением концентрации суммарных метаболитов NO ($r = -0,75$) и положительная – между концентрацией NO и ЛНП ($r = +0,72$). Полученные результаты созвучны с литературными данными, свидетельствующими о торможении окисленными ЛНП высвобождения NO эндотелиальными клетками [11]. Данные эндотелиальной дисфункции подтвердились изменениями микроциркуляторной гемодинамики. Допплерография выявила снижение средней и систолической скоростей кровотока в микроциркуляторных сосудах, повышение сосудистого тонуса и снижение тканевой перфузии, о чем свидетельствуют реографические показатели, характеризующиеся более высокими значениями индекса Гослинга, повышением плотности сосудистой стенки (PI) и снижением градиента давления в сосудах микроциркуляторного русла, чем в контрольной группе. Индекс Пурсело (RI), который отражает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), у животных с никелевой интоксикацией был выше, чем в контроле. На основании полученных данных можно считать, что функциональные и гемодинамические изменения являются следствием нарушенного метаболизма NO и интенсивности образования продуктов ПОЛ, влияющих на проницаемость и тонус сосудов.

В условиях нарушения окислительно-восстановительных процессов крысам с никелевой интоксикацией вводили L-карнитин и его комбинацию с L-аргинином. Полученные данные свидетельствуют о существенном снижении концентрации МДА в крови под влиянием монотерапии L-карнитином и его комбинации с L-аргинином. Преимущество на стороне комбинированного введения L-карнитина с L-аргинином. Ингибирование липопероксидации способствовало повышению активности СОД в сыворотке крови, эритроцитах, тогда как активность каталазы и концентрация ЦП снизились (табл.). Значимость изменений показателей в сторону повышения или снижения отражены в таблице статистически (показателем достоверности – p). Исследования продолжаются, в дальнейшем предполагается при сравнительном анализе использовать расчетный способ процентных изменений показателей.

Таким образом, на фоне лечения устранился дисбаланс в АОС и достоверно повысилась концентрация суммарных метаболитов оксида азота в крови. При сравнении результатов обнаружилось, что наиболее высокая концентрация метаболитов NO, почти достигшая исходных контрольных значений, выявлена на фоне комбинированной терапии (табл.).

Причиной возрастания концентрации суммарных метаболитов NO явилось повышение доступности субстрата (L-аргинина) для эндотелиальной NO-синтазы (NOS-3) и, возможно, индуцирование уровня экспрессии eNOS в эндотелиальной клетке. Корреляционный анализ показал наличие отрицательной сильной связи между концентрациями NO и МДА, ЛНП на фоне двух вариантов лечения, соответственно ($r = -0,87$, $r = -0,74$, $p < 0,001$) (табл.).

Положительное влияние на эндотелий сосудов оказало повышение ХС ЛВП и снижение в сыворотке крови ХС ЛНП как фактора риска развития повреждений эндотелия сосудов атеросклеротического характера. Метаболические изменения в условиях ингибирования окислительного стресса способствовали повышению концентрации NO и эндотелийзависимой вазодилатации. На фоне лечения экспериментальных животных выявлено улучшение микроциркуляторной гемодинамики, что проявлялось повышением средней и систолической скоростей кровотока, снижением упруго-эластических свойств сосудов микроциркуляции (плотности сосудистой стенки) и периферического сосудистого сопротивления. Гемодинамические изменения свидетельствуют о повышении процессов перфузии вследствие ускорения средней и систолической скоростей кровотока и снижения реографического индекса. Для выяснения эффективности лечения проведен корреляционный анализ

между концентрацией суммарных стабильных метаболитов NO и скоростью кровотока на фоне L-карнитина и его комбинации с L-аргинином, соответственно, средней ($r = +0,68$, $r = +0,73$, $p < 0,001$), систолической ($r = +0,66$, $r = +0,72$, $p < 0,001$).

Заключение. На фоне ингибирования окислительного стресса у крыс с токсической никелевой ангиопатией выявлено повышение концентрации оксида азота – одного из биохимических маркеров дисфункции эндотелия. Установлено ускорение микроциркуляторной гемодинамики и тканевой перфузии вследствие снижения общего периферического сосудистого сопротивления и плотности сосудистой стенки. На фоне коррекции L-карнитином и его комбинации с L-аргинином происходит повышение доступности субстрата для эндотелиальной NO-синтазы (NOS-3), а также устранение фактора риска атерогенных повреждений сосудов.

Список литературы

1. Дзугкоев, С. Г. Роль оксида азота в формировании эндотелиальной дисфункции при СД : обзор / С. Г. Дзугкоев, В. А. Метельская, Ф. С. Дзугкоева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 8. – С. 63–68.
2. Дроздова, Г. А. Влияние даларгина на активность супероксиддисмутазы и лактатдегидрогеназы в условиях гиперпродукции оксида азота / Г. А. Дроздова, В. Ф. Мустяца, Ю. А. Белоус, И. А. Комаревцева, Е. В. Комаревцева // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 33–35.
3. Дуева, Л. А. Иммунный статус и здоровье работающих в контакте с аэрозолями никеля в условиях гальванического производства / Л. А. Дуева, О. В. Сивочалова, Э. С. Цидильковская, Е. Н. Макарова-Землянская // Медицина труда и промышленная экология. – 2006. – № 7. – С. 16–22.
4. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М. : МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.
5. Зенков, Н. К. NO-синтаза в норме и при патологии различного генеза / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова, В. П. Реутов // Вестник РАМН. – 2000. – № 4. – С. 30–34.
6. Камышников, В. С. Определение содержания (активности) церулоплазмينا / В. С. Камышников // Клинико-биохимическая лабораторная диагностика : справочник : в 2 т. / В. С. Камышников. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – Т. 2. – С. 71–79.
7. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
8. Макаревич, О. П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лабораторное дело. – 1983. – № 6. – С. 24–27.
9. Метельская, В. А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека / В. А. Метельская, Н. Г. Гуманова // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
10. Asakawa, T. Matsushita Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides / T. Asakawa // Lipids. – 1980. – Vol. 15, № 3. – P. 137–140.
11. Zulli, A. High methionine and cholesterol diet abolishes endothelial relaxation. / A. Zulli, R. E. Widdop, D. L. Hare, B. F. Buxton, M. J. Black // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23, № 8. – P. 1358–1363.

References

1. Dzugkoev S. G., Metel'skaya V. A., Dzugkoeva F. S. Rol' oksida azota v formirovanii endotelial'noy disfunktsii pri SD: obzor [Nitric oxide role and endothelial dysfunction development in diabetes mellitus. (Overview). Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular therapy and prevention], 2010, no. 8, pp. 63–68.
2. Drozdova G. A., Mustyatsa V. F., Belous Yu. A., Komarevtseva I. A., Komarevtseva E. V. Vliyanie dalargina na aktivnost' superoksiddismutazy i laktatdegidrogenazy v usloviyakh giperproduksii oksida azota [The influence of dalarginum on the activity of a SOD and LDG in the conditions of hyperproduction of nitric oxide]. Astrakhan'skiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 3, pp. 33–35.
3. Dueva L. A., Sivochalova O. V., Tsidil'kovskaya E. S., Makarova-Zemlyanskaya E. N. Immunnyy status i zdorov'e rabotayushchikh v kontakte s aerolyami nikelya v usloviyakh gal'vanicheskogo proizvodstva [Immune state of workers exposed to nickel aerosols in galvanic production]. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational medicine and industrial ecology], 2006, no. 7, pp. 16–22.
4. Zenkov N. K., Lankin V. Z., Men'shchikova E. B. Okislitel'nyy stress. Biokhimicheskiy i patofiziologicheskiy aspekty [Oxidative stress. Biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow, MAIK "Nauka/Interperiodika", 2001, 343 p.
5. Zenkov N. K., Men'shchikova E. B., Reutov V. P. NO-sintaza v norme i pri patologii razlichnogo geneza [NO-synthase in normal and pathological conditions of different genesis]. Vestnik RAMN [Annals of the Russian academy of medical sciences], 2000, no. 4, pp. 30–34.
6. Kamyshnikov V. S. Opredelenie soderzhaniya (aktivnosti) tseruloplazmina [Determination (activity) of ceruloplasmin]. Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika. Spravochnik. v 2 t. [Clinical and biochemical laboratory diagnostics. Reference book. In 2 volumes], 2003, Interpresservis, vol. 2, pp. 71–79.

7. Korolyuk M. A., Ivanova L. I., Mayorova I. G., Tokarev V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [The method for determining the activity of catalase]. *Laboratornoe delo* [Laboratory Science], 1988, no. 1, pp. 16–19.
8. Makarevich O. P., Golikov P. P. Aktivnost' superoksiddismutazy krovi v ostryy period razlichnykh zabolevaniy [The activity of superoxide dismutase of blood in the acute phase of various diseases]. *Laboratornoe delo* [Laboratory Science], 1983, no. 6, pp. 24–27.
9. Metel'skaya V. A., Gumanova N. G. Skrining-metod opredeleniya urovnya metabolitov oksida azota v syvotke krovi cheloveka [Screening as a method for determining the serum level of nitric oxide metabolites]. *Klinicheskaya i laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2005, no. 6, pp. 15–18.
10. Asakawa T., Matsushita S. Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides [Thiobarbituric Acid Test for Detecting Lipid Hydroperoxides]. *Lipids* [Lipids], 1980, vol. 15, no. 3, pp. 137–140.
11. Zulli A., Widdop R. E., Hare D. L., Buxton B. F., Black M. J. High methionine and cholesterol diet abolishes endothelial relaxation. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, vol. 23, no. 8, pp. 1358–1363.

УДК 612.017.1-053.6
© Л.Б. Маснабиева, 2017

14.03.00 – Медико-биологические науки
03.03.00 – Физиология

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ЛЕЙКОЦИТАРНЫЕ ИНДЕКСЫ И УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВ У ГОРОДСКИХ ПОДРОСТКОВ С РАЗЛИЧНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АУТОАНТИТЕЛ

Маснабиева Людмила Борисовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория иммуно-биохимических и молекулярно-генетических исследований, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», Россия, 665827, Иркутская область, г. Ангарск, 12-а микрорайон, д. 3, а/я 1170, тел.: (3955) 55-96-63, e-mail: Masnavieva_luda@mail.ru.

Проведено обследование подростков 14–17 лет, проживающих в промышленных городах Восточной Сибири с высоким и средним уровнями загрязнения атмосферного воздуха. Изучены относительные уровни специфических аутоантител, характеризующих состояние основных органов и систем, содержание интерлейкинов 2 и 10, альфа- и гамма-интерферонов в крови, а также проведена оценка интегральных коэффициентов, рассчитанных по показателям гемограммы. Среди обследованных подростков менее чем у 10 % относительное содержание специфических аутоантител, характеризующих состояние иммунной и нервной систем, легких и почек, находится в пределах референтных границ. У школьников, имеющих гипо- или гипериммунореактивность специфических аутоантител, выявлены изменения в количестве палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и индексе соотношения лимфоцитов и моноцитов. В обследованных группах подростков обнаружены изменения гематологических индексов, характеризующих соотношение клеток неспецифической и специфической иммунной защиты, компонентов микрофагально-макрофагальной системы и взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Уровни цитокинов в незначительной степени ассоциированы с относительным содержанием специфических аутоантител, отражающих состояние иммунной и нервной систем.

Ключевые слова: *иммунореактивность, специфические аутоантитела, цитокины, подростки, интегральные коэффициенты гемограммы.*

INTEGRAL LEUKOCYTE INDICES AND CYTOKINE LEVEL AMONG URBAN ADOLESCENTS WITH DIFFERENT CONTENT OF SPECIFIC AUTOANTIBODIES

Masnavieva Lyudmila Borisovna, Cand. Sci (Bio.), Senior researcher, laboratory of immuno-biochemical and molecular genetic studies, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Researches, 3 12a Mikroraion St, Irkutsk region, Angarsk, 665827, Russia, P.O.B. 1170, tel.: (3955) 55-96-63, e-mail: Masnavieva_luda@mail.ru.

The study covered adolescents aged 14–17, who live in the industrial cities of Eastern Siberia with high and medium levels of air pollution. We studied the relative levels of specific autoantibodies that characterize the state of the main organs and systems, the content of interleukins 2 and 10, alpha- and gamma-interferons in the blood and evaluated the integral coefficients, which were calculated according to the hemogram parameters. The relative content of specific autoantibodies that characterize the state of the immune and nervous systems, lungs and kidneys, is within the reference range in less than 10 % of the surveyed adolescents. Pupils with hypo- or hyperimmunoreactivity of specific autoantibodies showed changes in the number of band neutrophils, monocytes, and the index of the ratio of lymphocytes and

monocytes. In the surveyed adolescent groups we found changes in hematological indices, characterizing the ratio of cells of non-specific and specific immune defence, components of the microphage-macrophage system and the relationship between humoral and cellular component of immune system. Cytokine levels are slightly associated with the relative content of specific autoantibodies characterizing the status of the immune and nervous systems.

Key words: *immunoreactivity, specific autoantibodies, cytokines, adolescents, integral hemogram coefficients.*

Введение. В атмосферном воздухе промышленных городов Восточной Сибири присутствуют такие химические соединения, как диоксиды азота и серы, оксид углерода, аммиак, сероводород, фенол, формальдегид, бенз(а)перен, хром, марганец, медь, никель, свинец, цинк, взвешенные вещества [5]. Известно, что перечисленные выше соединения обладают общетоксическим, сенсibiliзирующим, аллергенным, нейротропным действиями. При содержании в атмосферном воздухе химических соединений выше референтных значений возникают риски развития заболеваний, обусловленных загрязнением воздушной среды [5, 8].

Воздействие атмосферных загрязнителей на организм может вызвать изменения, проявляющиеся в виде как адаптационных, так и патологических процессов в органах и системах, к которым они имеют тропность [15]. При этом их развитие сопровождается изменениями активности метаболических процессов, что, в свою очередь, может повлечь увеличение интенсивности распада тех или иных молекулярных компонентов в определенных популяциях клеток. Данные процессы обуславливают изменение уровня апоптоза в них и, как следствие, продукции специфических аутоантител (ауто-АТ), участвующих в клиренсе организма от клеток, подвергшихся апоптозу [12, 13, 19]. Модуляторами синтеза ауто-АТ могут выступать цитокины [1, 12, 13]. Известно, что изменения уровней специфических ауто-АТ и соотношения субпопуляций лейкоцитов происходят задолго до возникновения функциональных отклонений в органах или системах или клинической манифестации заболеваний [3, 4, 13, 17]. При этом расчетные лейкоцитарные коэффициенты имеют большую диагностическую и прогностическую значимость, чем показатели гемограммы. Это обусловлено тем, что сочетание определенных показателей отражает интегральные характеристики систем организма [1, 6, 7, 16]. Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о том, что изменения иммунореактивности ауто-АТ и субпопуляций лейкоцитов отмечаются при развитии патологических процессов [10, 11, 12, 14, 18, 19]. Однако неизвестно, насколько чувствительны к неблагоприятному воздействию химических загрязнителей атмосферного воздуха при формировании адаптационных реакций указанные выше гематологические и иммунные показатели.

Цель: изучить уровни цитокинов и лейкоцитарных индексов у подростков с различной иммунореактивностью специфических аутоантител, проживающих в промышленных городах.

Материалы и методы исследования. Проведено поперечное исследование, в которое были включены 246 подростков (14–17 лет, мужского и женского пола) 1–3 групп здоровья, постоянно проживающих в промышленных центрах Восточной Сибири с высоким и средним уровнями загрязнения атмосферного воздуха. Обследование школьников осуществляли после подписания их родителями или законными представителями информированного согласия. Критерием включения подростков в исследование являлось отсутствие респираторных инфекций и обострений каких-либо заболеваний на момент обследования и в течение 2 недель до него.

Забор крови проводили после 12-часового голодания при помощи вакуумных систем. В сыворотке крови полуколичественным методом иммуноферментного анализа (ИФА) было изучено содержание ауто-АТ класса IgG к 16 различным антигенам, отражающих состояние основных органов и систем, при помощи тест-систем Эли-Висцеро-тест-16 (детская панель) (МИЦ «Иммункулус», Россия). Оценку состояния основных органов и систем осуществляли по относительному уровню специфических ауто-АТ (отклонение их содержания от средней индивидуальной иммунореактивности (СИР), рассчитанной по содержанию всех 16 ауто-АТ). В данной тест-системе для оценки состояния иммунитета используются следующие антигены: нативная ДНК (нДНК), бета2-гликопротеин I (β 2-ГП1), Fc-фрагмент IgG, для нервной системы – белок S100 и белок промежуточных филаментов астроцитов (GFAP). Состояние нервной системы оценивали по относительному уровню ауто-АТ к белку S100 и белку промежуточных филаментов астроцитов (GFAP), почек и легких – по содержанию ауто-АТ к мембранам их клеток (KiM и LuM, соответственно).

Содержание интерлейкинов 2 и 10 (IL-2, IL-10), альфа- и гамма- интерферонов (α -INF, γ -INF) в сыворотке крови исследовали методом ИФА соответствующими наборами реагентов ИФА-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В соответствии с инструкцией фирмы-производителя реагентов

референтными считали уровни IL-2 и IL-10 от 0 до 10 пг/мл, INF- α – от 0 до 5 пг/мл, INF- γ – менее 15 пг/мл.

По показателям гемограммы были рассчитаны интегральные коэффициенты: индекс сдвига лейкоцитов (ИСЛ), индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (ИСНЛ), индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов (ИСЛМ), лейкоцитарный индекс (ЛИ), общий индекс (ОИ) [9, 10].

Все обследованные были разделены на две группы в зависимости от иммунореактивности специфических ауто-АТ, отражающих состояние органов-мишеней воздействия химических поллютантов (иммунная и нервная системы, легкие и почки). Группу I (20 человек) составили подростки со значениями относительных уровней ауто-АТ в диапазоне от -40 % до +20 %. Данный интервал включает в себя отклонения уровня ауто-АТ от СИР в пределах «нормы» и «пограничных значений» [13]. Остальные 226 школьников вошли в группу II.

При оценке результатов исследования использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). При помощи критерия Шапиро-Уилкса проводили проверку нормальности распределения количественных показателей. Межгрупповые сравнения осуществляли непараметрическим методом (U-критерий Манна-Уитни). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Для сравнения частот встречаемости признака в независимых выборках использовали критерий хи-квадрат (χ^2). Выявление ассоциаций между показателями осуществляли при помощи корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Различия во всех случаях считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Изучение показателей традиционной гемограммы позволило установить, что у подростков с иммунореактивностью специфических ауто-АТ, выходящих за границы нормы, удельный вес палочкоядерных нейтрофилов выше (табл. 1). При этом у данных школьников (группа II) отмечена тенденция к снижению моноцитов в крови. Различия в количестве моноцитов обусловило в группе II более высокий ИСЛМ, который отражает взаимоотношение аффлекторного и эффекторного звеньев иммунологического процесса. Среднее значение данного индекса в группе I было ниже границы диапазона показателя, характерного для здоровых людей ($6,59 \pm 1,34$) [2, 9]. Межгрупповых различий ЛИ у обследованных подростков выявлено не было. По данным литературы, лейкоцитарный индекс отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, для взрослых нормальными считаются его значения в диапазоне 0,39–0,56 [2, 9]. У обследованных подростков значения ЛИ были в 1,5 раза выше по сравнению с нормальными величинами. Можно предположить, что повышение данного показателя свидетельствует об усилении роли гуморального и снижении клеточного иммунитета в защитных системах.

Значения ИСНЛ в группах I и II статистически значимо не различались, однако были почти в 2 раза ниже показателя, представленного в литературе (2,26–2,67) [2, 9]. Известно, что ИСНЛ отражает соотношение клеток неспецифической и специфической защиты. Поэтому снижение данного показателя может свидетельствовать о снижении неспецифической и активации специфической защиты в обеих группах обследованных. Значения показателей, характеризующих соотношение компонентов микрофагально-макрофагальной системы (ИСНМ) между группами I и II, не различались, но в обеих группах были ниже, чем у здоровых лиц, по данным литературных источников (10,52–20,72) [2, 9]. Следовательно, можно предположить, что у обследованных подростков активность макрофагальной системы повышена. Значения ИСЛ в изучаемых группах также статистически значимо не различались. Известно, что ИСЛ в норме составляет $1,96 \pm 0,56$, а его повышение указывает на наличие активного воспалительного процесса и нарушение иммунологической реактивности [2, 9]. Низкие значения данного показателя у обследованных подтверждают, что подростки не имели на момент обследования активных воспалительных процессов.

Таблица 1

Показатели гемограммы и интегральные лейкоцитарные индексы у подростков с различной иммунореактивностью специфических аутоантител, Me (LQ–UQ)

Показатель	Группа I	Группа II	p
1	2	3	4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0,5 (0,5–1,5)	1,0(1,0–2,0)	0,023
Сегментоядерные нейтрофилы, %	50,0 (46,3–54,5)	47,0 (42,0–55,0)	0,479
Эозинофилы, %	2,8 (1,3–4,0)	2,0 (1,0–4,0)	0,534
Базофилы, %	0,0 (0,0–1,0)	0,5 (0,0–1,0)	0,284
Моноциты, %	8,0 (6,8–9,8)	7,0 (5,0–9,0)	0,079

1	2	3	4
Лимфоциты, %	39,0 (33,5–42,5)	40,8 (33,0–46,0)	0,429
Лейкоцитарный индекс	0,78 (0,61–0,91)	0,86 (0,61–1,110)	0,405
Индекс сдвига лейкоцитов	1,12 (0,96–1,61)	1,09 (0,87–1,53)	0,652
Индекс соотношения нейтрофилов и лимфоцитов	1,30 (1,12–1,72)	1,18 (0,93–1,71)	0,439
Индекс соотношения нейтрофилов и моноцитов	6,25 (5,15–8,96)	7,34 (5,10–10,00)	0,255
Индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов	4,49 (4,01–5,56)	5,57 (4,08–8,25)	0,079
Общий индекс	9,58 (7,16–11,29)	10,03 (7,39–13,16)	0,309

Таким образом, при отклонениях относительных уровней специфических ауто-АТ от референтного диапазона выявлены изменения в удельном весе палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов, а также в индексе соотношения лимфоцитов и моноцитов. Отклонения гематологических индексов от показателей здоровых лиц, а именно – более высокие значения ЛИ и пониженные ИСНЛ, ИСНМ и ИСЛМ, косвенно указывают на снижение неспецифической иммунной защиты и усиление специфической у обследованных подростков, проживающих в условиях среднего и высокого уровней загрязнения атмосферного воздуха. Для обеих групп обследованных было характерно снижение коэффициента, отражающего соотношение компонентов микрофагально-макрофагальной системы.

Содержание цитокинов у подростков обследованных групп статистически значимо не различалось и центральные значения в выборке (Me) находились в пределах референтных уровней (табл. 2). При этом в каждой из групп выявлены лица с уровнями цитокинов, превышающими референтные значения. Так, повышенные уровни IL-2 имели 5,5 % школьников группы I и 14,6 % группы II ($p = 0,285$), IL-10 – 10,5 и 13,7 %, соответственно ($p = 0,696$). Содержание α -INF выше референтных уровней установлено у 36,8 и 42,7 % лиц ($p = 0,619$), γ -INF – у 0,0 и 1,7 % обследованных ($p = 0,930$) (для I и II групп, соответственно). Повышенные уровни интерферонов могут свидетельствовать о наличии у подростков скрытой вирусной инфекции. Следует отметить, что сочетанное повышение двух или трех из изучаемых цитокинов выявлено менее чем в 2 % случаев в группе I и 5 % – в группе II.

Таблица 2

Содержание цитокинов у подростков с различной иммунореактивностью специфических аутоантител, Me (LQ–UQ)

Показатель	Группа I	Группа II	p
Интерлейкин-2, пг/мл	3,56 (0,57–8,27)	4,71 (2,21–7,30)	0,416
Интерлейкин-10, пг/мл	3,82 (1,19–6,49)	3,78 (1,35–6,97)	0,987
Интерферон-альфа, пг/мл	4,00 (1,18–10,67)	3,81 (1,43–12,50)	0,924
Интерферон-гамма, пг/мл	3,51 (1,51–7,48)	4,64 (2,22–6,74)	0,848

Анализ взаимосвязей между уровнями специфических ауто-АТ и содержанием цитокинов в крови подростков позволил выявить отрицательную корреляцию между уровнем IL-10 и ауто-АТ GFAP как в группе I ($r = -0,441$, $p = 0,058$), так и в группе II ($r = -0,172$, $p = 0,013$). Для группы II были характерны ассоциации между уровнями IL-10 и ауто-АТ к β 2-ГП1 и белку S 100 ($r = 0,120$, $p = 0,084$ и $r = -0,123$, $p = 0,077$, соответственно). Отмечена слабая отрицательная связь в группе II между иммунореактивностью ауто-АТ к β 2-ГП1 и концентрацией γ -INF ($r = -0,134$, $p = 0,098$).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что содержание цитокинов в сыворотке крови и уровни специфических ауто-АТ, отражающих состояние иммунной и нервной систем, легких и почек, ассоциированы в незначительной степени. Возможно, это обусловлено тем, что выявленные изменения уровней ауто-АТ происходят на том этапе, когда естественное избыточное количество клеток органов и систем позволяет полностью компенсировать функциональные свойства клеток, подвергшиеся апоптозу.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что среди подростков, проживающих в промышленных центрах с высоким и средним уровнями загрязнения и не имеющих признаков острого заболевания, только в 8 % случаев относительное содержание специфических ауто-АТ, характеризующих состояние иммунной и нервной систем, легких и почек, не выходит за референтные границы. У школьников, имеющих гипо- или гипериммунореактивность специфических ауто-АТ, повышено количество палочкоядерных нейтрофилов и снижено число моноцитов. Также у подростков с относительным содержанием ауто-АТ, выходящим за пределы референтного диапазона, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов имеет тенденцию к снижению. Для обеих обследованных групп подростков, проживающих в условиях среднего и высокого уровней загрязнения атмосферного воздуха, выявлено изменение гематологических индексов, указывающих на сдвиги

в соотношении неспецифической и специфической иммунной защиты и смещение соотношения компонентов в микрофагально-макрофагальной системы в сторону усиления последних. Уровни цитокинов в незначительной степени ассоциированы с относительным содержанием специфических ауто-АТ, отражающих состояние иммунной и нервной систем.

Список литературы

1. Александрова, Ю. Н. О системе цитокинов / Ю. Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 3. – С. 124–128.
2. Аникин, В. В. Показатели иммунной системы у больных с нарушениями сердечного ритма / В. В. Аникин, М. Н. Калинин, Ю. Л. Вороная // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 6. – С. 31–33.
3. Гаркави, Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко. – М. : ИМЕДИС, 1998. – 654 с.
4. Гаркави, Л. Х. Средства и методы для диагностики физиологического стресса / Л. Х. Гаркави, Н. Ю. Михайлов, Г. В. Жукова, Н. М. Машенко // Известия ЮФУ. Технические науки. – 2009. – № 9. – С. 41–45.
5. Ефимова, Н. В. Ингаляционный риск здоровью населения на территориях размещения химических предприятий (на примере Иркутской области) / Н. В. Ефимова, И. В. Тихонова, О. В. Жигалова, О. Ю. Катульская, Е. А. Абраматец, О. А. Рычагова, Н. А. Тараненко, Л. Г. Лисецкая // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 88, № 5. – С. 111–114.
6. Кобец, Т. В. Интегральные лейкоцитарные индексы как критерий оценки тяжести течения эндогенной интоксикации и эффективности проводимого лечения у детей с атопическим дерматитом / Т. В. Кобец, Е. В. Гостищева, А. А. Кобец, И. В. Гавриков // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2012 – Т 18, № 3. – С. 72–74.
7. Кобец, Т. В. Применение современных информационных технологий для оценки эффективности лечения на курорте / Т. В. Кобец, Ю. В. Кобец, И. В. Гавриков // Молодой ученый. – 2016. – № 5. – С. 219–221.
8. Коломин, В. В. Оценка риска возникновения у детей заболеваний, обусловленных загрязнением воздушной среды в Астрахани / В. В. Коломин, В. С. Рыбкин, Ю. С. Чуйков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 57–63.
9. Мустафина, Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Краморенко, В. Ю. Кобцева // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–49.
10. Островский, В. К. Лейкоцитарный индекс интоксикации при острых гнойных и воспалительных заболеваниях легких / В. К. Островский, Ю. М. Свитич, В. Р. Вебер // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1983. – Т. 131, № 11. – С. 21–24.
11. Островский, В. К. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский, А. В. Машенко, Д. В. Янголенко, С. В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 50–53.
12. Полетаев, А. Б. Молекулярная диспансеризация (новые подходы к раннему выявлению патологических изменений в организме человека) : введение в теорию и методические рекомендации для врачей / А. Б. Полетаев. – М. : Иммункулус, 2014. – 84 с.
13. Полетаев, А. Б. Физиологическая иммунология (естественные ауто-антитела и проблемы наномедицины). – М. : Миклош, 2011. – 218 с.
14. Романцова, Е. Б. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунной реактивности организма у детей с бронхиальной астмой / Е. Б. Романцова, Б. Е. Бабцев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания – 2004. – Вып. 19. – С. 47–49.
15. Сеницын, И. С. Оценка влияния атмосферного воздуха города Ярославля на заболеваемость органов дыхания / И. С. Сеницын // Ярославский педагогический вестник. – 2011. – Т. III, № 1. – С. 190–194.
16. Скрябина В. В. Сравнительная оценка информативности традиционно анализируемых показателей общего анализа крови и лейкоцитарного индекса интоксикации у женщин с осложненным течением беременности // Клиническая лабораторная диагностика. – 2013 – № 12. – С. 23–25.
17. Bizzaro, N. Autoantibodies as predictor of disease : the clinical and experimental evidence / N. Bizzaro // Autoimmune rev. – 2007. – Vol. 6. – P. 325–333.
18. Yune, H. Y. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest / H. Y. Yune, S. P. Chung, Y. S. Park, H. S. Chung, H. S. Lee, J. W. Lee, J. W. Park, J. S. You, I. Park, H. S. Lee // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – Режим доступа: https://www.researchgate.net/publication/277580821_Delta_Neutrophil_Index_as_a_Promising_Prognostic_Marker_in_Out_of_Hospital_Cardiac_Arrest, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 25.07.2016.
19. Zaichik, A. Sh. Autoimmunoregulation of genetically determined cell functions in health and disease / A. Sh. Zaichik, L. P. Churilov, V. J. Utekhin // Patophysiology. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 191–207.

References

1. Aleksandrova Yu. N. O sisteme tsitokinov [On the system of cytokines]. *Pediatrics* [Pediatrics], 2007, vol. 86, no. 3, pp 124–128.
2. Anikin V. V., Kalinkin M. N., Voronaya Yu. L. Pokazateli immunnoy sistemy u bol'nykh s narusheniyami serdechnogo ritma [Indicators of the immune system in patients with impaired heart rate]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* [Russian journal of cardiology], 2001, no. 6, pp. 31–33.
3. Garkavi L. Kh., Kvakina E. B., Kuz'menko T. S. Antistressornye reaktsii i aktivatsionnaya terapiya [Antistress reactions and activation therapy]. Moscow, IMEDIS, 1998, 654 p.
4. Garkavi L. Kh., Mikhaylov N. Yu., Zhukova G. V., Mashchenko N. M. Sredstva i metody dlya diagnostiki fiziologicheskogo stressa [The methods and modalities for physiological stress diagnosis]. *Izvestiya YuFU. Tekhnicheskie nauki* [Izvestiya SFedU. Engineering Sciences.], 2009, no. 9, pp. 41–45.
5. Efimova N. V., Tikhonova I. V., Zhigalova O. V., Katul'skaya O. Yu., Abramets E. A., Rychagova O. A., Taranenko N. A., Lisetskaya L. G. Ingalyatsionnyy risk zdorov'yu naseleniya na territoriyakh razmeshcheniya khimicheskikh predpriyatiy (na primere Irkutskoy oblasti) [Public health inhalation risk in the area of chemical enterprises placement]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Medical Journal (Irkutsk)], 2009, vol. 88, no. 5, pp. 111–114.
6. Kobets T. V., Gostishcheva E. V., Kobets A. A., Gavrikov I. V. Integral'nye leykotsitarnye indeksy kak kriteriy otsenki tyazhesti techeniya endogennoy intoksikatsii i effektivnosti provodimogo lecheniya u detey s atopicheskim dermatitom [Integral leukocyte indices as a measure of the severity of endogenous intoxication and effectiveness of treatment of children with atopic dermatitis]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii* [Bulletin of Physiotherapy and Balneology], 2012, vol. 18, no. 3, pp. 72–74.
7. Kobets T. V., Kobets Yu. V., Gavrikov I. V. Primenenie sovremennykh informatsionnykh tekhnologiy dlya otsenki effektivnosti lecheniya na kurorte [The use of modern information technologies to assess the effectiveness of treatment at the spa]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist], 2016, no. 5, pp. 219–221.
8. Kolomin V. V., Rybkin V. S., Chuykov Yu. S. Otsenka riska vozniknoveniya u detey zabolevaniy, obuslovlennykh zagryazneniem vozduшной sredy v Astrakhani [Risk assessment of children diseases caused by air pollution in Astrakhan]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 57–63.
9. Mustafina Zh. G., Kramorenko Yu. S., Kobtseva V. Yu. Integral'nye gematologicheskie pokazateli v otsenke immunologicheskoy reaktivnosti organizma u bol'nykh s oftal'mopatologiyey [Integral haematological parameters in the assessment of immunological reactivity in patients with ophthalmopathology]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics], 1999, no. 5, pp. 47–49.
10. Ostrovskiy V. K., Svitich Yu. M., Veber V. R. Leykotsitarnyy indeks intoksikatsii pri ostrykh gnoynykh i vospalitel'nykh zabolevaniyakh legkikh [Leukocyte index of intoxication in acute purulent and inflammatory diseases of the lung]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Bulletin of surgery named after I.I. Grekov], 1983, vol. 131, no. 11, pp. 21–24.
11. Ostrovskiy V. K., Mashchenko A. V., Yangolenko D. V., Makarov S. V. Pokazateli krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii v otsenke tyazhesti i opredelenii prognoza pri vospalitel'nykh, gnoynykh i gnoyno-destruktivnykh zabolevaniyakh [The parameters of blood and leukocytic intoxication index in the evaluation of the severity of inflammatory, purulent, and pyodestructive diseases]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics], 2006, no. 6, pp. 50–53.
12. Poletaev A. B. Molekulyarnaya dispanserizatsiya (novye podkhody k rannemu vyyavleniyu patologicheskikh izmeneniy v organizme cheloveka) Vvedenie v teoriyu i Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachey [Molecular Clinical Examination (new approaches to early detection of pathological changes in the human body). Introduction to the Theory and Guidelines for Physicians]. Moscow, Immunkulus; 2014, 84 p.
13. Poletaev A. B. Fiziologicheskaya immunologiya (estestvennye auto-antitela i problemy nanomeditsiny) [Physiological Immunology (natural auto-antibodies and problems of nanomedicine)]. Moscow, Miklos, 2011, 218 p.
14. Romantsova E. B., Babtsev B. E. Integral'nye gematologicheskie pokazateli v otsenke immunnoy reaktivnosti organizma u detey s bronkhial'noy astmoy [Integral hematologic values used to assess immune response in children with bronchial asthma]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration], 2004, vol. 19, pp. 47–49.
15. Sinitsyn I. S. Otsenka vliyaniya atmosfernogo vozdukha goroda Yaroslavl'ya na zabolevaemost' organov dykhaniya [Estimation of Influence of Atmospheric Air Pollution in Yaroslavl on Respiratory Organs' Disease]. *Yaroslavskiy pedagogicheskiy vestnik* [Yaroslavl Pedagogical Bulletin], 2011, vol. III, no. 1, pp. 190–194.
16. Skriabina V. V. Sravnitel'naya otsenka informativnosti traditsionno analiziruemykh pokazateley obshchego analiza krovi i leykotsitarnogo indeksa intoksikatsii u zhenshchin s oslozhnennym techeniem beremennosti [The comparative evaluation of information value of traditionally analyzed indicators of total blood test and leucocytes index of intoxication in women with physiological and complicated course of pregnancy]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics], 2013, no. 12, pp. 23–25.
17. Bizzaro N. Autoantibodies as predictor of disease: the clinical and experimental evidence. *Autoimmune rev.*, 2007, vol. 6, pp. 325–333.

18. Yune H. Y., Chung S. P., Park Y. S., Chung H. S., Lee H. S., Lee J. W., Park J. W., You J. S., Park I., Lee H. S. Delta neutrophil index as a promising prognostic marker in out of hospital cardiac arrest. PLoS One, 2015, vol. 10, no. 3. Available at: https://www.researchgate.net/publication/277580821_Delta_Neutrophil_Index_as_a_Promising_Prognostic_Marker_in_Out_of_Hospital_Cardiac_Arrest (accessed 25 July 2016).

19. Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J. Autoimmunoregulation of genetically determined cell functions in health and disease. Patophysiology, 2008, vol. 15, no. 3, pp. 191–207.

УДК 615.1:582.738

14.04.00 – Фармацевтические науки

© М.У. Сергалиева, Н.А. Барскова, 2017

АСТРАГАЛ ЛИСИЙ (ASTRAGALUS VULPINUS WILLD.) – ИСТОЧНИК БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Сергалиева Мариям Утежановна, старший преподаватель кафедры химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Барскова Наталья Анатольевна, врач-стоматолог, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Молодой гвардии, д. 10, ул. Михаила Аладьина, д. 7, тел.: 8-917-197-80-19, e-mail: innoagma@gmail.com.

Представлены данные по количественному содержанию биологически активных веществ Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd.*), произрастающего в Астраханской области. В экстракте этой травы обнаружены: флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, аскорбиновая кислота, аминокислоты, полисахариды, что дает возможность рассмотреть данного представителя рода *Astragalus* с целью возможной разработки новых фитопрепаратов на основе исследуемого растительного сырья.

Ключевые слова: экстракт травы Астрагала лисьего, биологически активные вещества, флавоноиды, сапонины, аскорбиновая кислота, дубильные вещества, полисахариды, аминокислоты.

ASTRAGALUS VULPINUS WILLD. IS A SOURCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE AGENTS

Sergaliyeva Mariyam U., Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina_astr@mail.ru.

Barskova Natalia A., Dentist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, 10 Molodoy gvardii St., 7 Mikhaila Alad'ina St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-197-80-19, e-mail: innoagma@gmail.com.

The article presents data on the quantitative content of biologically active agents of *Astragalus vulpinus Willd.* growing in the Astrakhan region. Flavonoids, tannins, saponines, ascorbic acid, amino acids, polysaccharides have been found in the extract of an elevated part of *Astragalus vulpinus Willd.* that allows considering this representative of the *Astragalus* genus with the purpose of possible development of new herbal formulations based on the studied plant product.

Key words: extract of *Astragalus vulpinus Willd.*, biologically active agents, flavonoids, saponines, ascorbic acid, tannins, polysaccharides, amino acids.

Введение. В последние десятилетия в медицине стали широко применяться различные средства растительного происхождения, характеризующиеся широким спектром фармакологического действия. Поиск новых источников биологически активных веществ является приоритетным направлением развития современной фармации [5, 6, 11, 16, 20]. Известно, что биологически активные соединения участвуют в реакциях окисления и восстановления, а также выступают в роли биологических корректоров, способных регулировать все жизненные функции и биохимические процессы в организме. В связи с этим роль биологически активных веществ растительного происхождения сводится не только к эффективному лечебному, но и профилактическому действию [1, 7, 14, 21, 22, 23]. Поиск и изучение сырьевой базы дикорастущих лекарственных растений отдельных регионов, в том числе

Астраханской области, с целью выявления нового высокопродуктивного растительного сырья являются, несомненно, актуальным направлением фармации. К перспективным растениям относятся растения крупного рода Астрагал (*Astragalus*) семейства Бобовых (*Fabaceae*).

Астрагал – обширный род многолетних травянистых растений, насчитывающий около 2 500 видов. Растения данного рода имеют богатейший комплекс биологически активных соединений (алкалоиды, сахара, флавоноиды, тритерпеновые сапонины, микроэлементы и др.) [8, 15, 18] и проявляют анксиолитическую, антиоксидантную, иммунокорректирующую, ноотропную, мембраностабилизирующую, антигипоксическую, иммуномодулирующую, антимикробную и другие виды активности [2, 9, 10, 13, 14, 17]. Химический состав отдельных видов рода Астрагал (Астрагал перепончатый, Астрагал солодколистный, Астрагал эспарцетовый) уже установлен, но есть среди представителей и неизученные виды. К таким относится Астрагал лисий, произрастающий в Астраханской области.

Цель: изучить количественный состав экстракта Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus Willd.*), произрастающего в Астраханской области.

Материалы и методы исследования. Материалом для настоящей работы послужил Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus Willd.*) – вид крупнейшего многолетнего травянистого рода семейства Бобовых (*Fabaceae*). Сырье (трава) Астрагала лисьего было собрано из дикорастущей популяции в окрестностях города Астрахани (Приволжский район, с. Начало, Бэровские бугры) во время цветения (май 2015 г.).

Процентное содержание биологически активных веществ определяли в переводе на абсолютно сухое сырье. Потеря массы сырья при высушивании составила 2 %.

Количественное содержание флавоноидов в экстракте Астрагала лисьего определяли методом дифференциальной спектрофотометрии [19]. Около 1,7 г (точная навеска) сырья помещали в плоскодонную колбу вместимостью 100 мл и прибавляли 50 мл 60 % этилового спирта. Колбу с содержимым взвешивали с точностью до второго знака и в течение 2 часов кипятили на водяной бане с обратным холодильником. Полученный экстракт охлаждали до комнатной температуры, взвешивали и при необходимости доводили объем 60 % этиловым спиртом до первоначального. Извлечение фильтровали через беззольный фильтр, получив тем самым раствор «А», 5 мл которого помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводили объем до метки 60 % этиловым спиртом (раствор «Б»). По 2 мл раствора «Б» помещали в 2 мерные колбы вместимостью 50 мл. В первую колбу прибавляли 2 мл 3 % раствора алюминия хлорида в 60 % этиловом спирте. В обеих колбах доводили объем растворов 60 % этиловым спиртом до метки. Через 40 мин измеряли оптическую плотность раствора из первой колбы при длине волны 380–430 нм в кюветах с толщиной светопропускающего слоя 1 см на спектрофотометре ПЭ-5400В (ЗАО «НПО Экрос», Россия). В качестве раствора сравнения использовали раствор из второй колбы.

Суммарное содержание флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-глюкозид рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A \times 5000}{401 \times a},$$

где А – оптическая плотность испытуемого раствора;

401 – удельный показатель поглощения комплекса лютеолин-7-глюкозида с хлористым алюминием;

а – навеска препарата, г.

Количественное содержание дубильных веществ в экстракте Астрагала лисьего определяли фармакопейной методикой окислительно-восстановительного титрования (перманганатометрия) [19]. Около 2 г (точная навеска) измельченного сырья, просеянного сквозь сито с диаметром отверстий 3 мм, помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, заливали 50 мл кипящей воды и нагревали на водяной бане в течение 30 мин при частом перемешивании. Жидкость отстаивали в течение нескольких минут и осторожно процеживали в мерную колбу вместимостью 250 мл через вату так, чтобы частицы сырья не попали в колбу. Сырье в колбе повторно извлекали кипящей водой, как указано выше, процеживая жидкость в ту же мерную колбу. Извлечение повторяли несколько раз до отрицательной реакции на дубильные вещества (проба с раствором железоммониевых квасцов). Жидкость в мерной колбе охлаждали, объем извлечения доводили водой до метки. 25 мл полученной жидкости помещали в коническую колбу вместимостью 1 л, добавляли 750 мл воды и 25 мл раствора индигосульфокислоты и титровали при постоянном перемешивании 0,1 н перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводили контрольный опыт, титруя 25 мл индигосульфокислоты в 750 мл воды 0,1 н перманганатом калия до золотисто-желтого окрашивания.

Процентное содержание дубильных веществ в пересчете на танин рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \times K \times 0,00582 \times V \times 100 \times 100}{m \times V_3 \times (100 - w)},$$

где V_1 – объем 0,1 н KMnO_4 , пошедшего на титрование, мл;

V_2 – объем 0,1 н KMnO_4 , пошедшего на контрольный опыт, мл;

K – поправка на титр (по щавелевой кислоте);

0,00582 – коэффициент пересчета на танин для дубильных веществ;

V – общий объем экстракта, мл;

m – масса навески сырья, г;

V_3 – объем экстракта, взятого для титрования, мл;

w – влажность сырья, %.

Суммарное количество содержания сапонинов в экстракте Астрагала лисьего определяли методом прямой спектрофотометрии, основанном на реакции с серной кислотой [12]. 2,0 г измельченного воздушно-сухого сырья пятикратно экстрагировали 96 % этиловым спиртом порциями по 50 мл на кипящей водяной бане в круглодонной колбе на 200 мл с обратным холодильником. Извлечения отфильтровывали и объединяли в мерную колбу на 250 мл (раствор «А»), недостающий объем восполняли экстрагентом. Затем из полученного извлечения отбирали аликвоту объемом 10 мл и выпаривали на фарфоровой чашке досуха. Остаток растворяли в 10 мл смеси для гидролиза (ледяная уксусная кислота – хлористоводородная кислота – вода в соотношении 3,5 : 1 : 5,5), помещали в круглодонную колбу для гидролиза и нагревали на водяной бане в течение 2 ч с момента закипания бани. После кипячения гидролизную смесь разбавляли водой в 2 раза, выпавший осадок отделяли фильтрованием. Осадок на фильтре промывали водой, растворяли в 25 мл горячего 96 % этилового спирта и собирали в мерной колбе на 25 мл (раствор Б). К 1 мл полученного раствора прибавляли 4 мл концентрированной серной кислоты, выдерживали 10 мин и определяли оптическую плотность на спектрофотометре в области 210–450 нм; раствор сравнения – концентрированная серная кислота. Параллельно определяли оптическую плотность стандартного раствора олеаноловой кислоты в тех же условиях проведения эксперимента.

Содержание сапонинов в пересчете на олеаноловую кислоту рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{A_x \times m_0 \times 250 \times 25 \times 100 \times 100}{A_0 \times m_x \times 25 \times (100 - w)},$$

где A_0 – оптическая плотность исследуемого раствора;

m_0 – масса Государственного стандартного образца (ГСО) олеаноловой кислоты (0,0025 г), г;

m_x – масса сырья, г;

w – потеря в массе сырья при высушивании.

Количественное определение аскорбиновой кислоты в экстракте Астрагала лисьего проводили модифицированной фармакопейной методикой – титриметрическим методом [19]. Около 5 г (точная навеска) травы растирали в ступке при постепенном добавлении 150 мл дистиллированной воды. Водный экстракт настаивали 10 мин и отфильтровывали. Затем в коническую колбу вместимостью 100 мл вносили 1 мл 2 % раствора соляной кислоты, 1 мл полученного извлечения, 13 мл воды и титровали из микробюретки 0,001 н раствором 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия до появления розовой окраски, не исчезающей в течение 1 мин. 1 мл 0,001 н раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия соответствует 0,000088 г аскорбиновой кислоты.

Процентное содержание аскорбиновой кислоты (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \times F \times 0,000088 \times V_1 \times 100 \times 100}{m \times V_2 \times (100 - w)},$$

где V – объем 0,001 н раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия, израсходованного на титрование, мл;

F – поправка на титр 0,001 н раствора 2,6-дихлорфенолиндофенолята натрия;

V_1 – объем извлечения, соответствующий всей навеске, мл;

m – масса навески сырья, г;

V_2 – объем извлечения, взятого для титрования, мл;

w – потеря в массе сырья при высушивании, %.

Процентное содержание суммы аминокислот в экстракте Астрагала лисьего определяли спектрофотометрическим методом [4]. Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц,

проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм. Около 1 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл и прибавляли 50 мл воды. Колбу присоединяли к обратному холодильнику и нагревали на кипящей водяной бане в течение 2 ч. Затем содержимое колбы охлаждали до комнатной температуры и извлечение фильтровали через вату в мерную колбу вместимостью 50 мл. Раствор доводили водой до метки (раствор «А»).

1 мл раствора «А» помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляли 1 мл 0,25 % раствора натрия карбоната, 2 мл 2 % спиртового раствора нингидрина и нагревали 15 мин на кипящей водяной бане. После чего раствор охлаждали, доводили водой до метки и определяли оптическую плотность окрашенного комплекса на спектрофотометре в области 250–600 нм относительно воды. Параллельно определяли оптическую плотность раствора рабочего стандартного образца (PCO) глутаминовой кислоты в тех же условиях проведения эксперимента, как описано выше.

Содержание суммы аминокислот в пересчете на глутаминовую кислоту и абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_x \times a_{cm} \times 50 \times 100}{A_{ct} \times a \times 1 \times (100 - w)},$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_{ct} – оптическая плотность раствора PCO глутаминовой кислоты;

a_{ct} – навеска PCO глутаминовой кислоты, г;

a – навеска сырья, г;

w – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Количественное определение суммы полисахаридов в экстракте Астрагала лисьего проводили гравиметрическим методом [3]. Аналитическую пробу сырья измельчали до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями диаметром 2–3 мм. Около 10 г (точная навеска) измельченного сырья помещали в колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 200 мл воды, колбу присоединяли к обратному холодильнику и кипятили при перемешивании на электрической плитке в течение 30 мин (поддерживая слабое кипение). Экстракцию повторяли еще 2 раза, используя в первый раз 200 мл, во второй раз – 100 мл воды. Водные извлечения объединяли, центрифугировали с частотой вращения 5 000 об/мин в течение 10 мин и декантировали в мерную колбу вместимостью 500 мл через 5 слоев марли, вложенной в стеклянную воронку диаметром 55 мм и предварительно промытой водой. Фильтр промывали водой и доводили объем раствора до метки (раствор А).

25 мл раствора «А» помещали в центрифужную пробирку вместимостью 150 мл, прибавляли 75 мл 95 % спирта, перемешивали, подогревали на водяной бане при 30° С в течение 5 мин. Через час содержимое пробирки центрифугировали с частотой вращения 5 000 об/мин в течение 30 мин. Надосадочную жидкость фильтровали под вакуумом при остаточном давлении 13–16 кПа через высушенный до постоянной массы при температуре 100–105° С стеклянный фильтр ПОР 16 диаметром 40 мм. Затем осадок количественно переносили на тот же фильтр с помощью 10 мл смеси вода – 95 % спирт (1 : 1) и последовательно промывали 10 мл 95 % спирта. Фильтр с осадком высушивали сначала на воздухе, потом доводили до постоянной массы при температуре 102–105° С и взвешивали.

Содержание полисахаридов в пересчете на абсолютно сухое сырье в процентах (X) вычисляли по формуле:

$$X = \frac{(m_2 - m_1) \times 500 \times 100 \times 100}{m \times 25 \times (100 - w)},$$

где m_1 – масса фильтра, г;

m_2 – масса фильтра с осадком, г;

m – масса сырья, г;

w – потеря в массе при высушивании сырья, %.

Результаты исследования и их обсуждение. Спектр поглощения комплекса флавоноидов водно-спиртового извлечения из Астрагала лисьего с алюминия хлоридом, исследованный методом дифференциальной спектрофотометрии, представлен на рисунке 1.

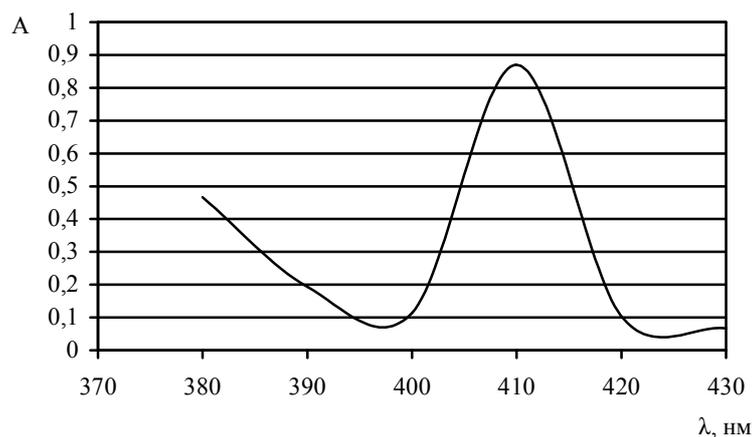


Рис. 1. Спектр поглощения комплекса флавоноидов с алюминия хлоридом

Примечание: A – оптическая плотность, λ – длина волны

Спектры реакции взаимодействия сапонинов Астрагала лисьего с концентрированной серной кислотой и поглощения окрашенного комплекса аминокислот, содержащихся в экстракте, с нингидрином показаны на рисунках 2 и 3.

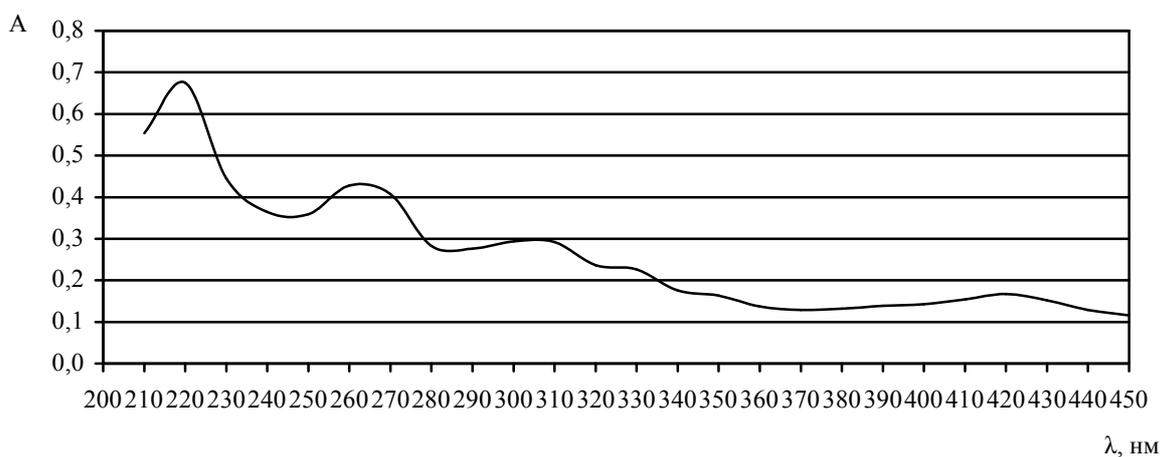


Рис. 2. Спектр поглощения сапонинов с концентрированной серной кислотой

Примечание: A – оптическая плотность, λ – длина волны

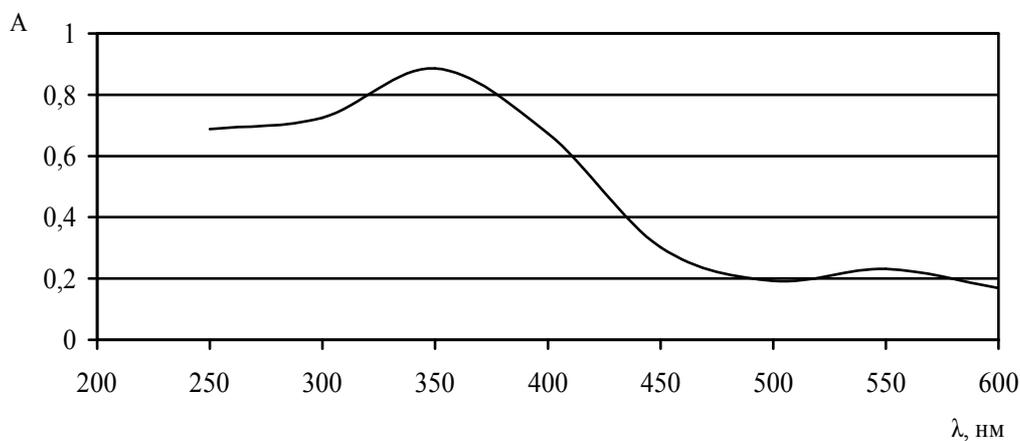


Рис. 3. Спектр поглощения окрашенного комплекса аминокислот с нингидрином

Примечание: A – оптическая плотность, λ – длина волны

По результатам исследования установлено, что суммарное содержание флавоноидов в траве *Astragalus vulpinus* Willd., произрастающей на территории Астраханской области, составляет 6,32 %, дубильных веществ – 2,82 %, сапонинов – 12 %, аскорбиновой кислоты – 0,04 %, аминокислот – 4,11 %, полисахаридов – 5,39 %, что дает возможность рассматривать данного представителя рода *Astragalus* с целью возможной разработки новых фитопрепаратов на основе исследуемого растительного сырья.

Заключение. Учитывая достаточно высокое содержание биологически активных веществ в экстракте Астрагала лисьего, их несомненную значимость в проявлении биологической активности данного сырья, представляется актуальным дальнейшее детализированное исследование фармакологической активности с целью последующего создания инновационных фитопрепаратов на его основе.

Список литературы

1. Антонов, А. К. Применение адаптогенов в онкологии / А. К. Антонов, О. А. Бочарова, А. В. Белоусов, М. В. Цимбал, А. Т. Гречко // Вестник службы крови России. – 2011. – № 2. – С. 23–26.
2. Батоцыренова, Э. Т. Мембраностабилизирующая и антиоксидантная активность сухого экстракта *Astragalus membranaceus* / Э. Т. Батоцыренова, А. А. Торопова, Л. М. Танхаева, Л. Н. Шантанова, Э. А. Алексеева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2012. – № 12. – С. 15–18.
3. Государственная фармакопея СССР X издания. – М. : Медицина, 1968. – 1065 с.
4. Духанина, И. В. Количественное определение аминокислот в пыльце (обножке) / И. В. Духанина, А. Ю. Айрапетова, Г. Д. Лазарян, Ю. К. Василенко // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 2. – С. 22–23.
5. Козак, М. Ф. Перспективы использования астрагалов Астраханской области в качестве источника лекарственного сырья / М. Ф. Козак, И. А. Скворцова // Здоровье и образование в XXI веке : электронный научно-образовательный вестник. – 2012. – Т. 14, № 8. – С. 181–182.
6. Кондратенко, Е. И. Иммунотропные и антиоксидантные свойства экстракта лотоса орехоносного / Е. И. Кондратенко, Н. А. Ломтева, А. А. Бони, М. А. Самотруева, Н. Ю. Липсон // Фармация. – 2012. – № 1. – С. 40–42.
7. Кохан, С. Т. Восстановление антиоксидантной и иммунной защиты организма селеносодержащими средствами при экспериментальном гипоселенозе / С. Т. Кохан, Е. В. Фефелова, М. В. Максименя, П. П. Терешков, Е. М. Кривошеева, А. В. Патеюк, Л. Н. Шантанова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 11. – С. 837–841.
8. Ласый, Е. С. Биологически активные вещества травы Астрагала шерстистоцветкового (*Astragalus dasyanthus*) / Е. С. Ласый, Д. А. Ахадова, А. Л. Ясенявская, М. У. Сергалиева, А. И. Гречухин // Фармацевтическое образование, наука и практика : горизонты развития : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 50-летию фармацевтического факультета КГМУ (г. Курск, 20–21 октября 2016 г.) / ред. кол. : В. А. Лазаренко, И. Л. Дроздова, И. В. Зубкова, О. О. Курилова. – Курск : ФГБОУ ВО Курский ГМУ, 2016. – С. 491–494.
9. Лобанова, И. Е. Антимикробная активность масляных и этанольных экстрактов *Astragalus glycyphyllos* / И. Е. Лобанова, Ю. Л. Якимова // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 79–83.
10. Наранцэцэг, Ж. Антиоксидантный эффект водного настоя астрагала молочно-белого / Ж. Наранцэцэг, Х. Солонго, М. Амбарга, Ч. Чимэдрагчаа // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – Т. 124, № 1. – С. 103–105.
11. Николаева, И. Г. Разработка и стандартизация средств растительного происхождения, обладающих адаптогенной активностью : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук. – Улан-Удэ, 2012. – 49 с.
12. Писарев, Д. И. Сапонины и их определение в корневищах аралии маньчжурской в условиях Белгородской области / Д. И. Писарев, Н. А. Мартынова, Н. Н. Нетребенко, О. О. Новиков, В. Н. Сорокопудов // Химия растительного сырья. – 2009. – № 4. – С. 197–198.
13. Сергалиева, М. У. Антиоксидантные и иммунотропные свойства экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) / М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская // Инновации в здоровье нации : мат-лы IV Всероссийской научно-практической конференции (г. Санкт-Петербург, 9–10 ноября 2016 г.). – СПб. : Изд-во СПХФА, 2016. – С. 169–171.
14. Сергалиева, М. У. Биологическая активность экстрактов растений рода *Astragalus* / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/128-21809>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 28.09.2015.
15. Сергалиева, М. У. Содержание дубильных веществ в траве Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd.) / М. У. Сергалиева, М. А. Самотруева, М. В. Мажитова // Фармацевтические науки : от теории к практике : мат-лы Заочной научно-практической конференции с международным участием (г. Астрахань, 25 ноября 2016 г.) / ред. кол. : Х. М. Галимзянов, О. А. Башкина, М. А. Самотруева, Б. И. Кантемирова. – Астрахань : ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ, 2016. – С. 192–194.

16. Сергалиева, М. У. Растения рода Астрагал : перспективы применения в фармации / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самотруева // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 17–31.
17. Торопова, А. А. Определение антиоксидантной активности экстракта сухого *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge в ферментных тест-системах / А. А. Торопова, С. В. Лемза, Т. А. Ажунова, О. В. Хабаева // Вестник Бурятского государственного университета. – 2013. – № 12. – С. 24–27.
18. Туртуева, Т. А. Аминокислотный состав корней *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge / Т. А. Туртуева, Г. Г. Николаева, С. М. Гуляев, Ю. В. Жалсанов // Вестник Бурятского государственного университета. – 2013. – № 12. – С. 75–77.
19. Химический анализ лекарственных растений : учеб. пособие для фармацевтических вузов / Е. Я. Лядыгина, Л. Н. Сафронич, В. Э. Отряшенкова, И. А. Баландина, Н. И. Гринкевич, А. А. Сорокина, И. Н. Сокольский, В. И. Глызин, Л. М. Молодожикова, Ю. С. Митин, И. А. Самылина, В. А. Ермакова; под ред. Н. И. Гринкевич, Л. Н. Сафронич. – М. : Высшая школа, 1983. – 176 с.
20. Хлебцова, Е. Б. Иммуотропные свойства флавоноидов лопуха анисового / Е. Б. Хлебцова, М. А. Самотруева, М. М. Магомедов, Э. М. Иглина, А. Г. Тырков, Е. И. Кондратенко // Фармация. – 2012. – № 3. – С. 46–48.
21. Хобракова, В. Б. Иммуномодулирующие свойства растительных гликоканов при экспериментальной иммунодепрессии / В. Б. Хобракова, Д. Н. Оленников // Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН. – 2012. – № 6 (88). – С. 103–105.
22. Цымбал, М. В. Использование биологически активных веществ и адаптогенов в хирургии повреждений и опухолей двигательного аппарата / М. В. Цымбал, А. Т. Гречко, Ю. К. Антонов // Вестник службы крови России. – 2012. – № 1. – С. 34–36.
23. Шурыгина, Л. В. Влияние экстрактов корня и надземной части Астрагала перепончатого (*Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge) на некоторые механизмы деструктивных процессов, протекающих в нейронах / Л. В. Шурыгина, А. А. Кравцов, Э. И. Злищева, Т. В. Андросова, Л. И. Злищева, Н. Н. Лобова // Вестник Воронежского государственного университета. – 2014. – № 4. – С. 149–153.

References

1. Antonov A. K., Bocharova O. A., Belousov A. V., Tsimbal M. V., Grechko A. T. Primenenie adaptogenov v onkologii [Application of adaptogens in oncology]. Vestnik sluzhby krovi Rossii [Bulletin of service of blood of Russia], 2011, no. 2, pp. 23–26.
2. Batotsyrenova E. T., Toropova A. A., Tankhaeva L. M., Shantanova L. N., Alekseeva E. A. Membranstabiliziruyushchaya i antioksidantnaya aktivnost' sukhogo ekstrakta *Astragalus membranaceus* [Membrane stabilizing and antioxidant activity of dry *Astragalus membranaceus* extract]. Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta [The Buryat State University Bulletin], 2012, no. 12, pp. 15–18.
3. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR X izdaniya [State pharmacopeia of the SSSR of the X edition]. Moscow, 1968, Meditsina [Medicine], 1065 p.
4. Dukhanina I. V., Ayrapetova A. Yu., Lazaryan G. D., Vasilenko Yu. K. Kolichestvennoe opredelenie aminokislot v pyl'tse (obnozhke) [Quantitative determination of free amino acids in pollen]. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2006, vol. 40, no. 2, pp. 22–23.
5. Kozak M. F., Skvortsova I. A. Perspektivy ispol'zovaniya astragalov Astrakhanskoj oblasti v kachestve istochnika lekarstvennogo syr'ya [Prospects of use of astragals of the Astrakhan region as a source of medicinal raw materials]. Elektronnyy nauchno-obrazovatel'nyy vestnik "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke" [On-line Scientific & Educational Bulletin "Health & education millennium"], 2012, vol. 14, no. 8, pp. 181–182.
6. Kondratenko E. I., Lomteva N. A., Boni A. A., Samotrueva M. A., Lipson N. Yu. Immunotropnye i antioksidantnye svoystva ekstrakta lotosa orekhonosnogo [The immunotropic and antioxidative properties of *Nelumbo Nucifera* extract]. Farmatsiya [Pharmacy], 2012, no. 1, pp. 40–42.
7. Kokhan S. T., Fefelova E. V., Maksimenya M. V., Tereshkov P. P., Krivosheeva E. M., Pateyuk A. V., Shantanova L. N. Vosstanovlenie antioksidantnoy i immunnoy zashchity organizma selenosoderzhashchimi sredstvami pri eksperimental'nom giposelenoze [Recovery and antioxidant selenium-containing immune defense funds in experimental hyposelenosis]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research], 2012, no. 11, pp. 837–841.
8. Lasyu E. S., Akhadova D. A., Yasenyavskaya A. L., Sergaliev M. U., Grechukhin A. I. Biologicheski aktivnye veshchestva travy Astragala sherstistotsvetkovogo (*Astragalus dasyanthus*) [Biologically active agents of the grass of *Astragalus dasyanthus*]. Materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posvyashchennoy 50-letiyu farmatsevticheskogo fakul'teta KGMU "Farmatsevticheskoe obrazovanie, nauka i praktika: gorizonty razvitiya" (g. Kursk, 20–21 oktyabrya 2016 g.) [Materials of the All-Russian scientific and practical conference with the international participation devoted to the 50th anniversary of the Faculty of Pharmacy of KGMU "Pharmaceutical Education, Science and Practice: Horizons of Development" (Kursk, 20-21 October 2016)]. Ed. V. A. Lazarenko, I. L. Drozdova, I. V. Zubkova, O. O. Kurilova. Kursk, 2016, pp. 491–494.

9. Lobanova I. E., Yakimova Yu. L. Antimikrobnaya aktivnost' maslyanykh i etanol'nykh ekstraktov *Astragalus glycyphyllos* [The antimicrobial activity of oil and ethanol extracts of *Astragalus Glycyphyllos*]. *Vestnik Novosibirskogo Gosudarstvennogo Universiteta* [Bulletin of Novosibirsk State University], 2012, vol. 10, no. 2, pp. 79–83.
10. Narantsetseg Zh., Solongo Kh., Ambarga M., Chimedragchaa Ch. Antioksidantnyy effekt vodnogo nastoya astragala molochno-belogo [Antioxidant activity of *Astragalus galactatis* water extract]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)* [Siberian Journal of Medicine (Irkutsk)], 2014, vol. 124, no. 1, pp. 103–105.
11. Nikolaeva I. G. Razrabotka i standartizatsiya sredstv rastitel'nogo proiskhozhdeniya, obladayushchikh adaptogennoy aktivnost'yu. Avtoreferat dissertatsii doktora farmatsevticheskikh nauk [Development and standardization of agents of plant origin, possessing adaptogenic activity. Abstract of thesis of Doctor of Pharmaceutical Sciences]. Ulan-Ude, 2012, 49 p.
12. Pisarev D. I., Martynova N. A., Netrobenko N. N., Novikov O. O., Sorokopudov V. N. Saponiny i ikh opredelenie v kornevishchakh aralii man'chzhurskoy v usloviyakh Belgorodskoy oblasti [Saponins and their definition in rhizomes of Manchurian aralia in the conditions of the Belgorod region]. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* [Chemistry of plant raw material], 2009, no. 4, pp. 197–198.
13. Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L. Antioksidantnye i immunotropnye svoystva ekstrakta travy *Astragala lis'ego* (*Astragalus vulpinus* Willd.) [Antioxidant and immunotropic properties of extract of the grass of *Astragalus vulpinus* Willd.]. *Materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Materials of the 4th All-Russian Scientific and Practical Conference (Saint Petersburg, 9-10 November 2016)]. Saint Petersburg, 2016, pp. 169–171.
14. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Biologicheskaya aktivnost' ekstraktov rasteniy roda *Astragalus* [Biological activity of extracts of plants of the genus *Astragalus*]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/128-21809> (accessed 28 September 2015).
15. Sergalieva M. U., Samotrueva M. A., Mazhitova M. V. Soderzhanie dubil'nykh veshchestv v trave *Astragala lis'ego* (*Astragalus vulpinus* Willd.) [Content of tannins in a grass of *Astragalus vulpinus* Willd.]. *Materialy Zaochnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Materials of the Correspondence Scientific and Practical Conference with international participation]. Astrakhan, 2016, pp. 192–194.
16. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Rasteniya roda *Astragal*: perspektivy primeneniya v farmatsii [Plants of the genus *Astragalus*: prospects of application in pharmacy]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 17–31.
17. Toropova A. A., Lemza S. V., Azhunova T. A., Khabaeva O. V. Opredelenie antioksidantnoy aktivnosti ekstrakta sukhogo *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge v fermentnykh test-sistemakh [Determination of antioxidant activity of *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge dry extract in enzyme assays]. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta* [Bulletin of the Buryat State University], 2013, no. 12, pp. 24–27.
18. Turtueva T. A., Nikolaeva G. G., Gulyaev S. M., Zhalsanov Yu. V. Aminokislотноy sostav korney *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge [Amino-acid composition of *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge roots]. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta* [Bulletin of the Buryat State University], 2013, no. 12, pp. 75–77.
19. *Khimicheskyy analiz lekarstvennykh rasteniy: Ucheb. posobie dlya farmatsevticheskikh vuzov* [Chemical analysis of herbs: Manual for pharmaceutical higher education institutions]. E. Ya. Ladygina, L. N. Safronich, V. E. Otryashenkova, I. A. Balandina, N. I. Grinkevich, A. A. Sorokina, I. N. Sokol'skiy, V. I. Glyzin, L. M. Molodozhnikova, Yu. S. Mitin, I. A. Samylina, V. A. Ermakova / Ed. N. I. Grinkevich, L. N. Safronich, Moscow, Vysshaya shkola [Higher school], 1983, 176 p.
20. Khlebtsova E. B., Samotrueva M. A., Magomedov M. M., Iglina E. M., Tyrkov A. G., Kondratenko E. I. Immunotropnye svoystva flavonoidov lofanta anisovogo [Immunotropic properties of Giant Hyssop (*Lophanthus Anisatus*) flavonoids]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2012, no. 3, pp. 46–48.
21. Khobrakova V. B., Olennikov D. N. Immunomoduliruyushchie svoystva rastitel'nykh glyukanov pri eksperimental'noy immunodepressii [Immunomodulating properties of the plant glucans at experimental immunosuppression]. *Byulleten' Vostochno-sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN* [Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences], 2012, no. 6 (88), pp. 103–105.
22. Tsymbal M. V., Grechko A. T., Antonov Yu. K. Ispol'zovanie biologicheskii aktivnykh veshchestv i adaptogenov v khirurgii povrezhdeniy i opukholey dvigatel'nogo apparata [Use of biologically active agents and adaptogens in surgery of damages and tumors of the locomotor system]. *Vestnik sluzhby krovi Rossii* [Bulletin of the service of blood of Russia], 2012, no. 1, pp. 34–36.
23. Shurygina, L. V., Kravtsov A. A., Zlischcheva E. I., Androsova T. V., Zlischcheva L. I., Lobova N. N. Vliyaniye ekstraktov kornya i nadzemnoy chasti *Astragala pereponchatogo* (*Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge) na nekotorye mekhanizmy destruktivnykh protsessov, protekayushchikh v neyronakh [Effect of extracts of roots and aerial parts of *Astragalus membranaceus* (Fish.) Bunge on some mechanisms of the destructive toc processes that occur in neurons]. *Vestnik Voronezhskogo Gosudarstvennogo Universiteta* [Proceeding of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy], 2014, no. 4, pp. 149–153.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАПТОПРИЛА ПО РЕАКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ 1,10-ФЕНАНТРОЛИНА И МЕДИ (I)

Хабарова Ольга Васильевна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической, неорганической и фармацевтической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет» 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел.: (8512) 49-41-56, e-mail: asu@asu.edu.ru.

Серова Ксения Анатольевна, магистрант II курса биологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 20а, тел.: (8512) 49-41-56, e-mail: ksusha-19.94@mail.ru.

Мажитова Марина Владимировна, доктор биологических наук, доцент, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия 414000 г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Предметом исследования был выбран каптоприл («Каптоприл», ООО «Пранафарм», Россия) как доступное, эффективное и часто применяемое антигипертензивное средство. Каптоприл определяли косвенным путем: входящая в состав каптоприлатиольная группа восстанавливала медь (II) до одновалентного состояния, после чего 1,10-фенантролин образовывал с медью (I) окрашенное соединение ($\lambda = 4 \times 10^{-7}$ м). Исследование получаемой системы проводили спектрофотометрическим методом. Для увеличения чувствительности методики определения каптоприла было изучено влияние стабилизаторов на систему (аскорбиновая, лимонная кислоты). Представлена сравнительная характеристика различных методов определения каптоприла в растворе: йодометрия, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография. На основе полученных данных для изучаемой системы была выведена градуировочная зависимость, позволяющая проводить количественное определение каптоприла.

Ключевые слова: каптоприл, фенантролин, медь, комплексное соединение, спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, йодометрия, количественное определение.

THE SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CAPTOPRIL THROUGH THE FORMATION OF COMPLEX COMPOUND OF 1,10-FENANTROLIN AND COPPER (I)

Khabarova Ol'ga V., Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 49-41-56, e-mail: asu@asu.edu.ru.

Serova Ksenia A., 2nd-year master's student, Faculty of Biology, Astrakhan State University, 20a Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 49-41-56, e-mail: ksusha-19.94@mail.ru.

Mazhitova Marina V., Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Captopril (trade name: captopril, manufacturer: «Pranafarm» Ltd., Samara, Russia) as an available, effective and often applied antihypertensive drug was chosen as the object of the research. Captopril was defined by the indirect way: the thiol group that is included into captopril restored copper (II) into its monovalent state, and then 1,10-fenantroline formed the colored copper (I) compound ($\lambda = 4 \times 10^{-7}$ m). The research of the received system was performed by the spectrophotometric method. To increase the sensitivity of the methods when determining captopril authenticity the effect of stabilizers on the system (ascorbic, citric acids) was studied. In this work the comparative characteristic of various methods of determination of captopril in a solution is shown: iodometry, spectrophotometry, thin layer chromatography. Based on the obtained data, a calibration curve was derived for the system under study, allowing quantification of captopril.

Key words: captopril, fenantroline, copper, complex compound, spectrophotometry, thin-layer chromatography (TLC), iodometry, quantification.

Введение. С каждым годом объем выпускаемой продукции на фармацевтическом рынке увеличивается, в связи с чем неуклонно растет количество фальсифицированных лекарственных средств.

По этой причине сегодня вопрос определения подлинности препаратов остается актуальным.

Предметом исследования стал каптоприл как доступное, эффективное и часто применяемое антигипертензивное средство. Каптоприл – синтетический ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, широко применяемый в медицинской практике для понижения артериального давления. При гипертонии и сердечной недостаточности положительные эффекты каптоприла являются, в первую очередь, результатом подавления ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к уменьшению концентрации ангиотензина II и альдостерона в сыворотке крови [3].

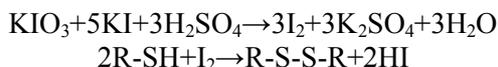
Для определения содержания каптоприла в выбранной лекарственной форме наиболее доступным в лабораторных условиях является спектрофотометрический метод, основанный на измерении светопоглощения окрашенных комплексов. В отличие от УФ-спектрофотометрии, с помощью которой выполняют количественное определение каптоприла ($\lambda = 212$ нм), предлагаемый в данном исследовании метод позволяет проводить определение каптоприла при длинах волн, лежащих в видимой области спектра.

Ранее были разработаны методы определения таких лекарственных средств, как цефтриаксон, ацетилцистеин, пиридоксид, тетрациклин, витамин B6, эмоксипин и другие [1, 4, 5].

Цель: создать и разработать методики спектрофотометрического определения каптоприла.

Материалы и методы исследования. Для определения каптоприла йодометрическим методом в работе использовали 3,6 М раствор серной кислоты, йодид калия ЧДА, крахмал и водный раствор каптоприла («Каптоприл», ООО «Пранафарм», Россия) (0,3 г препарата растворяли в 0,1 л воды). Растворы нужной концентрации готовили разбавлением водой аликвоты исходного раствора.

Количественное определение каптоприла в лекарственных препаратах, как правило, основывается на использовании его восстановительных свойств. Для определения каптоприла использовали стандартную методику, которая основана на титровании каптоприла йодом в кислой среде с использованием крахмала как индикатора [10]. Точную навеску (около 0,3 г) растворяли в 0,1 л воды в колбе с притертой пробкой, добавляли 0,01 л 3,6 М раствора серной кислоты и 1 г йодида калия, 0,002 л раствора крахмала. Титровали 0,1 М раствором йодата калия до появления голубой окраски, не исчезающей в течение 30 с. Определение каптоприла основано на окислении сульфгидрильной группы йодом:



При качественном и количественном определении каптоприла спектрофотометрическим методом в работе использовали раствор хлорида меди ($C = 10^{-2}$ моль/л), приготовленный по точной навеске $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$. Для этого 0,341 г растворяли в 0,2 л дистиллированной воды. Растворы нужной концентрации готовили разбавлением водой аликвоты исходного раствора. Исходный раствор 1,10-фенантролина (Phen) с концентрацией, равной $C_{\text{Phen}} = 10^{-2}$ моль/л, готовили по точной навеске реагента. Раствор лекарственного препарата каптоприла ($C = 10^{-2}$ моль/л) был приготовлен растворением исходной лекарственной формы – таблеток, содержащих 0,025 г каптоприла в 0,1 г лекарственной смеси, и очисткой раствора центрифугированием с последующим фильтрованием. Растворы солей меди (CuCl , $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, CuSO_4), применяемых в работе, готовили из препаратов марки ХЧ или ЧДА и дополнительной очистке не подвергали. Исследование взаимодействия реагентов проводили в среде ацетатно-аммонийных буферных растворов в интервале pH от 3,0 до 9,0. Буферные растворы представляли собой смесь уксусной кислоты CH_3COOH (0,1 М) и гидроксида аммония NH_4OH (0,1 М) в определенных объемных соотношениях. Оптические плотности растворов определяли на спектрофотометре ПЭ5400В (ЗАО «НПО Экрос», Россия) с применением 1 см кюветы в диапазоне длин волн от 325 до 500 нм.

Для количественного определения каптоприла в лекарственном препарате спектрофотометрическим методом была разработана методика, в которой тиольная группа каптоприла восстанавливает медь (II) до меди (I), образующей окрашенное комплексное соединение с 1,10-фенантролином [9, 10]. Поскольку на открытом воздухе верхняя часть смеси постепенно обесцвечивается, кювету с исследуемым раствором сверху накрывали стеклом. В работе реагенты соединяли в следующей последовательности: буферный раствор – каптоприл – медь – 1,10-фенантролин.

При исследовании условий взаимодействия меди с фенантролином в присутствии каптоприла было изучено влияние концентраций реагирующих веществ, pH среды, состава соли меди (II) ($\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$, CuSO_4), стабилизатора.

Исходя из литературных данных известно, что оранжево-коричневая окраска говорит об образовании комплекса $[\text{Cu}(\text{Phen})_2]^+$ при взаимодействии меди (I) и фенантролина в соотношении 1 : 2,

соответственно [6]. Для установления влияния каптоприла на образующееся комплексное соединение использовали метод «насыщения» (молярных соотношений): концентрацию каптоприла сохраняли постоянной, а концентрации фенантролина и меди изменяли в антибатных соотношениях $C_{\text{медь(I)}} : C_{\text{Phen}}$ от 1 : 9 до 9 : 1. Приготовленные растворы фотометрировали при длине волны $\lambda = 400$ нм.

Для установления эквивалентного количества каптоприла в процессе образования комплекса $[\text{Cu}(\text{Phen})_2]^+$ в среде ацетато-аммонийного буфера готовили серию растворов, в которых неизменным сохраняли ранее установленное соотношение фенантролина и меди, равное 2 : 1, соответственно. За переменную концентрацию добавляемого компонента приняли концентрацию каптоприла, в молярном соотношении $C_{\text{каптоприл}} : C_{\text{медь(II)}}$ от 1 : 1 до 10 : 1. Приготовленные растворы фотометрировали при длине волны $\lambda = 400$ нм.

Для предотвращения обесцвечивания системы были использованы стабилизаторы: аскорбиновая кислота, лимонная кислота.

Для проверки влияния аскорбиновой кислоты на процессы, протекающие в растворе, готовили смеси: медь (II) : фенантролин : каптоприл в соотношении 1 : 2 : 6 (рН = 7) в присутствии аскорбиновой кислоты и без нее. Затем измерили оптические плотности двух растворов через минуту в течение 15 мин. Далее по полученным данным строили график зависимости оптической плотности от времени для установления влияния аскорбиновой кислоты на устойчивость системы.

При определении количества аскорбиновой кислоты, необходимой для оптимальной стабилизации системы, готовили серию растворов, в которой концентрацию аскорбиновой кислоты изменяли от $0,25 \times 10^{-4}$ до 4×10^{-4} моль/л. Медь (II), 1,10-фенантролин и каптоприл добавляли в соотношении 1 : 2 : 6, соответственно.

Из литературных источников известно, что лимонная кислота, являясь гидроксикислотой, образует стабильные комплексы с многовалентными катионами. Растворы лимонной кислоты поглощают свет в диапазоне длин волн от 340 до 360 нм [2]. По этой причине в качестве стабилизатора была выбрана лимонная кислота. Для выявления влияния лимонной кислоты на светопоглощение системы фенантролин – медь (I) – каптоприл были сняты спектры исследуемой смеси без добавления лимонной кислоты и в ее присутствии (рис. 3). Для нахождения простейшего соотношения в образующемся комплексном соединении, при котором оптическая плотность смеси «медь (II) – фенантролин – каптоприл – лимонная кислота» будет наибольшей, снимали оптическую плотность растворов, взятых в антибатных соотношениях от 1 : 9 до 9 : 1, а соотношение меди двухвалентной, фенантролина и каптоприла сохраняли неизменным, равным 1 : 2 : 6.

Для определения молярного коэффициента светопоглощения, а также для расчета константы равновесия реакции комплексообразования использовали метод Н.П. Комаря: составляли серию растворов, состоящих из меди (II), 1,10-фенантролина, каптоприла (смешивали в соотношении 1 : 2 : 6, соответственно) и стабилизатора, на фоне ацетато-аммонийного буферного раствора (рН = 7). Далее проводили измерения оптической плотности растворов при $\lambda = 410$ нм (в присутствии аскорбиновой кислоты) и при $\lambda = 380$ нм (в присутствии лимонной кислоты), используя кювету толщиной 1 см на приборе ПЭ5400В.

Для количественного определения каптоприла (в присутствии аскорбиновой кислоты) в лекарственных средствах использовали метод градуировочного графика. Для его построения готовили серию растворов, в которой возрастала концентрация каптоприла от 10^{-4} до $1,2 \times 10^{-3}$ моль/л и оставалось неизменным соотношение реагирующих веществ, то есть каптоприл, 1,10-фенантролин и медь (II) добавляли в соотношении 6 : 1 : 2 (рис. 2).

Для построения градуировочного графика определения концентрации каптоприла в присутствии лимонной кислоты (рис. 4) приготовили серию растворов, в которой увеличивали концентрацию лекарственного вещества (каптоприла), сохраняя соотношение реагирующих веществ неизменным (медь (II) : фенантролин : каптоприл : лимонная кислота = 1 : 2 : 6 : 1).

Количественное определение каптоприла осуществляли также методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) [7]. Для приготовления раствора каптоприла ($C = 1,2 \times 10^{-3}$ моль/л) исходная лекарственная форма – таблетки, содержащие 25 мг каптоприла в 0,1 г лекарственной смеси, была измельчена и затем растворена в метаноле с последующей очисткой раствора центрифугированием и фильтрованием. Использовали элюент состава: уксусная кислота (лед.): бензол : вода = 1 : 3 : 1. Хроматограммы при $\lambda = 2,12 \times 10^{-7}$ м снимали с помощью денситометра «CamagTLC-Scanner 3», фирма «Camag» (Швейцария). Осуществляли количественную обработку ТСХ-хроматограмм, размером до 20×20 см. Спектральный диапазон прибора составлял от $1,9 \times 10^{-7}$ до 8×10^{-7} м, максимальная скорость сканирования – 100 мм/с. Контроль над работой всех электронных узлов сканера

осуществлялся автоматически. «Scanner 3» полностью управлялся с помощью компьютера; построение линейной регрессии для количественного определения содержания каптоприла в лекарственной форме и протоколирование результатов осуществлялось с помощью программы «WinCats - 2001» («Camag», Швейцария).

С помощью прибора AUTOMATIC TLC SAMPLER 4 («Camag», Швейцария), на хроматографическую пластину марки Sorbfil (ПТСХ-П-А-УФ) (ООО «ИМИД» Краснодар, Россия) наносили исследуемые растворы каптоприла в метаноле объемом 10 мкл. Затем нижнюю часть пластинки опускали в элюент. После достижения высоты элюента, равной 75 мм, пластинку вынимали и просушивали. Далее для первоначального визуального анализа ее просматривали в УФ-излучении ($\lambda = 2,54 \times 10^{-7}$ м). Затем пластинку помещали в денситометр для снятия спектра и дальнейшей обработки данных. Денситометрия включает в себя сканирование пятна (хроматограммы) в проходящем или отраженном свете, который затем попадает в фотоумножитель. Разность в интенсивности падающего и проходящего или отраженного света в виде электрического сигнала регистрируется на графике. Высота пика является мерой интенсивности пятна. Градуировочный график строят в координатах: масса вещества – площадь пика, причем точность измерения площади пятна денситометром составляет не менее 2–5 % [8].

Для определения каптоприла методом ТСХ был приготовлен стандартный образец каптоприла в метаноле ($C = 2 \times 10^3$ мкг/мл) и путем его разбавления получены растворы концентрацией 250, 500, 1000 мкг/мл, наносимые на пластинку в той же последовательности. Градуировочная зависимость «площадь пика, AU (Y) – количество каптоприла, мкг (X)» построена в диапазоне концентраций каптоприла 250–1 000 мкг/мл (рис. 1).

Для сравнения метрологических характеристик сопоставили результаты количественного определения, полученные йодометрией, ТСХ и спектрофотометрическими методами. Проверку правильности разработанной методики определения каптоприла с использованием меди (II) и фенантролина и сравнение ее с методом йодаметрического титрования проводили методом «введено – найдено» (табл. 3).

Статистическая обработка данных. Все опыты проводились не менее, чем в 3 повторах, данные для градуировочной кривой получали приготовлением растворов не менее, чем в 5 повторах. Расчет параметров градуировочных графиков был произведен методом наименьших квадратов (табл. 1).

Таблица 1

Градуировочные параметры

Стабилизатор	a	b	S_y	S_a	S_b	ε_a	ε_b
Аскорбиновая кислота	0,062	0,08	0,006	0,01	$6,32 \times 10^4$	0,009	$6,146 \times 10^4$
Лимонная кислота	0,217	0,057	0,006	0,009	$5,556 \times 10^4$	0,009	$5,39 \times 10^4$

Примечание: a – коэффициент линейного градуировочного графика (свободный член); b – угловой коэффициент линейного градуировочного графика; S_y – остаточное стандартное отклонение; S_a (S_b) – дисперсии для параметров a и b, соответственно; ε – среднеквадратичное отклонение

Соответственно, уравнение градуировочных прямых имеет следующий вид.

В присутствии аскорбиновой кислоты (рис. 2):

$$y_i = x_i \times (80 \pm 0,6146) \times 10^{-3} + (0,062 \pm 0,009)$$

В присутствии лимонной кислоты (рис. 4):

$$y_i = x_i \times (57 \pm 0,539) \times 10^{-3} + (0,217 \pm 0,009)$$

При количественном анализе содержания каптоприла в лекарственной форме методом ТСХ прослеживалась прямая зависимость интенсивности пятен и площади пиков от концентрации исследуемого лекарственного препарата в образце. Все растворы готовили в 5 повторах, математическую обработку данных осуществляли посредством программного обеспечения WinCats («Camag», Швейцария). Градуировочная зависимость «площадь пятна (Y) – количество каптоприла, мкг (X)», построенная в диапазоне концентраций каптоприла 250–1 000 мкг/мл, представлена на рисунке 3 и описывается уравнением линейной регрессии:

$$Y = (7,3 \pm 0,03) \times X + (1798,7 \pm 10,79)$$

Результаты исследования и их обсуждение. Каптоприл из-за присутствия в нем меркаптогруппы (-HS) проявляет восстановительные свойства, что подтверждается значением окислительно-восстановительного потенциала ($\varphi_0 = -0,23$ В). В связи с этим определение каптоприла в лекарственных препаратах, как правило, основывается на использовании его восстановительных свойств [2]. Так, стандартная методика определения каптоприла основана на его титровании йодом в кислой

среде с использованием крахмала как индикатора. Йодометрическое титрование с использованием индикатора крахмала является легкодоступным, простым в исполнении методом, относительные погрешности которого не превышают нормы допустимых отклонений. Концентрацию каптоприла рассчитывали, используя закон эквивалентов. К недостаткам данной методики относится малая чувствительность, низкая устойчивость раствора йода и неполное протекание реакций йода со многими восстановителями.

Определение методом тонкослойной хроматографии основано на регистрировании сигнала самого каптоприла ($\lambda = 212$ нм). Исходя из представленного графика (рис. 1) был сделан вывод о том, что методом тонкослойной хроматографии можно определить концентрацию каптоприла в пределах от $9,2 \times 10^{-4}$ моль/л (250 мкг/мл) до 46×10^{-4} моль/л (1000 мкг/мл).

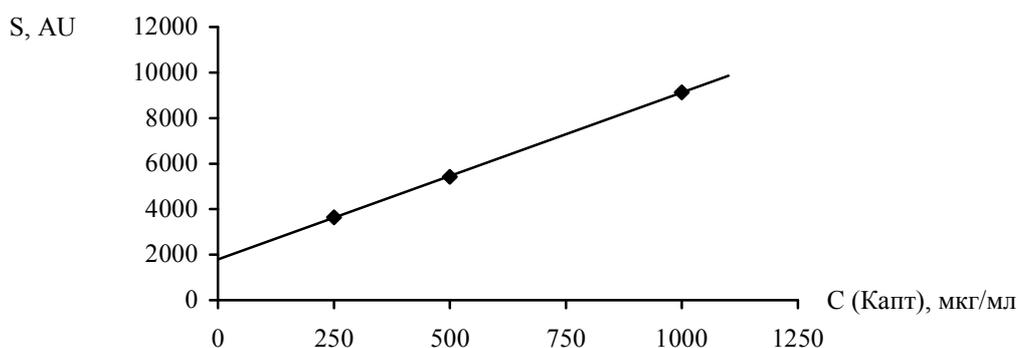


Рис. 1. Зависимость площади пика от количества каптоприла в хроматографической зоне
Примечание: *S* – площадь пика хроматограммы; *AU* – единица оптической плотности (ЕОП)

Методика является достаточно чувствительной (табл. 3), но в ней применяются токсичные вещества (бензол входит в состав элюента, метанол используется для извлечения каптоприла из лекарственной формы).

В данной работе предложен спектрофотометрический метод количественного определения каптоприла в фармакологических препаратах с использованием меди (II) и фенантролина. В основе методики лежит реакция восстановления меди двухвалентной до одновалентного состояния и взаимодействие восстановленной меди с фенантролином, в результате чего образуется комплекс коричневого цвета ($\lambda = 400$ нм) – бис-(1,10-фенантролинат) меди (I). Фенантролин относится к бидентатным лигандам, которые с центрально-координированным атомом металла образуют 5-членные циклы. Он образует комплексы с координационными связями за счет неподеленных электронных пар азота. Для системы «медь (I) – 1,10-фенантролин» внутренняя координационная сфера металла имеет форму квадрата.

Полученные экспериментальные данные показали, что нейтральная среда является оптимальной для образования изучаемого комплекса, при этом сохраняется оптимальное соотношение меди (I) : фенантролин = 1 : 2. При добавлении каптоприла в шестикратном избытке относительно количества меди (II) происходит полный переход ее из одновалентного состояния в двухвалентное. Полученные соотношения свидетельствуют о том, что тиольная группа проявляет восстановительные свойства.

В ходе проведения работы было замечено обесцвечивание той части раствора исследуемого комплекса, которая взаимодействовала с кислородом воздуха, окислявшим медь (I) до двухвалентного состояния. Для стабилизации образующегося комплекса $[\text{Cu}(\text{Phen})_2]^+$ были выбраны аскорбиновая и лимонная кислоты.

При проведении исследования было установлено, что при отсутствии стабилизатора (аскорбиновой кислоты) оптическая плотность исследуемой системы значительно снижается через 7–8 мин. В присутствии данного стабилизатора в системе, содержащей каптоприл, фенантролин, медь (II) при pH = 7, светопоглощение смеси во времени изменялось незначительно. При проведении исследования было выяснено, что добавление аскорбиновой кислоты в систему «медь (II) – фенантролин – каптоприл» не влияет на максимум светопоглощения, для стабилизации окраски исследуемой смеси необходим двукратный избыток выбранного стабилизатора.

При использовании аскорбиновой кислоты в качестве стабилизатора система характеризуется образованием комплексного соединения меди (II) и фенантролина средней устойчивости ($\beta_{обp} = 4,3 \times 10^8$) и широким интервалом определяемых концентраций (закон Бугера-Ламберта-Бера соблюдался в интервале концентраций от 10^{-4} (21,72 мкг/мл) до $1,2 \times 10^{-3}$ (260,75 мкг/мл) моль/л) (рис. 2).

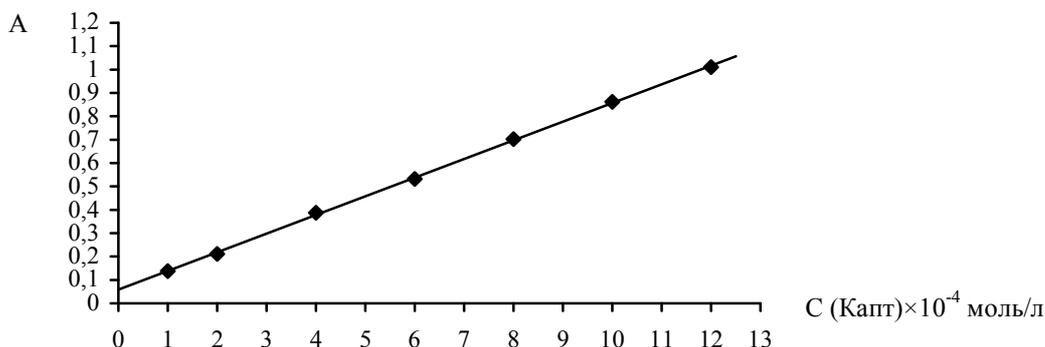


Рис. 2. Градуировочный график для определения концентрации каптоприла
 Примечание: $C_{медь(II)} = 10^{-4}$ моль/л; $C_{аск. к-та} = 2 \times 10^{-4}$ моль/л; $C_{phen} = 2 \times 10^{-4}$ моль/л; $pH = 7$;
A – оптическая плотность раствора

При использовании лимонной кислоты в качестве стабилизатора увеличение стабильности окраски обеспечивалось за счет образования нового комплексного соединения меди одновалентной, фенантролина и лимонной кислоты, на что указывало смещение оптимальной длины волны на 20 нм ($\lambda = 380$ нм) и увеличение значения светопоглощения раствора (рис. 3).

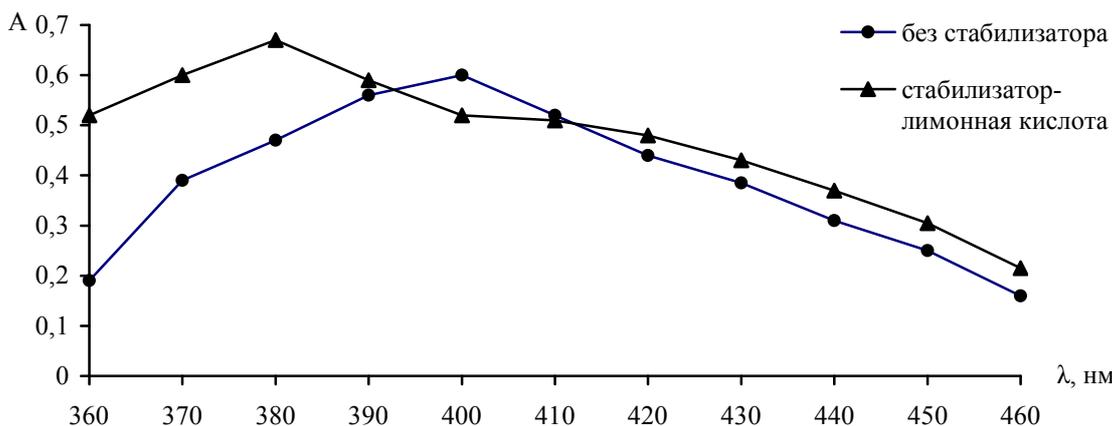


Рис. 3. Спектры поглощения растворов: 1 – в присутствии стабилизатора; 2 – без стабилизатора
 Примечание: $C_{медь(II)} = 10^{-3}$ моль/л; $C_{лим. к-та} = 10^{-3}$ моль/л; $C_{phen} = 2 \times 10^{-3}$ моль/л; $C_{каптоприл} = 6 \times 10^{-4}$ моль/л;
A – оптическая плотность раствора; λ – длина волны

Результаты данного исследования показали, что окраска образуемого комплексного соединения, состоящего из лимонной кислоты, фенантролина и меди одновалентной, устойчивее, чем у комплекса $[Cu(Phen)_2]^+$. Установление максимального светопоглощения в присутствии стабилизатора происходило в течение 7–8 мин и сохранялось в течение долгого времени, поэтому последующие измерения производили по прошествии 7 мин. Было определено, что простейшее соотношение соответствует максимуму светопоглощения и равно медь (I) : фенантролин : лимонная кислота = 1 : 2 : 1. Из представленной на градуировочном графике (рис. 4) зависимости оптической плотности от концентрации каптоприла можно сделать вывод о том, что закон Бугера-Ламберта-Бера соблюдался в интервале концентраций от 10^{-4} (21,72 мкг/мл) до 10^{-3} (217,29 мкг/мл) моль/л.

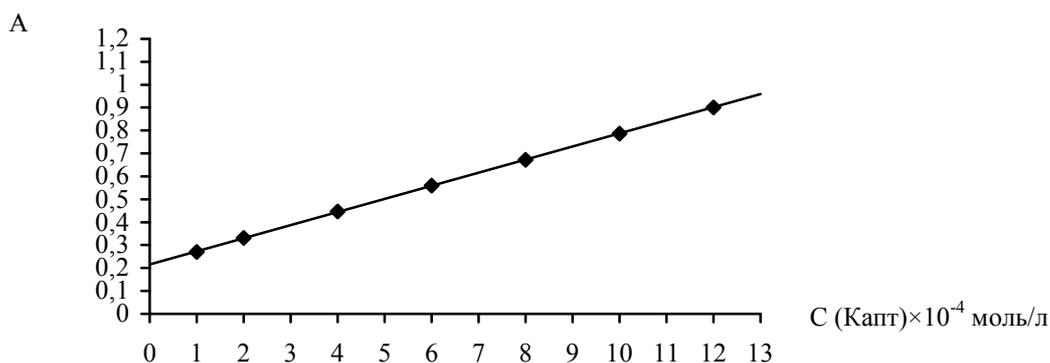


Рис. 4. Градуировочный график для определения концентрации каптоприла

Примечание: $C_{\text{медь (II)}} = 10^{-4}$ моль/л; $C_{\text{лим. к-та}} = 10^{-4}$ моль/л; $C_{\text{phen}} = 2 \times 10^{-4}$ моль/л; $\lambda = 380$ нм; $pH = 7$;
A – оптическая плотность раствора

Учитывая литературные данные [3, 4], образующийся тройной комплекс средней устойчивости ($\beta_{\text{обр}} = 3,7 \times 10^7$), содержащий медь (I), фенантролин и лимонную кислоту, может быть представлен следующим образом (рис. 5):

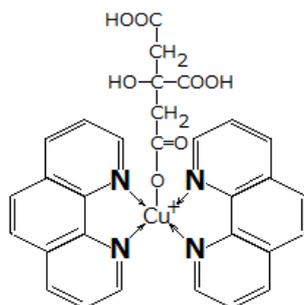


Рис. 5. Предполагаемая формула тройного комплекса (медь (I) – фенантролин – лимонная кислота)

Для выявления наиболее эффективного стабилизатора было проведено сравнение спектрофотометрических характеристик образующихся комплексов при добавлении аскорбиновой и лимонной кислот (табл. 2).

Таблица 2

Спектрофотометрические характеристики образующихся комплексов

Стабилизатор	$\epsilon_{\text{ср}}$	$\beta_{\text{обр}}$	$K_{\text{нест}}$	$pK_{\text{нест}}$
Аскорбиновая кислота	$4,91 \times 10^3$	$4,3 \times 10^8$	$2,3 \times 10^{-9}$	8,638
Лимонная кислота	$3,38 \times 10^3$	$3,7 \times 10^7$	$2,7 \times 10^{-8}$	7,569

Примечание: $\epsilon_{\text{ср}}$ – молярный коэффициент светопоглощения; $\beta_{\text{обр}}$ – константа образования комплекса; $K_{\text{нест}}$ – константа нестойкости комплекса; $pK_{\text{нест}}$ – отрицательный десятичный логарифм константы нестойкости комплекса

Представленные результаты указывают на то, что образующиеся комплексы имеют среднюю устойчивость.

Определение каптоприла в системе «медь (II) – фенантролин» с использованием лимонной кислоты в качестве стабилизатора является чувствительной ($\epsilon_{\text{ср}} = 3,38 \times 10^3$) методикой и обладает широким диапазоном определяемых концентраций (от 10^{-4} до 10^{-3} моль/л), однако она уступает по показателям (табл. 2, рис. 2, рис. 4) методу, в котором стабилизатором является аскорбиновая кислота.

Проверку правильности разработанной методики определения каптоприла с использованием меди (II) и фенантролина и сравнение ее с методами йодатриметрического титрования и ТСХ проводили методом «введено – найдено». Результаты сравнения представлены в таблице 3.

Результаты определения каптоприла в растворе различными методами

Метод	n	Введено мкг/мл	Найдено мкг/мл	$X_{cp} \pm \frac{S \times t}{\sqrt{n}}$	Относительная погрешность, %
Спектрофотометрический*	3	250	247,75	247 ± 11	3
Йодометрический	3	250	242,5	242 ± 22	7
ТСХ	3	250	245	245 ± 12	4

Примечание: * – в качестве стабилизатора использовалась аскорбиновая кислота

Проведенные исследования показали, что воспроизводимость результатов спектрофотометрического анализа содержания каптоприла в пробе достаточно хорошая. Из полученных данных можно сделать вывод о том, что разработанная методика является более точной по сравнению с йодометрическим титрованием и характеризуется лучшей воспроизводимостью. Также и тонкослойную хроматографию можно считать чувствительной методикой, однако она является менее безопасной из-за использования органических растворителей, входящих в состав элюента.

Таким образом, разработанная чувствительная методика определения каптоприла позволяет косвенно определить содержание лекарственного вещества, обладающего восстановительными свойствами по реакции взаимодействия с медью (II) и 1,10-фенантролином в присутствии аскорбиновой кислоты в качестве стабилизатора, в ходе которой образуется окрашенный комплекс $[Cu(Phen)_2]^+$.

Выводы:

1. Спектрофотометрическим методом изучены условия образования бис-(1,10-фенантролината) меди (I) в присутствии каптоприла. Максимум поглощения исследуемого комплексного соединения $\lambda_{max} = 400$ нм.
2. Установлено, что каптоприл не влияет на оптимальное соотношение концентраций меди (I) и фенантролина, равное 1 : 2, соответственно.
3. Максимальный выход комплекса наблюдается в нейтральной среде (pH = 7).
4. Для полного образования комплекса медь (I) – Phen требуется шестикратный избыток каптоприла в системе по отношению к исходному количеству ионов меди (II) в растворе.
5. Установлено стабилизирующее действие аскорбиновой и лимонной кислот, влияние их концентраций на образование исследуемого комплексного соединения.
6. Рассчитаны молярный коэффициент поглощения и константа устойчивости комплексного соединения для системы в ацетато-аммонийном буферном растворе ($\epsilon_{cp} = 3,65 \times 10^3$; $\beta_{обр.} = 4,56 \times 10^7$) в присутствии аскорбиновой ($\epsilon_{cp} = 4,91 \times 10^3$) и лимонной ($\epsilon_{cp} = 3,38 \times 10^3$) кислот.
7. Вычислены градуировочные характеристики изучаемой системы. Составлены уравнения градуировочных прямых.
8. Показано, что предлагаемая методика спектрофотометрического определения каптоприла более чувствительна и характеризуется большим диапазоном определяемых концентраций по сравнению с йодометрическим титрованием и тонкослойной хроматографией.

Список литературы

1. Мажитова, М. В. Исследование возможности определения эмоксипина по его реакции с м-крезолфталексином SA и в присутствии ионов железа / М. В. Мажитова, М. А. Карибьянц // Естественные науки. – 2009. – № 1. – С. 33–41.
2. Северин, Е. С. Биохимия : учебник для вузов / Е. С. Северин. – М. : Медицина, 2000. – 779 с.
3. Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия : учебник / Н. А. Тюкавкина, Ю. И. Бауков, С. Э. Зубарян. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 528 с.
4. Хабарова, О. В. Исследование влияния ацетилцистеина на комплексообразование железа (III) с 1,10-фенантролином / О. В. Хабарова, К. А. Серова, Е. В. Самотаева, Е. А. Хандусенко, Ж. Х. Мадькова, Е. В. Бровко, М. С. Данилова // Инновации в науке. – 2014. – № 39. – С. 8–13.
5. Хабарова, О. В. Определение цефтриаксона реакцией с железом (III) и органическим реагентом / О. В. Хабарова, М. С. Данилова // Актуальные вопросы развития науки : мат-лы Международной научно-практической конференции : в 6 ч. (Уфа, 14.02.2014) / отв. ред. А. А. Сукиасян. – Уфа : Башкирский государственный университет, 2014. – С. 255–258.
6. Li, Y. Flow injection chemiluminescence determination of thiol-containing drugs based on a quinie-sensitized permanganate reaction / Y. Li, A. Zhang, J. Du, J. Lu // Anal. Lett. – 2003. – Vol. 36, № 4. – P. 13–15.

7. Migdalof, B. H. Thin-Layer Radiochromatographic Determination of Captopril (SQ 14,225) and its Disulfide Dimer Metabolite in Blood / B. H. Migdalof, S. M. Singhvi, K. J. Kripalani // *Journal of Liquid Chromatography*. – 2006. – P. 857–865. – Режим доступа: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01483918008060197>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 20.09.2016.
8. Phulgarhn, J. A. M. Sensitive determination of captopril by time-resolved chemiluminescence using the stopped-flow analysis based on potassium permanganate oxidation / J. A. M. Phulgarhn, L. F. G. Bermejo // *Anal. Chim. Acta*. – 2005. – Vol. 546, № 1. – P. 321–325.
9. Schmidt, Jr. E. Flowinjection iodometric determination of captopril in pharmaceutical preparations / Jr. E. Schmidt, W. R. Melchert, F. R. P. Rocha // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 20, № 2. – P. 8–13.
10. Tzanavaras, P. D. Flow and Sequential Injection Manifolds for the Spectrophotometric Determination of Captopril Based on its Oxidation by Fe (III) / P. D. Tzanavaras, D. G. Themelis, A. Economou, G. Theodoridis // *Microchim. Acta*. – 2003. – Vol. 142. – P. 88–91.

References

1. Mazhitova M. V., Karib'yants M. A. Issledovanie vozmozhnosti opredeleniya emoksipina po ego reaktsii s m-krezolftaleksinom SA i v prisutstvii ionov zheleza [Investigation the possibility of determining emoxipine by reaction with m-krezolftaleksinom SA and in the presence of iron ions]. *Estestvennye nauki* [Natural science], 2009, no. 1, pp. 33–41.
2. Severin E. S. *Biokhimiya: uchebnik dlya vuzov* [Biochemistry: textbook for university students]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2000, 779 p.
3. Tyukavkina N. A., Baukov Yu. I., Zubaryan S. E. *Bioorganicheskaya khimiya: uchebnik* [Bioorganic chemistry: textbook]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 528 p.
4. Khabarova O. V., Serova K. A., Samotaeva E. V., Khandusenko E. A., Madykova Zh. Kh., Brovko E. V., Danilova M. S. Issledovanie vliyaniya atsetiltsisteina na kompleksobrazovanie zheleza (III) s 1,10-fenantrolinom [Research of influence of acetylcysteine on iron with 1.10-phenanthroline complexing]. *Innovatsii v nauke* [Innovation in science], 2014, no. 39, pp. 8–13.
5. Khabarova O. V., Danilova M. S. Opredelenie tseftriaksona reaktsiei s zhelezom (III) i organicheskim reagentom [Ceftriaxone determination by reaction with iron (III) and organic reagent]. *Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy razvitiya nauki: v 6 chastyakh"* [Materials of International Scientific-Practical Conference "Actual Problems of the Development of Science" in 6 parts]. Ed. A. A. Sukiasyan, Ufa, Bashkir State University, 2014, pp. 255–258.
6. Li Y., Zhang A., Du J., Lu J. low injection chemiluminescence determination of thiol-containing drugs based on a quinie-sensitized permanganate reaction. *Anal. Lett.*, 2003, vol. 36, no. 4, pp. 13–15.
7. Migdalof B. H., Singhvi S. M., Kripalani K. J. Thin-Layer Radiochromatographic Determination of Captopril (SQ 14,225) and its Disulfide Dimer Metabolite in Blood. *Journal of Liquid Chromatography*, 2006, pp. 857–865. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01483918008060197> (accessed 20 September 2016).
8. Phulgarhn J. A. M., Bermejo L. F. G. Sensitive determination of captopril by time-resolved chemiluminescence using the stopped-flow analysis based on potassium permanganate oxidation. *Anal. Chim. Acta*, 2005, vol. 546, no. 1, pp. 321–325.
9. Schmidt Jr. E., Melchert W. R., Rocha F. R. P. Flowinjection iodometric determination of captopril in pharmaceutical preparations. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2009, vol. 20, no. 2, pp. 8–13.
10. Tzanavaras P. D., Themelis D. G., Economou A., Theodoridis G. Flow and Sequential Injection Manifolds for the Spectrophotometric Determination of Captopril Based on its Oxidation by Fe (III). *Microchim. Acta.*, 2003, vol. 142, pp. 88–91.

УДК 616.45-001.1/.3:616.89-008.447

© А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева, 2017

14.03.00 – Медико-биологические науки

03.03.00 – Физиология

ИЗУЧЕНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ ЭФФЕКТОВ СЕМАКСА НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ СТРЕССА

Ясенявская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Мурталиева Вероника Хамидуллаевна, ассистент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-937-827-12-24, e-mail: andresheva@mail.ru.

Экспериментальная работа посвящена изучению психотропных эффектов Семакса (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) у крыс-самцов в условиях различных стрессогенных воздействий («информационный», «социальный», «иммунный» виды стресса). «Информационный» стресс моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. В качестве модели «социального» стресса была выбрана модель сенсорного контакта (межсамцовые конфронтации). «Иммунный» стресс моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения липополисахарида, выделенного из микробных клеток *Salmonella typhi*. Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тестах «Открытое поле» и «Порсолт». Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, подверженных воздействию «информационного», «социального» и «иммунного» видов стресса, свидетельствуют о формировании у крыс тревожно-депрессивного состояния. Оценка выраженности психотропной активности Семакса свидетельствует о способности нейропептидного препарата в условиях стрессогенного воздействия проявлять психомодулирующее действие, устраняя депрессивноподобные нарушения в поведении животных. Таким образом, полученные данные подтверждают центральное положение концепции стресса о его неспецифичности, заключающейся в том, что любые раздражения вне зависимости от природы вызывают одну и ту же реакцию в организме, и представитель из группы нейропептидов Семакс рассматривается как эффективное средство с широким спектром антистрессорного влияния.

Ключевые слова: Семакс, нейропептиды, «информационный» стресс, «иммунный» стресс, «социальный» стресс, тест «Открытое поле», тест «Порсолт».

STUDY OF PSYCHOTROPIC EFFECTS OF SEMAX ON DIFFERENT MODELS OF STRESS

Yasenyavskaya Anna L., Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-188-04-10; e-mail: yasen_9@mail.ru.

Murtalievа Veronika H., teaching assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-937-827-12-24, e-mail: andresheva@mail.ru.

The experimental work on rats is devoted to the study of the psychotropic effects of Semax (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro) under conditions of different stressful effects (“information”, “social”, “immune” types of stress). “Information” stress was modeled by the formation of foraging behavior in a multi-alternative labyrinth. A model of sensory contact (inter-males confrontations) was chosen as a model of “social” stress. “Immune” stress was modeled by a single intraperitoneal injection of lipopolysaccharide extracted from *Salmonella typhi* cells. The psychoemotional state of the animals was assessed by the results of studying the behavior in the “Open Field” and “Porsolt” tests. The results obtained during the study of the psychoemotional state of the animals exposed to the “information”, “social” and “immune” types of stress indicate the formation of an anxiety-depressive state in rats. The results obtained during the experimental study of the psychotropic activity of Semax indicate the ability of the neuropeptide under stressful conditions to produce a psychomodulatory effect, eliminating depressive-like disturbances in animal behavior.

Thus, the obtained data confirm the central idea of the concept of stress about its nonspecificity, which implies that any stimulation, regardless of the nature, causes the same reaction in the body, and Semapex - a representative of the neuropeptide group - is regarded as an effective drug with a broad-spectrum antistress activity.

Key words: Semax, neuropeptides, “information” stress, “immune” stress, “social” stress, test “Open field”, test “Porsolt”.

Введение. Несмотря на значительное количество исследований и публикаций, посвященных различным аспектам проблемы стресса, до сих пор нет четко сформированной единой концепции о стрессе как физиологическом явлении, о механизмах его возникновения и формирования, механизмах, лежащих в основе устойчивости организма к стрессорным воздействиям различной природы. Оценка уровня стрессоустойчивости человека, особенно его поведение при различных стрессогенных воздействиях, приобретает все большее значение и требует детального изучения. Это обусловлено ростом информационной и психической нагрузки в современном обществе, длительной социально-экономической нестабильностью, интересами профессиональной ориентации и многими другими факторами [3, 17, 19, 20].

Одним из основных аспектов рассмотрения стресса является тот факт, что стресс представляет собой комплекс психологических и поведенческих реакций, отражающих состояние внутреннего беспокойства или его подавления. Такие защитные от стресса реакции или индикаторы наблюдаются в различных функциональных проявлениях, включая эмоциональные, когнитивные и поведенческие [15].

Поведенческая реакция, являясь наиболее гибкой и разнообразной по форме, служит одним из механизмов предохранения организма от действия различных стрессогенных факторов [27]. По мнению ряда исследователей, ее элементы присутствуют на всех этапах адаптационного процесса, особенно ярко они проявляются на стадии дезадаптации [9, 14, 16]. Состояние дезадаптации, обусловленной эмоциональными для организма сигналами вследствие нарушения функциональных возможностей систем, приводит к нарушению регуляции поведенческой активности субъекта при различных стрессогенных воздействиях [15]. Несмотря на большой интерес многих исследователей к изучению изменений психоэмоционального статуса в условиях стресса, особенности развития поведенческих нарушений вследствие воздействия стрессогенных факторов различной природы изучены недостаточно.

В настоящее время исследователи уделяют большое внимание не только изучению влияния факторов, вызывающих стресс-индуцированные состояния, но и способам их устранения. На данный момент перспективным является поиск стресспротекторов из группы нейропептидов, представляющих собой эндогенные соединения, играющие важную роль в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма и регулирующие важные гомеостатические функции [23]. Изучение функций пептидов семейства меланокортинов (N-концевых фрагментов адренокортикотропного гормона, ряда фрагментов проопиомеланокортина и их синтетических аналогов) выявило наличие у них способности регулировать обучение, внимание и поведение. Кроме того, данные пептиды проявляют нейропротекторные и нейрорегенеративные виды активности [2]. Таким образом, меланокортины проявляют одновременно ноотропные и нейротрофические свойства. Наличие данных эффектов в совокупности со способностью проникать через гемато-энцефалический барьер делает данное пептидное семейство перспективным с точки зрения медицинского применения. Зарегистрированный представитель семейства меланокортинов – Семакс (Met-Glu-His-Phe-Pro-Gly-Pro, ЗАО «Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Россия), разработанный в Институте молекулярной генетики Российской академии наук, является в настоящее время единственным индивидуальным пептидом, применяемым в клинике как ноотропное и нейропротекторное средство [7]. С целью расширения возможностей практического применения препарата актуальными являются исследования различных аспектов его фармакологического действия как на экспериментальном, так и на клиническом этапах.

Цель: экспериментально изучить влияние Семакса на поведение лабораторных животных, подверженных воздействию различных видов стресса («информационного», «социального» и «иммунного»).

Материалы и методы исследования. Работа проведена на белых нелинейных крысах-самцах (6–8 месяцев), содержащихся в стандартных условиях вивария при естественном освещении с соблюдением этических норм и правил (выписка из протокола Этического комитета ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России № 8 от 24 ноября 2015 г.). Все крысы были синхронизированы по питанию при свободном доступе к воде [8].

Животные были разделены на 3 основные группы, в зависимости от вида стресса:

1 группа – «информационный» стресс, подразделена на 3 подгруппы:

- 1 – контрольная подгруппа, находящаяся в условиях стандартного содержания;
- 2 – животные, подвергавшиеся воздействию «информационного» стресса (20 дней);
- 3 – крысы, подвергавшиеся воздействию «информационного» стресса и получавшие интраназально Семакс (0,1 % раствор) в дозе 150 мкг/кг/сут. (20 дней).

2 группа – «социальный» стресс, подразделена на 3 подгруппы:

- 1 – интактные самцы, определенные по 1 особи в клетках;
- 2 – животные, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса (20 дней);
- 3 – крысы, подвергавшиеся воздействию «социального» стресса и получавшие интраназально Семакс (0,1% раствор) в дозе 150 мкг/кг/сут. (20 дней).

3 группа – «иммунный» стресс, подразделена на 3 подгруппы:

- 1 – контрольная группа, находящаяся в условиях стандартного содержания;
- 2 – животные, подвергавшиеся воздействию «иммунного» стресса, путем однократного внутрибрюшинного введения липополисахарида, выделенного из микробных клеток *Salmonella typhi*, в дозе 100 мкг/кг;

• 3 – крысы, подвергавшиеся воздействию «иммунного» стресса и получавшие интраназально Семакс (0,1 % раствор) в дозе 150 мкг/кг/сут. (20 дней).

«Информационный» стресс моделировали путем формирования пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Для усложнения задачи, поставленной перед крысами, структуру лабиринта меняли каждый день [12, 17, 26].

В качестве модели «социального» стресса была выбрана модель сенсорного контакта. Животные попарно помещались в экспериментальные клетки, разделенные пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, позволявшей им видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга, но предотвращавшей физическое взаимодействие. Ежедневно перегородку убирали на 10 мин, что приводило к межсамцовым конфронтациям [16, 28].

«Иммунный» стресс моделировали путем однократного внутривнутрибрюшинного введения пирогенала – липополисахарида (ЛПС), выделенного из микробных клеток *Salmonella typhi* (производитель филиал «Медгамал» ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Россия), в дозе 100 мкг/кг [1, 16, 22].

Психоэмоциональное состояние животных оценивали по результатам изучения поведения в тестах «Открытое поле» (ОП) и «Порсолт». Тест «Открытое поле» [4, 5, 18] используется для изучения поведения грызунов в новых условиях и позволяет оценить: выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, уровень эмоционально-поведенческой реактивности животного, стратегию исследовательского/оборонительного поведения, локомоторную стереотипию [10, 13, 16, 26]. Тест «Вынужденное плавание» (Порсолт) [19, 29] позволяет изучить выраженность депрессивного состояния экспериментальных животных [11, 16, 21, 24, 25].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007, BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1 с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [6]. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Сведения, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, подверженных воздействию «информационного» стресса, свидетельствуют о формировании у крыс тревожно-депрессивных нарушений. Анализ поведения в тесте ОП показал, что при «информационном» стрессе происходит угнетение горизонтальной, вертикальной и специфической норковой видов активности. Отмечено снижение показателей ориентировочно-исследовательского поведения: количество стоек и исследований «норок» уменьшилось по сравнению с контрольной группой на 48 % ($p < 0,01$) и 27 % ($p < 0,05$), соответственно; горизонтальной двигательной активности – на 12 % ($p > 0,05$). Также при воздействии «информационного» стресса отмечалось уменьшение количества заходов в центральную зону теста более чем на 30 % ($p > 0,05$). Стрессирование способствовало значительному усилению интенсивности кратковременного груминга и увеличению количества фекальных болюсов. Данные показатели превышали контрольные более чем в 2,5 раза ($p < 0,05$) и на 30 % ($p < 0,05$), соответственно. Кроме того, у стрессированных животных были зафиксированы периоды замирания (фризинг) ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблица 1

Влияние Семакса на поведение крыс-самцов в тесте «Открытое поле» в условиях «информационного» стресса

Поведенческие показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Информационный» стресс	«Информационный» стресс + Семакс (150 мкг/кг/сут.)
Горизонтальная двигательная активность	35,3 ± 4,0	31,2 ± 4,4	45,9 ± 3,4*##
Вертикальная двигательная активность	7,3 ± 0,7	3,8 ± 0,7**	5,6 ± 0,5#
Исследование «норок»	6,9 ± 0,7	5,0 ± 0,6*	6,0 ± 0,7
Переходы через центр	0,6 ± 0,3	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,2
Кратковременный груминг	1,3 ± 0,5	3,4 ± 0,5*	2,2 ± 0,3#
Фекальные болюсы	3,0 ± 0,3	3,9 ± 0,3*	2,4 ± 0,5#
Фризинг, с	0	4,5 ± 1,1 **	1,5 ± 0,3***#

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ относительно стрессированных животных

При изучении влияния Семакса на поведение животных, подвергшихся воздействию «информационного» стресса, в тесте ОП выявлено увеличение горизонтальной двигательной активности как по отношению к стрессированным животным на 47 % ($p < 0,05$), так и к интактным животным на 30 % ($p < 0,05$). Показатели вертикальной активности под действием препарата увеличились относительно группы «стресс» на 47 % ($p < 0,05$). Семакс также способствовал увеличению специфической норковой активности по сравнению с группой стрессированных животных, но данный показатель

статистически значимым не является. При воздействии Семакса увеличилось количество заходов в центральную зону теста в условиях информационного стресса на 25 % ($p > 0,05$), на фоне снижения интенсивности кратковременного груминга на 35 % ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных. Количество фекальных болюсов снизилось на 37 % ($p < 0,05$), став ниже контрольных значений на 20 % ($p > 0,05$). Введение Семакса способствовало выраженному снижению продолжительности фризинга почти на 70 % ($p < 0,001$) относительно группы «стресс» (табл. 1).

У животных, подвергшихся чрезмерной информационной нагрузке, в тесте «Порсолт» отмечалось увеличение латентного периода (ЛП) до первого движения на 75 % ($p < 0,001$). ЛП до первого проявления иммобильности уменьшился на 12 % ($p > 0,05$). Продолжительность иммобильности увеличилась более чем в 2,5 раза ($p < 0,001$) относительно контрольных показателей. Также в условиях данного экспериментального воздействия отмечалось увеличение времени пассивного плавания практически в 2 раза ($p < 0,001$), тогда как время активного плавания сократилось почти на 40 % ($p < 0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние Семакса на поведение крыс-самцов в тесте «Порсолт» в условиях «информационного» стресса

Поведенческие показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Информационный» стресс	«Информационный» стресс + Семакс (150 мкг/кг/сут.)
ЛП до первого движения, с	1,5 ± 0,1	2,6 ± 0,2 ***	1,5 ± 0,3 ##
ЛП до первой иммобильности, с	95,1 ± 3,9	83,5 ± 6,9	90,4 ± 8,0
Иммобильность, с	24,7 ± 1,3	66,8 ± 4,5***	51,6 ± 5,8***#
Пассивное плавание, с	45,4 ± 2,5	87,7 ± 4,9 ***	72,9 ± 3,7 ***#
Активное плавание, с	230,4 ± 13,3	145,4 ± 7,0 ***	175,4 ± 9,6***#

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ относительно стрессированных животных

Анализ влияния Семакса на поведение животных в тесте «Порсолт» показал, что препарат способствует снижению ЛП до первого проявления двигательной активности более чем на 40 % ($p < 0,01$), а также продолжительности периода иммобильности более чем на 20 % ($p < 0,05$). На фоне применения Семакса в условиях «информационного» стресса отмечалась тенденция к увеличению ЛП до первого эпизода иммобильности по сравнению с группой стрессированных животных, но статистически значимым данный показатель не являлся. Кроме того, введение Семакса способствовало снижению продолжительности пассивного плавания ($p > 0,05$) на фоне увеличения активного ($p < 0,05$) относительно параметров в группе «стресс» (табл. 2).

Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, подвергшихся воздействию «социального» стресса, в тесте ОП свидетельствуют о том, что конфронтации приводили к развитию у крыс тревожно-депрессивных состояний. У животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения отмечено снижение двигательной активности и у агрессоров, и у жертв в среднем на 40 % ($p < 0,01$) по сравнению с интактной группой. Кроме того, межсамцовые конфронтации приводили к снижению исследования «норок» в среднем на 55 % ($p < 0,001$) и у агрессоров, и у жертв по сравнению с интактными животными. При воздействии «социального» стресса отмечалось снижение количества заходов в центральную зону теста у животных и с агрессивным, и с субмиссивным типами поведения ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно). Стрессирование способствовало статистически значимому усилению кратности актов кратковременного груминга и увеличению количества фекальных болюсов (табл. 3).

При изучении влияния Семакса на поведение стрессированных животных в тесте ОП выявлено увеличение горизонтальной активности в среднем на 40 % ($p < 0,05$) у агрессоров и жертв, и вертикальной двигательной активности – на 80 % ($p < 0,001$) у агрессоров и более чем на 30 % ($p < 0,001$) у жертв по отношению к стрессированным животным. Семакс в условиях «социального» стресса также способствовал увеличению специфической норковой активности у животных с агрессивным типом поведения на 80 % ($p < 0,01$) и субмиссивным – на 40 % ($p < 0,05$) относительно группы «стресс». Количество заходов в центральную зону теста у агрессоров и жертв достоверно увеличилось ($p < 0,01$) по сравнению с группой «стресс» на фоне снижения интенсивности кратковременного груминга более чем на 90 % ($p < 0,001$) у агрессоров и более на 50 % ($p < 0,01$) у жертв. Количество фекальных болюсов под действием Семакса снизилось более чем на 50 % ($p < 0,01$) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние Семакса на поведение крыс-самцов в тесте «Открытое поле» в условиях «социального» стресса

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс+ Семакс (150 мкг/кг/сут.)
Животные с агрессивным типом поведения			
Горизонтальная двигательная активность	37,3 ± 3,5	22,3 ± 2,5**	30,8 ± 3,0#
Вертикальная двигательная активность	3,7 ± 0,3	2,1 ± 0,3**	3,8 ± 0,3###
Исследование «норок»	5,7 ± 0,6	2,8 ± 0,2***	5,0 ± 0,7##
Переходы через центр	0,4 ± 0,1	0***	0,3 ± 0,133##
Кратковременный груминг	0,5 ± 0,1	1,1 ± 0,2*	0,1 ± 0,1###
Фекальные болюсы	0,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1***	0,6 ± 0,2##
Животные с субмиссивным типом поведения			
Горизонтальная двигательная активность	37,3 ± 3,5	24,9 ± 1,7**	34,3 ± 2,5#
Вертикальная двигательная активность	3,7 ± 0,3	2,7 ± 0,1**	3,6 ± 0,2###
Исследование «норок»	5,7 ± 0,6	2,3 ± 0,3***	3,2 ± 0,3#
Переходы через центр	0,4 ± 0,1	0,1 ± 0,1*	0,6 ± 0,1##
Кратковременный груминг	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,1*	0,4 ± 0,1##
Фекальные болюсы	0,7 ± 0,1	3,3 ± 0,4***	1,6 ± 0,2##

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно стресса

Полученные результаты в тесте «Порсолт» свидетельствуют о том, что под воздействием «социального» стресса у животных выявлено изменение психоэмоционального состояния. Так, конфронтации у животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения приводили к увеличению латентного периода до первого движения в среднем на 30 % ($p < 0,05$). Латентный период до первой иммобильности уменьшился на 30 % ($p < 0,05$) у агрессоров, и на 35 % ($p < 0,01$) у жертв по сравнению с интактными животными. В условиях данного экспериментального воздействия наблюдалось увеличение иммобильности у животных с агрессивным типом поведения на 35 % ($p < 0,05$), с субмиссивным – более чем на 40 % ($p < 0,001$). На фоне этого время пассивного плавания в среднем увеличилось на 60 % ($p < 0,01$ – «агрессоры» и $p < 0,001$ – «жертвы»), тогда как время активного плавания, напротив, достоверно сократилось более чем на 50 % ($p < 0,001$) у животных как с агрессивным, так и с субмиссивным типами поведения относительно контрольных показателей (табл. 4).

Таблица 4

Влияние Семакса на поведение крыс-самцов в тесте «Порсолт» в условиях «социального» стресса

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Социальный» стресс	«Социальный» стресс+ Семакс (150 мкг/кг/сут.)
Животные с агрессивным типом поведения			
ЛП до 1-го движения, с	3,9 ± 0,3	4,9 ± 0,4*	3,5 ± 0,3#
ЛП до 1-ой иммобильности, с	160,0 ± 12,5	113,5 ± 9,9*	143,7 ± 6,6#
Иммобильность, с	65,0 ± 6,4	88,0 ± 6,6*	68,7 ± 5,7#
Пассивное плавание, с	90,0 ± 8,3	142,0 ± 12,2**	100,8 ± 8,9#
Активное плавание, с	145,0 ± 12,6	70,0 ± 7,4***	130,4 ± 8,0###
Животные с субмиссивным типом поведения			
ЛП до 1-го движения, с	3,9 ± 0,3	5,0 ± 0,3*	4,0 ± 0,3#
ЛП до 1-ой иммобильности, с	160,0 ± 12,5	103,9 ± 8,9**	139,0 ± 10,2#
Иммобильность, с	65,0 ± 6,4	91,3 ± 5,9**	69,5 ± 4,9#
Пассивное плавание, с	90,0 ± 8,3	145,1 ± 9,4***	111,3 ± 9,0#
Активное плавание, с	145,0 ± 12,6	63,6 ± 5,4***	119,3 ± 9,3###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ относительно стрессированных животных; ЛП – латентный период

При изучении влияния Семакса на поведение животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения в тесте «Порсолт» установлено, что латентный период до первой иммобильности уменьшился в среднем на 30 % ($p < 0,05$), а продолжительность периода иммобильности – в среднем на 25 % ($p < 0,05$) относительно стрессированных животных. Кроме того, введение Семакса способствовало снижению продолжительности пассивного плавания в среднем на 25 % ($p < 0,05$) и увеличению активного более чем на 80 % ($p < 0,001$) у агрессоров и жертв относительно группы «стресс» (табл. 4).

При изучении поведения в тесте ОП у животных, подвергшихся воздействию «иммунного» стресса, отмечались однонаправленные изменения, что и при «информационном» и «социальном» воздействиях. При «иммунном» стрессе происходило угнетение горизонтальной и вертикальной активностей более чем на 50 % ($p < 0,01$), специфической норковой активности – на 35 % ($p < 0,05$). Стрессирование способствовало значительному усилению интенсивности кратковременного груминга и увеличению количества фекальных болюсов. Данные показатели превышали контрольные более чем в 2,5 раза ($p < 0,01$) и почти в 1,5 раза ($p < 0,05$), соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Влияние Семакса на поведение крыс-самцов в тесте «Открытое поле» в условиях «иммунного» стресса

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Иммунный» стресс	«Иммунный» стресс + Семакс (150 мкг/кг/сут)
Горизонтальная двигательная активность	27,5 ± 3,6	13,5 ± 2,5**	24,0 ± 3,1##
Вертикальная двигательная активность	4,8 ± 0,6	2,3 ± 0,3**	5,3 ± 0,5###
Исследование «норок»	1,7 ± 0,2	1,1 ± 0,2*	3,3 ± 0,7*##
Кратковременный груминг	0,3 ± 0,1	0,8 ± 0,1**	0,4 ± 0,1#
Фекальные болюсы	1,5 ± 0,2	2,1 ± 0,2*	1,0 ± 0,1*###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ относительно стрессированных животных

При изучении влияния Семакса на поведение животных, подвергшихся воздействию «иммунного» стресса, в тесте ОП выявлено увеличение горизонтальной двигательной активности почти в 2 раза ($p < 0,01$) относительно стрессированных животных. Показатели вертикальной активности под действием препарата увеличились относительно группы «стресс» более чем в 2 раза ($p < 0,001$). Семакс также способствовал значительному увеличению специфической норковой активности по сравнению с группой стрессированных животных ($p < 0,01$), снижению интенсивности кратковременного груминга на 50 % ($p < 0,05$) и количества фекальных болюсов более чем на 50 % ($p < 0,001$) относительно стрессированных животных (табл. 5).

У животных, подверженных «иммунному» стрессу, в тесте «Порсолт» отмечалось увеличение латентного периода до первого движения более чем в 4,5 раза ($p < 0,001$). ЛП до первого проявления иммобильности уменьшился почти на 80 % ($p < 0,01$). Продолжительность иммобильности увеличилась почти в 1,5 раза ($p < 0,01$) относительно интактной группы. Также в условиях данного воздействия отмечалось увеличение времени пассивного плавания на 30 % ($p < 0,05$), тогда как время активного плавания сократилось более чем на 40 % ($p < 0,01$) (табл. 6).

При изучении влияния Семакса на поведение животных в тесте «Порсолт» в условиях «иммунного» стресса установлено, что препарат способствует снижению ЛП до первого проявления двигательной активности на 75 % ($p < 0,001$), а также продолжительности периода иммобильности на 50 % ($p < 0,01$). На фоне применения Семакса в условиях «иммунного» стресса отмечалось увеличение ЛП до первой иммобильности в 4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с группой стрессированных животных. Кроме того, введение Семакса способствовало снижению продолжительности пассивного плавания почти на 40 % ($p < 0,01$) и увеличению активного более чем в 2 раза ($p < 0,05$) относительно показателей в группе «стресс» (табл. 6).

Таблица 6

Влияние Семакса на поведение крыс-самцов в тесте «Порсолт» в условиях «иммунного» стресса

Поведенческие показатели (M ± m)	Экспериментальные группы (n = 10)		
	Контроль	«Иммунный» стресс	«Иммунный» стресс + Семакс (150 мкг/кг/сут)
ЛП до 1-го движения, с	1,8 ± 0,1	8,2 ± 1,3***	2,1 ± 0,2###
ЛП до 1-ой иммобильности, с	23,4 ± 4,3	5,1 ± 1,0**	20,8 ± 2,2###
Иммобильность, с	38,8 ± 1,7	55,1 ± 4,3**	28,2 ± 4,6*##
Пассивное плавание, с	127,3 ± 7,0	166,8 ± 10,5*	104,5 ± 10,3##
Активное плавание, с	133,7 ± 8,6	78,1 ± 9,6**	167,2 ± 10,1###

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ относительно контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ относительно стрессированных животных

Заключение. Результаты, полученные в ходе изучения психоэмоционального состояния животных, подверженных воздействию «информационного», «социального» и «иммунного» видов стресса, свидетельствуют о формировании у крыс тревожно-депрессивного состояния, что подтвер-

ждалось вне зависимости от вида стресса увеличением латентного периода до первого движения, уменьшением латентного периода до первого проявления иммобильности, увеличением продолжительности иммобильности и времени пассивного плавания на фоне сокращения времени активного плавания, снижением показателей двигательной активности и ориентировочно-исследовательского поведения, усилению кратности актов кратковременного груминга и увеличению количества фекальных болюсов. Сведения, полученные в ходе экспериментального изучения выраженности психотропной активности Семакса, свидетельствуют о способности нейропептидного препарата в условиях стрессогенного воздействия вне зависимости от природы стресса проявлять психомодулирующее действие, устраняя депрессивноподобные нарушения в поведении животных. Таким образом, полученные данные подтверждают центральное положение концепции стресса о его неспецифичности, заключающейся в том, что любые раздражения вне зависимости от природы вызывают одну и ту же реакцию в организме, и представитель из группы нейропептидов Семакс рассматривается как эффективное средство с широким спектром антистрессорного влияния.

Список литературы

1. Акмаев, И. Г. Нейроиммуноэндокринология: истоки и перспективы развития / И. Г. Акмаев // Успехи физиологических наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 4-15.
2. Ашмарин, И. П. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции): Обзор / И. П. Ашмарин, С. В. Королева // Вестник РАМН. – 2002. – № 6. – С. 40–48.
3. Бодров, В. А. Информационный стресс: учебное пособие для вузов / В. А. Бодров. – М. : Пер Сэ, 2000. – 352 с.
4. Воронина, Т. А. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ / Т. А. Воронина, Р. У. Островская // Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. чл.-корр РАМН Р.У. Хабриева. – М. : ИИА «Ремедиум», 2005. – С. 153–161.
5. Гельман, В. Я. Получение обобщенных критериев для оценки поведения крыс в условиях «открытого поля» / В. Я. Гельман, С. И. Кременевская // Физиологический журнал СССР. – 1990. – Т. 76, № 4. – С. 553–556.
6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
7. Долотов, О. В. Механизмы действия пептида Семакс на центральную нервную систему : роль нейротрофинов : автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. В. Долотов. – М., 2004. – 21 с.
8. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. Д. Западнюк. – Киев : Выща школа, 1983. – 383 с.
9. Калуев, А. В. Принципы экспериментального моделирования тревожно-депрессивного патогенеза / А. В. Калуев // Нейронауки. – 2006. – № 1. – С. 46–56.
10. Кременевская, С. И. Выделение различных компонентов ориентировочной реакции крыс в условиях открытого поля / С. И. Кременевская, В. Я. Гельман, Э. П. Зацепин, С. М. Королев // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1991. – Т. 77, № 2. – С. 124–129.
11. Магомедов, М. М. Влияние производного Фенотропила РГПУ-154 на некоторые показатели иммунного ответа в условиях экспериментальной депрессии / М. М. Магомедов, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков // Актуальные вопросы современной медицины : Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 12 марта 2015 г.). – Екатеринбург : Инновационный центр развития образования и науки, 2015. – С. 87–88.
12. Никольская, К. А. Системно-информационные аспекты познавательной деятельности позвоночных : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / К. А. Никольская. – М., 2010. – 77 с.
13. Пагава, К. И. Различия в изменении стрессорных механизмов при непрерывной и прерывистой материнской депривации у детенышей крыс / К. И. Пагава, К. Гогберишвили // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 8. – С. 230–232.
14. Пшенникова, М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии / М. Г. Пшенникова // Актуальные проблемы патофизиологии: избранные лекции / под ред. Б. Б. Мороза. – М. : Медицина, 2001. – С. 220–353.
15. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 79–86.
16. Самотруева, М. А. Изучение регуляторных механизмов действия аналогов ГАМК на нейроиммунную систему : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М. А. Самотруева. – Волгоград, 2012. – 47 с.
17. Самотруева, М. А. Информационный стресс : причины, экспериментальные модели, влияние на организм / М. А. Самотруева, М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская, М. В. Мажитова, Д. Л. Теплый, Б. И. Кантемирова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 25–31.
18. Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 140–152.
19. Сержникова, Т. К. Изучение психоиммуномодулирующих свойств фенотропила на модели информационного стресса / Т. К. Сержникова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. Б. Хлебцова, Е. С. Насунова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 110–114.

20. Титов, В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
21. Тюренок, И. Н. Экспериментальное обоснование применения Фенибута как модулятора иммунного ответа / И. Н. Тюренок, М. А. Самотруева, Н. Р. Кулешевская, Т. К. Сержникова // Фармация. – 2010. – № 4. – С. 42–44.
22. Тюренок, И. Н. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии / И. Н. Тюренок, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 15–17.
23. Хавинсон, В. Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В. Х. Хавинсон, И. М. Кветной, И. П. Ашмарин // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 2. – С. 190–203.
24. Эпштейн, О. И. Антидепрессивные свойства пропротена и amitриптилина : сравнительное экспериментальное исследование / О. И. Эпштейн, Г. М. Молодавкин, Т. А. Воронина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Приложение 1. – С. 34–36.
25. Ясенявская, А. Л. Психотропные эффекты Эмоксипина в условиях иммобилизационного стресса / А. Л. Ясенявская, М. А. Самотруева, С. А. Лужнова // Биомедицина. – 2013. – Т. 1, № 2. – С. 89–94.
26. Ясенявская, А. Л. Экспериментальное подтверждение формирования состояния повышенной тревожности в условиях информационного воздействия / А. Л. Ясенявская, М. У. Сергалиева, М. А. Самотруева, М. В. Мажитова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 92–98.
27. Miguel, Z. De Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice / Z. De Miguel, O. Vegas, L. Garmendia // Behav. Brain Res. – 2011. – № 8. – P. 12.
28. Kudryavtseva, N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N. N. Kudryavtseva // Aggress Behav. – 1991. – № 17 (5). – P. 285–291.
29. Porsolt, R. D. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment / R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre // European Journal of Pharmacology. – 1978. – Vol. 47. – P. 379–391.

References

1. Акмаев I. G. Neyroimmunoendokrinologiya: istoki i perspektivy razvitiya [Neuroimmunoendocrinology, its developmental consideration]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Progress in Physiology], 2003, vol. 34, no. 4, pp. 4–15.
2. Ashmarin I. P., Koroleva S. V. Zakonomernosti vzaimodeystviya i funktsional'nyy kontinuum neuropeptidov (na puti k edinoy kontseptsii): Obzor [Regularities of interaction and functional continuum of neuropeptides (on the way to a unified concept): Overview]. Vestnik RAMN [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences], 2002, no. 6, pp. 40–48.
3. Bodrov V. A. Informatsionnyy stress: Uchebnoe posobie dlya vuzov [Information stress: textbook for universities]. Moscow, Per Se, 2000, 352 p.
4. Voronina T. A., Ostrovskaya R. U. Metodicheskie ukazaniya po izucheniyu nootropnoy aktivnosti farmakologicheskikh veshchestv. [Methodical instructions on studying of nootropic activity of pharmacological substances]. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guide to experimental (preclinical) studying of new pharmacological substances]. Ed. by R.U. Khabriev. Moscow, Remedium, 2005, pp. 153–161.
5. Gel'man V. Ya., Kremenevskaya S. I. Poluchenie obobshchennykh kriteriev dlya otsenki povedeniya krysa v usloviyakh "otkrytogo polya" [Obtaining the generalized criteria for an assessment of behavior of rats in the conditions of "open field"]. Fiziologicheskii zhurnal SSSR [Physiological Journal of the USSR], 1990, vol. 76, no. 4, pp. 553–556.
6. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medical-biological statistics]. Moscow, Practice, 1999, 459 p.
7. Dolotov O. V. Mekhanizmy deystviya peptida Semaks na tsentral'nuyu nervnyuyu sistemu: rol' neyrotrofinov. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Mechanisms of Semax peptide action on the central nervous system: the role of neurotrophins. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2004, 21 p.
8. Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk B. D. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержание, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals. Cultivation, maintenance, use in experiment]. Kiev, Vyshcha school [Higher School], 1983, 383 p.
9. Kaluev A. V. Printsipy eksperimental'nogo modelirovaniya trevozhno-depressivnogo patogeneza [Principles of experimental modeling of disturbing and depressive pathogenesis]. Neyronauki [The Russian Journal of Neuroscience], 2006, no. 1, pp. 46–56.
10. Kremenevskaya S. I., Gel'man V. Ya., Zatsepin E. P., Korolev S. M. Vydelenie razlichnykh komponentov orientirovochnoy reaktzii krysa v usloviyakh otkrytogo polya [Allocation of various components of approximate reaction of rats in the conditions of an open field]. Fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova [Journal of Physiology named after I.M. Sechenov], 1991, vol. 77, no. 2, pp. 124–129.
11. Magomedov M. M., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N. Vliyanie proizvodnogo Fenotropila RGPU-154 na nekotorye pokazateli immunnoy otveta v usloviyakh eksperimental'noy depressii [Influence of the derivative of Phenotropil RGPU-154 on some parameters of the immune response under conditions of experimental depression]. Sbornik nauchnykh trudov po itogam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Collection of scientific papers according to the results of the International Scientific and Practical Conference "Topical Issues of Modern Medicine"]. Ekaterinburg, 2015, pp. 87–88.

12. Nikol'skaya K. A. Sistemno-informatsionnye aspekty poznavatel'noy deyatelnosti pozvonochnykh. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [System and information aspects of cognitive activity of vertebrates. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2010, 77 p.
13. Pagava K. I., Gogberishvili K. Razlichiya v izmenenii stressornykh mekhanizmov pri nepreryvnoy i preryvistoy materinskoj deprivatsii u detenyshey krysa [Differences in modification of stress mechanisms in rat pups exposed to continuous and intermittent maternal deprivation]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2004, vol. 138, no. 8, pp. 230–232.
14. Pshennikova M. G. Fenomen stressa. Emotsional'nyy stress i ego rol' v patologii [Stress phenomenon. An emotional stress and its role in pathology]. Actual problems of pathophysiology: selected lectures [Aktual'nye problemy patofiziologii: izbrannye lektsii]. Ed. B.B. Moroz. Moscow, 2001, pp. 220–353.
15. Rozanov V. A. Stress i psikhicheskoe zdorov'e (neyrobiologicheskie aspekty) [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya [Social and Clinical Psychiatry], 2013, vol. 23, no. 1, pp. 79–86.
16. Samotrueva M. A. Izuchenie regulatorynykh mekhanizmov deystviya analogov GAMK na neyroimmunnuyu sistemu. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [The study of regulatory mechanisms of the action of GABA analogs on the neuroimmune system. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Volgograd, 2012, 47 p.
17. Samotrueva M. A., Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L., Mazhitova M. V., Teplyy D. L., Kantemirova B. I. Informatsionnyy stress : prichiny, eksperimental'nye modeli, vliyanie na organizm [Information stress: causes, experimental models, influence on organism]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 4, pp. 25–31.
18. Samotrueva M. A., Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Eksperimental'nye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. Estestvennye nauki [Natural Sciences], 2009, no. 2, pp. 140–152.
19. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Khlebtsova E. B., Nasunova E. S. Izuchenie psikhimmunomoduliruyushchikh svoystv fenotropila na modeli informatsionnogo stressa [The research of psychoimmunomodulating properties of phenotropil to the models of informative stress]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 110–114.
20. Titov V. N. Biologicheskaya funktsiya stressa, vrozhdenyy immunitet, reaktsiya vospaleniya i arterial'naya gipertoniya [Biological function of stress, innate immunity, inflammatory reaction, and arterial hypertension]. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics], 2008, no. 12, pp. 3–16.
21. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Kuleshevskaya N. R., Serezhnikova T. K. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya Fenibuta kak modulyatora immunnogo otveta [Experimental rationale for the use of Phenibut as an immunomodulator]. Farmatsiya [Pharmacy], 2010, no. 4, pp. 42–44.
22. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Tsubizova A. A., Yasenyavskaya A. L. Fenotropil kak modulyator urovnya tsitokinov v usloviyakh eksperimental'noy immunopatologii [Fenotropil as a modulator of the level of cytokines under experimental immunopathology]. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology], 2015, vol. 78, no. 12, pp. 15–17.
23. Khavinson V. Kh., Kvetnoy I. M., Ashmarin I. P. Peptidergicheskaya regulatsiya gomeostaza [Peptidergic regulation of homeostasis]. Uspekhi sovremennoy biologii [Biology Bulletin Reviews], 2002, vol. 122, no. 2, pp. 190–203.
24. Epshteyn O. I., Molodavkin G. M., Voronina T. A. Antidepressivnye svoystva proprotena i amitriptilina: sravnitel'noe eksperimental'noe issledovanie [Anti-depressive properties of a proproten and amitriptylin: comparative pilot study]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2003, suppl. 1, pp. 34–36.
25. Yasenyavskaya A. L., Samotrueva M. A., Luzhnova S. A. Psikhotropnye efekty Emoksipina v usloviyakh immobilizatsionnogo stressa [Psychotropic effects of emoxipine in the conditions of the immobilization stress]. Biomeditsina [Biomedicine], 2013, vol. 1, no. 2, pp. 89–94.
26. Yasenyavskaya A. L., Sergalieva M. U., Samotrueva M. A., Mazhitova M. V. Eksperimental'noe podtverzhdenie formirovaniya sostoyaniya povyshennoy trevozhnosti v usloviyakh informatsionnogo vozdeystviya [Experimental confirmation of formation of high anxiety under the information exposure]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 2, pp. 92–98.
27. Miguel Z. De., Vegas O., Garmendia L. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice. Behavioural Brain Research, 2011, no. 8, pp. 12.
28. Kudryavtseva N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. Aggress Behav, 1991, no. 17 (5), pp. 285–291.
29. Porsolt R. D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment. European Journal of Pharmacology, 1978, vol. 47, pp. 379–391.

ДОСТИЖЕНИЯ НАУКИ В ПРАКТИКУ

УДК 616.71-053.1:577.4

14.01.00 – Клиническая медицина

© Л.А. Щербак, Е.Г. Овсянникова,
А.Д. Теплый, Е.А. Попов, Е.Е. Рубальская, 2017

ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПРОГНОЗА ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

Щербак Людмила Александровна, врач-гематолог, консультативная поликлиника, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 26-07-10, e-mail: lenyca@narod.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Теплый Александр Давидович, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Попов Евгений Антонович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Рубальская Елена Евгеньевна, заведующая лабораторией клинической лабораторной диагностики Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

Проведено исследование генов HLA у больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области. Определен маркер риска развития хронического лимфолейкоза ген HLA-DRB1*01. Получены предварительные данные о наличии генов, маркирующих устойчивость к развитию заболевания: гены HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*09.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, гены HLA, прогнозирование, предикторы, иммуногенетика.

IMMUNOGENETIC MARKERS OF PROGNOSIS FOR CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Shcherbak Lyudmila A., haematologist, advisory polyclinic, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 26-07-10, e-mail: lenyca@narod.ru.

Ovsyannikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Tepliy Aleksandr D., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: tkleon@mail.ru.

Popov Evgeniy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Rubalskaya Elena E., Head, Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-90-66, e-mail: e.e.rubalskaya@gmail.com.

The study of HLA genes in patients with chronic lymphocytic leukemia in the Astrakhan region was carried out. As a result of the study, a marker of the risk of development of chronic lymphocytic leukemia HLA-DRB1 * 01 gene was determined. Preliminary data on the presence of genes marking resistance to the development of the disease were obtained: HLA-DRB1 * 13 and HLA-DRB1 * 09 genes.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, HLA genes, prediction, predictors, immunogenetics.

Введение. Прогресс в лечении гемобластозов в настоящее время достигнут благодаря синтезу высокотехнологичных методов диагностики (цитогенетических и молекулярных) и терапии (таргетная, эпигенетическая терапия, использование генно-инженерных биологических препаратов). В то же время у части больных (особенно в развернутых стадиях гемобластоза) не удается достичь ответа на лечение, заболевание прогрессирует до бластного криза.

Самым частым гемобластозом взрослых является хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – клональное лимфопрлиферативное заболевание с пролиферацией лимфоцитов в периферической крови, костном мозге, лимфатических узлах и паренхиматозных органах [1].

Заболеваемость ХЛЛ колеблется от 0,04 до 4,2 случаев на 100 тыс. населения. Колебания показателей заболеваемости отмечаются не только по различным странам, но и по регионам Российской Федерации. В связи с этим для эффективного планирования гематологической помощи необходим анализ эпидемиологической ситуации в отдельно взятых регионах. Пик заболеваемости ХЛЛ приходится на трудоспособный возраст от 40 до 60 лет. Мужчины болеют в 1,5–2 раза чаще женщин. Регистрация семейных случаев ХЛЛ составляет около 10 % [1].

При ХЛЛ доказаны цитогенетические нарушения: хромосомные делеции 13q, 11q, 17p и трисомия 12, имеются признанные иммунологические маркеры: CD19, CD20, CD24, CD5, CD23, CD43. Однако, несмотря на использование цитогенетических и иммунофенотипических исследований, остается открытым вопрос о причинах неоднородности ХЛЛ как по клиническим проявлениям, так и по темпам развития и длительности течения. При средней продолжительности заболевания от 5 до 6 лет имеются случаи как 2–3-летнего, так и 20–30-летнего течения [14].

Опухолевый клон клеток при ХЛЛ является нефункциональным, в первую очередь, нарушается иммунный, в том числе и интерфероновый, статус. В результате этого у больных ХЛЛ развиваются инфекционные осложнения, повышается риск развития второго онкологического заболевания.

В настоящее время востребован персонализированный подход к терапии с учетом факторов риска, дающих возможность прогнозировать ответ и своевременно корректировать лечение. Новым малоизученным методом исследования является изучение ассоциативных связей генов HLA с возникновением гемобластозов [2, 7, 8, 9]. Определение генов главного комплекса гистосовместимости на клетках крови (лейкоцитах) позволяет выявить степень индивидуальной предрасположенности человека к определенному заболеванию, а в ряде случаев использовать результаты исследований для дифференциальной диагностики, оценки прогноза и выбора тактики лечения [3, 4, 6, 12].

Способность генов HLA предопределять ответ на терапию показана при исследовании различных гемобластозов. При носительстве DRB1*11 риск развития острого миелоидного лейкоза повышается в 3,1 раза. Связь фенотипа HLA установлена с прогрессированием множественной миеломы (HLA DRB1*09), хронического миелолейкоза (HLA DRB1*01) [5, 10, 11, 13, 15].

Определение прогностических факторов ХЛЛ позволит прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность лечения, способствуя значительному улучшению выживаемости больных.

Цель: определить иммуногенетические маркеры прогноза на основе изучения индивидуально-го набора генов HLA-DRB1.

Материалы и методы исследования. Диагностическая часть работы выполнена на базах лабораторий: ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» (г. Астрахань), ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер № 1» (г. Волгоград), лаборатории кариологии ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России (г. Москва), лаборатории ООО «ГеноТехнология» (г. Москва), Филиал «Ниже-Волжский Лабораторный Центр» ООО «КДЛ Домодедово-тест» (г. Астрахань). В исследование были включены больные хроническим лимфолейкозом, находившиеся на обследовании и лечении в гематологическом отделении, консультативной поликлинике ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» в период с 2010 по 2016 г. включительно.

Дизайн исследования: сплошное (больные ХЛЛ), неконтролируемое, динамическое (мониторинг), комбинированное (сочетание ретроспективного и проспективного исследований), клиническое с оценкой эффективности лечения.

Методы исследования, осуществленные для диагностики и мониторинга ХЛЛ: общий анализ периферической крови на момент диагностики ХЛЛ, затем как минимум каждый месяц; морфологическое, цитологическое исследование костного мозга при установлении диагноза, а затем 1 раз в 6–12 месяцев; иммунофенотипирование (CD19, CD20, CD24, CD5, CD23, CD43) клеток крови и/или костного мозга для подтверждения диагноза ХЛЛ и мониторинга лечения.

Для определения продуктов генов HLA класса II (аллельные варианты генов DRB1) был использован набор PCR-SSP («Biotest Pharma GmbH», Германия) для ДНК-типирования методом полимеразной цепной реакции. Исследование проведено в KDL (Ниже-Волжский лабораторный центр г. Астрахань). Определяли следующие 13 групп аллелей: DRB1*01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16. Принцип метода: искомые HLA участки ДНК «улавливаются» специфическими праймерами (Sequence Specific Primers) в процессе амплификации. Визуализация и детекция ПЦР-продуктов осуществляется посредством электрофореза в агарозном геле с последующей детекцией полос ДНК в ультрафиолетовом свете.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерного пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft», США) и электронных таблиц MS Excel.

Вид распределения количественных данных анализировали с помощью критерия Шапиро-Уилка. После оценки соответствия нормальному закону распределения проводили выбор метода статистического анализа (параметрический или непараметрический). При нормальном распределении количественных переменных центральные тенденции и рассеяния признаков описаны с помощью среднего значения (M) и среднего квадратического отклонения (s). При распределении количественных признаков, отличном от нормального, описание проводилось с помощью медианы (Me) и 25–75 % интерквартильного размаха (LQ; UQ). Доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали для вероятности $p = 95 \%$. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При сравнении групп пациентов по категориальным признакам применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса. Для расчета статистической значимости различий в двух связанных группах использовали t-критерий Стьюдента; в двух несвязанных группах – t-критерий Стьюдента или непараметрический критерий Манна-Уитни. При $p < 0,05$ принимали альтернативную гипотезу о различии групп и проводили парное сравнение групп с помощью критерия Манна-Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. Дизайн первого этапа исследования: ретроспективное, аналитическое. Исследование проведено на основе собственных наблюдений, данных официальных отчетов по гематологической службе Астраханской области, амбулаторных карт больных ХЛЛ. В период с 2010 по 2014 гг. (5 лет) в Астраханской области проведено изучение структуры когорты больных ХЛЛ (общее количество находящихся на диспансерном учете, впервые выявленные случаи, количество летальных исходов).

Как представлено в таблице 1, количество больных ХЛЛ, состоящих на учете у гематолога, колебалось от 153 человек в 2014 г. до 215 пациентов в 2012 г. При этом количество впервые выявленных случаев заболевания варьирует от 15 эпизодов в 2014 г. до 27 наблюдений в 2011 г. Наибольшее количество летальных исходов также зарегистрировано в 2011 г. (7 пациентов).

Таблица 1

Анализ случаев ХЛЛ в Астраханской области за период с 2010 по 2014 гг.

Год	Всего больных ХЛЛ, состоящих на учете	Впервые выявленные случаи	Летальный исход
2010	167	16 (9,5 %)	3 (1,8 %)
2011	177	27 (15,3 %)	7 (3,95 %)
2012	215	16 (7,4 %)	4 (1,86 %)
2013	201	22 (11 %)	2 (1 %)
2014	153	15 (9,8 %)	3 (1,9 %)

Диагностику и мониторинг ХЛЛ проводили в соответствии с рекомендациями IWCLL-2008 (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia Международный семинар по хроническому лимфоцитарному лейкозу. Руководство по диагностике и лечению ХЛЛ). Дизайн данного этапа исследования: проспективное, продольное. На каждого больного заполняли индивидуальную электронную карту обследования. Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Период наблюдения составил 5 лет.

В исследование было включено 153 больных ХЛЛ в стадии А, В, С. В таблице 2 представлена общая характеристика больных ХЛЛ. По гендерному признаку обследованные были распределены следующим образом: мужчин – 77 (51 %) человек, женщин – 76 (49 %) человек. Возраст пациентов колебался от 40 до 93 лет (медиана возраста – 70 лет). У 6 из 153 (19 %) больных ХЛЛ лечение ритуксимабом («Мабтера» фирма-производитель «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд», Швейцария) начато сразу после установления диагноза. В качестве предшествующей терапии у 80 % больных использованы Флударабин («Флудара» фирма-производитель «Байер Шеринг Фарма» АГ, Германия), Хлорамбучил («Лейкеран» фирма-производитель «Glaxo Wellcome Operations», Великобритания),

Меглюмина акридоната («Циклоферон», фирма-производитель «НТФФ «ПОЛИСАН», Россия). Из 153 больных ритуксимаб получал 31 (20 %) больной. Преваляровали пациенты с предлеченностью менее 12 месяцев от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения ритуксимабом – 22 (71 %). Лечение флударабином получали 80 из 153 больных ХЛЛ, что составило 53 %. Больных с предлеченностью менее 12 месяцев от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения флударабином было 62 (77,5 %) человека ХЛЛ. 6 курсов ритуксимаба получили 29 (94 %) пациента, флударабина – 75 (94 %) больных ХЛЛ.

Таблица 2

Характеристика больных ХЛЛ

Показатель		Характеристика, n = 153	Различия
Число мужчин / женщин, n; %		77 (51 %) / 76 (49 %)	$\chi^2 = 0,002; p > 0,05$
Соотношение мужчины / женщины		1,1 : 0,9	–
Возраст на момент диагноза, Me (годы)		70 [93 max, 40 min]	–
Предлеченность от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения ритуксимабом	< 12 месяцев	22 (71 %)	$\chi^2 = 17,84; p < 0,05$
	> 12 месяцев	9 (29 %)	
Режим введения ритуксимаба	6 курсов	29 (94 %)	$\chi^2 = 21,8; p < 0,05$
	<6 курсов	2 (6 %)	
Предлеченность от момента диагностики ХЛЛ до начала лечения флударабином	< 12 месяцев	62 (77,5 %)	$\chi^2 = 23,1; p < 0,05$
	> 12 месяцев	18 (22,5 %)	
Режим введения флударабина	6 курсов	70 (87,5 %)	$\chi^2 = 59,5; p < 0,05$
	<6 курсов	10 (12,5 %)	

Хронический лимфолейкоз традиционно считается «заболеванием пожилых». В когорте больных хроническим лимфолейкозом из популяции жителей Астраханской области преобладали пациенты, возраст на момент диагностики которых был 70 и более лет, таковых было 83 (54,2 %) больных. Наименьшее количество пациентов отмечается в возрастной категории от 40 до 60 лет – 22 (14,4 %) человека (табл. 3).

Таблица 3

Возрастная категория больных ХЛЛ

Возраст	40–60 лет	> 61–70 лет	> 70 лет
N	22	48	83
%	14,4	31,4	54,2

Оценку стадии ХЛЛ проводили по классификации Binet. Результат анализа представлен в таблице 4.

Таблица 4

Распределение больных по стадиям на момент диагностики заболевания

Обозначение	А	В	С
Характеристика стадии ХЛЛ по Binet	Hb >100 г/л, тромбоциты >100×10 ⁹ /л, поражено < 3 лимфатических областей	Hb >100 г/л, тромбоциты > 100 × 10 ⁹ /л, поражено > 3 лимфатических областей	Hb < 100 г/л, тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л, увеличение всех групп лимфоузлов, гепато/спленомегалия
Количество больных, n, %	19 (12 %)	112 (73 %)	22 (14 %)

Как представлено в таблице 4, на момент диагностики заболевания преобладали больные ХЛЛ в стадии В по Binet – 112 (73 %) пациентов. Стадия А была зарегистрирована у 19 (12 %) больных, стадия С – у 22 (14 %) пациентов. Далее был проведен анализ группы больных ХЛЛ, согласно классификации Rai, полученные данные демонстрирует таблица 5.

Как видно из таблицы 5, проведенный анализ выявил преобладание больных с промежуточной группой риска по Rai в I стадии ХЛЛ – 72 (47 %) пациентов и II стадии – 32 (22 %) человека по сравнению с низкой и высокой группами риска. Наименьшее количество больных ХЛЛ отнесено в группу высокого риска в стадии IV – 5 (3 %) больных.

Распределение больных ХЛЛ по классификации Rai на момент диагностики заболевания

Стадия	Характеристика	Группа риска	Медиана выживаемости	Количество больных, n, %
0	Лимфоцитоз в крови ($> 15 \times 10^9$ /л) и костном мозге (> 40 %)	Низкая	> 10 лет	19 (12 %)
I	Лимфоцитоз и лимфаденопатия	Промежуточная	9 лет	72 (47 %)
II	Лимфоцитоз, сплено-и/или гепатомегалия, +/- лимфаденопатия	Промежуточная	6 лет	32 (22 %)
III	Лимфоцитоз и анемия (Hb < 100 г/л), +/- лимфаденопатия, гепатоспленомегалия	Высокая	< 3 лет	25 (16 %)
IV	Лимфоцитоз, тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9$ /л), независимо от увеличения лимфатических узлов и органов	Высокая	< 3 лет	5 (3 %)

На заключительном этапе исследования проведен анализ аллельного полиморфизма генов HLA-DRB1 у больных хроническим лимфолейкозом русской национальности, проживающих в Нижневолжской геногеографической зоне (Астраханской области). Типирование генов HLA-DRB1 проведено у 34 пациентов с ХЛЛ, из них 29 больных – в стадии В по Binet, 5 больных – в стадии С. Больные были отобраны случайным образом. Дизайн данного этапа исследования: когортное, проспективное, популяционно-генетическое. Критерии включения больных в исследование: стадии В и С ХЛЛ; терапия ритуксимабом и флударабином; русская национальность. Критерии исключения из исследования: больные ХЛЛ, не получающие ритуксимаб, флударабин; больные ХЛЛ, имеющие в анамнезе заболевания, ассоциированные с генами HLA. Принадлежность к популяции русских нижнего Поволжья устанавливали при сборе анамнеза с учетом предшествующих поколений и места жительства. Причина учета национального признака – чрезмерный полиморфизм системы HLA, возможность межрасовых, межэтнических, а также и внутриэтнических различий. Данные иммуногенетических исследований, полученные даже в одной этнической группе, но проживающей в другой геногеографической зоне могут быть различными [11, 12].

Анализ частоты специфичностей гена HLA-DRB1 в анализируемой выборке представлен в таблице 6.

Таблица 6

Частоты специфичностей гена HLA-DRB1 у больных ХЛЛ

Аллели гена HLA-DRB1	Частота специфичностей гена HLA-DRB1			
	больные ХЛЛ, n = 34		контрольная группа, n = 94	
	абс. число	частота гена	абс. число	частота гена
DRB1*01	15	0,252	14	0,077
DRB1*15	10	0,171	27	0,156
DRB1*16	3	0,045	5	0,027
DRB1*03	5	0,076	10	0,055
DRB1*04	4	0,061	19	0,107
DRB1*11	10	0,160	31	0,181
DRB1*12	1	0,015	3	0,016
DRB1*13	8	0,126	36	0,214
DRB1*14	0	0	0	0,000
DRB1*07	9	0,143	30	0,175
DRB1*08	3	0,045	4	0,022
DRB1*09	0	0	5	0,027
DRB1*10	0	0	3	0,016

Примечание: абс. – абсолютные числа

У больных ХЛЛ зарегистрировано повышение частоты встречаемости гена HLA-DRB1*01 по сравнению с контрольной группой (0,252 vs 0,077, соответственно). Высокая частота генов HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*11 зарегистрирована как в группе больных ХЛЛ, так и в контрольной группе (0,171 vs 0,156) и (0,160 vs 0,181), соответственно. В группе больных ХЛЛ отмечен высокий уровень частоты специфичности HLA-DRB1*13 – 0,126, однако этот показатель значительно ниже частоты данного гена в контрольной группе – 0,214. Как в группе больных ХЛЛ, так и в группе контроля

с одинаково низкой частотой типированы гены: DRB1*12 – (0,015 vs 0,016), DRB1*08 – (0,045 vs 0,022). У больных ХЛЛ, включенных в исследование, не зарегистрированы аллели HLA-DRB1*09 и HLA-DRB1*10; в контрольной группе частота их встречаемости низкая – 0,027 и 0,016, соответственно. Как в группе больных ХЛЛ, так и в группе контроля ген HLA-DRB1*14 не зарегистрирован.

Распределение частот специфичностей HLA-DRB1 в исследуемой группе больных ХЛЛ сопоставим с контрольной группой и данными о характере распределения генов DRB1 в здоровой популяции восточно-европейских славян [3].

Проведен поиск маркеров предрасположенности и устойчивости к развитию ХЛЛ. Как представлено в таблице 7, низкий риск развития ХЛЛ характерен и для носителей аллелей DRB1*04 (RR – 0,57), однако различия в регистрации данного гена у больных ХЛЛ и в контрольной группе не достигли статистической значимости. В исследуемой группе больных ХЛЛ не зарегистрированы специфичности HLA-DRB1*09 и HLA-DRB1*10. При этом при сравнении HLA-DRB1*09 с данными контрольной группы различия близки к статистически значимым, что также указывает на необходимость дальнейшего исследования.

Таблица 7

Анализ статистической значимости аллелей HLA-DRB1 у больных ХЛЛ

Аллели гена HLA-DRB1	Больные ХЛЛ, n = 34, %	Контрольная группа, n = 94, %	Критерий χ^2	Относительный риск, RR	Этиологическая / превентивная фракция, EF/ PF
DRB1*01	44	15	10,6; p < 0,05	4,41	0,34
DRB1*15	31	29	0,02	1,05	0,02
DRB1*16	9	5	0,10	1,81	-
DRB1*03	15	11	0,10	1,50	-
DRB1*04	12	20	1,85	0,57	-
DRB1*11	29	33	0,36	0,86	0,12
DRB1*12	3	3	0,42	1,17	0,01
DRB1*13	24	38	3,11; p > 0,05	0,51	0,18
DRB1*14	0	0	-	-	-
DRB1*07	27	32	0,65	0,79	0,18
DRB1*08	9	4	0,32	2,23	0,05
DRB1*09	0	5	3,57; p > 0,05	0,24	-
DRB1*10	0	3	2,94	0,38	-

Определен маркер риска развития ХЛЛ – ген HLA-DRB1*01. Относительный риск развития ХЛЛ в 4 раз выше у носителей данной аллели (RR – 4,41). Данная специфичность зарегистрирована у 44 % больных ХЛЛ, тогда как в контрольной группе встречается только у 15 % обследованных (χ^2 – 10,56, p < 0,05). Подтверждением высокого риска развития ХЛЛ у носителей данного гена является значительный уровень этиологической фракции (EF – 0,34).

При сравнении генного профиля HLA-DRB1 больных ХЛЛ с данными контрольной группы установлено значительное снижение частоты встречаемости специфичности DRB1*13, однако различия не достигли уровня статистической значимости, p > 0,05. У больных ХЛЛ HLA-DRB1*13 встречается у 24 %, в контрольной группе – у 38 % обследованных доноров. Именно у носителей данной аллели в изучаемой популяции отмечен наименьший относительный риск развития ХЛЛ (RR – 0,51) с превентивной фракцией – PF = 0,18. В процессе исследования планируется далее изучать гены HLA у больных ХЛЛ. При наличии большего количества исследований можно выяснить, является ли специфичность DRB1*13 предиктором устойчивости развития ХЛЛ.

Заключение. Количество больных хроническим лимфолейкозом в Астраханской области, состоящих на учете у гематолога, колебалось от 153 человек в 2014 г. до 215 пациентов в 2012 г. На момент диагностики хронического лимфолейкоза различий по гендерному признаку не выявлено: мужчин – 51 %, женщин – 49 %; возраст больных ХЛЛ колебался от 40 до 93 лет, медиана возраста – 70 лет; преобладали больные в стадии В по Vinet – 73 %.

Имуногенетический метод может быть использован в качестве дополнительного метода прогноза хронического лимфолейкоза. В результате исследования определен маркер риска развития хронического лимфолейкоза – ген HLA-DRB1*01. Получены предварительные данные о наличии генов, маркирующих устойчивость к развитию хронического лимфолейкоза – гены HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*09, что указывает на необходимость дальнейших исследований.

Список литературы

1. Волкова, М. А. Терапия хронических лейкозов в XXI веке / М. А. Волкова // Эффективная фармако-терапия в онкологии, гематологии, радиологии. – 2009. – № 2. – С. 14–21.
2. Лебедева, Л. Л. Ассоциации антигенов HLA системы с приобретенной апластической анемией и мие-лодиспластическим синдромом у детей / Л. Л. Лебедева, Т. В. Пухликова, Т. А. Астрелина, А. А. Чумак, М. А. Масчан, М. В. Яковлева // Гематология и трансфузиология – 2012. – Т. 57, № 3 (приложение). – С. 57.
3. Левитан, Б. Н. Современные аспекты клинической иммуногенетики / Б. Н. Левитан, Е. А. Попов. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2004. – 236 с.
4. Овсянникова, Е. Г. Пат. 2200954 Рос. Федерация, МПК G01N 33/53 (2000.01) Способ прогнозирова-ния особенностей течения хронического гепатита В у больных гемобластозами / Е. Г. Овсянникова, Л. В. Замятова; заявитель Астраханская государственная медицинская академия; патентообладатель Ов-сянникова Елена Георгиевна – № 2001100820/14; заявл. 09.01.2001; опубл. 20.03.2003. – Бюл. № 8.
5. Сенькина, Е. А. Клиническое значение полиморфизма HLA-специфичностей классов I, II и иммун-ных нарушений при множественной миеломе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Сенькина. – СПб., 2010. – 22 с.
6. Соколова, Ю. В. Роль полиморфизма генов иммуноглобулинподобных рецепторов киллерных кле-ток, их лигандов и генов HLA в патогенезе и прогнозе множественной миеломы : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю. В. Соколова. – СПб., 2012. – 22 с.
7. Хаитов, Р. М. Новые представления о функции главного комплекса генов иммунного ответа человека / Р. М. Хаитов, И. И. Дедов, М. Н. Болдырева // Молекулярная медицина. – 2006. – № 3. – С. 47–51.
8. Хамаганова, Е. Г. Главный комплекс гистосовместимости у больных гемобластозами : полиморфизм генов HLA класса II : дис. ... д-ра биол. наук / Е. Г. Хамаганова. – М., 2002. – 185 с.
9. Хамаганова, Е. Г. Молекулярные механизмы ассоциации HLA-системы с резистентностью к разви-тию хронического миелолейкоза / Е. Г. Хамаганова, Ю. М. Зарецкая // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, № 1. – С. 12–17.
10. Carvalho, D. L. Association of HLA antigens and BCR-ABL transcripts in leukemia patients with the Phila-adelphia chromosome / D. L. Carvalho, C. D. Barbosa, A. L. Carvalho, S. T. Beck // Rev. Bras. Hematol. Hemoter. – 2012. – Vol. 34, № 4. – P. 280–284.
11. Dorak, M. T. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia / M. T. Dorak, T. Lawson, H. K. Machulla, C. Darke, K. Mills, A. Burnett // Blood. – 1999. – Vol. 94, № 2. – P. 694–700.
12. Marsh, S. G. E. Nomenclature for factors of the HLA system / S. G. E. Marsh, E. D. Albert, W. F. Bodmer // Tissue Antigens. – 2010. – Vol. 75. – P. 291–455.
13. Shi, J. Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma / J. Shi, G. J. Tricot, T. K. Garg, P. A. Malaviarachchi, S. M. Szmania, R. E. Kellum, B. Storrie, A. Mulder, J. D. Jr. Shaughnessy, B. Barlogie, F. van Rhee // Blood. – 2008. – Vol. 111, № 3. – P. 1309–1317.
14. Souwer, Y. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presen- tation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival / Y. Souwer, M. Chamuleau, A. Loosdrecht, E. Tolosa, T. Jorritsma, J. Muris, M. Dinnissen-van Poppel, S. Snel, L. van de Corput, G. Ossenkoppele, C. Meijer, J. Neefjes, S. Marieke van Ham // Br. J. Haematol. – 2009. – Vol. 145, № 3. – P. 334–343.
15. Zhang, M. Y. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population / M. Y. Zhang, F. Y. Chen, H. Zhong // Leuk. Res. – 2011. – Vol. 35, № 12. – P. 1564–1570.

References

1. Volkova M. A. Terapiya khronicheskikh leykozov v XXI veke [Therapy of chronic leukemia in the 21st cen- tury]. Effektivnaya farmakoterapiya v onkologii, gematologii, radiologii [Effective Pharmacotherapy in Oncology, Hematology, Radiology], 2009, no. 2, pp. 14–21.
2. Lebedeva L. L., Pukhlikova T. V., Astrelina T. A. Chumak A. A., Maschan M. A., Yakovleva M. V. Assot- siatsii antigenov HLA sistemy s priobretennoy aplasticheskoy anemiei i mielodisplasticheskim sindromom u detey [As- sociations of HLA system antigens with an acquired aplastic anemia and myelodysplastic syndrome in children]. Gema- tologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology], 2012, vol. 57, no. S3, p. 57.
3. Levitan B. N., Popov E. A. Sovremennye aspekty klinicheskoy immunogenetiki [Modern Aspects of Clinical Immunogenetics]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2004, 236 p.
4. Ovsyannikova E. G., Zaklyakova L. V. Sposob prognozirovaniya osobennostey techeniya khronicheskogo gepatita B u bol'nykh gemoblastozami [A method for predicting the features of the course of chronic hepatitis B in pa- tients with hemoblastoses]. Patent RF, no. 2200954, 2003.

5. Sen'kina E. A. Klinicheskoe znachenie polimorfizma HLA-spetsifichnostey klassov I, II i immunnykh narusheniy pri mnozhestvennoy mielome. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical value of polymorphism of HLA-specificities of classes I, II and immune disorders in multiple myeloma. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2010, 22 p.
6. Sokolova, Yu. V. Rol' polimorfizma genov immunoglobulinopodobnykh retseptorov killernykh kletok, ikh ligandov i genov HLA v patogeneze i prognoze mnozhestvennoy mielomy. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The role of polymorphisms of genes of immunoglobulin-like receptors of killer cells, their ligands and HLA genes in the pathogenesis and prognosis of a multiple myeloma. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 2012, 22 p.
7. Khaitov P. M., Dedov I. I., Boldyreva M. N. Novye predstavleniya o funktsii glavnogo kompleksa genov immunnogo otveta cheloveka [New ideas about the function of human major immune response gene complex (HLA and natural selection)]. Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine], 2006, no. 3, pp. 47–51.
8. Khamaganova E. G. Glavnyy kompleks gistosovmestimosti u bol'nykh gemoblastozami: polimorfizm genov HLA klassa II. Dissertatsiya doktora biologicheskikh nauk [Major histocompatibility complex in patients with hematological malignancies: gene polymorphism of HLA class II. Thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2002, 185 p.
9. Khamaganova E. G., Zaretskaya Yu. M. Molekulyarnye mekhanizmy assotsiatsii HLA-sistemy s rezistentnost'yu k razvitiyu khronicheskogo mieloleukoza [Molecular mechanisms of HLA-system associations with resistance to development of chronic myeloid leukemia]. Gematologiya i transfuziologiya [Hematology and Transfusiology], 2006, vol. 51, no. 1, pp. 12–17.
10. Carvalho D. L., Barbosa C. D., Carvalho A. L., Beck S. T. Association of HLA antigens and BCR-ABL transcripts in leukemia patients with the Philadelphia chromosome. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., 2012, vol. 34, no. 4, pp. 280–284.
11. Dorak M. T., Lawson T., Machulla H. K., Darke C., Mills K., Burnett A. Unravelling an HLA-DR association in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 1999, vol. 94, no. 2, pp. 694–700.
12. Marsh S. G. E., Albert E. D., Bodmer W. F. Nomenclature for factors of the HLA system. Tissue Antigens, 2010, vol. 75, pp. 291–455.
13. Shi J., Tricot G. J., Garg T. K., Malaviarachchi P. A., Szmania S. M., Kellum R. E., Storrie B., Mulder A., Shaughnessy J. D. Jr., Barlogie B., van Rhee F. Bortezomib down-regulates the cell surface expression of HLA-class I and enhances natural killer cell-mediated lysis of myeloma. Blood, 2008, vol. 111, no. 3, pp. 1309–1317.
14. Souwer Y., Chamuleau M., Loosdrecht A., Tolosa E., Jorritsma T., Muris J., Dinmissen-van Poppel M., Snel S., van de Corput L., Ossenkoppele G., Meijer C., Neefjes J., Marieke van Ham S. Detection of aberrant transcription of major histocompatibility complex class II antigen presentation genes in chronic lymphocytic leukaemia identifies HLA-DOA mRNA as a prognostic factor for survival. Br. J. Haematol., 2009, vol. 145, no. 3, pp. 334–343.
15. Zhang M. Y., Chen F. Y., Zhong H. Meta-analysis of human leukocyte antigen genetic polymorphisms and susceptibility to chronic myelogenous leukemia in Chinese population. Leuk. Res., 2011, vol. 35, no. 12, pp. 1564–1570.

ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Панов Анатолий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Антонян Виталина Викторовна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

Антонян Самвел Вагаришакевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Проведен анализ комплексного лечения больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с коррекцией вегетативных нарушений с помощью физиотерапевтических методов лечения. Установлена прямая взаимосвязь средней силы между общим качеством жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки до лечения и общим качеством жизни через 2 и 4 недели после начала лечения. На фоне проводимой коррекции вегетативных дисфункций отмечено улучшение показателей кардиоритмограммы, преобладал нормальный тип вегетативной реактивности (60,6 %). У 66,6 % пациентов отмечено нормальное вегетативное обеспечение деятельности. По данным электрогастрографии моторика желудка нормализовалась у 76 % обследованных. Использование комплексного лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки позволило улучшить терапевтический эффект, сократить продолжительность рецидива и повысить качество жизни у 84 % пациентов.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, вегетативные нарушения, качество жизни, физиотерапевтическое лечение.

PHYSIOTHERAPY METHODS OF CORRECTION OF AUTONOMIC DISORDERS IN DUODENAL ULCER

Panov Anatoliy A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-321-92-57, e-mail: agma@astranet.ru.

Antonyan Vitalina V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Russian Ministry of Health, Russia, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

Antonyan Samvel V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

We carried out the analysis of complex treatment of patients with peptic duodenal ulcer with the correction of autonomic disorders with the help of physiotherapy methods of treatment. We found a moderate direct correlation between the overall life quality of patients with duodenal ulcer before treatment and the overall life quality in 2 and 4 weeks after the start of treatment. Against the background of the ongoing correction of vegetative dysfunctions there was an improvement in the indices of the cardiorhythmogram, the normal type of vegetative reactivity prevailing (60,6 %). 66,6 % of patients had normal vegetative maintenance of activity. According to electrogastrography, gastric motor activity became normal in 76 % of patients. The use of complex treatment of duodenal ulcer allowed improving the therapeutic effect, reducing recurrence duration and refining the quality of life in 84 % of patients.

Key words: duodenal ulcer, vegetative disorders, quality of life, physiotherapy.

Введение. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) представляет собой важную научную и практическую проблему, связанную с ее лечением [13, 15]. Основными направлениями современного медикаментозного лечения язвенной болезни (ЯБ) являются: антихеликобактерная и антисекреторная терапия, а также стимуляция защитных факторов [6, 8, 14, 17, 18, 19, 20]. Данное лечение направлено на скорейшее заживление язвенного дефекта. Однако при этом не всегда удается достигнуть быстрого улучшения качества жизни (КЖ) этих пациентов [12]. Проведенные клинические и инструментальные исследования показывают, что ЯБ протекает на фоне выраженных изменений вегетативной нервной системы (ВНС), носящих неоднозначный характер при различной локализации процесса [1, 3, 4, 9, 16]. Любой вид вегетативного дисбаланса может оказать пусковое влияние на возникновение рецидива ЯБ. При этом «ваготония» способствует усилению агрессии, а «симпатикотония» – нарушению микроциркуляции, снижению секреции слизи и бикарбонатов. В связи с этим возникает необходимость в коррекции вегетативных нарушений, которая преследует различные цели: быстрое купирование болевого синдрома, ускорение заживления язвенного дефекта, снижение частоты рецидивов, уменьшение выраженности клинических проявлений ЯБ [2, 5, 7, 10, 11].

Цель: изучить влияние физиотерапии на результаты комплексного лечения вегетативных нарушений и качество жизни больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы исследования. Обследовано 66 больных ЯБДПК в возрасте от 38 до 60 лет с вегетативными нарушениями, диагностированными методом кардиоритмографии (КРГ). Этот метод основан на анализе структуры синусового сердечного ритма. КРГ-исследование было реализовано на базе диагностической системы «Валента» с определением следующих показателей: индекса напряжения (ИН), вариационного размаха (ΔX), моды (M_0), амплитуды моды (AM_0), а также с установлением вегетативного индекса Кердо. Для определения вегетативной реактивности на внешние раздражители применяли кардиоритмографическую активную ортостатическую пробу. Моторную деятельность желудка изучали электрогастрографическим методом (Электрогастрограф ЭГС-4М) (Завод «Эма», Россия). Для проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) использовали аппаратуру фирмы «Олимпус» (Япония). Инфицированность *Helicobacter pylori* (HP) определяли уреазным дыхательным тестом ХЕЛИК (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», Россия). С целью выяснения особенностей влияния физиотерапии на состояние вегетативной регуляции моторнотонической функции желудка использовали КРГ и электрогастрографию (ЭГГ) до и после проведения курса физиолечения. Оценку КЖ пациентов проводили с использованием международного опросника SF-36 до начала лечения и через 2 и 4 недели после начала терапии.

Коррекцию вегетативных дисфункций осуществляли дифференцированно с учетом вегетативного тонууса и реактивности. Всем больным ЯБДПК проводили магнитотерапию аппаратом ПОЛИМАГ-01 (ОАО «Еламед», Россия) в различных режимах. Аппарат предназначен для лечения низкочастотным, низкоинтенсивным импульсным магнитным полем. Лечение оказывает обезболивающее, противовоспалительное, спазмолитическое действие, нормализует моторную и секреторную функцию желудка, процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе (ЦНС). Импульсное магнитное поле стимулирует обмен веществ, регенерацию поврежденной слизистой оболочки, оказывает трофическое действие.

При выявляемой ваготонии, которая отражает преобладание трофотропных реакций в организме с гипермоторными и гиперацидными нарушениями, проводили магнитотерапию в следующем режиме. Основной излучатель располагали на животе полярностью «N» к телу больного. «Неподвижное» пульсирующее магнитное поле с частотой 5 Гц, интенсивностью магнитной индукции 4–6 мТл, с продолжительностью воздействия 20 мин, ежедневно, на курс – 8 процедур. Затем для стимуляции заживления язвенного дефекта вторую половину курса магнитотерапии проводили в прерывистом режиме пульсирующего магнитного поля при той же частоте и интенсивности, курсом 7–8 процедур.

При наличии ваготонии и парасимпатического типа вегетативной реактивности наряду с магнитотерапией применяли низкочастотную трансцеребральную импульсную электротерапию аппаратом «Электросон ЭС-10-5» (ОАО «Малоярославецкий ПЗ», Россия). Это метод нейротропной терапии заключается в воздействии на ЦНС импульсными токами низкой частоты и малой силы. При проведении электросна наибольшему влиянию импульсного тока подвергаются подкорковые образования, в результате изменяется их функциональное состояние, улучшается вегетативное обеспечение различных функций организма. При ваготонии использовали ток с более высокой частотой (20–40 имп./с).

У пациентов с ваготонией и симпатическим типом вегетативной реактивности в основе физиотерапевтического лечения лежало проведение магнитотерапии с применением крайне

высокочастотной терапии КВЧ-терапии аппаратами «Явь-1» (АО СПб ПТП «Медтехника», Россия). КВЧ-метод воздействия миллиметровыми радиоволнами на рефлексогенные зоны и биологически активные точки приводит к сбалансированию работы симпатических и парасимпатических отделов ВНС и способствует улучшению трофики гастродуоденальной слизистой оболочки, усилению антиоксидантной системы организма. Использовали длину волны 5,6 мм. Процедуры проводили на эпигастральную область ежедневно по 15–20 мин.

При симпатикотонии, которая отражает преобладание эрготропных катаболических реакций в организме и состояние хронического стресса, назначали «бегущее» импульсное магнитное поле (БИМП) сверху вниз на воротниковую зону с частотой 90–100 Гц, интенсивностью магнитной индукции 10–20 мТл, продолжительностью воздействия 15–20 мин, 5–6 процедур. Под действием БИМП улучшается мозговое кровообращение. Последующие процедуры проводили при неподвижном пульсирующем магнитном поле, при частоте 6 Гц, интенсивности магнитной индукции 20–25 мТл, продолжительность процедуры составляла 20–25 мин. Магнитное поле стимулирует процессы торможения нервной системы, благоприятно действует на сон, снимает эмоциональное напряжение. Кроме магнитотерапии, при симпатикотонии назначали электросон с использованием импульсного тока низкой частоты (5–12 имп./с).

С целью определения эффективности проводимой коррекции вегетативной дисфункции было выполнено одноцентровое проспективное исследование. Пациенты с ЯБ (66 человек) были разделены на две группы по 33 человека с использованием метода статистической стандартизации (по критериям χ^2 с учетом различий по полу, интенсивности болевого синдрома, состоянию вегетативных функций, которые были статистически недостоверными, $p > 0,05$). В обеих исследуемых группах проводили стандартную антихеликобактерную и антисекреторную терапию в соответствии с рекомендациями консенсуса «Маастрихт-4» (2010) [15] в течение 7 дней (Омепразол («Омепразол», фирма-производитель ООО «Промед», Россия) 20 мг 2 раза в день, Кларитромицин («Кларитромицин», фирма-производитель «Озон», Россия) 500 мг 2 раза в день, Амоксициллин («Амоксициллин», фирма-производитель «Биохимик», Россия) 1 000 мг 2 раза в день). Продолжительность лечения антисекреторными препаратами составила 4–6 недель. В 1 (контрольной) группе осуществляли только стандартную антихеликобактерную и антисекреторную терапию. Во 2 группе помимо стандартной терапии применялась дифференцированная коррекция вегетативных дисфункций с помощью физиотерапевтических методов. В обеих группах пациенты по возрасту достоверно не различались (средний возраст в 1 группе составил $42,7 \pm 1,9$ года, во 2 группе – $44,0 \pm 1,1$ года; $p > 0,05$). Критериями включения в исследование являлись: наличие клинических симптомов ЯБДПК, определение язвенного дефекта в двенадцатиперстной кишке при проведении ЭГДС, наличие НР-инфекции, патологические изменения по данным КРГ.

Статистическая обработка результатов произведена с помощью пакета программ Statistica 6.0 («StatSoft», США). Проведен корреляционный анализ по Пирсону (r_{xy}), использованы стандартные методы вариационной статистики с расчетом средних величин (M), ошибки среднего (m), стандартного отклонения от среднего (σ). Для оценки достоверности различий в двух сравниваемых группах использован критерий Стьюдента (t). При этом различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При начальном осмотре больных определяли соответствие пациентов критериям включения, оценивали вегетативные показатели клинически и с помощью КРГ, интенсивность болевого синдрома. В 1 группе проводили стандартную антихеликобактерную и антисекреторную терапию. Во 2 группе помимо стандартной противоязвенной терапии, осуществляли дифференцированное лечение вегетативных дисфункций. Наблюдение за пациентами вели на протяжении 3 недель. Оценивали частоту возникновения и выраженность эпигастральной боли, наличие ночных и «голодных» болей в эпигастрии, приводящих к пробуждению больного, выраженность диспепсии. При проведении ЭГДС определяли динамику воспалительного процесса и эпителизацию язвенных дефектов. В качестве критерия эффективности лечения был взят симптом абдоминальной боли, так как в его формировании участвуют три компонента патогенеза, которые реализуются с участием ВНС (висцеральная гиперчувствительность, нарушение моторики, психической деятельности). Определяли сроки уменьшения болевого синдрома, а также количество пациентов в обеих группах, у которых он был купирован за период наблюдения. У больных, включенных в исследование, не было ни одного случая полного отсутствия эффекта от проводимого лечения или ухудшения самочувствия.

В 1 группе пациентов уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечалось на 5–10 день ($6,90 \pm 0,21$) от начала терапии, во 2 группе – на 3–5 день ($3,72 \pm 0,08$), то есть у пациентов 2 группы,

получающих лечение по поводу вегетативной дисфункции, улучшение самочувствия наблюдалось в более ранние сроки (в среднем на 3,2 дня раньше).

Качество жизни оценивали по международному опроснику SF-36 до лечения и через 2 и 4 недели после его начала: в 1 группе пациентов после стандартной противоязвенной терапии, во 2 группе после стандартной терапии в сочетании с коррекцией вегетативных расстройств. Сравнительный анализ показал, что коррекция вегетативных дисфункций способствует улучшению КЖ таких пациентов. На фоне коррекции вегетативных нарушений наряду с купированием болевого синдрома и диспепсических явлений определяли более высокие показатели КЖ: физического функционирования (Physical Functioning) (PF), ролевого физического функционирования (Role-Physical) (RP), физической боли (Pain) (P), повышался уровень эмоционального (Role-Emotional) (RE) и социального функционирования (Social Functioning) (SF), улучшались показатели общего здоровья (General Health) (GH), жизнеспособности (Vitality) (VT), психического здоровья (Mental Health) (MN) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели качества жизни больных ЯБДПК до лечения и при различных вариантах терапии через 2 недели после ее начала (M ± σ)

Группы больных	Шкалы SF-36							
	PF	RP	P	GH	VT	SF	RE	MN
До лечения (n=66)	26,5 ± 2,05	15,4 ± 3,95	47,8 ± 2,09	66,2 ± 3,67	24,0 ± 2,1	38,5 ± 4,66	14,3 ± 1,70	65,4 ± 2,21
1 группа через 2 недели после начала терапии (n=33)	32,6 ± 1,12	20,6 ± 3,21	50,3 ± 2,65	68,5 ± 2,14	35,2 ± 3,3	40,4 ± 3,24	25,4 ± 1,25	68,2 ± 2,05
2 группа через 2 недели после начала терапии (n=33)	53,4 ± 2,35*	43,2 ± 1,60*	60,2 ± 2,12*	74,3 ± 2,80	60,3 ± 1,3*	56,5 ± 4,32*	37,6 ± 2,85*	74,5 ± 2,02

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$ (уровень статистической значимости различий между группой «до лечения» и 2 группой)

Клинически снижался уровень эмоциональной неустойчивости, смягчались астеноневротические, тревожные расстройства, повышалась приверженность больных к лечению. Стандартная антисекреторная и антихеликобактерная терапия с успешной эрадикацией через 2 недели после начала лечения существенно не влияла на улучшение показателей КЖ; рост показателей КЖ отмечился лишь через 4 недели после начала терапии (табл. 2).

Таблица 2

Показатели качества жизни больных ЯБДПК до лечения и при различных вариантах терапии через 4 недели после ее начала (M ± σ)

Группы больных	Шкалы SF-36							
	PF	RP	P	GH	VT	SF	RE	MN
До лечения (n=66)	26,5 ± 2,05	15,4 ± 3,95	47,8 ± 2,09	66,2 ± 3,67	24,0 ± 2,1	38,5 ± 4,66	14,3 ± 1,70	65,4 ± 2,21
1 группа через 4 недели после начала терапии (n=33)	56,4 ± 3,26	58,6 ± 4,45	75,5 ± 3,85	70,2 ± 4,25	65,5 ± 2,2	54,5 ± 4,23	40,6 ± 1,17	72,5 ± 2,25
2 группа через 4 недели после начала терапии (n=33)	80,6 ± 3,47*	76,5 ± 2,45*	82,2 ± 4,78*	76,2 ± 2,85	65,2 ± 1,3*	78,2 ± 2,34*	62,4 ± 4,65*	78,5 ± 3,01

Примечание: * – достоверность различий $p < 0,05$ (уровень статистической значимости различий между группой «до лечения» и 2 группой)

Несмотря на успешную антихеликобактерную терапию, у пациентов сохранялись диспепсические расстройства. К концу лечения у всех обследованных язвенные дефекты зарубцевались, но качество жизни у получавших лечение с коррекцией вегетативных дисфункций оказалось достоверно выше ($p < 0,05$), чем у тех, которым применяли стандартную противоязвенную терапию.

Рассчитан коэффициент корреляции Пирсона между общим качеством жизни до начала лечения с общим качеством жизни через 2 и 4 недели после его начала в обеих группах. По направлению эта связь хотя и была прямой (то есть в этих группах лечение в целом повышало общее КЖ) и средней по своей силе, однако были выявлены особенности КЖ. Так, в 1 группе корреляционная связь общего КЖ до начала лечения с общим КЖ через 2 недели после его начала была сильнее ($r_{x/y} = +0,53$), а к 4 неделе – ослабевала ($r_{x/y} = +0,33$). Во 2 группе, наоборот, корреляционная связь общего КЖ до начала лечения с общим КЖ через 2 недели после его начала была слабее ($r_{x/y} = +0,45$), а к 4 неделе – усиливалась ($r_{x/y} = +0,70$). Кроме того, корреляционная связь общего КЖ до начала лечения с общим КЖ через 2 недели после его начала в 1 группе была сильнее ($r_{x/y} = +0,53$),

чем во 2 группе ($r_{x/y} = +0,45$). Через 4 недели после начала лечения эта связь заметно усиливалась во 2 группе ($r_{x/y} = +0,33$ и $r_{x/y} = +0,70$, соответственно). Это свидетельствует о большей зависимости повышения общего КЖ от стандартной терапии в сочетании с коррекцией вегетативных расстройств. Рассчитанный критерий Стьюдента (t) показал высокую степень статистической достоверности различий коэффициентов корреляции в исследованных группах ($p < 0,05$).

Помимо определения КЖ, исследовали показатели КРГ. В результате проведенной коррекции вегетативных дисфункций отмечено отсутствие отчетливого смещения вегетативного тонуса: у 57,5 % больных преобладала эйтония (вегетативный индекс Кердо = 0, по данным кардиоритмографии: Мо $1,06 \pm 0,09$ с; АМо $24,0 \pm 6,0$ %; ИН $85,4 \pm 6,5$ у.е.; дифференциальный индекс ритма 18 ± 2 %; коэффициент централизации 1,5; нормальная частота сердечных сокращений, мощность медленных волн 52 ± 4 мс²; мощность быстрых волн 26 ± 3 мс²). Преобладающим типом вегетативной реактивности был нормальный (60,6 % наблюдений). У 66,6 % больных отмечено нормальное вегетативное обеспечение деятельности. По данным ЭГГ моторика желудка нормализовалась у 76 % больных. Использование комплексного патогенетического лечения ЯБДПК с коррекцией вегетативных нарушений у пациентов 2 группы (n = 33) приводило к терапевтическому эффекту (уменьшению выраженности болевого синдрома, явлений диспепсии, повышению показателей качества жизни) в 84,8 % случаев (n = 28).

Заключение. Применение в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки физиотерапевтического лечения, направленного на коррекцию вегетативных расстройств, приводит к улучшению общего состояния пациентов, уменьшению выраженности болевого синдрома, явлений диспепсии, повышению показателей качества жизни в более ранние сроки по сравнению с той группой больных, где не проводилась коррекция вегетативных нарушений, а также улучшению физического и психологического здоровья уже через 2 недели лечения. В целом использование комплексного патогенетического лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки с коррекцией вегетативных нарушений приводило к терапевтическому эффекту в 84,8 % случаев.

Список литературы

1. Баранская, Е. К. Патогенез язвенной болезни / Е. К. Баранская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – № 2. – С. 29–35.
2. Березный, Е. А. Практическая кардиоритмография / Е. А. Березный, А. М. Рубин, Г. А. Утехина. – СПб. : Научно-производственное предприятие «Нео», 2005. – 140 с.
3. Бутов, М. А. Об этиологии и патогенезе язвенной болезни / М. А. Бутов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5. – С. 5–9.
4. Васильев, Ю. В. Язвенная болезнь : патологические аспекты и медикаментозное лечение больных / Ю. В. Васильев // Consilium medicum. – 2002. – Прил. № 2. – С. 4–10.
5. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства / А. М. Вейн. – М. : Медицинское информационное агентство, 2000. – 459 с.
6. Голубкина, Е. В. Сравнительная фармакодинамика кваматела и омепразола, использованных в качестве поддерживающей терапии на постгоспитальном этапе / Е. В. Голубкина, Т. В. Павлова, Г. К. Зверева, А. А. Чистяков, И. А. Метелкин, Н. В. Камнева, А. Р. Умерова // Мат-лы VII Национального конгресса терапевтов России (г. Москва, 7–9 ноября 2012 г.). – М. : Бионика Медиа, 2012. – С. 61–62.
7. Горбань, В. В. Сопряженность изменений гастродуоденального кровотока, моторной активности и дуоденального рН при язвенной болезни / В. В. Горбань, Е. П. Пономарева, Ю. В. Каруна // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2006. – № 1. – С. 100–101.
8. Гостищев, В. К. Антисекреторная терапия как составляющая часть консервативного гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // Хирургия. – 2005. – № 8. – С. 52–57.
9. Дудникова, Э. В. Роль вегетативной нервной системы в патологии желудочно-кишечного тракта / Э. В. Дудникова, С. Х. Домбаян // Южно-Российский медицинский журнал. – 2001. – № 5–6. – С. 19–23.
10. Ивашкин, В. Т. Физиологические основы моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта / В. Т. Ивашкин, А. С. Трухманов, И. В. Маев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 5. – С. 1–11.
11. Ключев, В. М. Применение аппарата магнитотерапевтического «ПОЛИМАГ-01» в физиотерапевтической практике / В. М. Ключев, Ю. А. Родин, Ю. А. Ушаков, А. В. Иванов : методические рекомендации. – М. : Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко. – 2006. – 35 с.
12. Колесникова, И. Ю. Качество жизни и вегетативный статус больных язвенной болезнью / И. Ю. Колесникова, Г. С. Беляева // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 34–38.

13. Лазебник, Л. Б. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (Пятое Московское соглашение) / Л. Б. Лазебник, Е. И. Ткаченко, Р. А. Абдулхаков, Д. С. Бордин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 5. – С. 3–11.
14. Лопина, О. Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса / О. Д. Лопина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 2. – С. 38–44.
15. Маев, И. В. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция, 11–13 ноября 2010 г.) / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Н. Андреев, С. А. Кочетов // Вестник практического врача. – 2012. – Спецвыпуск 1. – С. 23–30.
16. Никольский, В. И. Этиология и патогенез острых гастродуоденальных изъязвлений, осложненных кровотечением / В. И. Никольский, К. И. Сергацкий // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2009. – № 4. – С. 53–63.
17. Рафальский, В. В. Рекомендации Маастрихт IV : выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотико-резистентности *Helicobacter pylori* / В. В. Рафальский // Вестник практического врача. – 2012. – Спецвыпуск 1. – С. 31–37.
18. Megraud, F. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud, S. Coenen., A. Versporten, M. Kist, M. Lopez-Brea, A. M. Hirschl, L. P. Andersen, H. Goossens, Y. Glupczynski // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34–42.
19. Megraud, F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance : prevalence, importance and advances in testing / F. Megraud // Gut. – 2004. – Vol. 53, № 9. – P. 1374–1384.
20. Rhee, P. L. Association between *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease / P. L. Rhee // Korean J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 179–182.

References

1. Baranskaya E. K. Patogenez yazvennoy bolezni [Pathogenesis of peptic ulcer disease]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2000, no. 2, pp. 29–35.
2. Bereznyy E. A., Rubin A. M., Utekhina G. A. Prakticheskaya kardiormografiya [Practical cardiorythmography]. Saint Petersburg, Nauchno-proizvodstvennoe predpriyatie «Neo» [Research and Production Enterprise “Neo”], 2005, 140 p.
3. Butov M. A. Ob etiologii i patogeneze yazvennoy bolezni [On the etiology and pathogenesis of peptic ulcer]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2003, no. 5, pp. 5–9.
4. Vasil'ev Yu. V. Yazvonnaya bolezni' : patologicheskie aspekty i medikamentoznoe lechenie bol'nykh [Peptic ulcer disease: pathogenic aspects and drug treatment of patients]. Consilium medicum [Consilium medicum], 2002, no. 2, pp. 4–10.
5. Veyn A. M. Vegetativnye rasstroystva [Autonomic dysfunction]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2000, 459 p.
6. Golubkina E. V., Pavlova T. V., Zvereva G. K., Chistyakov A. A., Metelkin I. A., Kamneva N. V., Umerova A. R. Sravnitel'naya farmakodinamika kvamatela i omeprazola, ispol'zovannykh v kachestve podderzhivayushchey terapii na postgospital'nom etape [Comparative characteristics of Quamatel and Omeprazole used as a maintenance therapy at the post-hospital stage]. Materialy VII Natsional'nogo kongressa terapevtov Rossii (g. Moskva, 7–9 noyabrya 2012 g.) [Materials of the 7th Russian National Congress of Physicians (Moscow, 7–9 November 2012)]. Moscow, Bi-onika Media, 2012, pp. 61–62.
7. Gorban' V.V., Ponomareva E. P., Karuna Yu. V. Sopryazhennost' izmeneniy gastroduodenal'nogo krovotoka, motornoy aktivnosti i duodenal'nogo pN pri yazvennoy bolezni [Association of changes in gastroduodenal blood flow, motor activity and duodenal pH at ulcer disease]. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii [Herald of Surgical Gastroenterology], 2006, no. 1, pp. 100–101.
8. Gostishchev V. K., Evseev M. A. Antisekretornaya terapiya kak sostavlyayushchaya chast' konservativnogo gemostaza pri ostrykh gastroduodenal'nykh yazvennykh krvotekheniyakh [Antisecretory therapy as an integral part of the conservative hemostasis in acute gastroduodenal ulcer bleeding]. Khirurgiya [Surgery], 2005, no. 8, pp. 52–57.
9. Dudnikova E. V., Dombayan S. Kh. Rol' vegetativnoy nervnoy sistemy v patologii zheludochno-kishechnogo trakta [The role of the autonomic nervous system in gastrointestinal pathology]. Yuzhno-Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [South Russian Medical Journal], 2001, no. 5–6, pp. 19–23.
10. Ivashkin V. T., Trukhmanov A. S., Maev I. V. Fiziologicheskie osnovy motorno-evakuatornoy funktsii pishchevaritel'nogo trakta [Physiological bases for motor and evacuatory function of the gut]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2007, no. 5, pp. 1–11.
11. Klyuzhev V. M., Rodin Yu. A., Ushakov Yu. A., Ivanov A. V. Primenenie apparata magnitoterapevticheskogo “POLIMAG-01” v fizioterapevticheskoy praktike. Metodicheskie rekomendatsii [Application of the magnetotherapeutic device “POLIMAG-01” in physiotherapeutic practice. Guidelines]. Moscow, Glavnyy voennyi klinicheskiy gosposital' im. N. N. Burdenko [Main Military Clinical Hospital n. a. N. N. Burdenko], 2006, 35 p.

12. Kolesnikova I. Yu., Belyaeva G. S. Kachestvo zhizni i vegetativnyy status bol'nykh yazvennoy bolezniyu [Quality of life and vegetative status of patients with ulcer disease]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archives], 2005, no. 2, pp. 34–38.
13. Lazebnik L. B., Tkachenko E. I., Abdulkhakov R. A., Bordin D. S. Standarty diagnostiki i lecheniya kislotozavisimykh i assotsirovannykh s *Helicobacter pylori* zabolevaniy (Pyatye Moskovskie soglasheniya) [Standards for diagnosis and treatment of acid and *Helicobacter pylori*-associated diseases (The fifth Moscow Agreements)]. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2013, no. 5, pp. 3–11.
14. Lopina O. D. Mekhanizm deystviya ingibitorov protonnogo nasosa [The mechanism of action of proton pump inhibitors]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2002, no. 2, pp. 38–44.
15. Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev D. N., Kochetov S. A. Evolyutsiya predstavleniy o diagnostike i lechenii infektsii *Helicobacter pylori* (po materialam konsensusa Maastrikht IV, Florentsiya, 11–13 noyabrya 2010 g.) [The evolution of ideas on the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infections (According to the materials of consensus Maastricht IV, Florence, 11–13 November 2010)]. *Vestnik prakticheskogo vracha* [Practitioner's Bulletin], 2012, Special Issue 1, pp. 23–30.
16. Nikol'skiy V. I., Sergatskiy K. I. Etiologiya i patogenez ostrykh gastroduodenal'nykh iz'yazvleniy, oslozhnennykh krovotocheniem [Etiology and pathogenesis of acute gastroduodenal ulcerations complicated by bleeding]. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* [Herald of Surgical Gastroenterology], 2009, no. 4, pp. 53–63.
17. Rafal'skiy V. V. Rekomendatsii Maastrikht IV: vybor skhemy eradikatsii v eru rosta antibiotikorezistentnosti *Helicobacter pylori* [Recommendations of Maastricht IV: choosing the eradication scheme in the era of growth of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*]. *Vestnik prakticheskogo vracha* [Practitioner's Bulletin], 2012, Special Issue 1, pp. 31–37.
18. Megraud F., Coenen S., Versporten A., Kist M., Lopez-Brea M., Hirschl A. M., Andersen L. P., Goossens H., Glupczynski Y. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*, 2013, vol. 62, no. 1, pp. 34–42.
19. Megraud F. *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut*, 2004, vol. 53, no. 9, pp. 1374–1384.
20. Rhee P. L. Association between *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease. *Korean J. Gastroenterol.*, 2003, vol. 42, no. 3, pp. 179–182.

УДК 616.126-002-07-08-089

14.03.00 – Медико-биологические науки

© О.В. Петрова, С.А. Шашин, Д.Г. Тарасов,
Г.Р. Шабанова, О.И. Мурыгина, Е.В. Панова,
Н.Н. Левина, Э.А. Кчибеков, В.А. Зурнаджьянц, 2017

**РЕФЕРЕНТНЫЕ ИНТЕРВАЛЫ КОЛИЧЕСТВА ТРОМБОЦИТОВ
И ТРОМБОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ
У ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ
НА АВТОМАТИЧЕСКОМ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОМ АНАЛИЗАТОРЕ «SYSMEХ ХТ 2000i»**

Петрова Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Шашин Сергей Александрович, доктор медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 31-10-00, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru.

Тарасов Дмитрий Георгиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: agma@astranet.ru; главный врач ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Шабанова Галия Растямовна, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Мурьгина Ольга Игоревна, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Панова Елена Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Левина Наталья Николаевна, врач клинической лабораторной диагностики, ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Россия, 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, д. 4, тел.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Современные международные стандарты рекомендуют каждой лаборатории разработать свои или подтвердить имеющиеся в литературе референтные интервалы для каждого лабораторного показателя. У 375 практически здоровых мужчин и женщин Астраханской области определяли количество тромбоцитов в крови и значения тромбоцитарных индексов на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 2000i», количество тромбоцитов определяли с помощью кондуктометрии. Средние значения количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов не зависели от пола. Установленные в исследовании интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань) и в лабораториях лечебных учреждений Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах (автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 2000i» («Sysmex Coproagation», Япония)). Референтный интервал количества тромбоцитов в крови составил $156,18-356,92 \times 10^9/\text{л}$, ширины распределения тромбоцитов по объему – 8,77–15,2 %, среднего объема тромбоцитов – 15,45–39,87 фл, числа крупных тромбоцитов – 15,45–39,87, тромбокрита – 0,16–0,36 %.

Ключевые слова: референтный интервал, тромбоциты, тромбоцитарные индексы, взрослое население, Астраханская область, автоматический гематологический анализатор «Sysmex XT 2000i».

REFERENCE INTERVALS OF THE PLATELET COUNT AND PLATELET INDICES IN THE ADULT POPULATION OF THE ASTRAKHAN REGION ON THE AUTOMATIC HEMATOLOGY ANALYZER “SYSMEX XT 2000I”

Petrova Ol'ga V., Cand. Sci. (Med.), Head of Clinical Diagnostic Laboratory, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-11-38, e-mail: students_asma@mail.ru.

Shashin Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, cardiovascular surgeon, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 31-10-00, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Tarasov Dmitriy G., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, Chief Doctor, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha St., Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Shabanova Galiya R., physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Murygina Ol'ga I., physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Panova Elena V., physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Levina Natal'ya N., physician of clinical laboratory diagnostics, Federal Center for Cardiovascular Surgery, 4 Pokrovskaya Roshcha, Astrakhan, 414011, Russia, tel.: (8512) 49-58-34, e-mail: fcssh@astra-cardio.ru.

Kchibekov Eldar A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Zurnadzh'yants Viktor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-51-46, e-mail: agma@astranet.ru.

Modern international standards recommend each laboratory to develop reference intervals for each laboratory index or to confirm the ones available in literature. In 375 apparently healthy men and women of the Astrakhan region we identified the platelet count in blood and platelet indices values on the automatic hematology analyzer "Sysmex XT 2000i". The platelet count was identified by conductometry. Mean values of platelet count and platelet indices did not depend on a gender. The intervals of the platelet count and platelet indices defined during the study can be used as reference ones in the clinical diagnostic laboratory of the Federal State Budgetary Institution "Federal Center for Cardiovascular Surgery" of the Ministry of Health of Russia (Astrakhan) and in other laboratories of the Astrakhan region using the same analytical systems (the automatic hematology analyzer "Sysmex XT 2000i" (Sysmex Corporation, Japan)). The reference interval of the platelet count in blood was $156,18\text{--}356,92 \times 10^9/\text{L}$, platelet distribution width – $8,77\text{--}15,2\%$, mean platelet volume – $15,45\text{--}39,87\text{ fL}$, large platelet count – $15,45\text{--}39,87$, plateletcrit – $0,16\text{--}0,36\%$.

Key words: *reference interval, platelets, platelet indices, adult population, the Astrakhan region, automatic hematology analyzer "Sysmex XT 2000i".*

Введение. Современные гематологические анализаторы позволяют определять не только количество тромбоцитов (platelets, PLT) в периферической крови, но и тромбоцитарные индексы (ТИ). ТИ – это расчетные параметры, которые отражают морфологические характеристики тромбоцитов и позволяют оценить состояние тромбоцитопоэза [4, 5, 6, 7, 14].

Автоматизированные гематологические анализаторы, в отличие от ручных методик, используют стандартизированные химические и физические методы.

Оценка любого результата лабораторного исследования производится на основании сравнения его с референтным интервалом (РИ). Сегодня клинические лаборатории используют РИ, указанные в инструкциях к реактивам (анализаторам) или справочной литературе, полученные при обследовании населения стран-производителей реактивов (с их расовыми, этническими и географическими особенностями) [20, 21, 22, 23].

Использовать РИ, указанные в инструкции по эксплуатации гематологического анализатора, не представляется возможным, так как они установлены на другой популяции. Кроме того, использовать в работе РИ, указанные в современных отечественных справочниках по лабораторной диагностике, также нельзя, так как авторы ссылаются на работы 50–70–80 гг. XX в. [9, 10, 11, 12, 13, 30].

Отсутствие региональных РИ показателей периферической крови затрудняет использование современных автоматических анализаторов.

Международные и отечественные сообщества по лабораторной диагностике рекомендуют клиническим лабораториям самостоятельно определить РИ для каждого теста, используемого для обследования населения, которое они обслуживают [2, 19].

В связи с чем была поставлена задача установления РИ PLT и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области на автоматическом гематологическом анализаторе.

Цель: установить референтные интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i».

Материалы и методы исследования. Для установления РИ использовали классический подход с применением строгих критериев включения и исключения, расчет РИ [2, 19].

Критерий включения в исследование – практически здоровые лица.

Критерий исключения пациентов из исследования – наличие соматической патологии и прием лекарственных препаратов, влияющих на состояние тромбоцитарного звена гемостаза.

Обследования проводили в рамках профилактического медицинского осмотра в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Астрахань). Все участники иссле-

дования дали свое информированное согласие. При осмотре врачом-профпатологом – среднее систолическое АД составило $120,33 \pm 0,64$ мм рт. ст., диастолическое – $76,66 \pm 0,37$ мм рт. ст., ЧСС – $70,96 \pm 3,54$ в мин, ЧДД – $15,72 \pm 2,34$ в мин. Среднее содержание общего холестерина в сыворотке крови составило $4,65 \pm 0,46$ ммоль/л, глюкозы – $5,25 \pm 0,48$ ммоль/л.

Референтная группа была сформирована следующим образом: 150 здоровых мужчин и 250 здоровых женщин жителей Астраханской области в возрасте от 21 до 60 лет.

Стандартизация преаналитического долабораторного этапа была обеспечена инструкциями для медицинского персонала: инструкция по подготовке пациентов к лабораторным исследованиям, инструкция по правилам взятия крови для лабораторных исследований, хранения и транспортировки биологического материала.

Образцы крови для исследования собирали путем пункции кубитальной вены после наложения жгута (не более 1 мин) в положении пациента лежа с помощью двухкомпонентных систем для забора крови – одноразовых полипропиленовых пробирок с ЭДТА-К2 («Sarstedt», Германия).

Образцы крови доставляли в лабораторию в течение 15–20 мин после венепункции и анализировали в течение 30–35 мин с момента поступления. При проведении исследования в каждом случае использовали первичную пробирку и систему автоматической подачи образцов.

Стандартизация преаналитического лабораторного этапа была обеспечена оценкой поступающего биологического материала в лабораторию на наличие сгустков.

Стандартизация аналитического этапа была обеспечена:

- ежегодным техническим обслуживанием автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» («Sysmex Corporation», Япония);
- ежедневной проверкой стабильности аналитической системы с использованием сертифицированных контрольных материалов для проведения внутрилабораторного контроля качества, согласно инструкции по эксплуатации прибора;
- участием лаборатории в Федеральной системе внешней оценки качества;
- наличием лабораторной информационной системы [14].

Количество тромбоцитов ($PLT \times 10^9/л$) в периферической крови определяли кондуктометрическим методом на автоматическом гематологическом анализаторе «Sysmex XT 2000i».

Программа гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» рассчитывала ТИ: ширину распределения тромбоцитов по объему (platelet size distribution width, PDW, %); средний объем тромбоцитов (mean platelet volume, MPV, %); число крупных тромбоцитов (platelet large cell ratio, P-LCR) и тромбоцит (plateletcrit, PCT, %).

Все статистические процедуры выполняли с помощью программного пакета Statistica 6.0 for Windows («StatSoft Inc.», США). Вычисляли \bar{X} – среднее арифметическое и SD (стандартное отклонение). Тип распределения определяли по критерию Колмогорова-Смирнова. Для оценки различий средних тенденций между группами использовали t-критерий Стьюдента. Разделение считали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Для определения РИ использовали статистические подходы, рекомендованные Институтом клинических и лабораторных стандартов CLSI A28-3 [19].

Исследование проводили в два этапа.

На первом этапе исследования определяли выбросы по PLT и ТИ с помощью метода Тьюки на основе интервала «нормальных» значений [19]: $[Q1 - 1,5 \times IQR, Q3 + 1,5 \times IQR]$, где $Q1, Q3$ – границы первого и третьего квартилей, $IQR = Q3 - Q1$ – межквартильный размах. С помощью метода Тьюки из исследования исключили 25 результатов определения PLT и ТИ, что составило 1,75 %.

В справочной литературе [1, 3] имеются данные о РИ PLT (РИ $180-320 \times 10^9/л$) и MPV ($3,6-9,4$ $\mu\text{м}^3$). Однако в справочной литературе не указано, на каких аналитических системах (анализаторах, реактивах) получены данные по РИ. В то же время в инструкции к автоматическому гематологическому анализатору «Sysmex XT 2000i» указаны РИ PLT и ТИ для мужчин и женщин, численность референтной группы и способ расчета РИ.

Учитывая наличие данных о различиях РИ PLT у мужчин и женщин, на втором этапе было рассчитано $\bar{X}_{\text{ср}}$, SD PLT и ТИ у мужчин и женщин. Результаты $\bar{X}_{\text{ср}}$, SD PLT и ТИ у мужчин и женщин представлены в таблице 1.

Достоверных различий ($p > 0,05$) в средних значениях количества PLT и ТИ у мужчин и женщин не выявлено (табл. 1). В виду отсутствия половых различий в средних значениях PLT и ТИ для получения единых РИ значения PLT и ТИ у мужчин и женщин объединили в одну группу для расчета \bar{X} и SD.

Среднее значение (X) и стандартное отклонение (SD) PLT и ТИ у мужчин и женщин

Показатели	Мужчины (n = 140)		Женщины (n = 235)	
	X	SD	X	SD
PLT, 10 ⁹ /л	236,27	47,97	260,34	50,84
PDW, %	12,08	1,63	11,95	1,66
MPV, фл	10,32	0,76	10,35	0,88
P – LCR	28,99	4,70	27,36	6,56
PCT, %	0,24	0,04	0,27	0,05

Согласно стандартам, способ (метод) расчета РИ зависит от численности референтной группы и типа распределения значений лабораторного показателя. При численности группы меньше 120 человек и «ненормальном распределении» лабораторных показателей используется расчет РИ в виде 5–95 %, согласно которому у 90 % здоровых лиц обнаруживаются «нормальные» лабораторные показатели и у 10 % здоровых лиц – «ненормальные». При численности группы больше 120 человек и «нормальном распределении» лабораторных показателей используется расчет РИ в виде $X_{cp} \pm 1,96SD$, согласно которому у 95 % здоровых лиц обнаруживаются «нормальные» лабораторные показатели и у 5 % здоровых лиц – «ненормальные» [16, 17, 24, 26, 28, 29].

В данном исследовании распределение изучаемых показателей было «нормальным» и численность референтной группы составила 375 человек, а, следовательно, РИ должен быть рассчитан по формуле $X_{cp} \pm 1,96SD$ [16, 17, 19, 24]. В таблице 2 представлены рассчитанные X, SD количества PLT и ТИ, РИ полученные в работе и указанные в справочной литературе.

Таблица 2

Среднее значение (X), стандартное отклонение (SD) количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у взрослого населения Астраханской области, РИ полученные в исследовании и указанные в справочной литературе

Показатель, единицы измерения	X	SD	РИ, полученные в исследовании (n = 375)*	РИ, указанные в инструкции к анализатору*
PLT, 10 ⁹ /л	256,55	51,21	156,18–356,92	мужчины (n = 182) 182–369 женщины (n = 133) 163–337
PDW, %	11,97	1,65	8,77–15,2	н/д
MPV, фл	10,35	0,88	8,62–12,08	9,3–12,3
P–LCR	27,66	6,23	15,45–39,87	н/д
PCT, %	0,26	0,05	0,16–0,36	н/д

Примечание: * – РИ рассчитан для каждого параметра с учетом 95 % доверительного интервала; н/д – нет данных

При объединении мужчин и женщин в одну группу были получены единые РИ: PLT = 156,18–356,92 × 10⁹/л, PDW = 8,77–15,2 %, MPV = 15,45–39,87 фл, P–LCR = 15,45–39,87, PCT = 0,16–0,36 %.

Заключение. Тромбоциты – форменные элементы крови, продолжительность их жизни составляет 7–10 дней. Основные функции тромбоцитов – ангиотрофическая, адгезивно-агрегационная. Изменение количества тромбоцитов в периферической крови может привести к нарушениям в свертывающей системе крови.

ТИ (PDW, MPV, P–LCR, PCT) позволяют определять причины тромбоцитопении и диагностировать тромбоцитопению, а также оценить состояние тромбоцитопоза [15, 18, 25, 27, 31, 32].

Статистически значимых различий в средних значениях PLT и ТИ у мужчин и женщин, проживающих в Астраханской области, не выявлено. Таким образом, РИ PLT и ТИ не зависят от пола, и для взрослого населения могут быть рассчитаны единые РИ. В данном исследовании выборка референтной группы составляла 375 человек (140 мужчин и 235 женщин) и распределение значений было «нормальным», и согласно CLSI C28-A3 [19], РИ PLT и ТИ был рассчитан и представлен в виде $X_{cp} \pm 1,96 SD$. РИ в виде $X_{cp} \pm 1,96 SD$ указывает на то, что у 95 % здоровых лиц – жителей Астраханской области обнаруживают «нормальные» значения количества PLT и ТИ и у 5 % здоровых лиц – «ненормальные».

Сопоставить полученные РИ PLT и ТИ с указанными в справочной литературе [1, 3] не представляется возможным, так как РИ получены на разных популяциях, при использовании разных выборок и методик исследования.

На основании полученных результатов исследования крови взрослого населения Астраханской области при применении автоматического гематологического анализатора «Sysmex XT 2000i» можно сделать следующие **выводы**:

1. Референтные интервалы PLT и тромбоцитарные индексы не зависят от пола.
2. Референтный интервал количества тромбоцитов в крови составил $156,18-356,92 \times 10^9/\text{л}$, ширины распределения тромбоцитов по объему – 8,77–15,2 %, среднего объема тромбоцитов – 15,45–39,87 фл, числа крупных тромбоцитов – 15,45–39,87, тромбокрита – 0,16–0,36 %.
3. Установленные средние значения и интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов могут быть использованы в качестве референтных в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Астрахань), так как они были разработаны с учетом всех особенностей формирования референтных групп и стандартизации всех этапов лабораторных исследований.
4. Приведенные средние значения и интервалы количества тромбоцитов и тромбоцитарных индексов у мужчин и женщин могут быть использованы как референтные в лабораториях Астраханской области при работе на аналогичных аналитических системах (автоматический гематологический анализатор «Sysmex XT 2000i» («Sysmex Corporation», Япония)).

Список литературы

1. Алан, Г. Б. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам / Г. Б. Алан. – М. : Лабора, 2013. – 1280 с.
2. ГОСТ Р 53022.3–2008. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований. Правила оценки информативности лабораторных тестов. – М. : ФГУП «Стандартинформ», 2009. – 19 с.
3. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А. А. Кишкун. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 800 с.
4. Мининкова, А. И. Аналитические возможности гематологических анализаторов в оценке тромбоцитов (Обзор литературы) / А. И. Мининкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 3. – С. 27–33.
5. Петрова, О. В. Значение тромбоцитарных индексов у кардиохирургических больных / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 38–46.
6. Петрова, О. В. Значение тромбоцитарных индексов у больных, оперированных по поводу хронической ревматической болезни сердца / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 20–26.
7. Петрова, О. В. Значение тромбоцитарных индексов у больных после коронарного шунтирования / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – № 3. – С. 58–62.
8. Петрова, О. В. Опыт внедрения ЛИС PSM PLUS в клинико-диагностической лаборатории / О. В. Петрова, Д. Г. Тарасов, Л. Р. Захарова // Поликлиника. – 2011. – № 4–2. – С. 36–37.
9. Петрова, О. В. Референтные значения агрегации тромбоцитов у взрослого населения Астраханской области на агрегометре MULTIPATE / О. В. Петрова, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов, Е. Р. Жукова, Е. В. Панова, Н. П. Грачева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 1. – С. 46–48.
10. Петрова, О. В. Референтные значения активированного времени свертывания крови и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 122–125.
11. Петрова, О. В. Референтные интервалы протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени и фибриногена у детей Астраханской области / О. В. Петрова, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2014. – № 3 (59). – С. 50–52.
12. Петрова, О. В. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра «ACL 9000» / О. В. Петрова, З. А. Уртаева, С. А. Шашин, Е. В. Панова, О. Б. Гордеева, А. В. Кадыкова, Д. Г. Тарасов // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 90–95.
13. Петрова, О. В. Референтные интервалы антитромбина III при применении автоматического коагулометра STA COMPACT / О. В. Петрова, З. А. Уртаева, О. Б. Гордеева, С. А. Шашин, Д. Г. Тарасов // Клиническая медицина. – 2015. – № 10. – С. 43–46.
14. Пучинская, М. В. Клиническое значение тромбоцитарных индексов в кардиологии / М. В. Пучинская, А. Ю. Почтовцев // Военная медицина. – 2011. – № 2. – С. 77–81.
15. Aral, H. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored date / H. Aral, M. Usta, A. M. Cilingirturk, B. B. Inal, P. T. Bilgi, G. Guvenen // Scandinavian Journal of Clinical et laboratory investigates. – 2011. – Vol. 71, № 8. – P. 647–652.
16. Blankenstein, M. A. Reference intervals – eves met a normal person? / M. A. Blankenstein // Ann. Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 52, № 1. – P. 5–6.
17. Bolann, B. J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals / B. J. Bolann // Clin. Chem. Lab. Med. – 2013. – Vol. 51, № 11. – P. e279–e281.

18. Chu, S. G. Mean platelet volume as a of cardiovascular risk : a systematic review and meta-analysis / S. G. Chu // *J. Tromb. Haemost.* – 2010. – № 8. – P. 148–156.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline – Third Edition CLSI document. – 2008. – P. C28–A3.
20. Daly, C. H. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric reference intervals / C. H. Daly, X. Liu, V. L. Grey, J. S. Hamid // *Clin. Biochem.* – 2013. – Vol. 46, № 13–14. – P. 1220–1227.
21. Gahutu, J. Clinical chemistry reference intervals in a Rwandan population / J. Gahutu // *Br. J. Med. Medical Res.* – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 532–542.
22. Haeckel, R. Common reference intervals of blood counts / R. Haeckel, F. Arzideh // *Laboratories Medizin.* – 2011. – Vol. 35, № 4. – P. 217–218.
23. Henry, E. Reference Intervals in Neonatal Hematology / E. Henry, R. D. Christensen // *Clinics in Perinatology.* – 2015. – Vol. 42, № 3. – P. 483–497.
24. Horowitz, G. L. Estimating Reference Intervals / G. L. Horowitz // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – Vol. 133, № 2. – P. 175–177.
25. Khandekar, M. M. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction : an Indian scenario / M. M. Khandekar // *J. Clin. Pathol.* – 2006. – № 59. – P. 146–149.
26. Katayev, A. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: Is there a better way? / A. Katayev, C. Balciza, D. W. Seccombe // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2010. – № 133. – P. 180–183.
27. Ranjith, M. P. Significance of platelet volume indices and platelet count in is-chemic heart disease / M. P. Ranjith, R. Divya // *Clin. pathol.* – 2009. – № 62. – P. 830–833.
28. Shaw, J. L. Validity of calculating pediatric reference intervals using hospital patient data : A comparison of the modified Hoffman approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children / J. L. Shaw, D. Konforte, T. Binesh-Marvasti, J. S. Hamid, D. A. Colantonio, K. Adeli // *Clin. Biochem.* – 2012. – Vol. 45, № 13–14. – P. 1117–1118.
29. Shaw, J. L. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data : a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children / J. L. Shaw, A. Cohen, D. Konforte, T. Binesh-Marvasti, D. A. Colantonio, K. Adeli // *Clin. Biochem.* – 2014. – Vol. 47, № 3. – P. 166–172.
30. Sinclair, L. A survey of Australian haematology reference intervals / L. Sinclair, S. Hall, T. Badrick // *Pathol.* – 2014. – Vol. 46, № 6. – P. 538–543.
31. Travil, Y. Platelet volume indices in patients with metabolic syndrome and its relation-ship with coronary artery disease / Y. Travil // *Tromb Res.* – 2007. – Vol. 120, № 2. – P. 245–250.
32. Vizioli, L. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases / L. Vizioli, S. Muscari, A. Muscari // *Int. J. Clin. Pract.* – 2009. – № 63. – P. 1509–1515.

References

1. Alan H. B. *Klinicheskoe rukovodstvo Titsa po laboratornym testam* [Tietz Clinical Guide to laboratory test]. Moscow, Labora, 2013, 1280 p.
2. GOST P 53022.3 – 2008. *Tekhnologii laboratornye klinicheskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy. Pravila otsenki informativnosti laboratornykh testov* [The laboratory clinical technologies. Requirements to quality of clinical laboratory studies. Rules of an assessment of informational content of laboratory tests]. Moscow, Federal State Unitary Enterprise Standartinform, 2009, 19 p.
3. Kishkun A. A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki* [Guide to laboratory methods of diagnostics]. Moscow, GEOTAR-media, 2007, 800 p.
4. Mininkova A. I. *Analiticheskie vozmozhnosti gematologicheskikh analizatorov v otsenke trombotsitov (Obzor literatury)* [The analytical possibilities of hematologic analyzers in evaluation of thrombocytes: a literature review]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics], 2012, no. 3, pp. 27–33.
5. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. *Znachenie trombotsitarnykh indeksov u kardiokhirurgicheskikh bol'nykh* [The significance of platelet indices in cardiosurgical patients]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 38–46.
6. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G. *Znachenie trombotsitarnykh indeksov u bol'nykh, operirovannykh po povodu khronicheskoy revmaticheskoy boleznii serdtsa* [The importance of thrombocytic indices in patients operated for chronic rheumatic heart disease]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2014, vol. 92, no. 8, pp. 20–26.
7. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G. *Znachenie trombotsitarnykh indeksov u bol'nykh, operirovannykh po povodu khronicheskoy revmaticheskoy boleznii serdtsa* [Significance of platelet indices determination in patients after coronary artery bypass grafting]. *Kardiologiya i serdechno – sosudistaya khirurgiya* [Cardiology and cardiovascular surgery], 2014, no. 3, pp. 58–62.
8. Petrova O. V., Tarasov D. G., Zakharova L. R. *Opyt vnedreniya LIS PSM PLUSB v kliniko-diagnosticheskoy laboratorii* [Experience of introduction of LIS PSM PLUSB into clinical diagnostic laboratory]. *Poliklinika* [Polyclinic], 2011, no. 4–2, pp. 36–37.

9. Petrova O. V., Shashin S. A., Tarasov D. G., Zhukova E. R., Panova E. V., Gracheva N. P. Referentnye znacheniya agregatsii trombocitov u vzroslogo naseleniya Astrakhanskoy oblasti na agregometre MULTIPLATE [The reference values of aggregation of platelets in adult population of the Astrakhan oblast using aggregometer Multipalate]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics], 2016, no. 1, pp. 46–48.
10. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentsnye znacheniya aktivirovannogo vremeni svertyvaniya krovi i fibrinogena u detey Astrakhanskoy oblasti [The reference values of activated in blood coagulation time and fibrinogen in children of the Astrakhanian region]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 122–125.
11. Petrova O. V., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentsnye intervaly protrombinovogo vremeni, aktivirovannogo chastichnogo tromboplastinovogo vremeni i fibrinogena u detey Astrakhanskoy oblasti [Reference intervals of tromboplastin time, the activated partial tromboplastin time and fibrinogen at children of the Astrakhan region]. *Tromboz, gemostaz i reologiya* [Thrombosis, hemostasis and rheology], 2014, no. 3 (59), pp. 50–52.
12. Petrova O. V., Urtaeva Z. A., Shashin S. A., Panova E. V., Gordeeva O. B., Kadykova A. V., Tarasov D. G. Referentnye intervaly antitrombina III pri primenenii avtomaticheskogo koagulometra “ACL 9000” [Reference intervals of antithrombin III when applying automatic coagulometer “ACL 9000”]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, no. 1, pp. 90–95.
13. Petrova O. V., Urtaeva Z. A., Gordeeva O. B., Shashin S. A., Tarasov D. G. Referentnye intervaly antitrombina III pri primenenii avtomaticheskogo koagulometra STA COMPACT [Reference ranges of antithrombin III in association with the use of a STA Compact automated coagulometer]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2015, no. 10, pp. 43–46.
14. Puchinskaya M. V., Pochtovtsev A. Yu. Klinicheskoe znachenie trombocitarnykh indeksov v kardiologii [Clinical significance of platelet indices in cardiology]. *Voennaya meditsina* [Military medicine], 2011, no. 2, pp. 77–81.
15. Aral H., Usta M., Cilingirturk A. M., Inal B. B., Bilgi P. T., Guvenen G. Verifying reference intervals for coagulation tests by using stored date. *Scandinavian Journal of Clinical et laboratory investigates*, 2011, vol. 71, no. 8, pp. 647–652.
16. Blankenstein M. A. Reference intervals – eves met a normal person? *Ann. Clin. Biochem.*, 2014, vol. 52, no. 1, pp. 5–6.
17. Bolann B. J. Easy verification of clinical chemistry reference intervals. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2013, vol. 51, no. 11, pp. e279–e281.
18. Chu S. G. Mean platelet volume as a of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J. Tromb. Haemost.*, 2010, no. 8, pp. 148–156.
19. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Defining, Establishing, and Verifying Reference Intervals in the Clinical Laboratory, Approved Guideline. Third Edition CLSI document, 2008, pp. C28–A3.
20. Daly C. H., Liu X., Grey V. L., Hamid J. S. A systematic review of statistical methods used in constructing pediatric reference intervals. *Clin. Biochem.*, 2013, vol. 46, no. 13–14, pp. 1220–1227.
21. Gahutu J. Clinical chemistry reference intervals in a Rwandan. *Br. J. Med. Medical Res.*, 2013, vol. 3, no. 3, pp. 532–542.
22. Haeckel R., Arzideh F. Common reference intervals of blood counts. *Laboratories Medizin.*, 2011, vol. 35, no. 4, pp. 217–218.
23. Henry E., Christensen R. D. Reference Intervals in Neonatal Hematology. *Clinics in Perinatology.*, 2015, vol. 42, no. 3, pp. 483–497.
24. Horowitz G. L. Estimating Reference Intervals. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, vol. 133, no. (2), pp. 175–177.
25. Khandekar M. M. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J. Clin. Pathol.*, 2006, no. 59, pp. 146–149.
26. Katayev A., Balciza C., Seccombe D. W. Establishing reference intervals for clinical laboratory test results: Is there a better way? *Am. J. Clin. Pathol.*, 2010, no. 133, pp. 180–183.
27. Ranjith M. P., Divya R. Significance of platelet volume indices and platelet count in is-chemic heart disease. *Clin. Pathol.*, 2009, no. 62, pp. 830–833.
28. Shaw J. L., Konforte D., Binesh-Marvasti T., Hamid J. S., Colantonio D. A., Adeli K. Validity of calculating pediatric reference intervals using hospital patient data: A comparison of the modified Hoffman approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin. Biochem.*, 2012, vol. 45, no. 13–14, pp. 1117–1118.
29. Shaw J. L., Cohen A., Konforte D., Binesh-Marvasti T., Colantonio D. A., Adeli K. Validity of establishing pediatric reference intervals based on hospital patient data: a comparison of the modified Hoffmann approach to CALIPER reference intervals obtained in healthy children. *Clin. Biochem.*, 2014, vol. 47, no. 3, pp. 166–172.
30. Sinclair L., Hall S., Badrick T. A survey of Australian haematology reference intervals. *Pathol.*, 2014, vol. 46, no. 6, pp. 538–543.
31. Travil Y. Platelet volume indices in patients with metabolic syndrome and its relation-ship with coronary artery disease. *Tromb Res.*, 2007, vol. 120, no. 2, pp. 245–250.
32. Vizioli L., Muscari S., Muscari A. The relationship of mean platelet volume with the risk and prognosis of cardiovascular diseases. *Int J Clin Pract.*, 2009, no. 63, pp. 1509–1515.

СОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ШИЗОФРЕНИИ, РАЗВИВШЕЙСЯ У ПАЦИЕНТОВ С УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ

Хрящев Александр Валерьевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 49-13-50, e-mail: okpb@bk.ru.

Петракова Анастасия Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 49-13-52, e-mail: petrakova.astrakhan@mail.ru.

Точина Елена Эдуардовна, начальник организационно-методического отдела, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 52-54-41, e-mail: etochina@mail.ru.

Денисова Елена Анатольевна, заведующая детским отделением, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 34-80-67, e-mail: olen6471@yandex.ru.

Гурьева Анна Анатольевна, врач-статистик информационно-аналитического отделения организационно-методического отдела, ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница», Россия, 414004, г. Астрахань, Началовское шоссе, д. 15, тел.: (8512) 51-15-65, e-mail: anna.guriewa@yandex.ru.

Проведен сравнительный анализ социобиологических и клинико-динамических особенностей пациентов с шизофренией на фоне ранее установленной легкой умственной отсталости. В первой группе (n = 25) шизофрения диагностирована в возрастном диапазоне с 9 до 18 лет, во второй (n = 25) – с 18 до 30 лет. Статистическая значимость результатов определялась с помощью критерия точной вероятности Фишера. Установлено, что в обеих группах наследственная отягощенность алкоголизмом, шизофренией занимала ведущие позиции, у всех пациентов выявлены признаки органического поражения головного мозга. Синдромальные проявления и формы шизофрении в первой группе отличались разнообразием, во второй группе превалировала параноидная шизофрения с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом, преимущественно с аффективно-параноидными приступами. Выявленные особенности могут быть использованы при разработке лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий в ходе лечения пациентов, страдающих шизофренией.

Ключевые слова: умственная отсталость, наследственная отягощенность, шизофрения, олигофреноподобный дефект, реабилитация.

SOCIAL AND CLINICAL FEATURES OF SCHIZOPHRENIA, OCCURRING IN PATIENTS WITH MENTAL RETARDATION

Khryashchev Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Chief medical officer Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, 15 Nachalovskoe highway, Astrakhan, 414004, Russia, tel.: (8512) 49-13-50, e-mail: okpb@bk.ru.

Petrakova Anastasiya V., Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 49-13-52, e-mail: petrakova.astrakhan@mail.ru.

Tochina Elena E., Head of Department, Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, 15 Nachalovskoe highway, Astrakhan, 414004, Russia, tel.: (8512) 52-54-41, e-mail: etochina@mail.ru.

Denisova Elena A., Head of Department Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, 15 Nachalovskoe highway, Astrakhan, 414004, Russia, tel.: (8512) 34-80-67, e-mail: olen6471@yandex.ru.

Gur'eva Anna A., medical statistician, Organizational and Methodical Department, Regional Clinical Psychiatric Hospital of the Astrakhan region, 15 Nachalovskoe highway, Astrakhan, 414004, Russia, tel.: (8512) 51-15-65, e-mail: anna.guriewa@yandex.ru.

Performed a comparative analysis of the socio-biological, clinical and dynamic peculiarities of patients with schizophrenia, along with a background of previously installed mild mental retardation are as follows. In the first group (n=25) was diagnosed with schizophrenia in the age range from 9 to 18 years old, in the second group (n=25) - 18 to 30 years old. The statistical significance of the results was determined using Fisher's exact probability test. The study found that in both groups of family history of alcoholism, schizophrenia is a leader, in all the patients showed signs of organic brain damage. The syndromic manifestations and forms of schizophrenia in group 1 were diverse, in group 2 prevailed paranoid schizophrenia with episodic type of flow with increasing defect, predominantly affective and paranoid episodes. Identified features can be used in the development of therapeutic and preventive and rehabilitative measures.

Key words: *mental retardation, family history, schizophrenia, oligophrenic like defect, rehabilitation.*

Введение. Умственная отсталость – врожденное или приобретенное в первые годы жизни состояние интеллектуальной недостаточности, которое, согласно проведенным исследованиям [8] и в соответствии с МКБ-10, может сочетаться с другими психическими расстройствами, частота возникновения которых в 3–4 раза выше, чем в общей популяции. Особый интерес для специалистов представляет возникновение у пациентов с умственной отсталостью психотической симптоматики. Неправильное морфофункциональное развитие головного мозга приводит к недостаточности адаптационных возможностей и атипичности психозов разного происхождения, что затрудняет дифференциальную диагностику [4, 10]. Особенно отчетливо это проявляется в раннем возрасте, когда биологические и психические нарушения представляют собой сложный комплекс расстройств. Вероятность развития психозов значительно повышается в связи с гормональной перестройкой в пубертатный период. Определенное значение имеют экзогенные вредности (инфекции, интоксикации, черепно-мозговые травмы), психогении, нарушения ликвородинамики. Отечественные психиатры в рамках умственной отсталости выделяют олигофренические психозы, симптоматика которых отличается рудиментарностью и отсутствием эмоциональной дефицитарности [5, 6]. В случае негативных изменений личности по шизофреническому типу, прогрессивного нарастания продуктивной специфической симптоматики диагноз «шизофрения» является первоочередным. Для обозначения таких случаев Е. Краерелін (1910) ввел понятие пфрпрофшизофрении («привитой» шизофрении). А. Глаус (1936) выделил два варианта расстройства: 1) сочетание олигофрении и шизофрении; 2) возникновение шизофрении в раннем детском возрасте с формированием олигофреноподобного дефекта с последующим повторением приступов шизофрении. Если распространенность умственной отсталости зависит от ряда факторов и варьирует от 1–3 до 7 %, то сочетание с шизофренией с учетом исследуемой выборки составляет от 3,7 % и выше [2, 9]. Так, среди подэкспертных с умственной отсталостью, проходивших стационарную судебно-психиатрическую экспертизу, количество лиц с выявленной шизофренией составило 18,2 % [9].

Точки зрения на возможность развития шизофрении у пациентов с умственной отсталостью существенно отличались:

- 1) полное отрицание в связи с недоразвитием мозговых структур;
- 2) предположение о том, что имеется отдельная группа заболеваний шизофреническими психозами при умственной отсталости;
- 3) возможность возникновения шизофрении со своеобразной клинической картиной.

Зарубежные исследователи, рассматривая сочетанную патологию у данных пациентов, склоняются к общности патогенетических механизмов при умственной отсталости и шизофрении [10]. В последние годы наметилась тенденция к увеличению случаев шизофрении у пациентов с легкой умственной отсталостью. Среди госпитализированных в ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница» до 18 лет с легкой умственной отсталостью в 2011 г. шизофрения была впервые выявлена у 2,4 %, в 2015 г. – у 7,7 %. Следует отметить немногочисленность современных работ, освещающих данную сочетанную патологию, что, возможно, связано с отхождением от диагноза пфрпрофшизофрении. Анализ социальных и клинических особенностей шизофрении, возникшей в разные возрастные периоды у пациентов с умственной отсталостью, важен не только для обоснования единства шизофрении, но в большей мере для разработки программ первичной и вторичной профилактики, предупреждения совершения общественно опасных деяний.

Цель: сравнить социобиологические, клинико-динамические особенности пациентов с шизофренией в разных возрастных группах на фоне легкой умственной отсталости.

Материалы и методы исследования. Изучены сведения медицинской информационной системы «Мед ОС» о пролеченных пациентах в ГБУЗ АО «Областная клиническая психиатрическая больница» с 1998 по 2015 г. В целях исследования в сплошную выборку были включены пациенты

с первоначально установленным диагнозом в детском и подростковом возрасте «Легкая умственная отсталость», шифр F70 МКБ-10 (IQ 50-69), у которых в дальнейшем диагностирована шизофрения.

Пациенты были разделены на две группы сравнения по 25 человек: в 1 группе шизофрения диагностирована в возрасте с 9 до 18 лет, во 2 группе – с 18 до 30 лет. Средний возраст на момент выявления процессуального заболевания в 1 группе составил $14,9 \pm 2,5$ лет, во 2 группе – $23,3 \pm 4,2$ года. Катамнестически прослежено 14 (56 %) пациентов 1 группы и 20 (80 %) больных 2 группы с длительностью катамнеза более 5 лет (в среднем $10,8 \pm 3,6$ лет), разница в процентном соотношении обусловлена более частой диагностикой шизофрении у пациентов 1 группы в последние 3 года (40 %). Критерии исключения: шизофрения, диагностированная на фоне иной психопатологии, кроме легкой степени умственной отсталости; переезд пациента в другую область.

Методы исследования: клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, психологический, статистические (критерий точной вероятности Фишера, двусторонний) с использованием статистического пакета Microsoft Excel 7.0. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Средний возраст выявления умственной отсталости в 1 группе составил $8,8 \pm 4,0$ лет, во 2 группе – $10,4 \pm 4,4$ лет. Обращают на себя внимание случаи поздней диагностики (старше 14 лет) умственной отсталости: в 1 группе – 2 (8 %) человека, во 2 группе – 6 (24 %) человек из выборки. В первую очередь, они были обусловлены родительским фактором: в одних случаях – безнадзорностью, когда дети после неудовлетворительного обучения в младших классах переставали ходить в школу, в других – нежеланием обращаться к психиатру, с формальным переводом из класса в класс. Примечательна разница между средним возрастом диагностирования умственной отсталости и шизофрении: в 1 группе – 6,1 лет, во 2 группе – 12,9 лет.

Сравнение по гендерному признаку показало преобладание представителей мужского пола во всех группах – по 22 (88 %) человека в каждой, что связано с превалированием лиц мужского пола среди пациентов с легкой умственной отсталостью.

Наследственность по восходящей линии была отягощена синдромом зависимости от алкоголя у 10 (40 %) пациентов 1 группы и 9 (36 %) пациентов 2 группы, нередко злоупотребляли алкоголем оба родителя (12 и 12 %, соответственно). Отрицательное влияние алкогольной зависимости родителей на потомство отмечено многими авторами [1, 3], современные методы исследования позволяют диагностировать онтогенетические изменения мозга плода при алкоголизме матери [7]. Алкогольная зависимость старшего поколения представляет собой не только биологический, но и психологический, и социальный фактор. В связи с тем, что родители находились в местах лишения свободы, были лишены родительских прав, 4 (16 %) детей и подростков 1 группы проживали в учреждениях социального обслуживания, еще 2 (8 %) ребенка воспитывались родственниками. Во 2 группе 4 (16 %) пациента не имели связи с родителями, проживали в доме-интернате.

Шизофрения отмечена в качестве наследственного фактора у 7 (28 %) человек 1 группы и 9 (36 %) пациентов 2 группы. Умственная отсталость у близких родственников зафиксирована у 2 (8 %) человек в 1 группе и у 3 (12 %) пациентов 2 группы. Иные психоневрологические расстройства (органические психические расстройства, эпилепсия, детский церебральный паралич) чаще встречались у пациентов 1 группы – 4 (16 %) больных, во 2 их было 2 (8 %) человека. В отдельных случаях в наследственности наблюдались сочетанные формы психопатологии: злоупотребление алкоголем и шизофрения, умственная отсталость и эпилепсия и др. Не удалось выяснить психопатологическую наследственность у 4 (16 %) пациентов из 1 группы и у 6 (24 %) обследованных 2 группы (табл. 1).

Таблица 1

Психопатологическая наследственность у пациентов

Наследственность	1 группа		2 группа	
	абс.	%	абс.	%
Алкогольная зависимость	10	40	9	36
Шизофрения	7	28	9	36
Умственная отсталость	2	8	3	12
Иные психоневрологические расстройства	4	16	2	8
Не выявлено психопатологической наследственности	4	16	6	24

Примечание: абс. – абсолютные значения

У обследованных 1 группы в наследственности зависимость от алкоголя занимала наибольший удельный вес, во 2 группе зависимость от алкоголя и шизофрения встречались в равной степени.

У пациентов 1 группы шизофрения была диагностирована более чем в половине случаев – у 17 (68 %) больных во время первой госпитализации, во 2 группе – примерно в равной степени

в период первой (12 (48 %) пациентов) и второй (10 (40 %) человек) госпитализации. Распределение пациентов в зависимости от порядкового номера госпитализации, во время которой диагностирована шизофрения, представлено на рисунке 1.

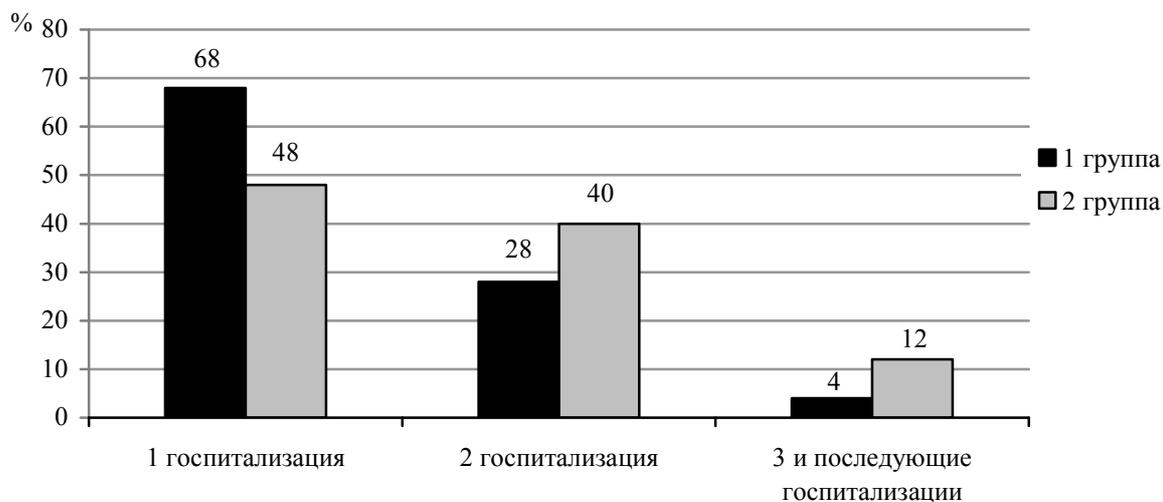


Рис. 1. Количество пациентов с диагностированной шизофренией в 1, 2, 3 и последующих госпитализациях

Шизофрения выявлена во время проведения стационарной военно-врачебной экспертизы у 4 (16 %) пациентов 1 группы и у 1 (4 %) больного 2 группы; в период судебно-психиатрической экспертизы – у 1 (4 %) пациента 1 группы и у 3 (12 %) человек 2 группы. В остальных случаях госпитализации с впервые выявленной шизофренией в 1 группе были вызваны опасностью для себя и окружающих у 18 (72 %) человек: гетероагрессивные тенденции преобладали у 17 (68 %) пациентов, из них у 2 (8 %) больных они сочетались с аутоагрессивными намерениями, у 1 (4 %) пациента отмечались только аутоагрессивные наклонности. Во 2 группе у 11 (44 %) человек в направлении были указаны: гневливость, склонность к драчливости, высказывания угрозы физической расправы; 4 (16 %) пациента заявляли об отказе от приема пищи, высказывали суицидальные намерения.

Среди факторов, предшествовавших развитию процессуального заболевания, следует отметить следующие:

- острые психотравмирующие ситуации с физическим насилием (1 группа – у 3 (12 %) пациентов, 2 группа – у 1 (4 %) человека);
- ситуации эмоционального лишения (1 группа – у 1 (4 %) пациента, 2 группа – у 1 (4 %) человека); (может быть «по 1 случаю (4 %) в каждой группе»)
- имущественные потери (1 группа – у 1 (4 %) пациента, 2 группа – у 2 (8 %) человек);
- среди хронических – алкогольная зависимость членов семьи (1 группа – у 8 (32 %) пациентов, 2 группа – у 7 (28 %) человек).

Общее количество психотравмирующих ситуаций в 1 группе составило 13 случаев (52 %), во 2 группе – 11 (44 %).

При исследовании неврологического статуса у всех пациентов диагностирована полиморфная симптоматика, в редких случаях достигавшая степени энцефалопатии (по 2 случая (8 %) в каждой группе) с повышенным внутричерепным давлением. Среди причин – перинатальные, токсические факторы, черепно-мозговые травмы. Как правило, дети не получали лечения в должном объеме. Результаты электроэнцефалографии были вариабельны – от легких до выраженных диффузных изменений, в ряде случаев выявлена патологическая активность (5 случаев (20 %) – в 1 группе, 5 случаев (20 %) – во 2 группе), пароксизмальная активность без припадков (2 случая (8 %) – в 1 группе, 1 случай (4 %) – во 2 группе).

Помимо органически неполноценной почвы у обследованных на момент диагностирования шизофрении выявлена многочисленная соматическая патология: хронический бронхит (5 человек (20 %) – в 1 группе, 11 человек (44 %) – во 2 группе), туберкулез, нарушения сердечного ритма, хронический гастрит, панкреатит, сахарный диабет, тугоухость, дискинезия желчных путей. Сочетанные формы тяжелой соматической патологии чаще встречались у лиц с весом при рождении

менее 2 200 г. Не выявлено соматических заболеваний у 7 (28 %) человек из 1 группы и у 3 (12 %) пациентов из 2 группы.

Клинические проявления шизофрении у пациентов с умственной отсталостью в 1 группе отличались большим разнообразием. Наиболее часто встречался галлюцинаторный (у 5 пациентов (20 %)) и аффективно-галлюцинаторный (у 4 человек (16 %)) синдромы (в сумме более трети случаев). Аффективно-параноидный, кататонический, психопатопоподобный, полиморфный синдромы выявлены в равных соотношениях (по 3 случая (12 %)), в отдельных случаях клиническая картина была представлена аффективно-парафренным и эмоционально-волевым (дефицитарным) синдромом. Во 2 группе по сравнению с 1 группой наибольшую долю занимал аффективно-параноидный синдром (10 (40 %) человек, $p = 0,02948$, $p < 0,05$), далее шел галлюцинаторный (8 случаев (32 %)), параноидный (3 случая (12 %)); значительно реже встречались аффективно-галлюцинаторный и психопатопоподобный синдромы (табл. 2). Сложных синдромов с развернутой картиной синдрома Кандинского-Клерамбо, патологическим фантазированием в детском возрасте не отмечено. Аффективно-параноидный и аффективно-парафренный синдромы в рамках непрерывного течения шизофрении отличались вторичным характером аффективных проявлений. В целом у пациентов 2 группы чаще, чем у пациентов 1 группы встречались проявления депрессивного спектра (у 4 человек (16 %) 2 группы и у 1 пациента (4 %) 1 группы).

Таблица 2

Синдромальная структура впервые выявленной шизофрении у пациентов с легкой умственной отсталостью

Синдром	1 группа		2 группа	
	абс.	%	абс.	%
Галлюцинаторный	5	20	8	32
Аффективно-галлюцинаторный	4	16	2	8
Аффективно-параноидный	3	12	10	40
Кататонический	3	12	–	–
Психопатопоподобный	3	12	2	8
Полиморфный	3	12	–	–
Аффективно-парафренный	2	8	–	–
Параноидный	–	–	3	12
Эмоционально-волевой	2	8	–	–
Всего	25	100	25	100

Примечание: абс. – абсолютные значения

Формы шизофрении и типы течения в сравниваемых группах имели свои особенности (табл. 3). Наиболее часто в 1 группе диагностировалась параноидная шизофрения (у 15 пациентов (60 %)), в том числе с непрерывным течением (9 случаев (36 %)), с эпизодическим типом течения и нарастающим дефектом (4 случая (16 %)). Кататоническая и «другие формы шизофрении» были представлены в равной степени (по 3 случая (12 %)), в единичных случаях отмечалась недифференцированная, простая шизофрения. Во 2 группе при параноидной шизофрении преобладал эпизодический тип течения с нарастающим дефектом (12 (48 %) человек, $p = 0,01880$, $p < 0,05$), затем непрерывный тип течения – 6 (24 %) пациентов и эпизодическое течение со стабильным дефектом – 6 (24 %) больных.

Таблица 3

Диагностика шизофрении в соответствии с МКБ-10

Классификация шизофрении по МКБ-10	1 группа		2 группа	
	абс.	%	абс.	%
Параноидная шизофрения:				
непрерывное течение F20.00;	9	36	6	24
эпизодическое течение с нарастающим дефектом F20.01;	4	16	12	48
эпизодическое течение со стабильным дефектом F20.02	2	8	6	24
Кататоническая шизофрения				
непрерывное течение F20.20	3	12	–	–
Недифференцированная шизофрения F20.3	2	8	–	–
Простая шизофрения				
непрерывное течение F20.60	1	4	–	–
Другие формы шизофрении F20.8	3	12	–	–
Шизотипическое расстройство F21	1	4	1	4
Всего	25	100	25	100

Примечание: абс. – абсолютные значения

В целом непрерывное течение шизофрении в 1 группе отмечено у 13 пациентов в 52 % случаев (совокупность случаев с непрерывным течением параноидной, кататонической, простой шизофрении), во 2 группе – у 6 пациентов (24 %), но разница оказалась статистически незначимой $p = 0,07921$ ($p > 0,05$). Таким образом, у пациентов 1 группы шизофрения отличалась разнообразием форм, во 2 группе преобладало эпизодическое течение параноидной шизофрении.

Первые признаки процессуального заболевания в случае непрерывного течения шизофрении у пациентов прослеживались за несколько лет до госпитализации в виде садистических наклонностей, аутоагрессивных поступков, уходов и бродяжничества, немотивированных страхов и даже «внутренних голосов». Как правило, родственники не обращались за помощью к психиатру. В ряде случаев пациенты в начале заболевания поступали на стационарное лечение в связи с нарушениями поведения. Уже в этот период в результате патопсихологического исследования выявлялось искажение процесса обобщения с опорой на субъективные, слабые признаки, расплывчатость мышления, снижение эмоционального фона в сочетании с завышенной самооценкой, аутистические тенденции. Повторные госпитализации в 1 группе были обусловлены не только нарушениями поведения, но и обсессивно-фобическими расстройствами, снижением способности к обучению, сужением круга интересов с приобретением сверхценного компонента, замкнутостью, изменениями в игровой деятельности. Дети при наличии игрушек собирали ненужный хлам, играли с ним в одиночестве, избегая окружающих. Возникшие фобии не были обусловлены психогениями: обследуемые пугались любой тени, отказывались спать в темноте, с испуганным выражением лица старались забиться в угол. Отмечались странности в манере одеваться, возникала неумеренность или избирательность в еде, в ряде случаев наблюдались проявления пиромании. Выявленные на данном этапе нарушения мнестической сферы были обусловлены инактивностью внимания, нецеленаправленностью мышления. Снижение психического темпа объяснялось нарушениями мотивационной стороны мышления, уходом в мир собственных переживаний, ограниченностью и обедненностью восприятия. Следующие госпитализации были обусловлены психомоторным возбуждением (гетероагрессивные поступки и намерения как против сверстников, так и взрослых) в сочетании с аутоагрессивными наклонностями (расчесывали до крови лицо, ушные раковины, руки, рвали на себе одежду, стеклом резали кожу, засыпали в уши песок) и явно нелепым поведением (оголялись, испражнениями пачкали стены и др.). Во время обследования дополнительно выявляли слуховые обманы восприятия, которые носили псевдогаллюцинаторный императивный характер.

В случае параноидной шизофрении с эпизодическим течением в анамнезе задолго до выявления шизофрении отмечались транзиторные психотические эпизоды – «зарницы» с аффективно-галлюцинаторной, аффективно-параноидной симптоматикой, когда пациенты резали себе вены, пытались отравиться таблетками. Провоцирующим моментом возникновения психотической симптоматики порой выступали экзогенные факторы.

Результаты катанеза показали наличие криминального опыта у 2 (8 %) человек из 1 группы и у 9 (36 %) пациентов из 2 группы ($p = 0,02102$, $p < 0,05$). Пациенты 2 группы находились на принудительном лечении (в том числе в психиатрической больнице специализированного типа с интенсивным наблюдением) в связи со свершением: имущественных правонарушений (4 (16 %) человека), деяний против личности (2 (8 %) пациента), правонарушений в сфере оборота наркотических средств (1 (4 %) больной). На активном диспансерном наблюдении состояли 7 (28 %) человек из 2 группы. Несмотря на то что шизофрения в ряде случаев диагностирована во время проведения судебно-психиатрической экспертизы, первые признаки заболевания проявлялись намного раньше. В одних случаях – немотивированной агрессией, протестными реакциями, садистическими наклонностями, угрозами «убить всех» с подробными описаниями действий, в других – уходами из дома, склонностью к бродяжничеству, употреблению психоактивных веществ. Злоупотребляли алкоголем 1 (4 %) пациент из 1 группы и 5 (20 %) пациентов из 2 группы, из них 1 (4 %) человек употреблял еще и наркотические средства.

Количество повторных госпитализаций за годы, отраженные в катанезе, существенно варьировало, в среднем составляло в 1 группе 3–4 госпитализации, во 2 группе – 7–8. Изменения типа течения шизофрении в 1 группе отмечались в единичных случаях как в сторону более тяжелого регистра (с F21 на F20.00), так и стабилизации дефекта (с F20.01 на F20.02). Первоначально диагностированное непрерывное течение шизофрении в дальнейшем не менялось. У 6 (24 %) человек 2 группы тип течения шизофрении изменился в сторону стабилизации расстройства: с F20.00 на F20.01 – 2 случая (8 %) (1/3 от числа случаев с непрерывным течением), с F20.01 на F20.02 – 4 случая (16 %).

В связи с аффективно-волевыми и психопатоподобными расстройствами 4 (16 %) человека 1 группы были инвалидами детства до диагностирования шизофрении, их средний возраст составлял $8,3 \pm 1,4$ лет. По мере прогрессирования заболевания группа инвалидности была установлена 17 (68 %) пациентам 1 группы (средний возраст – $14 \pm 5,2$ лет) и 23 (92 %) больным 2 группы (средний возраст $24,5 \pm 7,9$ лет). В дальнейшем в связи с прогностически неблагоприятным течением шизофрении была определена группа инвалидности без переосвидетельствования 10 (40 %) пациентам 1 группы (средний возраст – $22,7 \pm 3,8$ лет) и 22 (88 %) пациентам 2 группы (средний возраст – $30,4 \pm 7,9$ лет). Не имели группу инвалидности 4 (16 %) человека из 1 группы и 2 (8 %) пациента из 2 группы. Выявленные ранее шизофренические расстройства относились к параноидной шизофрении с эпизодическим течением со стабильным дефектом, шизотипическому расстройству. Большая часть этих пациентов были социально адаптированы, остальные от оформления группы инвалидности отказались.

Заключение. Шизофрения, возникшая в разных возрастных группах, у пациентов с умственной отсталостью имела одинаковые социобиологические особенности. Раннее начало заболевания чаще проявлялось разнообразием клинических форм, при диагностике заболевания у лиц старше 18 лет преобладал эпизодический тип течения параноидной шизофрении, преимущественно с аффективно-параноидной симптоматикой.

При разработке мер первичной и вторичной профилактики шизофрении следует учитывать наличие зависимости от алкоголя, злоупотребления психоактивными веществами, экзогенно-органических поражений головного мозга, а также наследственную отягощенность шизофренией.

Список литературы

1. Бадмаева, В. Д. Роль биологических и социальных факторов в формировании противоправного поведения несовершеннолетних с психическими расстройствами / В. Д. Бадмаева // Психическое здоровье. – 2015. – № 4. – С. 23–29.
2. Гамаюнова, Т. Л. Клинико-возрастная динамика нарушений психического развития, диагностированных как умственная отсталость (по данным судебно-психиатрического катамнеза) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Л. Гамаюнова. – М., 2007. – 20 с.
3. Детская и подростковая психиатрия : клинические лекции для профессионалов / под ред. Ю. С. Шевченко. – М. : МИА, 2011. – 928 с.
4. Иовчук, Н. М. Современные проблемы диагностики в детской психиатрии / Н. М. Иовчук // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2013. – № 2. – С. 30–34.
5. Макаров, И. В. Клиника и классификация олигофренических психозов у детей / И. В. Макаров // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2014. – № 1–2. – С. 28–32.
6. Психиатрия : национальное руководство / под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова, В. Я. Семке, А. С. Тиганова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1000 с.
7. Солонский, А. В. Морфологические закономерности ранних стадий развития головного мозга в условиях пренатальной алкоголизации : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Солонский. – М., 2008. – 40 с.
8. Hemmings, C. P. Schizophrenia spectrum disorders in people with intellectual disabilities / C. P. Hemmings // Curr. Opin. Psychiatry. – 2006. – Vol. 19. – P. 470–474.
9. Morgan, V. A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness : population-based study / V. A. Morgan, H. Leonard, J. Bourke, A. Jablensky // The British Journal of Psychiatry. – 2008. – Vol. 193, № 5. – P. 364–372.
10. Rabia, K. A mentally retarded patient with schizophrenia / K. Rabia, E. M. Khoo // Malays. Fam. Physician. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 146–150.

References

1. Badmaeva V. D. Rol' biologicheskikh i sotsial'nykh faktorov v formirovani protivopravnogo povedeniya nesovershennoletnikh s psikhicheskimi rasstroystvami [The role of biological and social factors in the formation of illegal behavior of minors with mental disorders]. Psikhicheskoe zdorov'e [Mental Health]. 2015, no. 4, pp. 23–29.
2. Gamayunova T. L. Kliniko-vozzrastnaya dinamika narusheniy psikhicheskogo razvitiya, diagnostirovannykh kak umstvennaya otstalost' (po dannym sudebno-psikhiatricheskogo katamneza) Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and age dynamics of mental development disorders, diagnosed as mental retardation (according to forensic catamnesis). Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2007, 20 p.
3. Detskaya i podrostkovaya psikhiatriya: Klinicheskie lektsii dlya professionalov [Child and Adolescent Psychiatry: Clinical lectures for professionals]. Ed. Yu. S. Shevchenko. Moscow, MIA, 2011, 928 p.
4. Iovchuk N. M. Sovremennyye problemy diagnostiki v detskoj psikhiatrii [Modern problems of diagnosis in child psychiatry]. Voprosy psikhicheskogo zdorov'ya detey i podrostkov [Journal of Mental Health of Children and Adolescent], 2013, no. 2, pp. 30–34.

5. Makarov I. V. Klinika i klassifikatsiya oligofrennykh psikhozov u detey [Clinical presentations and a classification of oligophrenia psychoses in children]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2014, no. 1-2, pp. 28–32.
6. Psikiatriya: natsional'noe rukovodstvo [Psychiatry: national guidance]. Ed. T. B. Dmitrieva, V. N. Krasnov, N. G. Neznanov, V. Ya. Semke, A. S. Tiganov. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 1000 p.
7. Solonskiy A. V. Morfologicheskie zakonomernosti rannikh stadiy razvitiya golovnogo mozga v usloviyakh prenatal'noy alkogolizatsii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Morphologic patterns of the early stages of brain development in the context of prenatal alcohol abuse. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 40 p.
8. Hemmings C. P. Schizophrenia spectrum disorders in people with intellectual disabilities. Curr. Opin. Psychiatry, 2006, vol. 19, pp. 470–474.
9. Morgan V. A., Leonard H., Bourke J., Jablensky A. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness: population-based study. The British Journal of Psychiatry, 2008, vol. 193, no. 5, pp. 364–372.
10. Rabia K., Khoo E. M. A mentally retarded patient with schizophrenia. Malays. Fam. Physician, 2008, vol. 3, no. 3, pp. 146–150.

О СОВРЕМЕННОЙ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ТЕРМИНОЛОГИИ ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ СИТУАЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С «ВРАЧЕБНЫМИ ОШИБКАМИ»

Марков Алексей Аркадьевич, судебно-медицинский эксперт, ГБУЗ АО «Бюро судебно-медицинской экспертизы», г. Астрахань, ул. Ф. Энгельса, д. 10, тел.: 8-917-195-57-55, e-mail: kotlyarova_marga@mail.ru.

Джувалыков Павел Георгиевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой судебной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; Министр здравоохранения Астраханской области, Министерство здравоохранения Астраханской области, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, 16 В, тел.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

Колкутин Виктор Викторович, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, профессор кафедры уголовного права и процесса юридического факультета, ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет», Россия, 129226, г. Москва, ул. Вильгельма Пика, д. 4, стр. 1, тел.: +7-909-685-35-59, e-mail: vasil.wert@yandex.ru.

Охрана здоровья человека закреплена в Конституции Российской Федерации как неотъемлемая функция государства. Наиболее сложно идентифицируемым видом «дефекта медицинской помощи» является такое медико-правовое понятие, как «врачебная ошибка». Сегодня изучение этого вопроса с позиции конституционного права в интересах судебно-медицинской экспертизы недостаточно. Современная медицина накопила множество различных классификаций «врачебных ошибок», которые отличаются друг от друга своими видами и разнообразием оснований для подразделения этого понятия. Отсутствует надлежащего качества и детализации правовое регулирование процедур возмещения вреда и ответственности медицинских работников за вред, причиненный ими жизни и (или) здоровью граждан.

Ключевые слова: судебно-медицинская терминология, врачебная ошибка, качество оказания медицинской помощи, дефект медицинской помощи, халатность, логика, летальный исход, ятрогения.

ABOUT MODERN FORENSIC TERMINOLOGY IN THE STUDY OF SITUATIONS, ASSOCIATED WITH “MEDICAL ERRORS”

Markov Aleksey A., Forensic expert, “Bureau of forensic medical examination” of the Astrakhan region, 10 F. Englsa St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-195-57-55, e-mail: kotlyarova_marga@mail.ru.

Dzhuvalyakov Pavel G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; Minister of Health of the Astrakhan region, Ministry of Health of the Astrakhan Region, 16 B Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, tel.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

Kolkutin Viktor V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of Department, Russian State Social University, 4, building 1 Vil'gel'ma Pika St., Moscow, 129226, Russia, tel.: +7-909-685-35-59, e-mail: vasil.wert@yandex.ru.

Protection of human health in our country, as an integral function of the state, is enshrined in the Russian Constitution. The most difficult identifiable kind of «medical care defect» is such medical-legal concept as «medical error». Today it's not enough to study this issue from the point of view of constitutional law in the interest of forensic medical examination. Modern medicine has accumulated a lot of different classifications of «medical errors», which differ from each other in kinds and a wide variety of reasons for subdividing this concept. There is no proper quality and detailed legal regulation of redress procedures and responsibility of medical workers for the damage they caused to the life and (or) health of citizens.

Key words: forensic medical terminology, medical error, the quality of medical care, medical care defect, medical malpractice, logic, fatal outcome, iatrogenic.

Охрана здоровья человека закреплена в Конституции Российской Федерации как неотъемлемая функция государства (ст. 41 ч. 1). В то же время ни для кого не является секретом тот факт, что оказание медицинской помощи в нашей стране оставляет желать лучшего [11, 16, 23].

Количество так называемых «дефектов медицинской помощи», лишь частично отражаемое числом судебных процессов, еще более актуализирует этот вопрос и одновременно определяет значимость научного осмысления понятия, природы, видов и особенностей этого непростого понятия. Наиболее сложно идентифицируемым видом «дефекта медицинской помощи» является другое медико-правовое понятие – «врачебная ошибка». Исследование этого вопроса с позиции конституционного права в интересах судебно-медицинской экспертизы в настоящее время проведено явно не полноценно [1, 2, 3, 23].

Современная медицина накопила множество различных классификаций «врачебных ошибок», которые отличаются друг от друга своими видами и большим разнообразием оснований для дифференцирования этого понятия [4, 5, 6, 7].

Обозначенная проблема носит межнациональный характер. Так, в начале 2000-х гг. в США Центром Роберта Грэхэма (Сьюзан Довей и др.) были проведены исследования данных и последствий 330 «врачебных ошибок», допущенных 50 семейными врачами в течение 1 года. Рассмотренные медицинские ошибки были распределены по следующим категориям:

- коммуникационные проблемы – 24,0 %;
- нарушение преемственности и непрерывности оказания медицинской помощи – 20,0 %;
- врачебные ошибки в результате недостатков, связанных с лабораторными анализами, – 19,0 %;
- отсутствие своевременных данных обследований – 13,0 %;
- ошибки из-за отсутствия необходимых знаний и навыков – 8,0 %;
- врачебные ошибки в медицинских назначениях (дозировка, выбор метода лечения или лекарственного средства, отсутствие учета аллергии, недостатки взаимодействия) – 8,0 %;
- другие причины врачебных ошибок – 8 % [29].

По данным Американской академии педиатрии, ошибки, совершаемые при назначении и применении лекарств, являются одним из наиболее распространенных видов «медицинских ошибок». Такого же мнения придерживается Массачусетское медицинское общество (США) [26, 30].

Р.К. Ригельман (1994) выделяет два типа так называемых «медицинских (врачебных) ошибок». Одни ошибки совершаются по неведению, что означает, что врач не полностью владел информацией, которая была необходима для правильной диагностики и лечения. Ошибки данного типа могут быть обусловлены трудностями, связанными с достижением и сохранением врачом высокого профессионального уровня, осознанием границ своей компетентности. Хотя студентов-медиков больше всего пугает обилие медицинской информации, на самом деле главный источник врачебных ошибок не в недостатке знаний, а в неправильном их применении. Второй тип «ошибок» обусловлен ложными заключениями [21].

Бразильские авторы Жулио Сезар Мейреллеш Гомеш и Женивал Велосо де Франса (2005) предлагают различать «врачебную ошибку», совершенную в результате непредвиденного несчастного случая, и неконтролируемую «врачебную ошибку», результат которой нельзя спрогнозировать [26]. Непредвиденный несчастный случай является неблагоприятным следствием стихийного бедствия или форс-мажора, которое невозможно предвидеть или избежать, в данном случае ошибка может быть совершена независимо от личности врача, ее совершающего. Неконтролируемая «врачебная ошибка» возникает в результате непредвиденной ситуации в ходе естественного развития событий, когда на момент ее совершения применение научных и профессиональных знаний и умений не имеет решающего значения [15, 25, 28, 27].

Ю.В. Каминский и В.С. Тимошенко (2007) предложили классифицировать «врачебные ошибки» по следующим основаниям:

- медикаментозные;
- инструментально-диагностические;
- хирургические;
- наркозно-анестезиологические;
- трансфузионно-инфузионные;
- септические;
- профилактические;
- информационные и др. [8].

Эти авторы также включают в число «врачебных ошибок» и некоторые случаи расхождений прижизненного и посмертного диагнозов, а также поздней диагностики, если они повлияли на исход заболевания [8].

Изучив данный вопрос, В.В. Некачалов (1998) выделил особый вид «врачебных ошибок», которые издавна называют «ятрогении». Исследователь подразделяет их на следующие категории:

- I категория – патологические процессы, реакции, не связанные патогенетически с основным заболеванием или его осложнением и не играющие существенной роли в общей танатологической оценке случая;
- II категория – патологические процессы, реакции и осложнения, обусловленные медицинским воздействием, проведенным по обоснованным показаниям и выполненным правильно;
- III категория – патологические процессы, необычные смертельные реакции, в том числе обусловленные неадекватными, ошибочными или неправильными медицинскими воздействиями, явившиеся причиной летального исхода [13].

Принимая во внимание представленные в научной литературе классификации, некоторые авторы (А.А. Понкина, 2012) полагают, что «врачебные ошибки» могут быть классифицированы с учетом природно-онтологического критерия по следующим видам.

1. «Врачебные ошибки», напрямую детерминированные человеческим фактором. К числу таких детерминантов (причин и условий) следует отнести недостатки критического мышления и аргументации врача, недочеты его профессионального опыта и интуиции, обусловившие принятие неверного решения в состоянии добросовестного заблуждения. К этому виду следует отнести недостатки профессиональной компетентности врачей, то есть тех специалистов, уровень которых вполне отвечает установленным по занимаемой должности и присвоенной профессиональной квалификации требованиям, но, к сожалению, недостаточен для конкретной ситуации. К данной группе целесообразно отнести и «врачебные ошибки», вызванные усталостью врача от перегрузки работой (например, вследствие сокращения расходов на больницы).

2. «Врачебные ошибки», обусловленные системными недостатками, сбоями и иными системными детерминантами (особенности организации деятельности конкретной медицинской организации и/или системы здравоохранения в целом). К группе причин и условий, определяющих этот тип, следует обоснованно отнести «врачебные ошибки», сопряженные с инструментальными (приборными) погрешностями и объективным несовершенством как существующей медицинской аппаратуры, так и той, которая могла оказаться в данной медицинской организации в распоряжении конкретного врача (устаревшей модели, плохого качества, с большим сроком эксплуатации). Сюда же можно причислить и недостаточные квоты на проведение высокотехнологичных операций, вследствие чего значительному числу пациентов медицинская помощь не оказывается вовремя, а также отсутствие необходимых средств на закупку современных эффективных медицинских препаратов и медицинской техники, вследствие чего применяются доступные, но недостаточно эффективные медицинские препараты и техника.

3. Ситуативные (казуальные) «врачебные ошибки» возникают в связи с атипичным течением заболевания, с мультиплицированным характером течения сочетания заболеваний (наложенным, сложным образом коррелирующим и взаимно усиливающим). Это может быть казуальное сочетание «человеческого фактора» и условий внешней среды.

4. «Врачебные ошибки», обусловленные сочетанием двух или трех из указанных выше типов причин и условий [9, 10, 12, 13, 16].

По инструментально-функциональному критерию (основанию) «врачебные ошибки» можно классифицировать на следующие виды:

1) диагностические «врачебные ошибки»:

- неверная оценка текущего состояния пациента и симптоматики при его первичном медицинском осмотре или медицинском обследовании и обусловленная этим погрешность в постановке первичного диагноза пациенту (ложное суждение о состоянии здоровья пациента, нелогичное осмысление полученных диагностических данных и т.д.);

- оплошность или промедление оценки текущего состояния пациента и симптоматики при последующих наблюдениях и диагностировании;

- ошибочный прогноз состояния пациента;

2) «врачебные ошибки» терапии:

- полностью или частично неверное назначение лечения;

- ошибочное определение одного из нескольких выявленных у пациента заболеваний как наибольшей угрозы для здоровья пациента и принятием основанного на этом выборе решения относительно назначения медицинских вмешательств и мер;
 - ненадлежащее исполнение младшим медицинским персоналом предписания врача (действия вопреки изначально правильным намерениям и др.);
 - просчет, основанный на консолидированном подходе планирования и осуществления терапии, реализуемой несколькими врачами в отношении пациента или группы пациентов;
 - оплошность, осуществленная в процессе проведения операции, медицинского вмешательства или медицинской процедуры;
 - иные ошибки – действия, в том числе промедление при принятии решения о совершении и при совершении соответствующих действий по отклоняющимся от нормы результатам анализов;
- 3) «врачебные ошибки», связанные с назначением и предоставлением пациенту лекарственных средств:
- неверное назначение лекарственных средств;
 - просчет назначаемой дозировки лекарственного средства, в том числе оценки соразмерности дозы препарата состоянию здоровья и особенностям организма пациента;
 - оплошность, допущенная в случае назначения режима принятия лекарственного средства, в том числе в части совместимости с другими предписанными и принимаемыми пациентом лекарственными средствами;
 - ошибочное толкование рецепта, выписанного врачом;
 - проблемы, возникающие при продаже или доставке лекарств и влекущие за собой некорректное время принятия пациентом лекарства;
- 4) «врачебные ошибки» при назначении и осуществлении профилактики заболеваний:
- отсутствие назначения профилактического лечения, в том числе вакцинации;
 - оплошность при проведении профилактической медицинской процедуры (например, вакцинации, включая ошибку дозировки или режима принятия вакцины, в том числе неверная оценка соразмерности дозы вакцины состоянию здоровья и особенностям вакцинируемого организма);
- 5) прочие «врачебные ошибки» (связанные с отказами медицинского оборудования и сбоями системы предоставления медицинской помощи и другие разновидности такого вида ошибок) [9, 10].

В представляемой концепции в качестве родового понятия определяется негативный исход медицинской помощи или достижение критического уровня риска такого исхода. При делении этого понятия по основанию «природа негативного исхода медицинской помощи» можно получить следующие группы (видов) негативных исходов медицинской помощи:

- 1) «врачебная ошибка» в «чистом» варианте (ятрогенный дефект в оказании медицинской помощи);
- 2) негативный исход оказания медицинской помощи при безошибочных и невиновных действиях врача (побочные эффекты, медицинские осложнения, патологические процессы);
- 3) несчастный случай при оказании медицинской помощи;
- 4) действия пациента, направленные на совершение суицида или причинение вреда своему здоровью;
- 5) действия, вызванные преступным умыслом врача или иного лица на убийство или причинение вреда здоровью пациента, то есть действия, вызванные преступным умыслом:
 - врача на убийство или причинение вреда здоровью пациента;
 - иного лица (родственника пациента и т.д.) на убийство или причинение вреда здоровью пациента;
 - фармацевтической компании на причинение вреда здоровью пациентов или влекущие за собой причинение такого вреда [9, 10, 12].

Анализ представленных мнений показал, что в профессиональном поле врачей-клиницистов и врачей-морфологов сегодня не существует однозначного отношения к различным критическим ситуациям, в которые может попасть либо врач, либо пациент, либо оба вместе [1, 7, 10, 14, 16, 22].

Отказ российского законодателя от применения в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ таких понятий, как «врачебная ошибка», «дефект медицинской помощи», «халатность при оказании медицинской помощи» (эти понятия не закреплены и в других законодательных актах) влечет за собой недостаточную

эффективность правовых механизмов предотвращения причинения вреда жизни и (или) здоровью граждан при оказании им медицинской помощи, а также механизмов, обеспечивающих возмещение причиненного вреда [16, 18, 19, 24].

Такая позиция отечественного законодателя представляет собой необъяснимый (с точки зрения формальной логики) уход от решения комплекса серьезных социальных и правовых проблем с очевидными негативными последствиями в отношении граждан, общества и государства. В настоящее время на уровне федерального законодательства отсутствуют правовые основы критериев выявления и оценки «дефектов в оказании медицинской помощи», их оснований, условий и механизмов фиксации. Кроме того, в целом не существует необходимых, в достаточной мере детализированных правовых основ установления виновности (либо невиновности) врача или среднего медицинского персонала, учитывающих существенные специфические особенности этой сферы человеческой деятельности. Отсутствует надлежащего качества и детализации правовое регулирование процедур возмещения вреда и ответственности медицинских работников за вред, причиненный ими жизни и (или) здоровью граждан. На уровне федеральных законов действуют лишь общие декларативные нормы о возмещении вреда и о мерах ответственности [18, 19, 20].

Все это свидетельствует о высокой актуальности научных исследований в данной области, особенно если они проводятся в сфере слияния (либо функционального переплетения) нескольких наук.

Список литературы

1. Баринов, Е. Х. Правовые вопросы оценки выводов судебно-медицинской экспертизы по гражданским делам / Е. Х. Баринов, И. Л. Балашова, О. И. Косухина, Н. А. Михеева, П. О. Ромодановский, Е. Н. Черкалина // Вестник судебной медицины. – 2013. – Т. 2. – № 1. – С. 35–38.
2. Баринов, Е. Х. Правовая квалификация оказания медицинской помощи / Е. Х. Баринов, О. И. Косухина, Михеева Н. Е. // Очерки новейшей камералистики. – 2016. – № 2. – С. 87–88.
3. Быховская, О. А. Судебно-медицинская оценка дефектов оказания медицинской помощи в условиях крупного города : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. А. Быховская. – СПб., 2002. – 24 с.
4. Вакуленко, И. В. Актуальные вопросы врачебных ошибок и дефектов оказания медицинской помощи населению / И. В. Вакуленко, П. Г. Джувалыков, Г. П. Джувалыков // Медицинская экспертиза и право. – 2016. – № 2. – С. 25–29.
5. Збруева, Ю. В. Анализ летальных случаев в результате механической травмы среди лиц, умерших в стационарах города Астрахани (по данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Астраханской области) / Ю. В. Збруева // Судебно-медицинская экспертиза. – 2010. – № 2. – С. 29–30.
6. Збруева, Ю. В. Качество оказания лечебно-диагностической помощи в лечебно-профилактических учреждениях на основании анализа комиссионных судебно-медицинских экспертиз по обвинению медицинских работников в профессиональных правонарушениях / Ю. В. Збруева // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 181–184.
7. Збруева, Ю. В. Клиническое и судебно-медицинское обоснование причин смерти в ЛПУ г. Астрахани в случаях механической травмы / Ю. В. Збруева // Медицинская экспертиза и право. – 2011. – № 3. – С. 50–52.
8. Каминский, Ю. В. Ятрогении : классификация, категории, рубрификация / Ю. В. Каминский, В. С. Тимошенко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 12–14.
9. Колкутин, В. В. Правовые основы здравоохранения в России / В. В. Колкутин; под ред. Ю. Л. Шевченко – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2001. – 211 с.
10. Колкутин, В. В. Судебно-медицинская экспертиза живых лиц / В. В. Колкутин, Ю. И. Соседко, Г. А. Фастовцов. – М. : Юрлитинформ, 2004. – 248 с.
11. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993) (с учетом поправок, внесенных Законами РФ о поправках к Конституции РФ от 30.12.2008 № 6-ФКЗ, от 30.12.2008 № 7-ФКЗ, от 05.02.2014 № 2-ФКЗ, от 21.07.2014 № 11-ФКЗ). – Режим доступа : http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.10.2016.
12. Максимов, А. В. Материалы к вопросу медицинской экспертизы дефектов оказания медицинской помощи / А. В. Максимов // Актуальные вопросы медико-криминалистической экспертизы: своевременное состояние и перспективы развития : мат-лы научно-практической конференции, посвященной 50-летию МКО БСМЭ Московской области (Москва, 27–29 марта 2013 г.) / под ред. В. А. Клевно – М. : ГБУЗ МО «Бюро СМЭ», 2013. – С. 437–441.
13. Некачалов, В. В. Ятрогения (Патология диагностики и лечения) : пособие для врачей / В. В. Некачалов. – СПб. : Комитет по здравоохранению Ленинградской области, 1998. – 42 с.
14. Пешкова, О. А. Соотношение понятий «вред», «убытки», «ущерб». – Режим доступа : <http://justicemaker.ru/view-article.php?id=4&art=1348>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.10.2016.

15. Пиголкин, Ю. И. Судебная медицина / Ю. И. Пиголкин, В. Л. Попов. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2015. – 551 с.
16. Понкин, И. В. О некоторых недостатках Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ / И. В. Понкин, В. В. Еремян, Н. А. Михалева, А. Г. Богатырев, М. Н. Кузнецов, А. А. Понкина // Нравственные императивы в праве. – 2011. – № 3. – С. 4–38.
17. Понкина, А. А. Врачебная ошибка в контексте защиты прав пациентов / А. А. Понкина. – М. : Консорциум специалистов по защите прав пациентов, 2012. – 200 с.
18. Постановление Правительства Российской Федерации от 17 августа 2007 г. № 522 «Об утверждении правил определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека». – Режим доступа base.garant.ru/12155259.ru, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.10.2016.
19. Приказ МЗиСР РФ от 24 апреля 2008 г. № 194н г. Москва «Об утверждении Медицинских критериев определения степени тяжести вреда, причиненного здоровью человека». – Режим доступа : <http://www.consultant.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.10.2016.
20. Приказ МЗиСР РФ от 12 мая 2010 г. № 346н «Об утверждении Порядка организации и производства судебно-медицинских экспертиз в государственных экспертных учреждениях Российской Федерации». – Режим доступа : <http://www.consultant.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения: 01.10.2016.
21. Ригельман, Р. Как избежать врачебных ошибок : книга практикующих врачей / Р. Ригельман. – М. : Практика, 1994. – 208 с.
22. Саверский, А. В. Права пациентов на бумаге и в жизни / А. В. Саверский. – М. : ЭКСМО, 2009. – 103 с.
23. Сергеев, Ю. Д. Об экспертной и правовой оценке гражданских дел в случаях ненадлежащего врачевания / Ю. Д. Сергеев, Л. В. Канунникова // Медицинское право. – 2005. – № 2. – С. 31–33.
24. Тихомиров, А. В. Проблемы правовой квалификации вреда здоровью при оказании медицинских услуг : автореф. дис. ... канд. юрид. наук / А. В. Тихомиров. – М., 2008. – 24 с.
25. Bhattacharya, K. Reporting surgical errors : Myth or reality? / K. Bhattacharya, A. N. Cathrine // Indian J. of Surgery. – 2004. – Vol. 66, Issue 1 (January-February). – P. 204–206.
26. Gomes Júlio César Meirelles Error medico. / Júlio César Meirelles Gomes, Genival Veloso de França // Iniciación a la Bioética – Parte IV – Bioética Clínica. – 22 p. – Режим доступа: <http://www.saip.org.uy/ejprof/errormed.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.10.2016.
27. High wire, no net : pressure builds for patient safety // Medical Group Management Association Journal. – 2001, May/June. – P. 34–37.
28. Matthes, G. Early death of the severely injured patient – a retrospective analysis / G. Matthes, J. Seifert, P. A. W. Ostermann, S. Würfel, A. Ekkernkamp, M. Wich // Zentralbl Chir. – 2001. – Vol. 126, issue 12. – P. 995–999.
29. Medical Errors and Perspectives on Patient Safety. – The Massachusetts Medical Society, MMS Committee on Quality of Medical Practice and Trinity Communications, Inc., 2007. – 15 p. – Режим доступа: <http://www.massmed.org/Content/ContentGroups/SectionsTopics/ContinuingEducation/OnlineCME/MedicalErrorsandPerspectivesonPatientSafety/MedicalErrorsCourseMaterials.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.10.2016.
30. Prevention of Medication Errors in the Pediatric Inpatient Setting / Committee on Drugs and Committee on Hospital Care of the American academy of pediatrics // Pediatrics. – 2003. – Vol. 112, № 2. – P. 431–436.

References

1. Barinov E. Kh, Balashova I. L., Kosukhina O. I., Mikheeva N. A., Romodanovskiy P. O., Cherkalina E. N. Pravovye voprosy otsenki vyvodov sudebno-meditsinskoj ekspertizy po grazhdanskim delam [Legal aspects of the assessment of conclusions of forensic medical examination in civil cases]. Vestnik sudebnoy meditsiny [Herald of Forensic Medicine], 2013, vol. 2, no. 1, pp. 35–38.
2. Barinov E. Kh., Kosukhina O. I., Mikheeva N. E. Pravovaya kvalifikatsiya okazaniya meditsinskoj pomoshchi [Legal qualification of medical care]. Ocherki noveyshey kameralistiki [Essays on the Newest Cameralistics], 2016, no. 2, pp. 87–88.
3. Bykhovskaya O. A. Sudebno-meditsinskaya otsenka defektov okazaniya meditsinskoj pomoshchi v usloviyakh krupnogo goroda. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Forensic evaluation of defects of medical care in the conditions of a large city. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2002, 24 p.
4. Vakulenko I. V., Dzhuvalyakov P. G., Dzhuvalyakov G. P. Aktual'nye voprosy vrachebnykh oshibok i defektov okazaniya meditsinskoj pomoshchi naseleniyu [Topical issues of medical errors and defects in the provision of medical care]. Meditsinskaya ekspertiza i pravo [Medical Expertise and Law], 2016, no. 2, pp. 25–29.
5. Zbrueva Yu. V. Analiz letal'nykh sluchaev v rezul'tate mekhanicheskoy travmy sredi lits, umershikh v stacionarakh goroda Astrakhani (po dannym Byuro sudebno-meditsinskoj ekspertizy Astrakhanskoj oblasti) [Analysis of post-traumatic lethal outcomes among patients who died in Astrakhan hospitals (based on materials of the Astrakhan regional forensic medical bureau)]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic-medical examination], 2010, no. 2, pp. 29–30.

6. Zbrueva, Yu. V. Kachestvo okazaniya lechebno-diagnosticheskoy pomoshchi v lechebno-profilakticheskikh uchrezhdeniyakh na osnovanii analiza komissionnykh sudebno-meditsinskiy ekspertiz po obvineniyu meditsinskiy rabotnikov v professional'nykh pravonarusheniyakh [The quality of medical and diagnostic help in medical-prophylactic institutions on the basis of analysis of commission-medical expertizes for accusation of medical workers in infringement of law]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011. vol. 6, no. 1. pp. 181–184.
7. Zbrueva, Yu. V. Klinicheskoe i sudebno-meditsinskoe obosnovanie prichin smerti v LPU g. Astrakhani v sluchayakh mekhanicheskoy travmy [Clinical and forensic substantiation of causes of death in hospitals in Astrakhan in cases of mechanical trauma]. *Meditsinskaya ekspertiza i pravo* [Medical Expertise and Law], 2011, no. 3, pp. 50–52.
8. Kaminskiy Yu. V., Timoshenko V. S. Yatrogenii: klassifikatsiya, kategorii, rubrifikatsiya [Iatrogenias: classification, categories, rubricating]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2007, no. 1, pp. 12–14.
9. Kolkutin V. V. Pravovye osnovy zdavookhraneniya v Rossii [Legal bases of public health in Russia]. Ed. Yu. L. Shevchenko. Moscow, GEOTAR-Media, 2001, 211 p.
10. Kolkutin V. V., Sosedko Yu. I., Fastovtsov G. A. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza zhivyykh lits [Forensic examination of living persons]. Moscow, Yurlitinform, 2004, 248 p.
11. Konstitutsiya Rossiyskoy Federatsii (prinyata vsenarodnym golosovaniem 12.12.1993) (s uchetom popravok, vnesennykh Zakonami RF o popravkakh k Konstitutsii RF ot 30.12.2008 № 6-FKZ, ot 30.12.2008 № 7-FKZ, ot 05.02.2014 № 2-FKZ, ot 21.07.2014 № 11-FKZ) [The Constitution of the Russian Federation (adopted by popular vote 12/12/1993) (taking into account the amendments made by the Law of the Russian Federation on amendments to the Constitution of the Russian Federation from 30.12.2008 № 6- FKZ, from 30.12.2008, № 7- FKZ, from 05.02.2014, № 2- FKZ, from 07.21.2014 № 11- FKZ)]. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_28399/ (accessed 01 October 2016).
12. Maksimov A. V. Materialy k voprosu meditsinskoy ekspertizy defektov okazaniya meditsinskoy pomoshchi [Materials for the subject of medical examination of medical care defects]. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy 50-letiyu MKO BSME Moskovskoy oblasti “Aktual'nye voprosy mediko-kriminalisticheskoy ekspertizy: sovremennoe sostoyanie i perspektivy razvitiya” [Materials of scientific-practical conference dedicated to the 50th anniversary of foundation of Medical Criminalistic Department of Bureau of Forensic Medical Expertise of the Moscow Region “Actual questions of medical criminalistic expertise: present state and development prospects”], Moscow : GBUZ MO “SME Office”, 2013, pp. 437–441.
13. Nekachalov V. V. Yatrogeniya (Patologiya diagnostiki i lecheniya): posobie dlya vrachey [Yatrogenia (Pathology of Diagnosis and Treatment): A Handbook for Physicians]. Saint Petersburg, Health Committee of the Leningrad Region, 1998, 42 p.
14. Peshkova O. A. Sootnoshenie ponyatiy “vred”, “ubytki”, “ushcherb» [The ratio of concepts of “harm”, “loss”, “damage”]. Available at: <http://justicemaker.ru/view-article.php?id=4&art=1348> (accessed 01 October 2016).
15. Pigolkin Yu. I., Popov V. L. Sudebnaya meditsina [Forensic Medicine]. Rostov on Don, Phoenix, 2015, 551 p.
16. Ponkina, A. A. Vrachebnaya oshibka v kontekste zashchity prav patsientov [Medical error in the context of protecting the rights of patients]. Moscow, Consortium of Experts for the Protection of Patients' Rights, 2012, 200 p.
17. Ponkin I. V., Eremyan V. V., Mikhaleva N. A., Bogatyrev A. G., Kuznetsov M. N., Ponkina A. A. O nekotorykh nedostatkakh Federal'nogo zakona “Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii” ot 21.11.2011 № 323-FZ [Some shortcomings of the Federal Law “On the basis of public health protection in the Russian Federation” dated 21.11.2011 number 323-FZ]. *Nravstvennye imperativy v prave* [Moral imperatives in law], 2011, no. 3, pp. 4–38.
18. Postanovlenie Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 17 avgusta 2007 g. № 522 “Ob utverzhdenii pravil opredeleniya stepeni tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka” [Russian Government Decree dated August 17, 2007 № 522 “On approval of rules for determining the degree of severity of harm to human health”]. Available at: base.garant.ru/12155259.ru (accessed 01 October 2016).
19. Prikaz MZiSR RF ot 24 aprelya 2008 g. № 194n g. Moskva “Ob utverzhdenii Meditsinskiy kriteriev opredeleniya stepeni tyazhesti vreda, prichinennogo zdorov'yu cheloveka” [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of April 24, 2008 № 194n Moscow “On Approval of Medical criteria for determining the severity of damage caused to human health”]. Available at: <http://www.consultant.ru> (accessed 01 October 2016).
20. Prikaz MZiSR RF ot 12 maya 2010 g. № 346n “Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i proizvodstva sudebno-meditsinskiy ekspertiz v gosudarstvennykh ekspertnykh uchrezhdeniyakh Rossiyskoy Federatsii” [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of May 12, 2010 № 346n “On approval of the organization and carrying out forensic expert examinations in state institutions of the Russian Federation”]. Available at: <http://www.consultant.ru> (accessed 01 October 2016).
21. Rigel'man R. Kak izbezhat' vrachebnykh oshibok: kniga praktikuyushchikh vrachey [How to avoid medical errors: the book of practicing doctors]. Moscow, Practice, 1994, 208 p.
22. Saverskiy A. V. Prava patsientov na bumage i v zhizni [Patients' rights on paper and in life]. Moscow, EKSMO, 2009, 103 p.

23. Sergeev Yu. D., Kanunnikova L. V. Ob ekspertnoy i pravovoy otsenke grazhdanskikh del v sluchayakh nenadlezhshchego vrachevaniya [On the expert and legal assessment of civil cases in instances of improper healing], *Meditsinskoe pravo* [Medical Law], 2005. no. 2, pp. 31–33.
24. Tikhomirov A. V. Problemy pravovoy kvalifikatsii vreda zdorov'yu pri okazanii meditsinskikh uslug. Avtoreferat dissertatsii kandidata yuridicheskikh nauk [Problems of legal qualification of harm in health services. Abstract of thesis of Candidate of Juridical Sciences]. Moscow, 2008, 24 p.
25. Bhattacharya K., Cathrine A. N. Reporting surgical errors: Myth or reality? *Indian J. of Surgery*, 2004, vol. 66, Issue 1 (January-February), pp. 204–206.
26. Gomes Júlio Cézar Meirelles, de França Genival Veloso Error medico. Iniciación a la Bioética. Parte IV. *Bioética Clínica*. 22 p. Available at: <http://www.saip.org.uy/ejprof/errormed.pdf> (accessed 01 October 2016).
27. High wire, no net: pressure builds for patient safety. *Medical Group Management Association Journal*, 2001, May/June, pp. 34–37.
28. Matthes G., Seifert J., Ostermann P. A. W., Würfel S., Ekkernkamp A., Wich M. Early death of the severely injured patient – a retrospective analysis. *Zentralbl Chir.*, 2001, vol. 126, issue 12, pp. 995–999.
29. Medical Errors and Perspectives on Patient Safety. The Massachusetts Medical Society, MMS Committee on Quality of Medical Practice and Trinity Communications, Inc., 2007 – 15 p. – Available at: <http://www.massmed.org/Content/ContentGroups/SectionsTopics/ContinuingEducation/OnlineCME/MedicalErrorsandPerspectivesonPatientSafety/MedicalErrorsCourseMaterials.pdf> (accessed 01 October 2016).
30. Prevention of Medication Errors in the Pediatric Inpatient Setting. Committee on Drugs and Committee on Hospital Care of the American academy of pediatrics. *Pediatrics*, 2003, no. 2, vol. 112, pp. 431–436.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулирующему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел **«Выводы»** должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoj gosudarstvennoj meditsinskoj akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoj pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoj Federatsii»* [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2017

ТОМ 12

№ 1

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 31.03.2017
Уч. печ. л. – 7,2
Заказ № 4307
Тираж 500 экз. (Первый завод – 105 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121