

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 12
№ 2

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
№ 2

ASTRAKHAN – 2017

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2017

Том 12

№ 2

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

№ 2

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. BEKTAJEVA – 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

Е.В. Голубкина, Н.В. Камнева, А.Р. Умерова

Роль *saсA* гена в диагностике ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки.....8

Е.В. Мирекина, Х.М. Галимзянов, Н.Р. Бедлинская

Роль дисбаланса оксидантно-антиоксидантной системы в развитии гемокоагуляционных нарушений при некоторых инфекционных заболеваниях.....15

А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева

«Социальный» стресс как модель оценки эффективности новых стресс-протекторов.....23

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Калашиникова, О.А. Султанова

Место *Staphylococcus aureus* в этиологической структуре возбудителей пневмоний у обезьян, содержащихся в Адлерском питомнике.....36

A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin,

Kh.M. Galimzyanov, N.L. Bondarencо, E.A. Voropaeva,

A.L. Bairakova, M.S. Afanasiev, Yu.V. Nesvizhsky,

E.A. Egorova, V.A. Metelskaya, A.V. Aleshkin,

O.V. Rubalsky, L.A. Pylev, O.G. Grechishnikova,

E.O. Rubalskii, Yu.N. Urban, A.D. Voropaev,

E.S. Tolstova, E.E. Rubalskaya

Assessment of the health status of women in predicting physiological and complicated course of pregnancy at early gestational ages.....43

И.А. Кудряшева, А.Х. Ахминеева, Е.А. Полунина

Оксидативный стресс и геном второй фазы детоксикации NAT2 в формировании характера течения хронической обструктивной болезни легких.....50

С.А. Лужнова, А.В. Воронков, И.П. Кодониди,

Н.М. Габитова, А.В. Храпова, Суда Биллель

Активность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников в отношении *Staphylococcus aureus*.....56

О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов

Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови в зависимости от вида операции при ранах печени, селезенки и почки в эксперименте.....63

Е.А. Полунина, Д.О. Климчук, О.С. Полунина,

И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина

Взаимосвязь между ремоделированием линейных размеров аорты, левого предсердия и уровнем с-концевого телопептида коллагена I типа у больных хронической сердечной недостаточностью.....69

Н.Н. Тризно, Х.М. Галимзянов, Д.М. Никулина, В.А. Спиридонова,

Е.В. Голубкина, О.С. Дюкарева, М.Н. Тризно

Изменения гемостазиологического профиля крыс при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа и возможности их коррекции.....75

И.Н. Тюренков, А.А. Цибизова,

М.А. Самокруева, А.А. Озеров

Иммунотропные свойства карбонильного производного хиназолина.....81

М.А. Филимонова, М.А. Самокруева, А.А. Цибизова,

И.А. Брынцева, С.А. Тимошин, В.И. Войнова

Оценка эффективности фитопелоидной композиции при лечении хронических сальпингоофоритов.....89

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Е.И. Мясоедова

Фракция фиброза миокарда и структурное ремоделирование
левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией.....98

К.С. Сеидов, Ф.Р. Асфандияров, В.М. Мирошников,

С.В. Выборнов, В.В. Ляшенко, О.В. Степанович

Оптимизация лечебных алгоритмов у субфертильных мужчин
с вискозипатией и астенозооспермией, обусловленных хроническим простатитом.....104

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ.....112

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

E.V. Golubkina, N.V. Kamneva, A.R. Umerova

Role of the *cagA* gene in diagnostics of *Helicobacter pylori* associated diseases of stomach and duodenum.....8

E.V. Mirekina, Kh.M. Galimzyanov, N.R. Bedlinskaya

Role of the imbalance of oxidative and antioxidative system in development of hemocoagulative disturbances at some infectious diseases.....15

A.L. Yasenyavskaya, V.H. Murtalieva

Social stress as a model of evaluation of efficiency of new stress-protectors.....23

ORIGINAL INVESTIGATIONS

V.A. Kalashnikova, O.A. Sultanova

Place of *Staphylococcus aureus* in etiological structure of pneumonia pathogens in monkeys kept in Adler monkey farm.....36

A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin,

Kh.M. Galimzyanov, N.L. Bondarenko, E.A. Voropaeva,

A.L. Bairakova, M.S. Afanasiev, Yu.V. Nesvizhsky,

E.A. Egorova, V.A. Metelskaya, A.V. Aleshkin,

O.V. Rubalsky, L.A. Pylev, O.G. Grechishnikova,

E.O. Rubalskii, Yu.N. Urban, A.D. Voropaev,

E.S. Tolstova, E.E. Rubalskaya

Assessment of the health status of women in predicting physiological and complicated course of pregnancy at early gestational ages.....43

I.A. Kudryasheva, A.Kh. Akhmineeva, E.A. Polunina

Oxidative stress and genome of phase II of NAT2 detoxication in the formation of features of chronic obstructive lung disease course.....50

S.A. Luzhnova, I.P. Kodonidi, N.M. Gabitova,

A.V. Khrapova, Souda Billel

Activity of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their non-cyclic precursors against *Staphylococcus aureus*.....56

O.V. Musatov, S.A. Zurnadzhani, A.V. Kokhanov

Activity of serum alkaline phosphatase depending on the type of operation at liver, spleen and kidney wounds experimentally.....63

E.A. Polunina, D.O. Klimchuk, O.S. Polunina,

I.V. Sevost'yanova, L.P. Voronina

The relationship between the remodeling of the linear dimensions of the aorta, left atrium, and levels of C-terminal telopeptide of type I collagen in patients with chronic heart failure.....69

N.N. Trizno, Kh.M. Galimzyanov, D.M. Nikulina,

V.A. Spiridonova, E.V. Golubkina, O.S. Dyukareva, M.N. Trizno

Changes in hemostasiological profile of rats at chronic exposure to sulfurous gas and possibilities of their correction.....75

I.N. Tyurenkov, A.A. Tsibizova,

M.A. Samotrueva, A.A. Ozerov

Immunotropic properties of a carbonylquinazoline derivative.....81

M.A. Filimonova, M.A. Samotrueva, A.A. Tsibizova,

I.A. Bryntseva, S.A. Timoshin, V.I. Voynova

Evaluation of efficiency of phytopeloid composition in treatment of chronic salpingo-oophorites.....89

AID TO PRACTICAL DOCTOR

E.I. Myasoedova

The fraction of myocardial fibrosis and structural remodeling
of the left heart in patients with ischemic cardiomyopathy.....98

K.S. Seidov, F.R. Asfandiyarov, V.M. Miroshnikov,

S.V. Vybornov, V.V. Lyashenko, O.V. Stepanovich

Optimization of therapeutic algorithms in subfertile men with viscosipathy
and asthenozoospermia caused by chronic prostatitis.....104

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....112

РОЛЬ CAGA ГЕНА В ДИАГНОСТИКЕ АССОЦИИРОВАННЫХ С *HELICOBACTER PYLORI* ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

Голубкина Елена Вадимовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-321-10-22, e-mail: kamnevy@mail.ru.

Камнева Наталия Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-455-16-59, e-mail: kamnevoi@mail.ru.

Умерова Аделя Равильевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 25-33-91, e-mail: klinfarm_agma@mail.ru.

Присутствие *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка усиливает факторы агрессии желудочного сока (вследствие уреазной активности хеликобактерии), чего обычно недостаточно для формирования патологического процесса. Вирулентные штаммы *Helicobacter pylori* несут гены вирулентности в различных сочетаниях, которые собраны в одном из сегментов хромосомы («островок патогенности»). Его маркером является *cagA* ген, кодирующий цитотоксин CagA, ответственный за усиление адгезии хеликобактерии к эпителию слизистой оболочки желудка (что ведет к гиперпродукции цитокинов, поддерживающих воспалительную реакцию). Именно с *cagA* геном ассоциируется развитие язвенной болезни, аденокарциномы, лимфомы. Кроме микробиологической визуализации хеликобактерии в биоптате слизистой оболочки желудка, теста на уреазу и обнаружения антител к *Helicobacter pylori*, в диагностике хеликобактерной инфекции все чаще применяются молекулярно-генетические методы с использованием полимеразной цепной реакции. Этот метод позволяет сразу выявить наличие *cagA* гена и дополнить исследование поиском генов устойчивости к макролидам, что определяет выбор терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *cagA* ген диагностика, гастродуоденальная патология.

ROLE OF THE CAGA GENE IN DIAGNOSTICS OF *HELICOBACTER PYLORI* ASSOCIATED DISEASES OF STOMACH AND DUODENUM

Golubkina Elena V., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-321-10-22, e-mail: kamnevy@mail.ru.

Kamneva Nataliya V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-455-16-59, e-mail: kamnevoi@mail.ru.

Umerova Adelya R., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 25-33-91, e-mail: klinfarm_agma@mail.ru.

The presence of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa enhances gastric juice aggression factors (due to *Helicobacter urease* activity), which is usually not sufficient for the formation of the pathological process. Virulent strains of *Helicobacter pylori* carry the genes of virulence in different combinations which are collected in one of the segments of chromosome ("pathogenicity island"). The marker of it is a *cagA* gene encoding cytotoxin CagA responsible for severe adhesion of *Helicobacter pylori* to the epithelium of gastric mucosa (that leads to overproduction of cytokines maintaining the inflammatory response). The presence of a *cagA* gene is associated with peptic ulcer, adenocarcinoma, lymphoma. Microbiological visualization of *helicobacter* in gastric mucosa biopate, urease test and detection of antibodies to *Helicobacter pylori* are now ordinary supplemented with molecular genetic techniques using the polymerase chain reaction for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. This latter method allows you to immediately detect the presence of a *cagA* gene and complement the study with the search for genes for resistance to macrolides, which determines the choice of therapy.

Key words: *Helicobacter pylori*, *cagA* gene diagnostics, gastroduodenal pathology.

Нарушение равновесия между агрессивными факторами (НСI, пепсин и заброс желчи) и защитными механизмами (секреция слизи, простагландины, клеточное обновление эпителия) ведет к образованию язвы в желудке и двенадцатиперстной кишке. Причиной образования желудочных язв считаются повреждение слизистого барьера или усиление агрессивных свойств желудочного сока, однако, несмотря на тот факт, что у больных с эрозиями желудка при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) не только разрушен барьер, но и резко усилены агрессивные свойства желудочного сока, образование язв в желудке не наблюдается, а эрозии быстро заживают. Данный пример свидетельствует о том, что гиперсекреция НСI – необходимое, но недостаточное условие для возникновения язвенной болезни (ЯБ). Результаты эпидемиологических исследований говорят о том, что подавляющее большинство случаев ЯБ связано с *Helicobacter pylori*-инфекцией (Нр). Также известно, что как язвенная болезнь желудка (ЯБЖ), так и ЯБДК без признаков гастрита и дуоденита – чрезвычайно редкость. Язва часто сочетается с хроническим гастритом и развивается тогда, когда гастритические изменения слизистой оболочки желудка (СОЖ) наиболее выражены, а выявляемая у больных язвой высокая секреция НСI и пепсина оказывается не причиной болезни, а следствием инфекционного процесса.

Состояние тонуса вегетативной системы в сочетании с обсемененностью СОЖ Нр также оказывает определенное воздействие на формирование гастродуоденальных язв [1]. Хеликобактерия, выделяя фермент уреазу, воздействует на мочевины, которая образуется в просвете желудка, с последующим образованием аммиака. Аммиак действует на эндокринные клетки СОЖ, усиливая секрецию гастрина и угнетение продукции соматостатина. Этот процесс стимулирует выделение соляной кислоты и способствует формированию гиперацидного состояния. Так, у больных Нр-ассоциированной ЯБДК по сравнению с лицами, не инфицированными Нр, наблюдалось увеличение базальной и стимулированной кислотной продукции. Однако все эти нарушения были обратимы после эрадикации Нр [24, 27, 29].

Наличие хеликобактерий приводит к существенному уменьшению факторов защиты. При ЯБ, ассоциированной с Нр, заметно снижены гидрофобные свойства слизистой оболочки, а степень уменьшения гидрофобности коррелирует с плотностью обсеменения ее Нр [20]. Это связано с нарушением состава и структуры геля, а также с уменьшением толщины слизистых наложений на поверхности слизистой оболочки [31] за счет уменьшения синтеза и секреции слизи [23]. Причем эти явления полностью обратимы при эрадикации Нр.

Исследования, направленные на выявление регулирующей роли кислой среды в активации генов *сag* «островка патогенности» показали, что ряд генов действительно активируется при встрече бактерии с кислой средой, однако *сagA* ген при попадании бактерии в кислую среду способен лишь многократно увеличивать свою работу, но активизируется он только при воздействии комплекса факторов, куда, кроме кислотности, входит и такой, как адгезия к клеткам желудка [33].

Штаммы хеликобактерий разделены на две большие группы, обозначенные как штаммы I и II типов [36]. Хеликобактерии I типа имеют ген *сagA* и экспрессируют цитотоксин-ассоциированный белок (*СagA*), а также вакуолизирующий цитотоксин (*VacA*), кодируемый соответствующим геном *vacA*. Штаммы I типа обладают наибольшей вирулентностью, адгезией и, следовательно, инициируют большую инфильтрацию нейтрофилами слизистой оболочки и вызывают значительное повреждение. По всем этим показателям они в 4 раза превосходят остальные штаммы Нр [21].

У хеликобактерий II типа отсутствует ген *сagA*, они не экспрессируют ни *СagA*, ни *VacA*-протеины. Хотя ген *vacA* присутствует во всех штаммах Нр и кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина *VacA*, однако цитотоксин *VacA* образуется только у 50–70 % штаммов хеликобактерий [35]. Более 40 генов вирулентности Нр собраны в одном из сегментов хромосомы хеликобактерии, вследствие чего данный участок получил название «островка патогенности» (*pathogenicity island*) PAI, изначальной функцией которого является доставка микроба в клетки макроорганизма [25]. Этот участок встроен в геном наиболее вирулентных штаммов Нр, его маркером является *сagA* ген, кодирующий *СagA*-протеин (который отвечает за нарушение целостности эпителия СОЖ, секрецию провоспалительных цитокинов и возникновение воспалительной реакции СОЖ). Именно с *сagA* ассоциируется развитие ЯБ, аденокарциномы, лимфомы [3, 6, 16, 18, 22, 28, 30]. В отличие от штаммов Нр I типа, штаммы II типа, не содержащие PAI, быстро фагоцитируются и легко перевариваются макрофагами [19]. Таким образом, ген *сagA* присутствует не во всех штаммах хеликобактерий, но в большинстве штаммов с цитотоксическими свойствами [15].

С поступлением *СagA* в эпителиальные клетки происходит мобилизация и реорганизация

актина и продукция цитокинов, в частности, IL-8. Секреция IL-8 определяет выраженность воспаления в слизистой оболочке желудка и при инфицированности штаммами Hp, экспрессирующими CagA-протеин. Формируется более выраженное воспаление в слизистой оболочке желудка, чем при инфицировании штаммами Hp, не экспрессирующими CagA-протеин. В дальнейшем происходит инфильтрация стенки желудка воспалительными клетками, в частности, нейтрофилами. Нейтрофильная инфильтрация в теле и антральной части желудка меньше у пациентов, инфицированных штаммами с частично или полностью разрушенным PAI, в отличие от носителей Hp с сохранным PAI. Следовательно, штаммы с частично или полностью разрушенными PAI обладают меньшей способностью вызывать прогрессирование болезни, чем субтипы с сохранным PAI [28, 34], которые стимулируют апоптоз и усиленную гибель клеток в краях язв, замедляя репаративные процессы. При хеликобактерной инфекции происходит замедление апоптозной активности эпителиоцитов СОЖ и генетически измененные клетки не успевают элиминировать, что ведет к развитию кишечной метаплазии, дисплазии и атрофии [2]. Наиболее выраженной апоптозной активностью обладают именно вирулентные штаммы Hp.

На диагностическом этапе принципиальное значение имеет выявление этиологического фактора, а именно – наличие хеликобактерий [12]. Современные диагностические подходы к выявлению Hp-инфекции включают в себя различные методы исследования, в том числе и молекулярно-генетические с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для идентификации Hp достаточно единичных микроорганизмов или фрагментов микробных клеток, так как выявление возбудителя осуществляется на уровне ДНК. Детекция хеликобактера проходит посредством определения гена уреазы, который находится во всех штаммах данного микроорганизма. Использование ПЦР для выявления гена уреазы в биологическом материале применяется довольно давно в качестве контрольного метода в научных исследованиях, однако оптимизация методики привела к ее существенному удешевлению и возможности использовать данный метод в клинической практике [9].

С помощью ПЦР можно не только диагностировать отсутствие или наличие микроба, но и проводить детекцию генов PAI, к примеру, *cagA* и *vagA*, определять наличие генов, кодирующих развитие устойчивости к кларитромицину и метронидазолу. Таким образом, выделение с помощью ПЦР высокопатогенных и низкопатогенных штаммов Hp, генов устойчивости к антибактериальным препаратам открывает возможности для более точного прогнозирования заболевания и повышения эффективности эрадикации [4, 12, 17].

ПЦР как метод генотипирования по *cagA* гену [7] проводится путем выделения ДНК данного гена с помощью специальных наборов, предназначенных для его определения. Образцы биоптатов (объемом 1–3 мм³) хранят до исследования при температуре -20° С. ПЦР проводят в амплификаторе. Положительный результат реакции оценивается по появлению специфической полосы размером 404 пар нуклеотидов. Интенсивность реакции – по степени выраженности с I по IV. При этом минимальной интенсивности соответствует I степень, а максимальной – IV степень.

С помощью ПЦР исследуются биоптаты различных отделов СОЖ [7, 8, 26]. ПЦР в биоптатах из антрального отдела не только не уступает по достоверности комбинации известных методов, но и превосходит их, когда обсемененность Hp очень мала. Данный метод можно применять при генотипировании Hp по генам, ассоциированным с цитотоксичностью и вирулентностью, таким, как *vacA*, *cagA*, *iceA*, *babA* и их субтипам [9]. Диагностическая чувствительность ПЦР для выявления Hp в биоптатах СОЖ составляет 94 %, [10] специфичность – 95 % [12, 17]. Чувствительность метода ПЦР с определением *cagA* гена – 91,8 %, специфичность – 93,8 % [11].

Определение чувствительности Hp к антибиотикам перед терапией первой линии нужно проводить в регионах с высокой резистентностью к кларитромицину (более 15–20 %), если используется стандартная трехкомпонентная эрадикационная терапия с кларитромицином. Бактериологическим методом с определением чувствительности к антибиотикам важно пользоваться при неэффективности терапии второй линии [14]. Специфичность метода составляет практически 100 %, чувствительность – 76–90 % [17]. Учитывая трудоемкость бактериологического метода, можно рекомендовать ПЦР-диагностику для определения генов, кодирующих развитие устойчивости к антибиотикам [4].

В настоящее время используются как инвазивные, так и неинвазивные методы диагностики хеликобактериоза при первичном обращении пациента к врачу. Большое значение имеет анамнез заболевания с обязательным выяснением, какими антибиотиками ранее лечился больной с гастродуоденальной патологией, какие гастроэнтерологические препараты получает в настоящее время. Что даст инвазивный тест, если пациент получает ингибиторы протонной помпы, препараты висмута или антибиотики? В данном случае плотность обсеменения СОЖ хеликобактериями может быть низкой,

а результат по этой же причине – ложноотрицательный. Ложноотрицательный результат можно получить и при наличии у больного выраженного атрофического гастрита. В таких случаях должны быть даны рекомендации по обязательному комбинированию инвазивных методов с определением антител к хеликобактериям в сыворотке крови [32].

Истинно отрицательным результатом инвазивного теста может считаться только тот результат, когда пациент не получал препараты висмута и ингибиторы протонной помпы за 2 недели до инвазивного тестирования, а антибиотики – за месяц. В то же время определить наличие хеликобактерной инфекции в крови можно с помощью выявления титра антител к хеликобактеру. Учитывая, что антитела в крови сохраняются в течение длительного времени, метод иммуноферментного анализа по выявлению антител к Hp может явиться критерием наличия инфекции на фоне приема антисекреторных средств, но его не следует использовать для оценки эффективности эрадикации [5]. Контрольное исследование для оценки эрадикации любыми методами, кроме иммунологических, должно проводиться не ранее, чем через 4 недели после окончания лечения антибиотиками, препаратами висмута и ингибиторами протонной помпы [5, 12, 13, 17].

Таким образом, гены вирулентности *Helicobacter pylori*, собранные в различных сочетаниях в одном из сегментов хромосомы («островок патогенности»), маркером которого является *caгA* ген, ассоциируются с развитием таких заболеваний как язвенная болезнь, аденокарцинома, лимфома. В отличие от теста на уреазу и обнаружения антител к *Helicobacter pylori* метод ПЦР позволяет сразу выявить наличие *caгA* гена, но при соблюдении ряда условий, невыполнение которых может привести к ложноотрицательным результатам.

Список литературы

1. Антонян, В. В. Состояние тонуса вегетативной нервной системы и инфицированность *Helicobacter pylori* как факторы риска формирования гастродуоденальной язвы / В. В. Антонян, А. А. Панов, С. В. Антонян // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 36–40.
2. Аруин, Л. И. *Helicobacter pylori* : каким образом один возбудитель вызывает разные болезни / Л. И. Аруин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 36–41.
3. Барышникова, Н. В. Молекулярно-генетическая диагностика инфекции *Helicobacter pylori* как основа для оптимизации показаний к эрадикационной терапии / Н. В. Барышникова, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // Клинико-лабораторный консILIум. – 2006. – № 10–11. – С. 28–35.
4. Барышникова, Н. В. Молекулярно-генетическое типирование *Helicobacter pylori* : прикладные аспекты диагностики и лечения язвенной болезни / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 6. – С. 134–137.
5. Бунова, С. С. Методы диагностики *Helicobacter pylori* : современное состояние вопроса / С. С. Бунова, Л. Б. Рыбкина, И. А. Бакалов // Молодой ученый. – 2012. – № 12. – С. 540–543.
6. Васильев, Ю. В. Патогенетические аспекты *Helicobacter pylori* / Ю. В. Васильев, В. С. Беляева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 28–36.
7. Говорун, В. М. Молекулярная диагностика и генотипирование *Helicobacter pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка / В. М. Говорун, А. Е. Гушин, В. А. Исаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2000. – № 2. – С. 12–15.
8. Иваников, И. О. Молекулярная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* : достижения и перспективы применения / И. О. Иваников, В. А. Исаков, Л. В. Кудрявцева // Клинический вестник. – 2000. – № 1. – С. 71–74.
9. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М. : Медпрактика-М, 2003. – 411 с.
10. Кишкун, А. А. Современные методы диагностики и оценки эффективности лечения инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (обзор литературы) / А. А. Кишкун // Клиническая лабораторная диагностика. – 2002. – № 8. – С. 41–46.
11. Кишкун, А. А. Значение диагностических характеристик теста в выборе метода выявления инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* / А. А. Кишкун, В. М. Садоков, С. Л. Арсенин // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 5. – С. 36–38.
12. Лазебник, Л. Б. Хронический гастрит : методические рекомендации / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин, С. Г. Хомерики, Н. Л. Белоусова, И. А. Ли. – М. : Изд-во Центрального научно-исследовательского института гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы, 2011. – 34 с.
13. Маев, И. В. Принципы диагностики и рациональной фармакотерапии хронического гастрита / И. В. Маев, Н. Н. Голубев // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 28. – С. 1702–1706.
14. Маев, И. В. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Н. Г. Андреев, С. А. Кочетов // Вестник практического врача. – 2012. – Спецвыпуск 1. – С. 6–30.

15. Макаренко, Е. В. Гены *vacA*, *cagA*, *babA* *Helicobacter pylori* у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом / Е. В. Макаренко, А. В. Воропаева // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 74–77.
16. Ткаченко, Е. И. Оптимизация инвазивных методов диагностики хеликобактериоза у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки в Санкт-Петербурге / Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, В. П. Новикова, О. М. Цех // Материалы IX съезда Научного общества гастроэнтерологов России, II совместной школы последипломного образования АГА и НОГР, XXXV сессии ЦНИИГ (Москва, 2–5 марта 2009 г.). – М. : Анахарсис, 2009. – С. 102.
17. Успенский, Ю. П. *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания : патогенез, особенности диагностики и дифференцированное лечение : учебно-методическое пособие / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова. – СПб. : Санкт-Петербургская государственная медицинская академия имени И.И. Мечникова, 2010. – 64 с.
18. Ali M., A. Association between *cag*-pathogenicity island in *Helicobacter pylori* isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and non-ulcer dyspepsia subjects with histological changes / M. Ali, A. A. Khan, S. K. Tiwari, N. Ahmed, L. V. Rao, C. M. Habibullah // *World. J. of Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 11, № 43. – P. 6815–6822.
19. Allen, L. A. Virulent strains of *Helicobacter pylori* demonstrate delayed phagocytosis and stimulate homotypic phagosome fusion in macrophages / L. A. Allen, L. S. Schlesinger, B. Kang // *Journal of Experimental Medicine*. – 2000. – Vol. 191, № 1. – P. 115–128.
20. Asante, M. Gastric mucosal hydrophobicity in duodenal ulceration : role of *Helicobacter pylori* infection density and mucus lipids / M. Asante, H. Ahmed, P. Patel, T. Davis, C. Finlayson, M. Mendall, T. Northfield // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 133, № 2. – P. 449–454.
21. Atherton, J. C. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vac A*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori* / J. C. Atherton, R. M. Peek, K. T. Tham, T. L. Cover, M. J. Blaser // *Gastroenterology*. – 1997, Vol. 112, № 1. – P. 92–99.
22. Bronte-Tinkew, D. M. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated gene A activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in vitro and in vivo / D. M. Bronte-Tinkew, M. Terebiznik, A. Franco, M. Ang, D. Ahn, H. Mimuro, C. Sasakawa, M. J. Ropeleski, R. M. Peek Jr., N. L. Jones // *Cancer Research*. – 2009. – Vol. 69, № 2. – P. 632–639.
23. Byrd, J. C. Inhibition of gastric mucin synthesis by *Helicobacter pylori* / J. C. Byrd, C. K. Yunker, Q.-S. Xu, L. R. Sternberg, R. S. Bresalier // *Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 118, № 6. – P. 1072–1079.
24. Capurso, G. Hypersecretory duodenal ulcer and *Helicobacter pylori* infection: a four-year follow-up study / G. Capurso, G. Martino, C. Grossi, B. Annibale, G. Delle Fave // *Digestive Liver Diseases*. – 2000. – Vol. 32, № 2. – P. 119–124.
25. Covacci, A. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell / A. Covacci, R. Rappuoli // *Journal of Experimental Medicine*. – 2000. – Vol. 191, № 4. – P. 587–589.
26. Gzyl, A. PCR-based diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in Polish children and adults / A. Gzyl, D. Dzierzanowska, E. Rozynek, D. Celińska-Cedro, W. Dura, D. E. Berg // *Journal of Medical Microbiology*. – 1999. – Vol. 48, № 4. – P. 349–356.
27. Iijima, K. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after *Helicobacter pylori* eradication / K. Iijima, S. Ohara, H. Sekine, T. Koike, K. Kato, S. Asaki, T. Shimosegawa, T. Toyota // *Gut*. – 2000. – Vol. 46, № 1. – P. 20–26.
28. Ikenoue, T. Determination of *Helicobacter pylori* virulence by simple gene analysis of the *cag* pathogenicity island / T. Ikenoue, S. Maeda, K. Ogura, M. Akanuma, Y. Mitsuno, Y. Imai, H. Yoshida, Y. Shiratori, M. Omata // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8, № 1. – P. 181–186.
29. Jacobson, K. Gastric acid secretory response in *Helicobacter pylori*-positive patients with duodenal ulcer disease / K. Jacobson, N. Chiba, Y. Chen, M. Barrientos, C. James, R. H. Riddell, R. H. Hunt // *Canadian Journal of Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 29–39.
30. Murata-Kamiya, N. *Helicobacter pylori* exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization and pathophysiological action of the CagA oncoprotein / N. Murata-Kamiya, K. Kikuchi, T. Hayashi, H. Higashi, M. Hatakeyama // *Cell Host and Microbe*. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 399–411.
31. Newton, J. L. The adherent gastric antral and duodenal mucus gel layer thins with advancing age in subjects infected with *Helicobacter pylori* / J. L. Newton, N. Jordan, J. Pearson, G. V. Williams, A. Allen, O. F. James // *Gerontology*. – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 153–157.
32. Selgrad, M. *Helicobacter pylori*: Diagnosis and Treatment / M. Selgrad, A. Kandulski, P. Malferteiner // *Current Opinion in Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 25, № 6. – P. 549–556.
33. Scott, D. R. Gene expression in vivo shows that *Helicobacter pylori* colonizes an acidic niche on the gastric surface / D. R. Scott, E. A. Marcus, Y. Wen, J. Oh, G. Sachs // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2007, Vol. 104, № 17. – P. 7235–7240.
34. Suerbaum, S. *Helicobacter pylori* Infection / S. Suerbaum, P. Michetti // *New Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, № 15. – P. 1175–1186.

35. Van Doorn, L. J. Importance of *Helicobacter pylori* cagA and vacA status for efficacy of antibiotic treatment / L. J. Van Doorn, P. M. Schneeberger, N. Nouhan, A. P. Plaisier, W. G. Quint, W. A. de Boer // *Gut*. – 2000. – Vol. 46, № 3. – P. 321–326.

36. Xiang, Z. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin / Z. Xiang, S. Censini, P. F. Bayeli, J. L. Telford, N. Figura, R. Rappuoli, A. Covacci // *Infect. Immun.* – 1995. – Vol. 63, № 1. – P. 94–98.

References

1. Antonyan V. V., Panov A. A., Antonyan S. V. Sostoyanie tonusa vegetativnoy nervnoy sistemy i infitsirovannost' *Helicobacter pylori*, kak faktory riska formirovaniya gastroduodenal'noy yazvy [The state of the tone of the autonomic nervous system and *Helicobacter pylori* infection, as risk factors for the formation of gastroduodenal ulcers]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2008, vol. 3, no. 3, pp. 36–40.

2. Aruin L. I. *Helicobacter pylori*: kakim obrazom odin vozbuditel' vyzivaet raznye bolezni [Helicobacter pylori: how does one pathogen lead to different diseases? (Lecture)]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2004, no. 1, pp. 36–41.

3. Baryshnikova N. V., Tkachenko E. I., Uspenskiy Yu. P. Molekulyarno-geneticheskaya diagnostika infektsii *Helicobacter pylori* kak osnova dlya optimizatsii pokazaniy k eradikatsionnoy terapii [Molecular genetic diagnosis of *Helicobacter pylori* infection as a basis for optimizing indications for eradication therapy] *Kliniko-laboratornyy konsilium* [Clinical and Laboratory Consultation], 2006, no. 10–11, pp. 28–35.

4. Baryshnikova N. V. Molekulyarno-geneticheskoe tipirovanie *Helicobacter pylori*: prikladnye aspekty diagnostiki i lecheniya yazvennoy bolezni [Molecular-genetic typing of *Helicobacter pylori*: applied aspects of diagnosis and treatment of peptic ulcer] *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2009, no. 6, pp. 134–137.

5. Bunova S. S., Rybkina L. B., Bakalov I. A. Metody diagnostiki *Helicobacter pylori*: sovremennoe sostoyanie voprosa [Methods of diagnosis of *Helicobacter pylori*: the current state of the issue]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist], 2012, no. 12, pp. 540–543.

6. Vasil'ev Yu. V., Belyaeva V. S. Patogeneticheskie aspekty *Helicobacter pylori* [Pathogenetic aspects of *Helicobacter pylori*]. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2006, no. 1, pp. 28–36.

7. Govorun V. M., Gushchin A. E., Isakov V. A. Molekulyarnaya diagnostika i genotipirovanie *Helicobacter pylori* v bioprotavakh slizistoy obolochki zheludka [Molecular diagnostics and genotyping of *Helicobacter pylori* in biopsy specimens of the gastric mucosa] *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology], 2000, no. 2, pp. 12–15.

8. Ivanikov I. O., Isakov V. A., Kudryavtseva L. V. Molekulyarnaya diagnostika infektsii *Helicobacter pylori*: dostizheniya i perspektivy primeneniya [Molecular diagnostics of *Helicobacter pylori* infection: achievements and prospects of use]. *Klinicheskii vestnik* [Clinical Herald], 2000, no. 1, pp. 71–74.

9. Isakov V. A., Domaradskiy I. V. *Khelikobakterioz* [Helicobacteriosis]. Moscow, Medpraktika-M [Medpractice-M], 2003, 411 p.

10. Kishkun A. A. Sovremennyye metody diagnostiki i otsenki effektivnosti lecheniya infektsii, vyzvannoy *Helicobacter pylori* (obzor literatury) [Modern methods of diagnosis and evaluation of the effectiveness of treatment of infection caused by *Helicobacter pylori* (literature review)] *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2002, no. 8, pp. 41–46.

11. Kishkun A. A., Sadokov V. M., Arsenin S. L. Znachenie diagnosticheskikh kharakteristik testa v vybore metoda vyyavleniya infektsii, vyzvannoy *Helicobacter pylori* [The importance of diagnostic characteristics of a test in choosing a method for de-tecting the infection caused by *Helicobacter pylori*]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2003, no. 5, pp. 36–38.

12. Lazebnik L. B., Bordin D. S., Khomeriki S. G., Belousova N. L., Li I. A. *Khronicheskiy gastrit. Metodicheskie rekomendatsii* [Chronic gastritis. Methodical recommendations]. Moscow, Publishing house of the Central Scientific Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department, 2011, pp. 34.

13. Maev I. V., Golubev N. N. Printsipy diagnostiki i ratsional'noy farmakoterapii khronicheskogo gastrita [Principles of diagnostics and rational pharmacotherapy of chronic gastritis]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* [Russian Medical Journal], 2010, vol. 18, no. 28, pp. 1702–1706.

14. Maev I. V., Samsonov A. A., Andreev N. G., Kochetov S. A. Evolyutsiya predstavleniy o diagnostike i lechenii infektsii *Helicobacter pylori* (po materialam konsensusa Maastrikht IV, Florentsiya 2010) [Evolution of the concept of the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection (based on consensus Maastricht IV, Florence 2010)] *Vestnik prakticheskogo vracha* [Herald of the Practical Doctor], 2012, no. S1, pp. 6–30.

15. Makarenko E. V., Voropaeva A. V. Geny vacA, cagA, babA *Helicobacter pylori* u bol'nykh duodenal'noy yazvoy i khronicheskim gastritom [VacA, cagA, babA genes of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer and chronic gastritis]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University], 2004, vol. 3, no. 1, pp. 74–77.

16. Tkachenko E. I., Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V., Novikova V. P., Tsekh O. M. Optimizatsiya invazivnykh metodov diagnostiki khelikobakterioza u bol'nykh yazvennoy bolezniyu dvenadtsatiperstnoy kishki v Sankt-Peterburge [Optimization of invasive methods for the diagnosis of Helicobacteriosis in patients with peptic ulcer of the duodenum in St. Petersburg]. *Materialy IX s'ezda Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii, II sovместnoy shkoly poslediplomnogo obrazovaniya AGA i NOGR, XXXV sessii TsNIIG 2–5 marta 2009 g.* [Proceedings of the 9th Congress of the Russian Society of Gastroenterologists, II joint school of postgraduate education of the AGA and NOGR, XXXV session of the CRIIG. 2–5 March, 2009]. Moscow, 2009, pp. 102.
17. Uspenskiy Yu. P., Baryshnikova N. V. Helicobacter pylori-assotsirovannye zabolevaniya: patogenez, osobennosti diagnostiki i differentsirovannoe lechenie. *Uchebno-metodicheskoe posobie* [Helicobacter pylori-associated diseases: pathogenesis, diagnostic features and differential treatment. Teaching aid]. Saint Petersburg, Saint Petersburg State Medical Academy named after I. Mechnikov, 2010, 64 p.
18. Ali M., Khan A. A., Tiwari S. K., Ahmed N., Rao L. V., Habibullah C. M. Association between cag-pathogenicity island in Helicobacter pylori isolates from peptic ulcer, gastric carcinoma, and non-ulcer dyspepsia subjects with histological changes. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, vol. 11, no. 43, pp. 6815–6822.
19. Allen L. A., Schlesinger L. S., Kang B. Virulent strains of Helicobacter pylori demonstrate delayed phagocytosis and stimulate homotypic phagosome fusion in macrophages. *Journal of Experimental Medicine*, 2000, vol. 191, no. 1, pp. 115–128.
20. Asante M., Ahmed H., Patel P., Davis T., Finlayson C., Mendall M., Northfield T. Gastric mucosal hydrophobicity in duodenal ulceration: role of Helicobacter pylori infection density and mucus lipids. *Gastroenterology*, 1997, vol. 133, no. 2, pp. 449–454.
21. Atherton J. C., Peek R. M. Jr., Tham K. T., Cover T. L., Blaser M. J. Clinical and pathological importance of heterogeneity in vac A, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori. *Gastroenterology*, 1997, vol. 112, no. 1, pp. 92–99.
22. Bronte-Tinkew D. M., Terebiznik M., Franco A., Ang M., Ahn D., Mimuro H., Sasakawa C., Ropeleski M. J., Peek R. M. Jr., Jones N. L. Helicobacter pylori cytotoxin-associated gene A activates the signal transducer and activator of transcription 3 pathway in vitro and in vivo. *Cancer Research*, 2009, vol. 69, no. 2, pp. 632–639.
23. Byrd J. C., Yunker C. K., Xu Q.-S., Sternberg L. R., Bresalier R. S. Inhibition of gastric mucin synthesis by Helicobacter pylori. *Gastroenterology*, 2000, vol. 118, no. 6, pp. 1072–1079.
24. Capurso G., Martino G., Grossi C., Annibale B., Delle Fave G. Hypersecretory duodenal ulcer and Helicobacter pylori infection: a four-year follow-up study. *Digestive Liver Diseases*, 2000, vol. 32, no. 2, pp. 119–124.
25. Covacci A., Rappuoli R. Tyrosine-phosphorylated bacterial proteins: Trojan horses for the host cell. *Journal of Experimental Medicine*, 2000, vol. 191, no. 4, pp. 587–589.
26. Gzyl A., Dzierzanowska D., Rozynek E., Celińska-Cedro D., Dura W., Berg D. E. PCR-based diagnosis of Helicobacter pylori infection in Polish children and adults. *Journal of Medical Microbiology*, 1999, vol. 48, no. 4, pp. 349–356.
27. Iijima K., Ohara S., Sekine H., Koike T., Kato K., Asaki S., Shimosegawa T., Toyota T. Changes in gastric acid secretion assayed by endoscopic gastrin test before and after Helicobacter pylori eradication. *Gut*, 2000, vol. 46, no. 1, pp. 20–26.
28. Ikenoue T., Maeda S., Ogura K., Akanuma M., Mitsuno Y., Imai Y., Yoshida H., Shiratori Y., Omata M. Determination of Helicobacter pylori virulence by simple gene analysis of the cag pathogenicity island. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 1, pp. 181–186.
29. Jacobson K., Chiba N., Chen Y., Barrientos M., James C., Riddell R. H., Hunt R. H. Gastric acid secretory response in Helicobacter pylori-positive patients with duodenal ulcer disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2001, vol. 15, no. 1, pp. 29–39.
30. Murata-Kamiya N., Kikuchi K., Hayashi T., Higashi H., Hatakeyama M. Helicobacter pylori exploits host membrane phosphatidylserine for delivery, localization and pathophysiological action of the CagA oncoprotein. *Cell Host and Microbe*, 2010, vol. 7, no. 5, pp. 399–411.
31. Newton J. L., Jordan N., Pearson J., Williams G. V., Allen A., James O. F. The adherent gastric antral and duodenal mucus gel layer thins with advancing age in subjects infected with Helicobacter pylori. *Gerontology*, 2000, vol. 46, no. 3, pp. 153–157.
32. Selgrad M., Kandulski A., Malferteiner P. Helicobacter pylori: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2009, vol. 25, no. 6, pp. 549–556.
33. Scott D. R., Marcus E. A., Wen Y., Oh J., Sachs G. Gene expression in vivo shows that Helicobacter pylori colonizes an acidic niche on the gastric surface. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, 2007, vol. 104, no. 17, pp. 7235–7240.
34. Suerbaum S., Michetti P. Helicobacter pylori Infection. *New Engl. J. Med.*, 2002, vol. 347, no. 15, pp. 1175–1186.
35. Van Doorn L. J., Schneeberger P. M., Nouhan N., Plaisier A. P., Quint W. G., de Boer W. A. Importance of Helicobacter pylori cagA and vacA status for efficacy of antibiotic treatment. *Gut*, 2000, vol. 46, no. 3, pp. 321–326.
36. Xiang Z., Censini S., Bayeli P. F., Telford J. L., Figura N., Rappuoli R., Covacci A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of Helicobacter pylori reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect. Immun.*, 1995, vol. 63, no. 1, pp. 94–98.

РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мирекина Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных 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.

Бедлинская Надия Руслановна, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, 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.

Анализ современных отечественных и зарубежных литературных источников доказательно представил новые данные о влиянии окислительного стресса на систему гемостаза, являющегося одним из ведущих звеньев патогенеза при многих инфекционных заболеваниях. Увеличение продукции медиаторов окислительного стресса способствует высвобождению большого количества лизосомальных ферментов, повышению концентрации NO и цитокинов, в том числе и провоспалительных, которые оказывают повреждающее действие на клетки и на систему гемостаза в целом. Экспериментально доказано, что тромбоциты под воздействием комплексов «Fe₂+аскорбиновая кислота-ЭДТА» и «Fe₂+ЭДТА-H₂O₂» претерпевали значительные изменения и становились функционально неполноценными. Параллельно выявлено увеличение времени рекальцификации, свидетельствующее о недостаточности факторов протромбинового комплекса за счет дефицита протромбина III в результате уменьшения количества тромбоцитов, а также удлинение активированного частично тромбопластинового времени и увеличение уровня растворимого фибринмономерного комплекса. Данные изменения в гемостазе свидетельствовали о возможности развития геморрагического синдрома при окислительном стрессе.

Ключевые слова: Крымская геморрагическая лихорадка, окислительный стресс, свободнорадикальное окисление, каталаза, гемостаз.

ROLE OF THE IMBALANCE OF OXIDATIVE AND ANTIOXIDATIVE SYSTEM IN DEVELOPMENT OF HEMOCOAGULATIVE DISTURBANCES AT SOME INFECTIOUS DISEASES

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

Galimzyanov Khalil M., 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.

Bedlinskaya Nadiya R., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The analysis of modern domestic and foreign literature sources convincingly presented new data on the impact of oxidative stress on the hemostatic system, which is one of the leading links of pathogenesis in many infectious diseases. Increased production of mediators of oxidative stress contributes to the release of a large number of lysosomal enzymes, the increase of the concentration of NO and cytokines, including pro-inflammatory ones, which have a damaging effect on cells and on the hemostasis system as a whole. It has been experimentally proved that platelets under the influence of “Fe₂ + -ascorbic acid-EDTA” and “Fe₂ + -EDTA-H₂O₂” complexes underwent significant changes and became functionally defective. At the same time, an increase in the recalcification time was revealed, indicating an insufficiency of prothrombin complex factors due to a deficiency of prothrombin III as a result of a decrease in the number of platelets, as well as an elongation of the activated partial thromboplastin time and an increase in the level of the soluble fibrin monomer complex. These changes in hemostasis testified to the possibility of development of hemorrhagic syndrome in oxidative stress.

Key words: Crimean hemorrhagic fever, oxidative stress, free radical oxidation, catalase, hemostasis.

Свободнорадикальное окисление является одним из физиологических процессов межклеточного взаимодействия в организме [3, 4, 5, 9], определяя характер модификаций фосфолипидов клеточных мембран, энергетического и пластического обмена в клетках, активности транспортных и рецепторных мембранных систем, а также возбудимости клеток и многих внутриклеточных метаболических процессов в условиях баланса окислительной и антиоксидантной систем [42, 43]. Однако увеличение продукции медиаторов окислительного стресса способствует высвобождению большого количества лизосомальных ферментов, повышению концентрации NO и цитокинов, в том числе и провоспалительных, которые и оказывают повреждающее действие на клетки и, в первую очередь, на систему гемостаза [2, 10, 11, 15, 30, 44].

Доказано, что окислительный стресс является одним из ведущих звеньев патогенеза при многих инфекционных заболеваниях [2, 10, 11, 13, 14, 15, 25, 28, 32]. Этой позиции придерживается ряд отечественных и зарубежных исследователей, изучающих геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) [6, 7, 18].

И.Н. Пасечник (2001) обосновал, что в условиях модели окислительного стресса, вызванного воздействием комплексов «Fe²⁺-аскорбиновая кислота-ЭДТА» и «Fe²⁺-ЭДТА-H₂O₂», тромбоциты как первичное звено гемостаза претерпевают значительные изменения и становятся функционально неполноценным. После инкубации образцов крови соматически здоровых доноров с реагентами отмечали достоверное снижение числа тромбоцитов и их агрегационной активности, индуцированной аденозиндифосфатом. При этом в пробах с H₂O₂ активность кровяных пластинок была достоверно ниже, чем под влиянием аскорбиновой кислоты [20]. Параллельно регистрировали отклонения от контрольных значений показателей коагуляционного звена гемостаза. Увеличение времени рекальцификации плазмы свидетельствовало о недостаточности факторов протромбинового комплекса, возможно, за счет дефицита протромбина III в результате уменьшения количества тромбоцитов, удлинение активированного частично тромбопластинового времени – за счет недостатка протромбина, II, IX, X, XI и XII факторов. Эти изменения свидетельствовали о наличии нарушений во внутреннем и внешнем путях свертывания крови, что приводит к развитию гипокоагуляционных сдвигов в плазменном звене гемостаза в условиях окислительного стресса. Повышенное содержание растворимого фибринмономерного комплекса (РФМК) информировало об изменениях процессов полимеризации фибрин-мономеров по пути образования неполноценного фибрина, что способствовало увеличению риска кровотечений [20].

Б.С. Нагоев и З.А. Камбачокова (2010) отмечали у больных с рецидивирующей герпетической инфекцией закономерное возрастание в плазме крови малонового диальдегида с максимальным значением в период обострения. В зависимости от тяжести патологического процесса активность перекисного окисления возрастала в 3–4 раза от контрольных значений [18].

Подобную закономерность V.K. Celik с соавторами (2010) раскрыли и у больных Крымской геморрагической лихорадкой, регистрируя повышение уровня аденозиндезаминазы и ксантиноксидазы в плазме, что позволило предположить участие активных форм кислорода, образующихся при катаболизме гипоксантина и ксантина, в повреждении тканей и возникновении кровоизлияний, подобно тому, как это происходит при герпетической инфекции [27, 45].

Г.Х. Мирсаевой (1999) была выявлена положительная корреляционная зависимость агрегационной активности тромбоцитов, повышения фактора фон Виллебранда, процессов тромбинофибринообразования от интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) [16]. Несмотря на то, что количество тромбоцитов существенно уменьшалось на всем протяжении заболевания, с максимальной степенью тромбоцитопении в момент проявления почечного и геморрагического синдромов, исследователь регистрировала высокую функциональную активность тромбоцитов и значительное повышение фактора P4 тромбоцитов с пиком в периоде олигоанурии.

Изменения свертывающей и фибринолитической систем крови регистрировали преимущественно у больных среднетяжелой и тяжелыми формами геморрагической лихорадки с почечным синдромом по гипо- и гиперкоагуляционному варианту. В пользу гиперкоагуляции свидетельствовало повышение уровня РФМК, снижение концентрации фибронектина. С нарастанием тяжести течения заболевания характерным стало усиление тромбино-фибринообразования, более значительно выраженное угнетение фибринолитической активности [16].

Результаты ряда научно-исследовательских работ свидетельствуют о сохранении изменений в показателях липидного обмена и процессов ПОЛ в периоде реконвалесценции при ГЛПС, что способствовало развитию резидуального синдрома у переболевших [1, 17].

В дальнейшем В.И. Кузнецов (2007) определил потерю мембранных рецепторов клеток крови от активности процессов ПОЛ в качестве основного фактора развития тромбгеморрагического синдрома. Кроме того, исследователь отметил, что у больных с дифтерией ротоглотки и с острым гепатитом В длительное сохранение процессов оксидации определяет развитие осложнений и удлинение сроков выздоровления [9]. Многие исследователи считают также, что именно длительные процессы оксидации способствуют при вирусном гепатите В хронизации процесса в гепатоцитах и развитию гепатоканцерогенеза [23, 26, 31].

В организме существует разветвленная сеть физиологически активных соединений – антиоксидантов в виде ферментов (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), белков, не проявляющих ферментативной активности (церулоплазмин, лактоферрин, альбумин), витаминов (А, Е, С, β-каротин), гормонов (мелатонин) и низкомолекулярных соединений (билирубин, мочевая кислота, α-липоевая кислота, глутатион, янтарная кислота). Они представлены молекулами различной природы с гидрофильными и гидрофобными свойствами и локализуются во всех структурах клетки и биологических жидкостях [19, 35]. Их действия проявляются разнообразными способами в виде: а) гашения активных форм кислорода; б) ингибирования их образования; в) связывания с ионами металлов, катализирующих их образование; г) усиления образования эндогенных антиоксидантов; д) сокращения апоптозной гибели клеток путем активации гена Bcl-2 [30]. Ряд авторов выделяет трехступенчатый уровень организации системы антиоксидантной протекции: антикислородный, антирадикальный, антиперекисный [3, 4, 5, 9, 43]. Изменение уровня одного антиоксиданта вызывает компенсаторную трансформацию других, в то же время общая активность системы может остаться неизменной [24]. В случае недостаточной их активности концентрация свободных радикалов и молекулярных окислителей повышается, что приводит к увеличению окислительного повреждения биологических макромолекул [12].

Одним из ключевых ферментов защиты клеток является каталаза, предотвращающая накопление перекиси водорода, образующегося при дисмутации супероксидного аниона и при аэробном окислении восстановленных флавопротеидов. Кроме того, доказано, что каталаза ингибирует активность апоптоза, уменьшая гибель клеток за счет снижения внутриклеточной перегрузки кальцием [36, 37, 41, 43]. Наряду с другими функциями каталазы участвует в снижении кумулятивной нагрузки активных форм кислорода внутри клеток или во внеклеточном пространстве. Различают две формы каталазы: каталаза – SKL, сосредоточенная в мембране моноцитов, и внеклеточная. Считают, что антиоксидантный эффект принадлежит каталазе – SKL [39, 46, 47]. Роль внеклеточной каталазы в настоящее время окончательно не определена, но при этом исключена ее защитная функция для клеток [41]. Важно отметить, что каталаза также обнаруживается и в некоторых бактериях (*Helicobacter pylori*, *Enterococcus*, *Micrococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas syringae*, *Vibrio salmonicida* и *Proteus mirabilis*), способствуя нейтрализации перекисей клеток хозяина и обуславливая вирулентность этих бактерий [29, 38, 40, 42, 45].

Возникновение окислительного стресса, сопровождающееся в том числе нарушением активности каталазы, является составным элементом целого ряда патологических состояний [33]. В экспериментальных исследованиях было доказано, что после введения кроликам липополисахарида активность каталазы снижалась через 12 часов в тканях жизненно важных органов (аорте, сердце, легких, печени, почках) [3]. З.А. Камбачокова (2012) у больных с рецидивирующими инфекциями, вызванными вирусами герпеса I и II типа, отмечала, что активность каталазы снижалась, находясь в обратной зависимости от тяжести заболевания. И только у больных с легким и среднетяжелым течением инфекции ее уровень возвращался к контрольным значениям при угасании клинических проявлений, при тяжелом течении оставался существенно ниже и в межрецидивном периоде. Подобную динамику регистрировали и в отношении концентрации церулоплазмينا [8].

У больных при обострениях хронического пиелонефрита регистрировали снижение активности каталазы в тромбоцитах на фоне повышения реагирующих с тиобарбитуровой кислотой продуктов. В результате повышалась агрегационная деятельность кровяных пластинок и уровень фактора фон Виллебранда, что свидетельствовало о возникновении дисбаланса в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза [4].

Ж.Г. Плиева (2010), изучая активность каталазы у больных хроническим бруцеллезом в зависимости от периода заболевания, обратила внимание на то, что в период обострения уровень показателя значительно повышался. На фоне угасания клинических симптомов происходило снижение активности этого фермента до контрольных значений. Однако при обследовании группы больных хроническим бруцеллезом через месяц после выписки из стационара показатели активности каталазы

эритроцитов существенно снижались, что указывало на истощение антиоксидантного фермента при длительном хроническом инфекционно-аллергическом процессе [21].

Динамика показателей антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы) у пациентов с респираторно-синцитиальной инфекцией выявила значительное снижение их активности в мокроте и секрете из носоглотки с положительной корреляционной зависимостью от тяжести инфекционного процесса [34].

Исследование состояния оксидантно-антиоксидантной системы Г.Х. Мирсаевой (1999) и Л.Р. Шайхуллиной (2004) у больных с ГЛПС показало, что для среднетяжелого и тяжелого течения инфекционного процесса характерно усиление интенсивности процессов липопероксидации. Это сопровождалось в олигоанурический период повышением уровня его продуктов, образующихся на разных стадиях перекисного каскада – изолированные двойные связи, диеновые конъюгаты, сопряженные триены и кетодиены. Кроме того, наблюдалось повышение ТБК-активных продуктов на фоне ослабления антиоксидантной защиты в виде снижения активности каталазы плазмы с максимальной депрессией. Эта ситуация способствовала развитию таких патологических синдромов, как «сладж» – феномен и гемолиз эритроцитов, а также накопление токсических вторичных продуктов, по мнению исследователей, являющихся причинами гиперагрегации тромбоцитов. По мере выздоровления пациентов активность каталазы повышалась, однако контрольного уровня и к моменту выписки из стационара не достигала [16, 22].

Таким образом, на примере ряда инфекций показано, что окислительный стресс играет ведущую роль в дисбалансе гемостаза и обуславливает тяжесть и исход заболевания.

Список литературы

1. Бабушкина, Ф. А. Особенности гемостаза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ф. А. Бабушкина // Казанский медицинский журнал. – 2002. – № 3. – С. 194–197.
2. Галимзянов, Х. М. Современные аспекты состояния гемостаза при некоторых арбовирусных инфекциях / Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лазарева, Е. В. Мирекина // Астраханский медицинский журнал. 2012. Т. 7, № 1. С. 27–31.
3. Глебов, А. Н. Роль кислородсвязывающих свойств крови в развитии окислительного стресса, индуцированного липополисахаридом / А. Н. Глебов, Е. В. Шульга, В. В. Зинчук; под ред. В. В. Зинчука. – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2011. – 216 с.
4. Гудкова, Т. В. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и перекисное окисление липидов в тромбоцитах при хроническом пиелонефрите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Гудкова. – Уфа, 2006. – 29 с.
5. Зоров, Д. Б. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота / Д. Б. Зоров, С. Ю. Банникова, В. В. Белоусов, М. Ю. Высоких, Л. Д. Зорова, Н. К. Исаев, Б. Ф. Красников, Е. Ю. Плотников // Биохимия. – 2005. – Т. 70, № 2. – С. 265–272.
6. Ибрагимова, Л. А. АТФ-азная активность, продукты перекисного окисления липидов и стабильность мембран эритроцитов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Л. А. Ибрагимова, Р. М. Фазлыева // Терапевтический архив. – 2000. – № 11. – С. 21–24.
7. Исламова, А. А. Состояние оксидантно-антиоксидантной системы и ее коррекция в комплексном лечении больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Исламова. – Уфа, 1999. – 22 с.
8. Камбачокова, З. А. Рецидивирующие инфекции, вызванные вирусами простого герпеса : расстройства иммунитета, окислительных процессов и антиоксидантной защиты, их коррекция : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / З. А. Камбачокова. – М., 2012. – 45 с.
9. Кузнецов, В. И. Роль нарушения липидного обмена и процессов свободнорадикального окисления в патогенезе и клинике некоторых инфекционных заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В. И. Кузнецов. – Саратов, 2007. – 47 с.
10. Лазарева, Е. Н. Перекисное окисление липидов тромбоцитов при крымской геморрагической лихорадке / Е. Н. Лазарева, В. В. Малеев, Х. М. Галимзянов, Е. В. Мирекина, А. В. Буркин, М. А. Бабаева, А. В. Красков // Инфекционные болезни. 2011. Т. 9, приложение 1. С. 205–206.
11. Малеев, В. В. Сравнительная характеристика функциональной активности тромбоцитов при Крымской геморрагической и Астраханской риккетсиозной лихорадках / В. В. Малеев, Е. Н. Лазарева, А. М. Полякова, Х. М. Галимзянов, О. С. Астрина, Е. В. Чурилова, Н. Р. Озрокова, М. А. Бабаева // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5, № 3. С. 51–54.
12. Меньщикова, Е. Б. Прооксиданты и антиоксиданты : монография / Е. Б. Меньщикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков, И. А. Бондарь, Н. Ф. Круговых, В. А. Труфакин. – М. : Слово, 2006. – 556 с.
13. Мирекина, Е. В. Агрегационная активность тромбоцитов в зависимости от клинических проявлений геморрагического синдрома при Крымской геморрагической лихорадке / Е. В. Мирекина, Х. М. Галимзянов, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, М. А. Бабаева // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 89.

14. Мирекина, Е. В. Влияние окислительного стресса на функциональную активность тромбоцитов у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) / Е. В. Мирекина, Е. Н. Лазарева, М. М. Хок, Н. Р. Бедлинская, А. С. Аракельян, М. А. Бабаева, С. Э. Сирадегян, Р. Т. Саидов, Н. В. Кобченко // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2013. – № 3. – С. 149–150.
15. Мирекина, Е. В. Роль окислительного стресса в патогенезе и клинике Крымской геморрагической лихорадки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Мирекина. – М., 2016. – 20 с.
16. Мирсаева, Г. Х. Клинико-патогенетическое значение перекисного окисления липидов, уровня про-станоидов и внутрисосудистого свертывания крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Г. Х. Мирсаева. – Челябинск, 1999. – 35 с.
17. Мурзабаева, Р. Т. Патогенетические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Р. Т. Мурзабаева, Д. А. Валишин, В. И. Рабинович // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. – 2007. – № 2. – С. 31–37.
18. Нагоев, Б. С. Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / Б. С. Нагоев, З. А. Камбачокова // *Инфекционные болезни*. – 2010. – Т. 8, № 2. – С. 27–29.
19. Немцова, Е. Р. Антиоксиданты – место и роль в онкологии / Е. Р. Немцова, Т. В. Сергеева, О. А. Безбородова, Р. И. Якубовская // *Российский онкологический журнал*. – 2003. – № 5. – С. 48–53.
20. Пасечник, И. Н. Механизмы повреждающего действия активированных форм кислорода на биологические структуры у больных в критических состояниях / И. Н. Пасечник // *Вестник интенсивной терапии*. – 2001. – № 4. – С. 3–9.
21. Плиева, Ж. Г. Клинико-патогенетические особенности различных форм бруцеллеза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ж. Г. Плиева. – М., 2010. – 24 с.
22. Шайхуллина, Л. Р. Состояние процессов перекисидации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом на фоне терапии с применением йодантипирина : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Р. Шайхуллина. – Уфа, 2004. – 139 с.
23. Abdollahi, M. Pesticides and oxidative stress : a review / M. Abdollahi, A. Ranjbar, S. Shadnia, S. Nikfar, A. Rezaie // *Med. Sci. Monit*. – 2004. – № 10. – P. 141–147.
24. Argüelles, S. A preliminary analysis of within-subject variation in human serum oxidative stress parameters as a function of time / S. Argüelles, A. Gómez, A. Machado, A. Ayala // *Rejuvenation Research*. – 2007. – Vol. 10, № 4. – P. 621–636.
25. Bayraktar, N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in cancerous bladder tissue and their relation with bacterial infection : a controlled clinical study / N. Bayraktar, S. Kilic, M. R. Bayraktar, N. Aksoy // *J. Clin. Lab. Anal*. – 2010. – № 24. – P. 25–30.
26. Bolukbas, C. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection / C. Bolukbas, F. F. Bolukbas, M. Horoz, M. Aslan, H. Celik, O. Erel // *BMC Infect. Dis*. – 2005. – № 5. – P. 95.
27. Celik, V. K. Determination of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase levels in patients with crimen-congo hemorrhagic fever / V. K. Celik, I. Sari, A. Engin, G. Yildiz, H. Aydin, S. Bakir // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2010. – Vol. 7. – P. 697–702.
28. Cemek, M. Oxidant and non-enzymatic antioxidant status in measles / M. Cemek, S. Dede, F. Bayiroglu, H. Caksen, F. Cemek, N. Mert // *J. Trop. Pediatr*. – 2007. – № 53. – P. 83–86.
29. Das, D. Staphylococcal catalase protects intracellularly survived bacteria by destroying H₂O₂ produced by the murine peritoneal macrophages / D. Das, B. Bishayi // *Microb. Pathog.* – 2009. – № 47 (2). – P. 57–67.
30. Dhalla, N. S. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury / N. S. Dhalla, A. B. Elmoselhi, T. Hata, N. Makino // *Cardiovascular Research*. – 2000. – Vol. 47. – P. 446–456.
31. Dikici, I. Investigation of oxidative stress and some antioxidants in patients with acute and chronic viral hepatitis B and the effect of interferon- α treatment / I. Dikici, I. Mehmetoglu, N. Dikici, M. Bitirgen, S. Kurban // *Clin. Biochem.* – 2005. – № 38. – P. 1141–1144.
32. Draganov, D. PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis / D. Draganov, J. Teiber, C. Watson, C. Bisqaier, J. Nemzek, D. Remick, T. Standiford, La Du B // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2010. – № 660. – P. 89–97.
33. Erel, O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions / O. Erel // *Clin. Biochem.* – 2004. – Vol. 37. – P. 112–229.
34. Hosakote, Y. M. Viral-mediated Inhibition of Antioxidant Enzymes Contributes to the Pathogenesis of Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis / Y. M. Hosakote, P. D. Jantzi, D. L. Esham, H. Spratt, A. Kurosky, A. Casola, R. P. Garofalo // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, № 11. – P. 1550–1560.
35. Kampa, M. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay / M. Kampa, A. Nistikaki, V. Tsaousis, N. Maliaraki, G. Notas, E. Castanas // *Clin. Pathol.* – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 3.
36. Koepke, J. I. Restoration of peroxisomal catalase import in a model of human cellular aging / J. I. Koepke, K. A. Nakrieko, C. S Wood, K. K. Boucher, L. J. Terlecky, P. A. Walton, S. R. Terlecky // *Traffic*. – 2007. – Vol. 8, № 11. – P. 1590–1600.

37. Krysko, O. Phosphatidylserine exposure during early primary necrosis (oncosis) in JB6 cells as evidenced by immunogold labeling technique / O. Krysko, L. De Ridder, M. Cornelissen // *Apoptosis*. – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 495–500.
38. Park, S. W. Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/reperfusion / S. W. Park, S. M. Lee // *Eur. J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 580, № 3. – P. 401–406.
39. Price, M. A role for hydrogen peroxide in the pro-apoptotic effects of photodynamic therapy / M. Price, S. R. Terlecky, D. Kessel // *Photochemistry and Photobiology*. – 2009. – Vol. 85, № 6. – P. 1491–1496.
40. Spence, S. A. The role of catalase in gonococcal resistance to peroxynitrite / S. A. Spence, V. L. Clark, V. M. Isabella // *Microbiology*. – 2012. – Vol. 158 (Pt 2). – P. 560–570.
41. Terecky, S. R. Peroxisomes and aging / S. R. Terecky, J. I. Koepke, P. A. Walton // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2006. – Vol. 1763, № 12. – P. 1749–1754.
42. To K. K. Molecular characterization of a catalase-negative *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* Strain collected from a patient with mitral valve endocarditis and pericarditis revealed a novel nonsense mutation in the *katA* gene / K. K. To, V. C. Cheng, J. F. Chan, A. C. Wong, S. Chau, F. H. Tsang, S. O. Curreem, S. K. Lau, K. Y. Yuen, P. C. Woo // *J. Clin. Microbiol.* – 2011. – Vol. 49, № 9. – P. 3398–3402.
43. Undyala, V. Targeted intracellular catalase delivery protects neonatal rat myocytes from hypoxia-reoxygenation and ischemia-reperfusion injury / V. Undyala, S. R. Terlecky, R. S. Vander-Heide // *Cardiovasc. Pathol.* – 2011. – Vol. 20, № 5. – P. 272–280.
44. Valko, M. Metals, toxicity and oxidative stress / M. Valko, H. Morris, M. T. Cronin // *Curr. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12, № 10. – P. 1161–1208.
45. Yokozawa, T. Effect of Wen-Pi-Tang extract on lung damage by influenza virus infection / T. Yokozawa, M. Sekiya, E. J. Cho, M. Kurokawa, K. Shiraki // *Phytomedicine*. – 2004. – Vol. 11, № 7-8. – P. 625–632.
46. Young, C. N. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor -alpha-activated primary human keratinocytes : implications for psoriasis and inflammatory skin disease / C. N. Young, J. I. Koepke, L. J. Terlecky, M. S. Borkin, L. Boyd Savoy, S. R. Terlecky // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2008. – Vol. 128, № 11. – P. 2606–2614.
47. Zhong, Q. Diabetes increases susceptibility of primary cultures of rat proximal tubular cells to chemically induced injury / Q. Zhong, S. R. Terlecky, L. H. Lash // *Toxicology and Applied Pharmacology*. – 2009. – Vol. 241, № 1. – P. 1–13.

References

1. Babushkina F. A. Osobennosti gemostaza pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom [Peculiarities of hemostasis in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*, 2002, vol. 83, no. 3, pp. 194–197.
2. Galimzyanov Kh. M., Lazareva E. N., Mirekina E. V. Sovremennye aspekty sostoyaniya gemostaza pri nekotorykh arbovirusnykh infektsiyakh [The modern aspects of the hemostasis condition in certain arboviral infections]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 27–31.
3. Glebov A. N., Shul'ga E. V., Zinchuk V. V. Rol' kislorodsvyazyvayushchikh svoystv krovi v razvitiy oksilitel'nogo stressa, indutsirovannogo lipopolisakharidom [The role of oxygen-binding properties of blood in the development of oxidative stress induced by lipopolysaccharide]. Ed. V. V. Zinchuk. Grodno, Grodno State Medical University, 2011, 216 p.
4. Gudkova T. V. Sosudisto-trombotsitarnyy gemostaz i perekisnoe okislenie lipidov v trombotsitakh pri khronicheskom pielonefrite. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Vascular-platelet hemostasis and lipid peroxidation in platelets in chronic pyelonephritis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Ufa, 2006, 29 p.
5. Zorov D. B., Bannikova S. Yu., Belousov V. V., Vysokikh M. Yu., Zorova L. D., Isaev N. K., Krasnikov B. F., Plotnikov E. Yu. Druz'ya ili vragi. Aktivnyye formy kisloroda i azota [Reactive oxygen and nitrogen species: Friends or foes?]. *Biokhimiya [Biochemistry]*, 2005 vol. 70, no. 2, pp. 265–272.
6. Ibragimova L. A., Fazlyeva P. M. ATF-aznaya aktivnost', produkty perekisnogo okisleniya lipidov i stabil'nost' membran eritrotsitov pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom [ATP activity, products of lipid peroxidation and the stability of erythrocyte membranes in hemorrhagic fever with renal syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive]*, 2000, vol. 11, pp. 21–24.
7. Islamova A. A. Sostoyanie oksidantno-antioksidantnoy sistemy i ee korrektsiya v kompleksnom lechenii bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. [The condition of oxidant-antioxidant system and its correction in complex treatment of patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ufa, 1999, 22 p.
8. Kambachokova Z. A. Retsidiviruyushchie infektsii, vyzvannye virusami prostogo gerpesa: rasstroystva immuniteta, oksilitel'nykh protsessov i antioksidantnoy zashchity, ikh korrektsiya Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Recurrent infections caused by viruses of simple herpes: disorders in immunity, oxidative processes and antioxidant protection, their correction. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 45 p.

9. Kuznetsov V. I. Rol' narusheniya lipidnogo obmena i protsessov svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze i klinike nekotorykh infektsionnykh zabolevaniy. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [The role of lipid metabolism and processes of free radical oxidation in the pathogenesis and clinical course of some infectious diseases. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saratov, 2007, 47 p.
10. Lazareva E. N., Maleev V. V., Galimzyanov Kh. M., Mirekina E. V., Burkin A. V., Babaeva M. A., Kraskov A. V. Perekisnoe okislenie lipidov trombotsitov pri krymskoy gemorragicheskoy likhoradke [Lipid peroxidation of platelets in Crimean hemorrhagic fever]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2011, vol. 9, suppl. 1, pp. 205–206.
11. Maleev V. V., Lazareva E. N., Polyakova A. M., Galimzyanov Kh. M., Astrina O. S., Churilova E. V., Ozrokov N. R., Babaeva M. A. Sravnitel'naya kharakteristika funktsional'noy aktivnosti trombotsitov pri Krymskoy gemorragicheskoy i Astrakhanskoy rikketsioznoy likhoradkakh [A comparative characteristic of functional activity of thrombocytes in Crimean hemorrhagic and Astrakhan rickettsial fevers]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2007, vol. 5, no. 3, pp. 51–54.
12. Men'shchikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar' I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. Prooksidanty i antioksidanty: monografiya [Pro-oxidants and antioxidants: monograph]. Moscow, Slovo, 2006, 556 p.
13. Mirekina E. V., Galimzyanov Kh. M., Lazareva E. N., Khok M. M., Babaeva M. A. Agregatsionnaya aktivnost' trombotsitov v zavisimosti ot klinicheskikh proyavleniy gemorragicheskogo sindroma pri Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke [Platelet aggregation activity depending on the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome at Congo Crimean hemorrhagic fever]. *Zhurnal infektologii* [Journal of Infectology], 2010, vol. 2, no. 4, p. 89.
14. Mirekina E. V., Lazareva E. N., Khok M. M., Bedlinskaya N. R., Arakel'yan A. S., Babaeva M. A., Siradegyan S. E., Saidov R. T., Kobchenko N. V. Vliyanie oksislitel'nogo stressa na funktsional'nuyu aktivnost' trombotsitov u bol'nykh Kongo-Krymskoy gemorragicheskoy likhoradki (KKGL) [The effect of oxidative stress on the functional activity of platelets in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF)]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2013, vol. 3, pp. 149–150.
15. Mirekina, E. V. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze i klinike Krymskoy gemorragicheskoy likhoradki. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The role of oxidative stress in the pathogenesis and clinical manifestation of Crimean hemorrhagic fever. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2016, 20 p.
16. Mirsaeva G. Kh. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie perekisnogo okisleniya lipidov, urovnya prostanoïdov i vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi pri gemorragicheskoy likhoradke s pochechnym sindromom. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinical and pathogenetic significance of lipid peroxidation, the level of prostanoids and intravascular clotting in hemorrhagic fever with renal syndrome. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 1999, 35 p.
17. Murzabaeva R. T., Valishin D. A., Rabinovich V. I. Patogeneticheskie aspekty gemorragicheskoy likhoradki s pochechnym sindromom [Hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenetic aspects]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infectious diseases], 2007, no. 2, pp. 31–37.
18. Nagoev B. S., Kambachokova Z. A. Sostoyanie protsessov perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoy sistemy u bol'nykh retsidiviruyushchey gerpeticheskoy infektsiyey. [The state of the processes of lipid peroxidation and the antioxidant system in patients with recurrent herpetic infection]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2010, vol. 8, no. 2, pp. 27–29.
19. Nemtsova E. R., Sergeeva T. V., Bezborodova O. A., Yakubovskaya R. I. Antioksidanty – mesto i rol' v onkologii [Antioxidants – the place and role in Oncology]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal* [Russian oncological journal], 2003, no. 5, pp. 48–53.
20. Pasechnik I. N. Mekhanizmy povrezhdayushchego deystviya aktivirovannykh form kisloroda na biologicheskie struktury u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh [Mechanisms of damaging action of activated oxygen forms on biological structures in patients in critical states]. *Vestnik intensivnoy terapii* [Intensive Care Herald], 2001, no. 4, pp. 3–9.
21. Plieva Zh. G. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti razlichnykh form brutselleza. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and pathogenetic features of different forms of brucellosis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010, 24 p.
22. Shaykhullina, L. R. Sostoyanie protsessov peroksidatsii u bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom na fone terapii s primeneniem yodantipirina. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The state of peroxidation processes in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome during therapy with the use of Iodoantipyrine. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ufa, 2004, 139 p.
23. Abdollahi M., Ranjbar A., Shadnia S., Nikfar S., Rezaie A. Pesticides and oxidative stress: a review. *Medical Science Monitor*, 2004, vol. 10, pp. 141–147.
24. Argüelles S., Gómez A., Machado A., Ayala A. A preliminary analysis of within-subject variation in human serum oxidative stress parameters as a function of time. *Rejuvenation Research*, 2007, vol. 10, № 4, pp. 621–636.
25. Bayraktar N., Kilic S., Bayraktar M. R., Aksoy N. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in cancerous bladder tissue and their relation with bacterial infection : a controlled clinical study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2010, no. 24, pp. 25–30.

26. Bolukbas C., Bolukbas F. F., Horoz M., Aslan M., Celik H., Erel O. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection. *BMC Infectious Diseases*, 2005, no. 5, pp. 95.
27. Celik V. K., Sari I., Engin A., Yildiz G., Aydin H., Bakir S. Determination of serum adenosine deaminase and xanthine oxidase levels in patients with crimen-congo hemorrhagic fever. *Clinics (Sao Paulo)*, 2010, vol. 7, pp. 697–702.
28. Cemek Dede., F. Bayiroglu H., Caksen F., Cemek N., Mert M. Oxidant and non-enzymatic antioxidant status in measles Oxidant and non-enzymatic antioxidant status in measles. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2007, no. 53, pp. 83–86.
29. Das D., Bishayi B. Staphylococcal catalase protects intracellularly survived bacteria by destroying H₂O₂ produced by the murine peritoneal macrophages. *Microbial Pathogenesis*, 2009, no. 47 (2), pp. 57–67.
30. Dhalla N. S., Elmoselhi A. B., Hata T., Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Research*, 2000, vol. 47, pp. 446–456.
31. Dikici I., Mehmetoğlu N., Dikici M., Bitirgen S., Kurban O. Investigation of oxidative stress and some antioxidants in patients with acute and chronic viral hepatitis B and the effect of interferon- α treatment. *Klinicheskaya biokhimiya [Clinical Biochemistry]*, 2005, no. 38, pp. 1141–1144.
32. Draganov D., Teiber C., Watson C., Bisqaier J., Nemzek D., Remick T., Standiford La Du B. PON1 and oxidative stress in human sepsis and an animal model of sepsis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2010, no. 660, pp. 89–97.
33. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry*, 2004, vol. 37, pp. 112–229.
34. Hosakote Y. M., Jantzi P. D., Esham D. L., Spratt H., Kurosky A., Casola A., Garofalo R. P. Viral-mediated Inhibition of Antioxidant Enzymes Contributes to the Pathogenesis of Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, no. 11, pp. 1550–1560.
35. Kampa M., Nistikaki A., Tsaousis V., Maliaraki N., Notas G., Castanas E. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *Clinical Pathology*, 2002, vol. 2, no. 1, pp. 3.
36. Koepke J. I., Nakrieko K. A., Wood C. S., Boucher K. K., Terlecky L. J., Walton P. A., Terlecky S. R. Restoration of peroxisomal catalase import in a model of human cellular aging. *Traffic*, 2007, vol. 8, no. 11, pp. 1590–1600.
37. Krysko O., De Ridder L., Cornelissen M. Phosphatidylserine exposure during early primary necrosis (oncosis) in JB6 cells as evidenced by immunogold labeling technique. *Apoptosis*, 2004, vol. 9, no. 4, pp. 495–500.
38. Park S. W., Lee S. M. Antioxidant and prooxidant properties of ascorbic acid on hepatic dysfunction induced by cold ischemia/reperfusion. *European Journal of Pharmacology*, 2008, vol. 580, no. 3, pp. 401–406.
39. Price M., Terlecky S. R., Kessel D. A role for hydrogen peroxide in the pro-apoptotic effects of photodynamic therapy. *Photochemistry and Photobiology*, 2009, vol. 85, no. 6, pp. 1491–1496.
40. Spence S. A., Clark V. L., Isabella V. M. The role of catalase in gonococcal resistance to peroxyxynitrite. *Microbiology*, 2012, vol. 158 (Pt 2), pp. 560–570.
41. Terecky S. R., Koepke J. I., Walton P. A. Peroxisomes and aging. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2006, vol. 1763 no. 12, pp. 1749–1754.
42. To K. K., Cheng V. C., Chan J. F., Wong A. C., Chau S., Tsang F. H., Curreem S. O., Lau S. K., Yuen K. Y., Woo P. C. Molecular characterization of a catalase-negative *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* Strain collected from a patient with mitral valve endocarditis and pericarditis revealed a novel nonsense mutation in the *katA* gene. *J. Clinical Microbiology*, 2011, vol. 49, no. 9, pp. 3398–3402.
43. Undyala V., Terlecky S. R., Vander-Heide R. S. Targeted intracellular catalase delivery protects neonatal rat myocytes from hypoxia-reoxygenation and ischemia-reperfusion injury. *Cardiovascular Pathology*, 2011, vol. 20, no. 5, pp. 272–280.
44. Valko M., Morris H., Cronin M. T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 2005, vol. 12, no. 10, pp. 1161–1208.
45. Yokozawa T., Sekiya M., Cho E. J., Kurokawa M., Shiraki K. Effect of Wen-Pi-Tang extract on lung damage by influenza virus infection. *Phytomedicine*, 2004, vol. 11, no. 7-8, pp. 625–632.
46. Young C. N., Koepke J. I., Terlecky L. J., Borkin M. S., Boyd Savoy L., Terlecky S. R. Reactive oxygen species in tumor necrosis factor- α -activated primary human keratinocytes : implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008, vol. 128, no. 11, pp. 2606–2614.
47. Zhong Q., Terlecky S. R., Lash L. H. Diabetes increases susceptibility of primary cultures of rat proximal tubular cells to chemically induced injury. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2009, vol. 241, no. 1, pp. 1–13.

«СОЦИАЛЬНЫЙ» СТРЕСС КАК МОДЕЛЬ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ СТРЕСС-ПРОТЕКТОРОВ

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.

Рассмотрены данные, раскрывающие вопросы экспериментального и клинического изучения «социального» стресса, особенностей его влияния на функциональные системы организма, а также профилактики и коррекции индуцируемых нарушений. Имеющиеся в литературе сведения показывают, что для формирования «социального» стресса используются разные модели, дальнейшее изучение данного стрессогенного воздействия, создание новых моделей «социального» стресса, а также поиск средств коррекции стресс-индуцированных нарушений является актуальной проблемой и имеет несомненное прикладное значение. Современное развитие фармацевтической отрасли подразумевает детальное изучение фармакологически активных веществ на доклиническом уровне, в связи с чем требуется совершенствование методического подхода к оценке их эффективности и безопасности, что напрямую зависит от адекватности выбора теста или его модификации. Представленные литературные данные о «социальном» стрессе как экспериментальной модели делают ее важным инструментом в научных исследованиях при разработке новых лекарственных средств.

Ключевые слова: стресс, социальный стресс, нарушение социальных взаимодействий, стресс-реакция, тревожность.

SOCIAL STRESS AS A MODEL OF EVALUATION OF EFFICIENCY OF NEW STRESS-PROTECTORS

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.

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

The review examines the data revealing the issues of experimental and clinical study of “social” stress, the peculiarities of its influence on the functional systems of the organism, as well as the prevention and correction of induced disorders. The data available in the literature show that different models are used to form «social» stress, and further study of this stress-related impact, the creation of new models of «social» stress, and the search for means of correcting stress-induced disorders is an urgent problem and has undoubted practical importance. The modern development of the pharmaceutical industry implies a detailed study of pharmacologically active substances at the preclinical level, which requires the improvement of the methodological approach to the evaluation of their efficacy and safety, which directly depends on the adequacy of the choice of the test or its modification. The presented literature data on «social» stress as an experimental model make this model an important tool in scientific research in the development of new medicines.

Key words: stress, social stress, impaired social interactions, stress response, anxiety.

Существование животных и человека основывается на стремлении реализовать врожденные и приобретенные поведенческие программы, которые не только обеспечивают индивидуальную адаптацию, но и отвечают интересам социума, в котором находится особь [16]. Центральные механизмы таких программ поведения, их морфофункциональные и нейрохимические основы исследованы на сегодня недостаточно. Многие годы их изучение сдерживалось отсутствием как адекватных экспериментальных моделей, так и соответствующих методологических подходов. Успехи в развитии экспериментальной этологии, формирование новой научной дисциплины – нейросоциэтологии – открывают большие возможности для изучения центральных механизмов сложных форм внутривидового

поведения [24, 25, 26]. Исследования в этом направлении имеют огромное прикладное значение. Как известно, в клинической картине большинства психоневрологических заболеваний доминируют нарушения, а иногда и утрата межличностных контактов [7]. Однако в качестве экспериментальных моделей эмоциональных расстройств чаще всего используются различные формы индивидуального поведения и обучения. Вместе с тем адекватное изучение экспериментальной патологии эмоциональной сферы невозможно без исследования различных аспектов внутривидового поведения животных и требует глубокого анализа используемых экспериментальных моделей, а также разработки новых с целью детального изучения нейрофизиологических механизмов и фармакологического управления сложными формами социального поведения [24].

В соответствии с задачами, поставленными правительством Российской Федерации по активному развитию импортозамещения и обеспечения страны высокоэффективными и безопасными препаратами, все более актуальными становятся методологические вопросы изучения свойств новых фармакологически активных веществ, прежде всего, на доклиническом этапе разработки перспективных средств. В связи с этим особую актуальность приобретают исследования по созданию экспериментальных моделей патологических процессов, которые по своим проявлениям в значительной степени соответствовали бы изменениям в организме человека.

Современное общество подвергается стрессовым ситуациям повседневно, что вызвано преобладанием интеллектуальных нагрузок над физическими, высоким уровнем эмоционального напряжения из-за постоянного участия во множестве непрерывно меняющихся ситуаций, часто принимающих конфликтные формы. Под воздействием факторов стресса нередко происходит срыв механизмов адаптации, что может приводить к необратимым нарушениям функциональных систем организма [10]. Известно, что влияние «социального» и психоэмоционального стрессов охватывает все уровни организации организма, а именно – молекулярный, клеточный, организменный, что создает определенные условия для развития стресс-опосредованных заболеваний [26].

«Социальный» стресс – это комплекс физиологических и эмоциональных реакций, возникающих в результате избыточного воздействия на организм различных социальных факторов. По данным В.М. Середы, отрицательная динамика уровня смертности и продолжительности жизни, возникающая под влиянием «социального» стресса, в максимальной степени наблюдается у наиболее социализированных лиц (подростки, лица трудоспособного возраста) [23]. Следует отметить, что изменения, возникающие в организме под влиянием «социального» стресса, не ограничиваются чрезмерной нейрогормональной реакцией и вызываемыми ею патологическими процессами, а касаются всех функциональных систем организма [5]. Принимая во внимание, что проблема изучения «социального» стресса с позиций медико-биологических исследований является, несомненно, актуальной, интерес представляет анализ существующих моделей формирования «социального» стресса в эксперименте, среди которых широко используются социальная изоляция [34, 35, 39], сенсорный контакт [37] и резидент-интродер [36].

Исследователями Новосибирского института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук под руководством Н.Н. Кудрявцевой была разработана экспериментальная модель сенсорного контакта, используемая для формирования агрессивного типа поведения у самцов мышей. Данная модель широко используется для изучения различных аспектов влияния хронического опыта агрессии на нейрохимию мозга, физиологические функции, поведение и состояние животных и является высокопродуктивной в плане получения новых и оригинальных данных и возможностей их интерпретации, что позволяет говорить о соответствии (релевантности) состояния агрессивных животных тому, что наблюдается у людей. Проводимое исследование относится к новому, но очень актуальному в настоящее время направлению – социальной биологии и изучает нейрофизиологические последствия социальных конфликтов [37].

Первоначально значительное внимание уделяется исследованиям различных форм агрессивного поведения как особому виду социальной активности. Агрессия является комплексным поведением, включающим в себя различные мотивационные составляющие [41], поэтому ее классификация может быть различной в зависимости от того, какой аспект изучается и рассматривается. Одна из ранних классификаций, предложенная К. Мойером [38], различает 8 видов агрессивного поведения:

- 1 – межсамцовая агрессия;
- 2 – агрессия, вызванная страхом;
- 3 – агрессия, вызванная раздражением, болью;
- 4 – хищническая агрессия;
- 5 – материнская агрессия;

- 6 – агрессия, связанная с половым поведением;
- 7 – территориальная агрессия;
- 8 – инструментальная агрессия.

В настоящее время используется классификация П. Брейна [29], описывающая поведение животных в естественных условиях обитания. В соответствии с ней выделяется 5 классов (типов) агрессии на основе выгоды или полезности поведения:

- самозащита;
- агрессия, связанная с родительским поведением;
- агрессия хищника;
- агрессия при установлении доминантно-субординационных отношений;
- агрессия, связанная с репродуктивным поведением.

В лабораторных условиях агрессивное поведение подразделяется на две категории: видотипичное и патологическое [22]. К видотипичному агрессивному поведению, возникающему в лабораторных условиях, относят следующие экспериментальные модели агрессии:

- внутригрупповую и межгрупповую;
- возникающую в ситуации конкуренции за воду, пищу и т.д.;
- поведение резидента по отношению к чужаку;
- возникающую после суточной изоляции;
- вызванную болью, тактильной стимуляцией, обездвиживанием;
- фрустрационную.

Патологическое агрессивное поведение характеризует агрессия:

- вызванная стимуляцией либо разрушением мозговых структур;
- возникающая в результате длительного стресса;
- появляющаяся при применении психотропных средств либо после лишения наркотика;
- связанная с генетическим дефектом [24].

Экспериментальные модели агрессивного поведения животных используются нейрофизиологами, нейрохимиками и нейрофармакологами для изучения центральных механизмов агрессивного поведения, а также для поиска средств коррекции поведенческих нарушений, что, возможно, в скором будущем позволит выделить отдельную фармакологическую группу антиагрессогенных препаратов. Принимая во внимание, что агонистическое поведение включает в себя нападение, защиту и подчинение, экспериментальные модели агрессивного поведения подразделяются на группы по их мотивационному содержанию: к первой группе можно отнести модели, мотивационным содержанием которых будет нападение, а ко второй – защита, то есть модели агрессивно-оборонительных реакций [24].

В связи с вышеизложенным в качестве модели внутривидового поведения в эксперименте на животных особый интерес представляет вышеупомянутая модель сенсорного контакта, так называемая модель «социального» стресса, разработанная под руководством Н.Н. Кудрявцевой и используемая для формирования агрессивного типа поведения [37]. Данная модель является моделью депрессии, которая в оригинале или в модификациях широко используется в отечественных и зарубежных лабораториях Италии, Голландии, Германии, Испании, США. На этой модели мировым научным сообществом были получены принципиально новые знания в области молекулярной и клеточной биологии психоэмоциональных расстройств. Приоритет коллектива, возглавляемого Н.Н. Кудрявцевой, очевиден, поскольку уже в середине 1990-х годов были получены первые данные о том, что под влиянием длительных агонистических взаимодействий изменяется экспрессия генов, кодирующих работу медиаторных систем, таких как дофаминергическая и серотонергическая системы, в различных структурах головного мозга, причем многие из этих изменений длительно сохраняются. Эти работы послужили толчком к появлению нового направления исследований «от поведения к гену», в рамках которого стало возможным изучать молекулярные перестройки в мозге в процессе формирования различных нейропатологий поведения в эксперименте [3, 14].

Данная модель «социального» стресса позволяет моделировать различные психонейропатологии на основе разных генотипов мышей, подвергнутых длительному агонистическому взаимодействию. Эти исследования дают возможность сформировать в эксперименте психогенный иммунодефицит, депрессивноподобное состояние, генерализованную тревогу, а также патологию агрессивного поведения, каталепсию и др. «Социальный» стресс моделировали путем помещения самцов мышей в экспериментальные клетки, разделенные пополам прозрачной перегородкой с отверстиями, позволявшими мышам видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга (сенсорный контакт),

но предотвращавшей физическое взаимодействие. Каждый день во второй его половине (15.00–17.00 часов) в течение 10 мин проводили межсамцовые конфронтации (драки) между мышами. Если интенсивные атаки со стороны ежедневно нападающего агрессора во время столкновений длились более 3 мин, конфронтацию прекращали, устанавливая перегородку между мышами. Во время первых 2–3 тестов выявляли победителей (агрессоров) и особей, терпящих поражение (побежденные самцы, жертвы) при взаимодействии с одним и тем же партнером. В дальнейшем после теста побежденного самца пересаживали в новую клетку к незнакомому агрессивному партнеру, сидящему за перегородкой. Если интенсивные атаки со стороны нападающей особи во время агрессивных столкновений длились более 3 мин, взаимодействие самцов прекращали, вновь устанавливая между ними перегородку. В других ситуациях тест продолжался 10 мин. В результате после 10 дней социальных поражений в агонистических взаимодействиях у побежденных особей развивался высокий уровень тревожности [11].

В продолжение исследований научной школы Н.Н. Кудрявцевой были изучены поведенческие параметры самцов мышей линии C57BL/6J в возрасте 2,5–3 месяцев в условиях «социального» стресса [37]. В экспериментах И.Л. Коваленко и Н.Н. Кудрявцевой для количественной оценки поведенческой активности самцов использовали тест «Перегородка». В данном тесте регистрировали число подходов к перегородке, за которой находился знакомый агрессивный самец, длительность нахождения возле нее в течение 5-минутного наблюдения и среднее время пребывания возле перегородки за один подход. Затем на место знакомого самца (агрессора) подсаживали незнакомого самца и регистрировали те же параметры поведения в течение еще 5 мин. При этом фиксировали периоды, когда экспериментальные мыши находились возле перегородки, принимаясь к соседу, касались передними лапами или перемещались вдоль нее, грызли отверстия, демонстрируя желание преодолеть перегородку. В качестве незнакомой особи использовали самцов того же возраста, веса и линии, проживавших до тестирования в группе по 8–10 животных [11].

Для того чтобы оценить социальное поведение побежденных животных, авторы использовали тест «Социальные взаимодействия» [12]. В этом тесте поведение животных исследовали на нейтральной территории при контакте с незнакомым партнером, в качестве которого были использованы неагрессивные самцы, содержащиеся до теста в группе. При тестировании выделялись следующие формы социального поведения: избегание общения (в которое входит такие параметры, как избегание партнера или же замирание при его подходе); дружественное поведение, направленное на партнера (подходы и обнюхивания партнера). Кроме того, в качестве общих параметров было исследовано индивидуальное поведение животных: исследовательская активность, оцениваемая по числу и времени демонстрации стоек, а также время и число демонстрации аутогруминга, рассматриваемого в качестве смещенной активности.

В результате проведения теста было установлено, что самцы мышей с опытом социальных поражений предпочитают избегать незнакомого партнера при его приближении, в то время как контрольные особи не демонстрируют этот тип поведения. Также они показывают достоверно меньший интерес к незнакомому партнеру, совершают меньше подходов и обнюхиваний его (по числу и времени) по сравнению с поведением контрольных мышей в этой ситуации. Помимо нарушений социального взаимодействия, жертвы демонстрировали снижение исследовательской активности в свободном поведении [12].

Аналогичные исследования были описаны в работах Д.Ф. Августинович [1, 2]. Для количественной оценки коммуникативности мышей также использовали тест «Перегородка». Кроме того, тревожное состояние грызунов оценивали в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт». Регистрировали время нахождения в открытых рукавах (ОР), центре и закрытых рукавах (ЗР) лабиринта, число выходов в ОР, центр и ЗР; общее число входов/выходов в рукава и центр; число переходов из одного ЗР в другой; число заглядываний под лабиринт. В тесте «Открытое поле» фиксировали латентное время первой побежки с центрального квадрата, число пересеченных квадратов, время и число вставаний на задние лапы (стойки), время и число грумингов за 5 мин теста. В тесте «Исследовательская активность» у мышей фиксировали число и длительность высывания носа в отверстия в крышке клетки размером $14 \times 14 \times 10$ см, а также латентное время первого высывания. В тесте Порсолт («Принудительное плавание») каждую мышь помещали в стеклянный литровый стакан, наполненный водой ($t = 25 \pm 1^\circ \text{C}$). За 5 мин теста оценивали время пассивного плавания (дрейф + полная неподвижность) в воде, а также латентное время до проявления первой иммобильности. В тесте «Горячая площадка» мышей помещали на круглую площадку $d = 17,5$ см, соединенную с термостатом, поддерживающим температуру площадки $t = 55 \pm 1^\circ \text{C}$, и фиксировали латентное время

от начала помещения особей на площадку до первого лизания лап. В тесте «Кубик» клали деревянный кубик (3 см³) в центр домашней клетки (36 × 23 × 12 см), где находилась мышь, и регистрировали латентное время первого подхода мыши к кубику, число подходов и суммарное время исследования его. В тесте на половое распознавание самок помещали в стандартные клетки размером 36 × 23 × 12 см, в которых в двух противоположных углах были установлены прозрачные перфорированные перегородки, за одну из них помещали интактного группового самца, за другую – самку. Регистрировали латентное время первого подхода самок к сородичам, число подходов и длительность нахождения возле них за 10 мин наблюдения.

Проведение столь комплексной оценки позволило автору сделать вывод о том, что у самок мышей под влиянием длительного психоэмоционального воздействия, обусловленного содержанием в «агрессивной среде», происходят изменения в поведении, свидетельствующие о развитии тревожно-депрессивного состояния. Таким образом, работы Д.Ф. Августинович подтверждают, что тревожно-депрессивное состояние, формирующееся у лабораторных животных в условиях хронического «социального» стресса, является аналогом тревожной депрессии у людей [1, 2, 3].

Как показано в экспериментальных исследованиях Т.Б. Дмитриевой, длительный эмоциональный «социальный» стресс, вызванный повторным опытом социальных поражений и сопровождаемый негативным эмоциональным фоном, ведет не только к различным изменениям нейрохимической активности мозга, развитию состояния депрессии и тревоги, но и к возникновению нарушений иммунного статуса (снижается уровень гуморального иммунного ответа на Т-зависимый антиген, изменяется клеточный состав красного костного мозга) [8].

Проблема социальной депривации (изоляция) как экспериментальной модели имеет самостоятельное теоретическое и прикладное значение. Как ни парадоксально, но в наше бурное время развития коммуникационных систем и социальных контактов в клинической практике все чаще приходится сталкиваться с патологическими последствиями различных видов социальной изоляции: профессиональной, административной, языковой и т.д. [25, 26].

Эффекты социальной депривации зависят от условий социальной изоляции (депривация от матери, изоляция парами и т.д.), возраста, с которого осуществлялась депривация, других факторов. Существенными моментами при этом являются такие важные факторы, как температура окружающей среды, количество и качество внешних раздражителей, их комбинирование и т.д. Нельзя исключать генетические различия изучаемых линий животных, а также особенности их лабораторного содержания. Острая социальная изоляция в любом возрасте влияет на разные биохимические и функциональные системы организма (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую, системы норадреналина, серотонина, опиоидов). С этих позиций социальная изоляция выступает как стрессовый фактор, и характер изменений (реактивности) определяется стадией развития особи [24].

Многочисленными исследованиями доказано, что изоляция как животных, так и человека в раннем онтогенезе приводит к устойчивым нарушениям и в сфере внутривидовых взаимодействий, и в условно-рефлекторной деятельности [4, 6, 19, 21, 24]. Известно, что поведение животных, содержащихся в изоляции, используется как модель агрессии, демонстрируемой доминантами в популяции [30].

В работах П.Д. Шабанова и А.А. Лебедева [24] описаны методические приемы, использованные для изучения поведения крыс, выращенных в условиях социальной частичной сенсорной и полной изоляции от сородичей. В изоляции крысы находились до 90–100 дней. Именно такой период постнатального развития считается наиболее значимым для влияния различных воздействий внешней среды на формирование адаптивного поведения у крыс [22].

При социальной изоляции основными поведенческими признаками депрессивноподобного синдрома являются двигательная и исследовательская гиперактивность, повышение тревожности, уровней агрессии и защиты, повышенная реактивность подкрепляющих систем мозга (аналог тревожно-депрессивного состояния) [21].

В других же исследованиях, проведенных на 4-дневных цыплятах, было показано, что при обучении пробежке по коридору в целевую камеру, где находилась либо клетка с цыплятами (социальное подкрепление), либо пища, у самок скорость пробежки была выше при возможности контактировать с сородичами, а у самцов – при пищевом подкреплении. На этом основании авторы делают вывод о том, что самки имеют более выраженное стремление к социальным контактам, чем самцы. Те же авторы, используя тест «Открытое поле», показали, что у 10-дневных цыплят латентный период появления локомоторной активности больше у самцов, чем у самок. Однако 2-дневная внутривидовая депривация цыплят приводила к противоположным результатам. Таким образом, было установлено, что социальная изоляция в большей степени влияет на самок, чем на самцов. Сделан вывод о том, что

мотивация сохранения зоосоциальных контактов у самок выше [40].

Аналогичные исследования были проведены на щенках обыкновенного волка в возрасте 6–13 месяцев. Их обучали задаче обхода препятствия и поиску в лабиринте с шестью Т-образными отсеками подкрепления – пищи или возможности контакта с взрослой знакомой алеутской лайкой. Оказалось, что социальный контакт обладает более сильными подкрепляющими свойствами, чем пища, даже после 18 часов пищевой депривации [32].

Депривация от игровых схваток самцов крыс в возрасте с 20 по 50 день жизни приводит к усилению защитных реакций в последующих диадных внутривидовых взаимодействиях во взрослом возрасте [31].

Самцы крыс, подвергавшиеся изоляции от сородичей, хуже обучаются активному избеганию в челночной камере [42].

Однако изоляция взрослых неконкурентноспособных самцов крыс усиливает их способность к конкуренции за пищу, возможно, за счет усиления их агрессивности [33].

В исследованиях Т.С. Шамолиной, заключавшихся в изучении последствий хронического психоэмоционального стресса в период внутриутробного развития на гормональные функции, поведение и способность к адаптации самок крыс разных возрастных групп, одной из задач стало изучение чувствительности к социальным стрессорным воздействиям (содержание в переуплотненных группах или изоляции) пренатально стрессированных самок крыс. В ходе исследования выявлено, что пренатально стрессированные животные более подвержены воздействию социальных факторов, что проявляется в повышении базального уровня кортикостерона, нарушении длительности эстрального цикла и его отдельных стадий. При этом, находясь в изоляции, пренатально стрессированные самки демонстрируют более адаптивную реакцию по сравнению с контрольными животными, о чем свидетельствует не только сокращение общей длительности эстрального цикла, что повышает вероятность наступления беременности [27].

В качестве модели внутривидового поведения в эксперименте на животных особый интерес представляет тест «Резидент-интродер», основанный на принципе регламентированных соседских отношений. Тест используется для оценки агрессивности, противоягрессивного действия, а также влияния на коммуникабельность (общительность). За кажущейся простотой этого теста скрывается сложная гамма интерферирующих мотивационных состояний, которые поддаются количественной и качественной оценке [4]. Регистрация полной этограммы в этом тесте, то есть последовательности и длительности всех элементарных актов и поз, образующих целостный поведенческий континуум, позволяет оценить уровень и степень взаимосвязи таких мотивационных категорий, как агрессия, защита, внутривидовая общительность и индивидуальное поведение [24].

Смысл теста «Резидент-интродер» состоит в том, что к крупному самцу, находящемуся в клетке (резиденту), подсаживают более мелкое животное (чужака, или интродера). Регистрируют число поведенческих проявлений агрессивности и защиты, а также общее число поведенческих актов, описывающих взаимоотношение двух особей крыс. Агрессия проявлялась в виде вертикальных или боковых стоек (угроза) или атаки. Социальная пассивность выражалась различными актами индивидуального поведения: локомоцией, обнюхиванием, аутогрумингом, движениями на месте, вертикальными стойками, неподвижностью. Общительность включала в себя следующие дискретные акты: приближение, следование за партнером, обнюхивание партнера, наползание или подползание под партнера. Данный вид социального взаимодействия был описан в исследованиях А.А. Лебедева с соавторами [17]. Было отмечено, что при подсаживании чужаков самцы-резиденты демонстрируют активное агрессивное поведение, независимо от того, содержатся они в обычных лабораторных клетках или в условиях, максимально приближенных к естественным.

В работах О.Н. Поляковой было проведено исследование влияния хронического «социального» стресса в период лактации на материнское поведение кормящих крыс, а также на общее состояние потомства. В ходе исследования животное находилось в условиях социального конфликта, вызванного кратковременным помещением в новую социальную среду (модель ежедневного перемещения из группы в группу). О.Н. Поляковой впервые было показано влияние «социального» стресса во время беременности крысы на нарушение поведения гнездостроения. В результате проведения комплексной оценки эффектов пренатальных воздействий выявлен общий характер изменений в поведении у одномесячных животных независимо от вида стрессора, и специфические реакции разных видов пренатальных воздействий на поведение половозрелых крыс. «Социальный» стресс, вызванный кратковременным помещением самки крысы в период последней трети беременности в новую социальную среду, действительно оказался значимым воздействием как для самой самки, так и для ее потомков.

У беременной самки «социальный» стресс вызвал нарушение материнского поведения, в том числе и на начальных этапах его становления, поведения гнездостроения. У части крыс был отмечен канибализм, поедание самкой детенышей, что говорит о нарушении у них материнского поведения. «Социальный» стресс крысы в период последней трети беременности вызвал нарушения в развитии ее потомков и изменение характеристик их активного исследовательского поведения [20].

Многие клиницисты и экспериментаторы проявляют исследовательский интерес к изучению причин возникновения депрессии, тревоги и других патологических состояний, сопровождающихся нарушением контакта с окружающими, особое внимание уделяется изучению лежащих в их основе нейрохимических и нейроэндокринных изменений в мозге, а также поиску эффективных антидепрессантов и анксиолитических препаратов [3, 15].

С целью коррекции тревожного состояния у самцов мышей на модели «социального» стресса, описанной в работах Д.Ф. Августинович, проведена оценка эффективности однократного и хронического введения серотониновых агонистов 5-HT_{1A} рецепторов 8-ОН-DPAT, ипсапирона и буспирона, обладающих анксиолитическим действием. Кроме того, исследованы эффекты хронического введения антидепрессантов флуоксетина и тианептина на поведение мышей, находящихся на разных стадиях развития тревожно-депрессивного состояния. Хроническое превентивное введение анксиолитиков ипсапирона и буспирона на фоне «социального» стресса приводит к снижению тревожности у мышей. Атипичный антидепрессант тианептин снижает депрессивность при превентивном способе введения, а флуоксетин оказывает выраженный антидепрессивный эффект при «лечебном» введении тревожно-депрессивным животным [28].

В исследованиях Н.Н. Кудрявцевой предполагалось оценить эффекты хронического введения диазепама – препарата, обладающего анксиолитическим действием, который вводили мышам после 10 дней социальных поражений в межсамцовых конфронтациях. Для эксперимента взято 3 группы животных: 1) жертвы с введением физиологического раствора; 2) жертвы с введением диазепама; 3) контрольные особи, помещенные в индивидуальные клетки на 5 дней, в течение которых снимается опыт социальных взаимодействий, но не развивается эффект изоляции. Хроническое введение диазепама привело к снижению тревожности жертв. Препарат также оказал положительный эффект на социальное поведение побежденных особей. Если побежденные особи, с введением физиологического раствора предпочитавшие избегать незнакомого партнера, демонстрировали достоверно меньший интерес к нему, то особи с хроническим введением диазепама проявляли дружелюбное поведение, интерес по отношению к незнакомой особи. У них увеличилось количество и время подходов и обнюхивания партнера до уровня, аналогичного таковому у контрольных особей. Также у них увеличилась исследовательская активность, оцениваемая по количеству и времени демонстрации стоек по сравнению с животными, получавшими физиологический раствор. Хроническое введение диазепама способствовало улучшению коммуникативного поведения животных [14].

Для фармакологического управления проявлений «социального» стресса в работах А.А. Лебедева с соавторами использовали кортексин и церебролизин – препараты, получаемые из ткани головного мозга. Кортексин в дозах 10 и 100 мкг вызывал умеренное снижение индивидуального поведения и общительности. Проявления агрессии максимально возрастали после дозы 1 мкг, в дальнейшем с увеличением дозы препарата наблюдали дозозависимое снижение агрессивности животных. Поведение защиты имело аналогичный характер. Церебролизин выявил сходные с кортексином тенденции, умеренно снижая индивидуальное и коммуникативное поведение при введении препарата в дозах 10 и 100 мкг. Отличием явилось отсутствие возрастания агрессивности при введении препарата, хотя защитное поведение возрастало в 2 раза при использовании дозы препарата 1 мкг. При системном введении кортексин активировал индивидуальное поведение и повышал проявление агрессии у крыс. Церебролизин не влиял на все исследованные показатели, резко снижая защитное поведение. Авторы подчеркивают, что и кортексин, и церебролизин повышали агрессивность и систему защиты, что указывает на их психоактивирующее действие [17].

Интерес представляют клинические исследования моделей «социального» стресса, применяемых к человеку, и влияние данного вида стресса на различные системы организма. Исследователями Тверской государственной медицинской академии разработана и внедрена медико-социальная модель профилактики снижения уровня здоровья у детей, находящихся в условиях хронического «социального» стресса. Согласно предложенной модели выявляли контингент, находящийся в условиях хронического «социального» стресса. Наблюдали детей с функциональными отклонениями, детей с пограничной патологией, в основе которой лежат факторы риска развития психосоматической болезни [9].

Первый этап предусматривал выкопировку из медицинских документов подростка: амбулаторной карты развития ребенка, медицинской карты школьника с выборкой факторов генетического груза. Проводили анкетирование ребенка, его родителей и преподавателей школы с целью выявления факторов риска возникновения хронического «социального» стресса, психологического портрета подростка, антропометрию с целью выявить отклонения его соматотипа и дисгармоничности развития. Кроме того, определяли уровень артериального давления с регистрацией запредельных значений в зависимости от роста, проводили электрокардиографию, определяли частоту сердечных сокращений.

На втором этапе врач проводил дифференциальную диагностику состояния вегетативной нервной системы ребенка и выявление варианта вегетативной дисрегуляции. С этой целью осуществлялось консультирование окулистом, неврологом, кардиологом, УЗИ-диагностика и биохимическое исследование крови.

Авторами проведен углубленный анализ особенностей формирования здоровья ребенка, в первую очередь, детей, находящихся в условиях нестабильных микросоциальных взаимоотношений, поиск новых решений проблем реабилитации и восстановительного лечения данной категории детей с учетом микросоциальной и психологической составляющих индивидуального здоровья. Выявлено, что для детей, находящихся в условиях хронического «социального» стресса, характерно сочетанное отягощение по социально-средовому и биологическому видам анамнеза, значительное снижение уровня резистентности, увеличение доли функциональных отклонений психосоматического генеза.

Авторы отмечают, что ведущая роль в формировании хронического «социального» стресса принадлежит конфликтной обстановке в семье подростка. В формировании хронического «социального» стресса участвует ряд внутрисемейных микросоциальных факторов, в том числе поздний возраст отца, значительная разница между возрастом отца и матери подростка. Более половины подростков с хроническим «социальным» стрессом проживают в неполных семьях, являясь единственным ребенком в семье, или имеют старших братьев и сестер.

Внесемейные взаимоотношения у подростка с хроническим «социальным» стрессом носят противоречивый характер: с одной стороны, такой ребенок старается общаться со всеми сверстниками и зачастую указывает на симпатию во взаимоотношениях, с другой стороны, доля лиц, имеющих общие интересы со сверстниками, была ниже, чем в контрольной группе, были дети, отмечавшие отсутствие общих интересов со сверстниками. Авторы отмечают тенденцию к усилению их влияния с нарастанием клинической симптоматики [13].

Интересны данные Д.С. Новикова о прогнозировании динамики и возникновения анемического синдрома в условиях «социального» стресса. При анемическом синдроме на фоне заболеваний внутренних органов в период «социального» стресса установлен значительный рост среднего содержания гемоглобина в эритроците, особенно в старших возрастных группах. У лиц с нормальными цифрами гемоглобина в период «социального» стресса выявлено возрастзависимое снижение количества эритроцитов при несущественных колебаниях остальных параметров гемограммы, которое исчезало в период выхода общества из «социального» стресса [18].

Установлено, что значимыми патогенетическими механизмами формирования анемического синдрома являлись: в период «социального» стресса – снижение синтеза, функциональных влияний фактора бурстпромоторной активности на пролиферативную активность эритроидных колоний, а в период выхода из «социального» стресса – формирование устойчивого положения эритроцитарной системы в области низких значений гемоглобина.

Доказано, что у лиц с нормальным уровнем гемоглобина и с анемическим синдромом состояние эритроцитарной системы становилось неустойчивым. У пациентов с анемическим синдромом в период выхода из «социального» стресса эритроцитарная система стабилизировалась в области низких значений гемоглобина. Формирование устойчивого фокуса эритроцитарной системы у больных с анемическим синдромом в периоде выхода из «социального» стресса свидетельствует о закреплении патологии во всех возрастных группах и может рассматриваться как дополнительный патогенетический механизм формирования анемии. Доказано, что при «социальном» стрессе значительно увеличилась распространенность анемического синдрома при пневмониях и хронических заболеваниях внутренних органов, вне обострения, в состоянии компенсации (хроническом пиелонефрите, геморрагическом васкулите, хронических гепатитах, хронической сердечной недостаточности) и скорость его формирования: первыми отреагировали дети; через 1 год – подростки; через 4 года рост анемического синдрома начинался у взрослых, при этом скорость распространения анемического синдрома у детей превышала таковую у подростков в 1,5 раза и у взрослых в 3 раза [18].

Таким образом, механизмы «социального» стресса до сих пор являются предметом изучения многих исследователей. Стресс отрицательно сказывается на здоровье человека, что приводит к изменению многих физиологических процессов. Имеющиеся в литературе данные показывают, что для достижения «социального» стресса в эксперименте на животных используются разные модели, дальнейшее изучение данного стрессогенного воздействия, создание новых моделей «социального» стресса, а также поиск средств коррекции стресс-индуцированных нарушений является актуальной проблемой и имеет несомненное прикладное значение.

В настоящее время научными сообществами различных стран уделяется огромное внимание установлению спектра фармакологического действия и подтверждения безопасности лекарственных препаратов и различных продуктов биотехнологии на доклиническом уровне. Влияние исследуемых веществ должно быть надлежащим образом изучено, особенно на центральную нервную систему. Среди различных показателей, которые должны быть оценены, особое внимание уделяется изучению поведенческих изменений. Для этого требуется набор стандартных тестов поведенческого фенотипирования, к которым можно отнести и экспериментальные модели «социального» стресса, так как выявление фармакологической активности лекарственных препаратов напрямую зависит от адекватности выбора теста или его модификации. Описанные выше литературные данные о «социальном» стрессе как экспериментальной модели делают эту модель важным инструментом в научных исследованиях при разработке и изучении фармакологической активности лекарственных препаратов.

Список литературы

1. Августининович, Д. Ф. Тревожность самок, вызванная длительным психоэмоциональным воздействием / Д. Ф. Августининович // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 7. – С. 858–867.
2. Августининович, Д. Ф. Экспериментальная тревожная депрессия и серотонергическая система мозга : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Д. Ф. Августининович. – Новосибирск, 2008. – 35 с.
3. Августининович, Д. Ф. Динамические изменения серотонергической и дофаминергической активности мозга в процессе развития тревожной депрессии : экспериментальное исследование / Д. Ф. Августининович, О. В. Алексеенко, И. В. Бакштановская, Л. А. Корякина, Т. В. Липина, М. В. Тендитник, Н. П. Бондарь, И. Л. Коваленко, Н. Н. Кудрявцева // Успехи физиологических наук. – 2004. – Т. 35, № 4. – С. 19–40.
4. Вартанян, Г. А. Эмоции и поведение / Г. А. Вартанян, Е. С. Петров. – Л. : Наука, 1989. – 144 с.
5. Величковский, Б. Т. Социальный стресс, трудовая мотивация и здоровье / Б. Т. Величковский // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. – № 2. – С. 8–17.
6. Волохов, А. А. Функциональное и структурное развитие мозга в условиях обогащенной внешней среды / А. А. Волохов, И. А. Шимко // Развивающийся мозг и среда / под ред. Э. А. Асратяна. – М.: Наука, 1980. – С. 9–37.
7. Дмитриева, Т. Б. Новые направления социальной психиатрии в системе совершенствования охраны общественного психического здоровья / Т. Б. Дмитриева // XIV съезд психиатров России : мат-лы съезда (г. Москва, 15–18 ноября 2005 г.). – М. : Российское общество психиатров, 2005. – С. 50–51.
8. Дмитриева, Т. Б. Социальный стресс и психическое здоровье / Т. Б. Дмитриева, А. А. Воложин. – М. : ГОУ «Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию» МЗ РФ, 2001. – 248 с.
9. Жуков, С. В. Межведомственная медико-социальная модель профилактики снижения уровня здоровья у детей, находящихся в условиях хронического социального стресса / С. В. Жуков, Е. Г. Королюк, В. П. Петров, М. В. Рыбакова // Современная медицина: актуальные вопросы: сборник статей по материалам XXVI международной науч.-практической конференции – Новосибирск: СибАК, 2013. – № 12 (26). – С. 109–115.
10. Исаева, Е. Р. Психологические механизмы адаптации к стрессу у больных психосоматическими и невротическими связанными со стрессом расстройствами / Е. Р. Исаева, М. И. Фещенко // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. – 2010. – № 27 (203). – С. 91–97.
11. Коваленко, И. Л. Влияние тревоги на социальное взаимодействие у самцов мышей / И. Л. Коваленко, Н. Н. Кудрявцева // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Психология. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 145–148.
12. Коваленко, И. Л. Нарушения социальных взаимодействий у самцов мышей под влиянием позитивного и негативного опыта агонистических взаимодействий / И. Л. Коваленко, А. А. Серяпина, Н. Н. Кудрявцева // VI Съезд физиологов Сибири : мат-лы съезда (г. Барнаул, 25–27 июня 2008 г.). – Барнаул : Принтэкспресс, 2008. – С. 175.
13. Королюк, Е. Г. Медико-социальные проблемы формирования здоровья и адаптации детей в условиях хронического социального стресса : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. Г. Королюк. – СПб., 2012. – 33 с.

14. Кудрявцева, Н. Н. Изменение экспрессии моноаминергических генов под влиянием повторного опыта агонистических взаимодействий: от поведения к гену / Н. Н. Кудрявцева, М. Л. Филипенко, И. В. Бакштановская, Д. Ф. Августинович, О. В. Алексеенко, А. Г. Бейлина // *Генетика*. – 2004. – Т. 40, № 6. – С. 732–748.
15. Кулешевская, Н. Р. Влияние фенибута на клеточное и гуморальное звенья иммуногенеза в условиях социального стресса / Н. Р. Кулешевская, М. А. Самоутруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. А. Кушниренко, С. А. Бахтиярова // *Успехи современного естествознания*. – 2011. – № 1. – С. 134.
16. Лебедев, А. А. Нейробиология и фармакология подкрепляющих систем мозга: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / А. А. Лебедев. – СПб., 2002. – 48 с.
17. Лебедев, А. А. Сопоставление центральных эффектов кортексина и церебролизина при их введении в желудочки мозга и системно (внутрибрюшинно) / А. А. Лебедев, В. П. Ганапольский, В. П. Павленко, В. П. Стеценко, Н. В. Лавров, И. М. Воейков, С. В. Марков, П. Д. Шабанов // *Психофармакология и биологическая наркология*. – 2006. – Т. 6, № 3. – С. 1275–1283.
18. Новиков, Д. С. Анемический синдром – патофизиологические аспекты формирования, моделирования и прогноза в условиях социального стресса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. С. Новиков. – Саратов, 2008. – 26 с.
19. Петров, Е. С. Изучение нейробиологических основ сложных безусловных рефлексов в Физиологическом отделе им. И. П. Павлова. Итоги последних лет / Е. С. Петров // *Физиологический журнал СССР*. – 1990. – Т. 76, № 12. – С. 1669–1680.
20. Полякова, О. Н. Влияние пренатального стресса на характеристики поведения у крыс : автореф. дис. ... канд. биол. наук / О. Н. Полякова. – СПб, 1999. – 17 с.
21. Пошивалов, В. П. Последствия зоосоциальной изоляции в зависимости от индивидуальных особенностей животных / В. П. Пошивалов // *Журнал высшей нервной деятельности*. – 1978. – Т. 28. – С. 438–455.
22. Пошивалов, В. П. Экспериментальная психофармакология агрессивного поведения / В. П. Пошивалов. – Л.: Наука, 1986. – 174 с.
23. Середа, В. М. Медико-социальные аспекты здоровья уличных детей / В. М. Середа // *Профилактическая и клиническая медицина*. – 2005. – № 3. – С. 75–77.
24. Шабанов, П. Д. Зоосоциальное поведение крыс / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. – 2007. – Т. 5, № 3. – С. 1–79.
25. Шабанов, П. Д. Зоосоциальное поведение млекопитающих / П. Д. Шабанов, В. В. Русановский, А. А. Лебедев. – СПб. : Элби-СПб, 2006. – 160 с.
26. Шабанов, П. Д. Синдром социальной изоляции / П. Д. Шабанов, Ш. К. Мещеров, А. А. Лебедев. – СПб. : Элби-СПб, 2004. – 208 с.
27. Шамолина, Т. С. Модификация гормональных функций и способности к адаптации самок крыс после пренатального стресса : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Т. С. Шамолина. – СПб, 2011. – 21 с.
28. Avgustinovich, D. F. A model of anxious depression : persistence of behavioral pathology / D. F. Avgustinovich, I. L. Kovalenko, N. N. Kudryavtseva // *Neurosci and Behav Physiol*. – 2005. – Vol. 35 (9). – P. 917–924.
29. Brain, P. F. Differentiating types of attack and defense in rodents / P. F. Brain, Ed by P. Brain, D. Benton // *Multidisciplinary approaches to aggression research*. – Amsterdam : Elsevier, 1981. – P. 53–78.
30. Brain, P. F. The adaptiveness of house mouse aggression / P. F. Brain // *House Mouse Aggression : A model for understanding the evolution of social behavior*. – Harwood Academic Publishers GmbH, Chur., 1989. – P. 1–21.
31. Elton, D. Enhanced defense in adult rats deprived of playfighting experience as juveniles / D. Elton, M. Potegal // *Aggress. Behav.* – 1991. – Vol. 17, № 1. – P. 27–40.
32. Frank, M. G. Food reinforcement versus social reinforcement in timber wolf pups / M. G. Frank, H. Frank // *Bull. Psychonom. Soc.* – 1988. – Vol. 26 (5). – P. 467–468.
33. Gentsch, C. Competition for sucrose-pallets in triads of male Wistar rats : disinhibitory effect of individual housing in poor-performing rats / C. Gentsch, M. Lichtsteiner, H. Feer // *Behav. Brain Res.* – 1990. – Vol. 38, № 1. – P. 19–24.
34. Gilmer, W. S. Early experience and depressive disorders : human and non-human primate studies / W. S. Gilmer, W. T. McKinney // *Journal of Affective Disorders*. – 2003. – № 75. – P. 97–113.
35. Grippo, A. J. Social isolation in prairie voles induces behaviors relevant to negative affect : toward the development of a rodent model focused on co-occurring depression and anxiety / A. J. Grippo, K. D. Wu, I. Hassan, C. S. Carter // *Depression and Anxiety*. – 2008. – № 25. – P. 17–26.
36. Koolhaas, J. M. Single social defeat in male rats induced a gradual but longlasting behavioral change : a model of depression? / J. M. Koolhaas, P. M. Herman, C. Kempman, B. Bohus, R. H. Van den Hoofdakker, D. H. Beerma // *Neuroscience Research Communications*. – 1990. – № 7. – P. 115–119.
37. Kudryavtseva, N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav.* – 1991. – №17 (5). – P. 285–291.
38. Moyer, K. E. *The Psychobiology of Aggression* / K. E. Moyer. – N.Y. : Harper and Row Publ, 1976. – 402 p.

39. Penza K. M., Heim C., Nemeroff C. B. Loss and deprivation: from animal models to clinical presentation / K. M. Penza, C. Heim, C. B. Nemeroff // *Biology of depression : from novel insights to therapeutic strategies* / Edited by Julio Licinio and Ma-Li Wang Copyright. – Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2005. – P. 689–707.
40. Vallortigara, G. Sex differences in social reinstatement motivation of the domestic chick (*Gallus gallus*) revealed by runway tests with social and nonsocial reinforcement / G. Vallortigara, M. Cailotto, M. Zanforlin // *J. Comp. Psychol.* – 1990. – Vol. 104 (4). – P. 361–367.
41. Valzelli, L. Aggression and violence : a biological essay of the distinction / L. Valzelli // *Aggression and Violence : a Psychobiological and Clinical Approach* / Edited by L. Valzelli, L. Morgese. – Saint Vincent, Rome : Edizioni, 1981. – P. 39–60.
42. Viverous, M. P. Effects of social isolation and crowding upon active-avoidance performance in the rat / M. P. Viverous, R. Hernandez, A. Gallego // *Anim. Learn. and Behav.* – 1990. – Vol. 18, № 1. – P. 90–96.

References

1. Avgustinovich D. F. Trevozhnost' samok, vyzvannaya dlitel'nym psikhoemotsional'nym vozdeystviem [Anxiety of female mice, caused by a prolonged psycho-emotional impact]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I. M. Sechenova* [I.M. Sechenov Physiological Journal], 2003, vol. 89, no. 7, pp. 858–867.
2. Avgustinovich D. F. Eksperimental'naya trevozhnaya depressiya i serotonergicheskaya sistema mozga. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Experimental anxious depression and serotonergic system of the brain. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Novosibirsk, 2008, 35 p.
3. Avgustinovich D. F., Alekseenko O. V., Bakshtanovskaya I. V., Koryakina L. A., Lipina T. V., Tenditnik M. V., Bondar' N. P., Kovalenko I. L., Kudryavtseva N. N. Dinamicheskie izmeneniya serotonergicheskoy i dofaminergicheskoy aktivnosti mozga v protsesse razvitiya trevozhnoy depressii: eksperimental'noe issledovanie [Dynamic changes of brain serotonergic and dopaminergic activities during development of anxious depression: experimental study]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Progress in Physiology], 2004, vol. 35, no. 4, pp. 19–40.
4. Vartanyan G. A., Petrov E. S. Emotsii i povedenie [Emotions and behavior]. Leningrad, Nauka [Science], 1989, 144 p.
5. Velichkovskiy B. T. Sotsial'nyy stress, trudovaya motivatsiya i zdorov'e [Social stress, labor motivation and health]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* [Public Health of the Russian Federation], 2006, no. 2, pp. 8–17.
6. Volokhov A. A., Shimko I. A. Funktsional'noe i strukturnoe razvitie mozga v usloviyakh obogashchennoy vneshney sredy [Functional and structural brain development in the conditions of the enriched external environment]. *Razvivayushchiysya mozg i sreda* [Developing brain and environment]. Ed. E. A. Asratyan. Moscow, Nauka [Science], 1980, pp. 9–37.
7. Dmitrieva T. B. Novye napravleniya sotsial'noy psikiatrii v sisteme sovershenstvovaniya okhrany obshchestvennogo psikhicheskogo zdorov'ya [New directions of social psychiatry in the system of improving public mental health]. *Materialy XIV s"ezda psikiatrov Rossii: materialy s"ezda, 15-18 noyabrya 2005 g.* [Materials of XIV Congress of Psychiatrists of Russia, 15-18 November, 2005]. Moscow, Russian Society of Psychiatrists, 2005, pp. 50–51.
8. Dmitrieva T. B., Volozhin A. A. Sotsial'nyy stress i psikhicheskoe zdorov'e [Social stress and mental health]. Moscow, Vserossiyskiy uchebno-nauchno-metodicheskii tsentr po nepreryvnomu meditsinskomu i farmatsevticheskomu obrazovaniyu [All-Russian Educational Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education], 2001, 248 p.
9. Zhukov S. V., Korolyuk E. G., Petrov V.P., Rybakova M.V. Mezhvedomstvennaya mediko-sotsial'naya model' profilaktiki snizheniya urovnya zdorov'ya u detey, nakhodyashchikhsya v usloviyakh khronicheskogo sotsial'nogo stressa [Interdepartmental medical-social model of prevention to reduce the level of health of children in conditions of chronic social stress]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy: sbornik statey po materialam XXVI mezhdunarodnoy nauch.-prakticheskoy konferentsii* [Modern medicine: topical issues: a collection of articles on the materials of the XXVI International Scientific and Practical Conference], Novosibirsk: SibAK, 2013, no. 12 (26), pp. 109–115.
10. Isaeva E. R., Feshchenko M. I. Psikhologicheskie mekhanizmy adaptatsii k stressu u bol'nykh psikhosomaticheskimi i nevroticheskimi svyazannymi so stressom rasstroystvami [Psychological adaptation of patients with psychosomatic and neurotic diseases]. *Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya* [Bulletin of the South Ural State University. Series: Psychology], 2010, no. 27 (203), pp. 91–97.
11. Kovalenko I. L., Kudryavtseva N. N. Vliyanie trevogi na sotsial'noe vzaimodeystvie u samtsov myshey [The influence of anxiety on social interaction in male mice]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya* [Bulletin of Novosibirsk State University. Series: Psychology], 2008, vol. 2, no. 2, pp. 145–148.
12. Kovalenko I. L., Seryapina A. A., Kudryavtseva N. N. Narusheniya sotsial'nykh vzaimodeystviy u samtsov myshey pod vliyaniem pozitivnogo i negativnogo opyta agonisticheskikh vzaimodeystviy [Impaired social interactions in male mice under the influence of positive and negative experience with agonistic interactions]. *VI S"ezd fiziologov Sibiri: materialy s"ezda, 25-27 iyunya 2008 g* [VI Congress of Siberian Physiologists: materials of the congress, 25-27 June, 2008], Barnaul, Printekspress, 2008, p. 175.

13. Korolyuk E. G. Mediko-sotsial'nye problemy formirovaniya zdorov'ya i adaptatsii detey v usloviyakh khronicheskogo sotsial'nogo stressa. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Medical-social problems of formation of health and adaptation of children in conditions of chronic social stress. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2012, 33 p.
14. Kudryavtseva N. N., Filipenko M. L., Bakshtanovskaya I. V., Avgustinovich D. F., Alekseenko O. V., Beylina A. G. Izmenenie ekspressii monoaminergicheskikh genov pod vliyaniem povtornogo opyta agonisticheskikh vzaimodeystviy: ot povedeniya k genu [Changes in expression of monoaminergic genes under the influence of repeated experience of agonistic interactions: from behavior to gene]. Genetika [Russian Journal of Genetics], 2004, vol. 40, no. 6, pp. 732–748.
15. Kuleshevskaya N. R., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Kushnirenko E. A., Bakhtiyarova S. A. Vliyanie fenibuta na kletochnoe i gumoral'noe zven'ya immunogeneza v usloviyakh sotsial'nogo stressa [Effect of fenibut on the cellular and humoral link of immunogenesis in conditions of social stress]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2011, no. 1, p. 134.
16. Lebedev A. A. Neyrobiologiya i farmakologiya podkrepilyayushchikh sistem mozga. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Neurobiology and pharmacology of reinforcing brain systems. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 2002, 48 p.
17. Lebedev A. A., Ganapol'skiy V. P., Pavlenko V. P., Stetsenko V. P., Lavrov N. V., Voeykov I. M., Markov S. V., Shabanov P. D. Sopostavlenie tsentral'nykh effektov korteksina i tserebrolizina pri ikh vvedenii v zheludochki mozga i sistemno (vnutribryushinno) [Comparison of central effects of cortexin and cerebrolysin after their administration into cerebral ventriculi or systematically (intraperitoneally)]. Psikhofarmakologiya i biologicheskaya narkologiya [Psychopharmacology and Biological Narcology], 2006, vol. 6, no. 3, pp. 1275–1283.
18. Novikov D. S. Anemicheskii sindrom - patofiziologicheskie aspekty formirovaniya, modelirovaniya i prognoza v usloviyakh sotsial'nogo stressa. Avtoreferat dissertatsii kandidata medical nauk [Anemic syndrome – pathophysiological aspects of the formation, modeling, and forecasting in conditions of social stress. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saratov, 2008, 26 p.
19. Petrov E. S. Izuchenie neyrobiologicheskikh osnov slozhnykh bezuslovnykh reflektov v Fiziologicheskoy otdele im. I.P. Pavlova. Itogi poslednykh let [The study of the neurobiological bases of complex unconditioned reflexes in the Physiological Department named after I. P. Pavlov. The results of the last years]. Fiziologicheskii zhurnal SSSR [Physiological Journal of the USSR], 1990, vol. 76, no. 12, pp. 1669–1680.
20. Polyakova O. N. Vliyanie prenatal'nogo stressa na kharakteristiki povedeniya u krysov. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The impact of prenatal stress on behavior in rats. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 1999, 17 p.
21. Poshivalov V. P. Posledstviya zoosotsial'noy izolyatsii v zavisimosti ot individual'nykh osobennostey zhiivotnykh [The consequences of zoosocial isolation depending on the individual characteristics of animals]. Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti [The Journal of Higher Nervous Activity], 1978, vol. 28, pp. 438–455.
22. Poshivalov V. P. Eksperimental'naya psikhofarmakologiya agressivnogo povedeniya [Experimental psychopharmacology of aggressive behavior]. Leningrad, "Nauka" [Science], 1986, 174 p.
23. Sereda V. M. Mediko-sotsial'nye aspekty zdorov'ya ulichnykh detey [Medico-social aspects of health of street children]. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina [Preventive and Clinical Medicine], 2005, no. 3, pp. 75–77.
24. Shabanov P. D., Lebedev A. A. Zoosotsial'noe povedenie krysov [Zoosocial behavior of rats]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy], 2007, vol. 5, no. 3, pp. 1–79.
25. Shabanov P. D., Rusanovskiy V. V., Lebedev A. A. Zoosotsial'noe povedenie mlekopitayushchikh [Zoosocial behavior of mammals]. Saint Petersburg, Publisher "Elbi", 2006, 160 p.
26. Shabanov P. D., Meshcherov Sh. K., Lebedev A. A. Sindrom sotsial'noy izolyatsii [The syndrome of social exclusion]. Saint Petersburg, Publisher "Elbi", 2004, 208 p.
27. Shamolina T. S. Modifikatsiya gormonal'nykh funktsiy i sposobnosti k adaptatsii samok krysov posle prenatal'nogo stressa. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Modification of hormonal functions and adaptive capacity of female rats after prenatal stress. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Saint Petersburg, 2011, 21 p.
28. Avgustinovich D. F., Kovalenko I. L., Kudryavtseva N. N. A model of anxious depression: persistence of behavioral pathology. Neuroscience and Behavioral Physiology, 2005, vol. 35 (9), pp. 917–924.
29. Brain P. F., Brain Ed by P, Benton D. Differentiating types of attack and defense in rodents. Multidisciplinary approaches to aggression research. Amsterdam: Elsevier, 1981, pp. 53–78.
30. Brain P. F. The adaptiveness of house mouse aggression. House Mouse Aggression: A model for understanding the evolution of social Behavior. Harwood Academic Publishers GmbH, Chur., 1989, pp. 1–21.
31. Elnon D., Potegal M. Enhanced defense in adult rats deprived of playfighting experience as juveniles. Aggress. Behav, 1991, vol. 17, no. 1, pp. 27–40.
32. Frank M. G., Frank H. Food reinforcement versus social reinforcement in timber wolf pups. Bull. Psychonom. Soc., 1988, vol. 26, no. 5, pp. 467–468.

33. Gentsch C., Lichtsteiner M., Feer H. Competition for sucrose-pallets in triads of male Wistar rats: disinhibitory effect of individual housing in poor-performing rats. *Behav. Brain Res.*, 1990, vol. 38, no. 1, pp. 19–24.
34. Gilmer W. S., McKinney W. T. Early experience and depressive disorders: human and non-human primate studies. *Journal of Affective Disorders*, 2003, no. 75, pp. 97–113.
35. Grippo A. J., Wu K. D., Hassan I., Carter C. S. Social isolation in prairie voles induces behaviors relevant to negative affect: toward the development of a rodent model focused on co-occurring depression and anxiety. *Depression and Anxiety*, 2008, no. 25, pp. 17–26.
36. Koolhaas J. M., Herman P. M., Kempman C., Bohus B., Van den Hoofdakker R. H., Beerma D. H. Single social defeat in male rats induced a gradual but longlasting behavioral 103 change: a model of depression? *Neuroscience Research Communications*, 1990, no. 7, pp. 115–119.
37. 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.
38. Moyer K. E. *The Psychobiology of Aggression*. New York, Harper and Row Publ., 1976, 402 p.
39. Penza K. M., Heim C., Nemeroff C. B. Loss and deprivation: from animal models to clinical presentation. *Biology of depression: from novel insights to therapeutic strategies*. Edited by Julio Licinio and Ma-Li Wang Copyright. Weinheim, Germany: Wiley-VCH, 2005, pp. 689–707.
40. Vallortigara G., Cailotto M., Zanforlin M. Sex differences in social reinstatement motivation of the domestic chick (*Gallus gallus*) revealed by runway tests with social and nonsocial reinforcement. *J. Comp. Psychol.*, 1990, vol. 104, no. 4. pp. 361–367.
41. Valzelli L., Valzelli Ed. by L., Morgese L. *Aggression and violence: a biological essay of the distinction*. *Aggression and Violence: a Psychobiological and Clinical Approach*. Edited by L. Valzelli, L. Morgese. Saint Vincent, Rome, Edizioni, 1981, pp. 39–60.
42. Viverous M. P., Hernandez R., Gallego A. Effects of social isolation and crowding upon active-avoidance performance in the rat. *Anim. Learn. and Behav.*, 1990, vol. 18, no. 1, pp. 90–96.

МЕСТО STAPHYLOCOCCUS AUREUS В ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПНЕВМОНИЙ У ОБЕЗЬЯН, СОДЕРЖАЩИХСЯ В АДЛЕРСКОМ ПИТОМНИКЕ

Калашникова Виктория Алексеевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, г. Сочи, Адлерский район, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-28, e-mail: vikky.aw@gmail.com.

Султанова Офелия Аирафовна, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, г. Сочи, Адлерский район, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-28, e-mail: vikky.aw@gmail.com.

Представлены результаты бактериологического обследования 336 обезьян, погибших от пневмонии. Установлен спектр возбудителей данного заболевания. Более половины выделенных бактерий относилось к грамотрицательной микрофлоре (61,6 %). Второе место по частоте встречаемости занимает грамположительная кокковая микрофлора (38,7 %). Ведущими возбудителями оказались *S. aureus* (38,5 %) и *E. coli* (38,0 %), выявленные как в монокультуре, так и в ассоциациях. Одной из особенностей пневмоний у обезьян является наличие полимикробных ассоциаций. Наиболее часто *S. aureus* встречается в ассоциациях с *E. coli* и *Proteus spp.*

Ключевые слова: пневмония, обезьяны, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии, микробные ассоциации.

PLACE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS IN ETIOLOGICAL STRUCTURE OF PNEUMONIA PATHOGENS IN MONKEYS KEPT IN ADLER MONKEY FARM

Kalashnikova Viktoriya A., Cand. Sci. (Biol.), Principal research scientist, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, Adlersky District, 354376, Russia, tel.: (862) 243-20-28, e-mail: vikky.aw@gmail.com.

Sultanova Ofeliya A., Research scientist, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, Adlersky District, 354376, Russia, tel.: (862) 243-20-28, e-mail: vikky.aw@gmail.com.

The article presents the results of a bacteriological study of 336 monkeys who died of pneumonia. The range of pathogens of this disease was established. More than a half of the identified bacteria refer to a gram-negative microflora (61,6 %). The second place by the frequency of the disease occurrence is taken by a gram-positive coccal microflora (38,7 %). The leading pathogens were *S. aureus* (38,5 %) and *E. coli* (38,0 %) identified as a monoculture or mixed agents. One of the characteristics of pneumonia in monkeys is the presence of polymicrobial associations. *S. aureus* is most often found in associations mixed together with *E. coli* and *Proteus spp.*

Key words: pneumonia, monkeys, *Staphylococcus aureus*, enterobacteria, microbe associations.

Введение. В настоящее время пневмония остается одним из широко распространенных заболеваний. Среди инфекционных болезней данная патология занимает первое место у взрослого населения и 3–4 место – у детей. Кроме того, в структуре причин смертности населения пневмонии стоят на 4–5 месте у взрослых и на первом месте у детей [1, 12]. В настоящее время регистрируется 20–40 % нозокомиальной и вентилятор-ассоциированной пневмоний, а также до 9 % внебольничных пневмоний [10, 15, 17].

Способностью вызывать пневмонию обладает широкий спектр возбудителей как патогенных, так и условно-патогенных [2, 10, 20]. В последние годы отмечается возрастание роли грамотрицательных микроорганизмов в этиологии пневмоний [20]. Часто у больных пневмонией людей и животных обнаруживают штаммы *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*), *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*), *Enterobacter spp.*, а также *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*) [1, 5, 8, 10, 13, 14, 21]. Некоторые авторы указывают, что до 50 % пневмоний остаются этиологически не расшифрованными [9]. Однако частыми возбудителями заболевания являются представители грамположительной кокковой

микрофлоры – *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [1, 8, 12, 16, 18, 19, 21]. Согласно литературным данным, в настоящее время *S. aureus* продолжает оставаться одним из наиболее распространенных патогенных микроорганизмов, вызывающих опасные инвазивные инфекции у людей и животных [5, 11, 16, 21]. За последние полвека возросла роль метициллинрезистентных стафилококков (MRSA) в развитии нозокомиальной пневмонии. Также с MRSA связан высокий показатель смертности [15, 17, 19].

В ветеринарной практике проблема пневмоний мало изучена, но весьма актуальна, так как это заболевание часто регистрируется у млекопитающих животных (кошки, собаки, лошади) [5, 21]. В зарубежной литературе отсутствуют данные по роли *S. aureus* и других бактериальных возбудителей в развитии пневмоний у обезьян. Актуальность исследования возбудителей данной патологии у обезьян, содержащихся в условиях неволи, обусловлена высокой степенью заболеваемости, приводящей к гибели животных.

Как известно, обезьяны различных видов, составляющие наряду с человеком единый эволюционный отряд приматов, широко используются для экспериментального изучения важнейших проблем теоретической и практической медицины [7]. Несмотря на дороговизну, обезьяны во многих случаях являются незаменимыми объектами медицинских и биологических экспериментов, так как они чувствительны к большинству инфекционных патогенов человека, поэтому на этих животных воспроизводится в сходной форме большинство инфекционных заболеваний человека [7]. В последние годы в связи с резким сокращением популяций обезьян в местах естественного обитания и запретом отлова основным источником лабораторных приматов стали питомники обезьян, осуществляющие их крупномасштабное разведение. Однако обезьяны подвержены почти всем бактериальным, вирусным и паразитарным заболеваниям, которыми болеют люди, некоторые животные и птицы [3, 4, 6, 7]. Одно из ведущих мест в спонтанной патологии обезьян, живущих в условиях неволи, занимает пневмония. Она регистрируется в качестве самостоятельного процесса, а также часто развивается как сопутствующее вторичное заболевание [6, 7].

Цель: определить удельный вес *S. aureus* в этиологической структуре возбудителей пневмоний у обезьян.

Материалы и методы исследования. Обследовано 826 обезьян 10 видов в возрасте от 1 дня до 34 лет, содержащихся в Адлерском питомнике при ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», погибших в период с июня 2013 по декабрь 2016 гг. Из них у 336 postmortem поставлен диагноз «пневмония» (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика погибших обезьян

Виды обезьян	Общее количество животных	Количество пневмоний
Макак резус	345	127
Макак яванский	174	69
Макак лапундер	13	6
Макак ассамский	2	1
Макак бурый	1	0
Маргышка зеленая	49	20
Маргышка Мона	1	1
Маргышка Аллена	1	1
Павиан анубис	56	33
Павиан гамадрил	184	78
Всего	826	336

Материалом для изучения послужили культуры микроорганизмов, полученные в результате бактериологического исследования легких обезьян. Для этого брали кусочки секционного материала (легкие) размером 2 × 2 см. Выделение и идентификацию микробных культур проводили общепринятыми лабораторными методами. Посевы осуществляли на дифференциально-диагностические среды (Эндо, Плоскирева). Для выявления гемолитических свойств культур применяли 5 % кровяной агар, для определения лецитиназной активности – желточно-солевой агар. Посевы инкубировали в термостате при 37° С в течение 24 ч. Видовую идентификацию чистых культур бактерий осуществляли с использованием стандартных сред для определения биохимических признаков (агар Клиглера, среда Симмонса, фенилаланин-агар и др., производство «НИЦФ», «ООО «Биотехновация», «ООО» НПЦ «Биокомпас-С», Россия) и биохимических коммерческих тест-систем («ММТ С» и «ММТ Е24», производство ООО НПО «Иммунотэкс», Россия). Идентификацию стафилококков также осуществляли

на основании характеристики колоний, их пигментации, окраски по Граму и морфологии. Для определения видовой принадлежности использовали тест на плазмокоагулирующую активность. Наборы «Мультимикротесты для биохимической идентификации энтеробактерий (ММТ E24)» и «Мультимикротесты для биохимической идентификации стафилококков (ММТ С)» основаны на определении у микроорганизмов ферментных систем, действующих на соответствующие субстраты (производство ООО НПО «Иммунотэкс», Россия).

Набор «ММТ E24» позволяет определить такие биохимические свойства, как наличие уреазы, лизиндекарбоксилазы, фенилаланиндезаминазы, аргининдигидролазы, орнитиндекарбоксилазы, β -галактозидазы, нитратредуктазы; образование индола, сероводорода; утилизацию маннита, цитрата натрия, сахарозы, инозита, лактозы, малоната натрия, сорбита, дульцита, мальтозы, арабинозы, рамнозы, адонита, салицина, глюкозы. Набор «ММТ С» позволяет определить следующие биохимические свойства стафилококков: наличие аргининдигидролазы, уреазы, β -галактозидазы, фосфотазы и нитратредуктазы, а также утилизацию маннита, сахарозы, лактозы, мальтозы, раффинозы, трегалозы, фруктозы. Исследование проводилось согласно прилагаемым инструкциям.

Частоту встречаемости различных видов микроорганизмов рассматривали по показателю постоянства, вычисленному по формуле:

$$C = \frac{p \times 100}{P},$$

где С – показатель постоянства, р – число выборок, содержащих данный род/вид, Р – общее число взятых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение. От пневмонии погибли 336 обезьян, что составило 40,7 % от числа всех погибших за указанный период. В 89,6 % случаев обнаружены представители патогенной и условно-патогенной микрофлоры. При бактериологическом исследовании аутопсийного материала (легких) животных, погибших от пневмонии, было выделено 502 бактериальные культуры, принадлежащие к 11 родам и 22 видам. Анализ структуры условно-патогенной микрофлоры показал, что более половины выделенных микроорганизмов 309 культур (61,6 %) относились к грамотрицательным бактериям, в том числе представителям семейства *Enterobacteriaceae* – 303 культуры (60,4 %) и неферментирующим бактериям семейства *Pseudomonaciae* (*Ps. aeruginosa*) – 6 культур (1,2 %). Второе место по частоте встречаемости занимает грамположительная кокковая флора 194 культуры (38,7 %), при этом частота выявления стафилококков (*Staphylococcus spp.*) составила 38,5 % (193 культуры), на долю стрептококков (*Streptococcus spp.*) приходилось только 0,2 % наблюдений (1 культура). При этом чаще выделяли *S. aureus* – 145 культур (28,9 %). *S. intermedius* идентифицирован в 8,4 % случаев (42 культуры). Коагулазоположительный *S. schleiferi spp. coagulans* обнаружен лишь в 0,2 % (1 случай). В 0,8 % эпизодов наблюдали выделение коагулазонегативных стафилококков (КОС), которые по биохимическим признакам отнесены к двум видам – *S. caprae* (0,4 %) и *S. xylosus* (0,4 %) (по 2 культуры каждого вида соответственно). В 10,4 % случаев (35 образцов) рост микроорганизмов на селективных питательных средах отсутствовал.

Выделенные из патологического материала энтеробактерии представлены преимущественно двумя родами – *Escherichia*, *Proteus*. Первое место по частоте колонизации легких среди энтеробактерий занимает *E. coli* (191 культура (38,0 %)), преимущественно с гемолитической активностью, второе – *Proteus spp.* (84 культуры (16,7 %)). Редко обнаружены *Klebsiella spp.* (12 культур (2,4 %)) и *Enterobacter spp.* (7 культур (1,4 %)). В единичных случаях наблюдалось выделение *Morganella morganii*, *Providencia stuartii* (по 3 культуры соответственно (0,6 %)), а также *Citrobacter farmer* и *Hafnia alvei*, которые были определены по одному изоляту (0,2 %). Выделенные микробы рода *Proteus* принадлежали к четырем видам – *P. vulgaris* (79 штаммов), *P. mirabilis* (3 штамма), *P. rettgeri* (1 штамм), *P. myxofaciens* (1 штамм). Род *Klebsiella* представлен тремя видами – *K. pneumonia* (7 штаммов), *K. ozaenae* (4 штамма), *K. oxytoca* (1 штамм). Обнаруженные бактерии рода *Enterobacter* также отнесены к трем видам *E. agglomerans* (3 штамма), *E. aerogenes* (3 штамма), *E. cloacae* (1 штамм).

Из легких выделены 193 культуры *Staphylococcus spp.* (38,5 %), при этом *S. aureus* обнаружен в 75 % (145 штаммов), *S. intermedius* – в 22 % (42 штамма), *S. schleiferi spp. coagulans* – в 1 % (1 штамм) и КОС – в 2 % (по 2 штамма *S. caprae* и *S. xylosus*, соответственно).

Анализ выросшей микрофлоры показал, что бактерии встречались как в монокультуре, так и в ассоциациях (табл. 2). Проведенный анализ продемонстрировал, что в монокультуре обнаружено

142 (28,3 %) микроорганизма, в ассоциациях – 360 (71,7 %) микроорганизмов. В монокультуре было выделено шесть родов микроорганизмов. Доминирующими видами оказались *S. aureus* – 61 (43,0 %) культура и *E. coli* – 60 (42,3 %) культур. Редко были обнаружены *P. vulgaris* – 14 (9,9 %) культур, *K. pneumoniae* – 4 (2,8 %) культуры, *Ps. aeruginosa* – 2 (1,4 %) культуры и *M. organii* – 1 культура (0,7 %).

При изучении микрофлоры выявлено 23 случая ассоциаций микроорганизмов, при этом в составе двухкомпонентных ассоциаций выделено 127 (78,4 %) бактерий, в составе трехкомпонентных ассоциаций – 34 (21,0 %) бактерии, в одном случае была обнаружена четырехкомпонентная ассоциация (табл. 2). Всего выявлено 15 вариантов двухкомпонентных и 7 вариантов трехкомпонентных ассоциаций.

Таблица 2

Частота выделения микроорганизмов из легких обезьян при пневмониях в монокультуре и ассоциациях

Микроорганизмы	Количество	%
Монокультура		
<i>Staphylococcus spp.</i>	61	43,0
<i>Enterobacteriaceae</i>	79	55,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,4
Ассоциации		
Двухкомпонентные	127	78,4
Трехкомпонентные	34	21,0
Четырехкомпонентные	1	0,6

В 8 (53,3%) случаях двухкомпонентных ассоциаций микрофлора представлена сочетанием стафилококков с энтеробактериями.

Рассмотрены ассоциации *Staphylococcus spp.* при пневмониях. *Staphylococcus spp.* был выделен в 193 (38,5 %) случаях, из них в монокультуре – 61 (31,6 %) штамм, остальные 132 (68,4 %) штамма обнаружены в ассоциациях с грамотрицательной микрофлорой. Наиболее частые – это сочетания стафилококков с *E. coli* (71,4 %). В 7 вариантах двухкомпонентных ассоциаций микрофлора представлена сочетанием *S. aureus* с условно-патогенными бактериями (УПБ), из которых 19,4 % – сочетание с микроорганизмами рода *Proteus*. *S. aureus* также выделяли в ассоциациях с *Klebsiella spp.* и *Enterobacter spp.* (2,1 и 3,1 %, соответственно). Из трехкомпонентных ассоциаций *S. aureus* чаще был обнаружен с *E. coli* и *Proteus spp.* (78,1 %). Сочетание с другими УПБ встречались редко и, вероятно, были случайны (табл. 3).

Таблица 3

Варианты ассоциаций *Staphylococcus spp.* при пневмониях у обезьян

Сочетание бактерий	Количество	%
Двухкомпонентные ассоциации		
<i>Staphylococcus spp.</i> + <i>E. coli</i>	70	71,4
<i>S. aureus</i> + <i>Proteus spp.</i>	19	19,4
<i>S. aureus</i> + <i>Klebsiella spp.</i>	2	2,1
<i>S. aureus</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	3	3,1
<i>S. aureus</i> + <i>C. farmeri</i>	1	1,0
<i>S. aureus</i> + <i>M. organii</i>	1	1,0
<i>S. aureus</i> + <i>P. stuartii</i>	1	1,0
<i>S. aureus</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	1,0
Трехкомпонентные ассоциации		
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Proteus spp.</i>	25	78,1
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	2	6,3
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>M. organii</i>	1	3,1
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Hafnia alvei</i>	1	3,1
<i>S. aureus</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Enterobacter spp.</i>	1	3,1
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Klebsiella spp.</i>	2	6,3
Четырехкомпонентные ассоциации		
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> + <i>Proteus spp.</i> + <i>Streptococcus spp.</i>	1	–

Далее были изучены ассоциации грамотрицательных бактерий при пневмониях, которые составили 7 (46,7 %) вариантов. Обнаружены сочетания представителей сем. *Enterobacteriaceae* как друг

с другом, так и с бактериями сем. *Pseudomonaceae* (табл. 4). С наибольшей частотой обнаруживались ассоциации в виде сочетаний *E. coli* с *Proteus spp.* (72,4 %).

Таблица 4

Варианты ассоциаций грамотрицательных бактерий при пневмониях у обезьян

Сочетание бактерий	Количество	%
Двухкомпонентные ассоциации		
<i>E. coli</i> + <i>Proteus spp.</i>	21	72,4
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumonia</i>	2	6,8
<i>E. coli</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	3,5
<i>E. coli</i> + <i>P. stuartii</i>	2	6,8
<i>E. coli</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	3,5
<i>P. vulgaris</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	3,5
<i>P. vulgaris</i> + <i>K. ozaenae</i>	1	3,5
Трехкомпонентные ассоциации		
<i>E. coli</i> + <i>P. vulgaris</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	1	–

Ps. aeruginosa выделены в 6 случаях (2 – в виде монокультур и 4 – в ассоциациях), при этом микробы колонизировали легкие обезьян в виде ассоциаций с *E. coli*, *P. vulgaris* и *S. aureus*.

Как известно, в последние годы отмечено возрастание роли грамотрицательных бактерий в этиологии пневмоний у людей и установление ведущей роли *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa* в развитии заболеваний [1, 2, 16]. На основе анализа результатов бактериологического исследования биоматериала обезьян, погибших от пневмоний, такие виды бактерий, как *S. aureus*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *K. pneumonia*, *Ps. aeruginosa*, выделенные из несвойственных им биотопов, оценены как возбудители заболевания. По утверждению некоторых авторов [12], это связано с низким иммунитетом и нарушением колонизационной резистентности бактерий, следовательно, влияет на характер течения инфекционного процесса. Обнаружение КОС в легких при пневмониях (*S. caprae* и *S. xylosus*, принадлежащих к группам эпидермальных и сапрофитных стафилококков, соответственно) также свидетельствует о низком иммунитете обезьян. Анализируя частоту встречаемости отдельных микроорганизмов при пневмониях у обезьян, к постоянной микрофлоре были отнесены *Staphylococcus spp.* и *E. coli*, к добавочной – *Proteus spp.*, к случайной – остальные выделенные грамотрицательные бактерии. Из литературных данных следует, что бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и рода *Staphylococcus*, выделенные в ассоциациях, чаще обладают различными факторами патогенности, чем изолированные в виде монокультур [19]. Проведенные исследования показали, что все штаммы *S. aureus* и *S. intermedius*, а также большинство культур *E. coli*, *Proteus spp.* обладали гемолитической активностью, что также указывает на их потенциальную цитотоксичность. Осуществленная работа подтвердила, что биохимические тест-системы «ММТ С» и «ММТ Е24» можно использовать для видовой идентификации стафилококков и энтеробактерий.

Таким образом, данное исследование позволило охарактеризовать этиологическую структуру бактериальных возбудителей пневмоний у обезьян, показать ее особенности, установить роль условно-патогенной микрофлоры и значимость *S. aureus*, а также полимикробных ассоциаций, особенно таких, как *Staphylococcus spp.* + *E. coli*, *S. aureus* + *E. coli* + *Proteus spp.* и *E. coli* + *Proteus spp.* в развитии пневмоний у животных.

Выделенные штаммы *S. aureus* будут использованы для молекулярно-генетического исследования с целью изучения патогенного потенциала и выявления эпидемиологических клонов MRSA, циркулирующих в стаде обезьян питомника. Такие данные будут иметь фундаментальное значение, так как улучшат представления об эпидемиологически значимых клональных линиях *S. aureus*.

Выводы:

1. Пневмонии у обезьян в основном имеют полимикробную этиологию и регистрируются в 40,7 % случаев гибели животных.
2. Этиологическая структура бактериальных возбудителей пневмоний у обезьян представлена преимущественно *Staphylococcus spp.* (38,5 %) и семейством *Enterobacteriaceae* (60,4 %).
3. Ведущую роль в развитии пневмоний у обезьян играют *S. aureus* (28,9 %) и *E. coli* (38,0 %).
4. Отмечено значительное число ассоциаций бактериальных культур, из которых наиболее частые – *Staphylococcus spp.* + *E. coli*, *S. aureus.* + *E. coli* + *Proteus spp.* и *E. coli* + *Proteus spp.*

Список литературы

1. Алиева, А. И. Пневмонии новорожденных : этиологии, особенности диагностики и лечения / А. И. Алиева, А. М. Касумова, Д. У. Абсерханова // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2014. – Т. 16, № 5 (4). – С. 1427–1429.
2. Бова, А. А. Этиология пневмоний / А. А. Бова, В. Л. Крыжановский // Медицинские новости. – 2000. – № 7. – С. 31–36.
3. Калашникова, В. А. Детекция *Samylobacter jejuni* и *Helicobacter pylori*, ассоциированных с заболеваниями ЖКТ у обезьян / В. А. Калашникова // Ветеринарная патология. – 2009. – № 4 (31). – С. 8–12.
4. Калашникова, В. А. Кампилобактерии в этиологии острых кишечных инфекций обезьян / В. А. Калашникова, Э. К. Джикидзе, З. К. Стасилевич, Р. И. Крылова, Т. И. Кебу // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – № 1. – С. 6–10.
5. Костылева, О. А. Стафилококкозы собак и кошек (клиника, лечение) / О. А. Костылева // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2005. – № 2 (18). – С. 49–52.
6. Крылова, Р. И. Сравнительная характеристика нозологического профиля людей и обезьян разных видов // Лабораторные приматы для решения актуальных проблем медицины и биологии : мат-лы симпозиума (г. Москва 20–21 октября 2004 г.) / под ред. З. А. Фаттахудинова. – М. : Изд-во Российской академии медицинских наук, 2004. – С. 18–21.
7. Лапин, Б. А. Проблемы инфекционной патологии обезьян / Б. А. Лапин, Э. К. Джикидзе, Р. И. Крылова, З. К. Стасилевич, Л. А. Яковлева. – М. : Изд-во Российской академии медицинских наук, 2004. – 140 с.
8. Нассибулин, Н. Х. Сравнительная характеристика некоторых биологических свойств у бактерий рода *Proteus* и культур *Staphylococcus aureus*, выделенных при гнойно-воспалительных заболеваниях у больных, находящихся на стационарном лечении в онкологических отделениях и республиканской клинической больнице Г. Г. Куватова г. Уфы / Н. Х. Нассибулин, Ю. З. Габидуллин, З. Г. Габидуллин, Р. С. Суфияров, Р. Р. Суфияров // Медицинский вестник. – 2008. – Т. 3, № 4. – С. 25–29.
9. Новиков, Ю. К. Роль грамотрицательных бактерий в патологии нижних дыхательных путей / Ю. К. Новиков // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 1. – С. 55–60.
10. Омарова, С. М. Видовой состав и биологические свойства возбудителей нозокомальных пневмоний, выделенных в стационарах хирургического профиля Махачкалы / С. М. Омарова, З. М.-К. Муталипова, З. М. Нурмагомедова, Д. Ш. Меджидова, Р. Ю. Юнусова, В. Г. Горелова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 12. – С. 38–40.
11. Пруссова, В. Н. Микробиологические исследования биологического материала на выявление патогенного стафилококка на территории Уссурийского городского округа / В. Н. Пруссова, С. Н. Влажно // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – № 4 (62). – С. 138–142.
12. Холодок, Г. Н. Этиология острых пневмоний и характеристика возбудителей / Г. Н. Холодок // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 18. – С. 11–15.
13. Bassetti, M. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting : is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? / M. Bassetti, T. Welte, R. G. Wunderink // Critical Care. – 2016. – Vol. 20. – P. 19.
14. Estell, K. E. Pneumonia Caused by *Klebsiella* spp. in 46 Horses / K. E. Estell, A. Young, T. Kozikowski, E. A. Swain, B. A. Byrne, C. M. Reilly, P. H. Kass, M. Aleman // J. Vet. Intern. Med. – 2016. – № 30. – P. 314–321.
15. Gauguet, S. Intestinal Microbiota of Mice Influences Resistance to *Staphylococcus aureus* Pneumonia / S. Gauguet, S. D'Ortona, K. Ahnger-Pier, B. Duan, N. K. Surana, R. Lu, C. Cywes-Bentley, M. Gadjeva, Q. Shan, G. P. Priebe, G. B. Pier // Infection and Immunity. – 2015. – Vol. 83, № 10. – P. 4003–4014.
16. Ihms, E. A. Fatal *Streptococcus anginosus*-associated pneumonia in a captive Sumatran orangutan (*Pongo abelii*) / E. A. Ihms, J. B. Daniels, C. S. Koivisto, M. T. Barrie, D. S. Russell // J. Med. primatol. – 2014. – Vol. 43, Issue 1. – P. 48–51.
17. Kawanami, T. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on bacterial pneumonia : cultivation and 16S ribosomal RNA gene analysis of bronchoalveolar lavage fluid / T. Kawanami, K. Yatera, K. Yamasaki, S. Noguchi, K. Fukuda, K. Akata, K. Naito, T. Kido, H. Ishimoto, H. Taniguchi, H. Mukae // BMC Infectious Diseases. – 2016. – Vol. 16 – P. 155.
18. Mulcahy, M. E. *Staphylococcus aureus* and Influenza A Virus : Partners in Coinfection / M. E. Mulcahy, R. M. McLoughlin // MBio. – 2016. – Vol. 7, № 6. – e02068-16. – Режим доступа: <http://mbio.asm.org/content/7/6/e02068-16>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.03.2017.
19. Tadros, M. Epidemiology and Outcome of Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Canadian Hospitals / M. Tadros, V. Williams, B. L. Coleman, A. J. McGeer, S. Haider, C. Lee, H. Iacovides, E. Rubinstein, M. John, L. Johnston, S. McNeil, K. Katz, N. Laffin, K. N. Suh, J. Powis, S. Smith, G. Taylor, C. Watt, A. E. Simor // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 9. – e75171. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775759/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.03.2017.

20. Yayan, J. Cefepime shows good efficacy and no antibiotic resistance in pneumonia caused by *Serratia marcescens* and *Proteus mirabilis* – an observation study / J. Yayan, B. Ghebremedhin, K. Rasche // *BMC Pharmacology and Toxicology*. – 2016. – Vol. 17, № 10. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0056-y>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.03.2017.

21. Yayan, J. No development of imipenem resistance in pneumonia caused by *Escherichia coli* / J. Yayan, B. Ghebremedhin, K. Rasche // *J. Medicine*. – 2015 – Vol. 94, № 25. – e1020. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504523/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.03.2017.

References

1. Alieva A. I. Kasumova A. M., Abserkhanova D. U. Pnevmonii novorozhdennykh: etiologii, osobennosti diagnostiki i lecheniya [Pneumonia in newborns: etiology, diagnosis and treatment characteristics]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk* [Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences], 2014, vol. 16, no 5 (4), pp. 1427–1429.

2. Bova A. A., Kryzhanovskiy V. L. Etiologiya pnevmoniy [The etiology of pneumonia]. *Meditsinskie novosti* [Medical News], 2000, no. 7, pp. 31–36.

3. Kalashnikova V. A. Detektsiya *Campylobacter jejuni* i *Helicobacter pylori*, assotsiirovannykh s zabolevaniyami ZhKT u obez'yan [The detection of *Campylobacter jejuni* and *Helicobacter pylori* associated with diseases of the gastrointestinal tract in monkeys]. *Veterinarnaya patologiya* [Veterinary pathology], 2009, no 4 (31), pp. 8–12.

4. Kalashnikova V. A., Dzhikidze E. K., Stasilevich Z. K., Krylova R. I., Kebu T. I. Kampilobakterii v etiologii ostrykh kishhechnykh infektsiy obez'yan [Campilobacteria in the etiology of acute intestinal infections in primates]. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk* [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences], 2006, no. 1, pp. 6–10.

5. Kostyleva O. A. Stafilokokkozy sobak i koshek (klinika, lechenie) [Staphylococcosis in dogs and cats (clinical aspects, treatment)]. *Vestnik Altayskogo Gosudarstvennogo Agrarnogo Universiteta* [Bulletin of Altai State Agricultural University], 2005, no. 2 (18), pp. 49–52.

6. Krylova R. I. Sravnitel'naya kharakteristika nozologicheskogo profilya lyudey i obez'yan raznykh vidov [Comparative characteristics of the nosological profile of humans and monkeys of different species]. *Materialy simpoziuma "Laboratornye primaty dlya resheniya aktual'nykh problem meditsiny i biologii"*. [Proceedings of the symposium "Laboratory primates to solve urgent problems in medicine and biology" (Moscow, October 20-21, 2004)]. Moscow, Publishing house of the Russian Academy of Medical Sciences, 2004, pp. 18–21.

7. Lapin B. A., Dzhikidze E. K., Krylova R. I., Stasilevich Z. K., Yakovleva L. A. Problemy infektsionnoy patologii obez'yan [The problems of infectious pathology of monkeys]. Moscow, Publishing house of the Russian Academy of Medical Sciences, 2004, 140 p.

8. Nassibulin N. Kh., Gabidullin Yu. Z., Gabidullin Z. G., Sufiyarov R. S., Sufiyarov R. R. Sravnitel'naya kharakteristika nekotorykh biologicheskikh svoystv u bakteriy roda *Proteus* i kul'tur *Staphylococcus aureus*, vydelenykh pri gnoyno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh u bol'nykh, nakhodyashchikhsya na statsionarnom lechenii v onkologicheskikh otdeleniyakh i respublikanskoy klinicheskoy bol'nitse G.G. Kuvatova g. Ufy [Comparative characteristics of some biological properties of the genus *Proteus* bacteria and cultures of *Staphylococcus aureus* isolated at purulent-inflammatory diseases in patients who get hospital treatment at the oncology departments and G.G. Kuvatov Republican Clinical Hospital of Ufa]. *Meditsinskiy vestnik* [Medical Bulletin], 2008, vol. 3, no. 4, pp. 25–29.

9. Novikov, Yu. K. Rol' gramotritsatel'nykh bakterii v patologii nizhnikh dykhatel'nykh putey [The role of Gram-negative bacteria in the pathology of the lower respiratory tract]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* [Atmosphere. Pulmonology and Allergology], 2007, no. 1, pp. 55–60.

10. Omarova S. M., Mutalipova Z. M.-K., Nurmagomedova Z. M., Medzhidova D. Sh., Yunusova R. Yu., Gorelova V. G. Vidovoy sostav i biologicheskie svoystva vzbuditeley nozokominal'nykh pnevmoniy, vydelenykh v statsionarakh khirurgicheskogo profilya Makhachkaly. [The specific compound and biological characteristics of agents of nosocomial pneumonia isolated in hospital surgery departments of Makhachkala]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Russian Clinical Laboratory Diagnostics], 2012, no. 12, pp. 38–40.

11. Prusova V. N., Vlahno S. N. Mikrobiologicheskie issledovaniya biologicheskogo materiala na vyyavlenie patogenogo stafilokokka na territorii Ussuriyskogo gorodskogo okruga [Microbiological studies of the biological material on the identification of pathogenic staphylococcus in the territory of the Ussuriysk urban county]. *Zdorov'e. Meditsinskaya ekologiya. Nauka.* [Health. Environmental health. Science.], 2015, no. 4 (62), pp. 138–142.

12. Kholodok, G.N. Etiologiya ostrykh pnevmoniy i kharakteristika vzbuditeley [Acute pneumonia etiology and causative agents characteristics]. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration], 2004, no. 18, pp. 11–15.

13. Bassetti M., Welte T., Wunderink R. G. Treatment of Gram-negative pneumonia in the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? *Critical Care*, 2016, vol. 20, pp. 19.

14. Estell K. E., Young A., Kozikowski T., Swain E. A., Byrne B. A., Reilly C. M., Kass P. H., Aleman M. Pneumonia Caused by *Klebsiella* spp. in 46 Horses. *J. Vet. Intern. Med.*, 2016, no. 30, pp. 314–321.

15. Gauguet S., D'Ortona S., Ahnger-Pier K., Duan B., Surana N. K., Lu R., Cywes-Bentley C., Gadjeva M., Shan Q., Priebe G. P., Pier G. B. Intestinal Microbiota of Mice Influences Resistance to *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Infection and Immunity*, 2015, vol. 83, no. 10, pp. 4003–4014.
16. Ihms E. A., Daniels J. B., Koivisto C. S., Barrie M. T., Russell D. S. Fatal *Streptococcus anginosus*-associated pneumonia in a captive Sumatran orangutan (*Pongo abelii*). *J. Med. Primatology*, 2014, vol. 43, issue 1, pp. 48–51.
17. Kawanami T., Yatera K., Yamasaki K., Noguchi S., Fukuda K., Akata K., Naito K., Kido T., Ishimoto H., Taniguchi H., Mukae H. Clinical impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* on bacterial pneumonia: cultivation and 16S ribosomal RNA gene analysis of bronchoalveolar lavage fluid. *BMC Infectious Diseases*, 2016, vol. 16, pp. 155.
18. Mulcahy M. E., McLoughlin R. M. *Staphylococcus aureus* and Influenza A Virus: Partners in Coinfection. *mBio*, 2016, vol. 7, no. 6, e02068-16. Available at: <http://mbio.asm.org/content/7/6/e02068-16> (accessed 01 March 2017).
19. Tadros M., Williams V., Coleman B. L., McGeer A. J., Haider S., Lee C., Iacovides H., Rubinstein E., John M., Johnston L., McNeil S., Katz K., Laffin N., Suh K. N., Powis J., Smith S., Taylor G., Watt C., Simor A. E. Epidemiology and Outcome of Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in Canadian Hospitals. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 9, e75171. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3775759/> (accessed 01 March 2017).
20. Yayan J., Ghebremedhin B., Rasche K. Cefepime shows good efficacy and no antibiotic resistance in pneumonia caused by *Serratia marcescens* and *Proteus mirabilis* – an observation study. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2016, vol. 17, no. 10. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0056-y> (accessed 01 March 2017).
21. Yayan J., Ghebremedhin B., Rasche K. No development of imipenem resistance in pneumonia caused by *Escherichia coli*. *J. Medicine*, 2015, vol. 94, no. 25, e1020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4504523/> (accessed 01 March 2017).

УДК [618.2+618.3]:579.61

© A.V. Karaulov, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin,
Kh.M. Galimzyanov, N.L. Bondarenko, E.A. Voropaeva,
A.L. Bairakova, M.S. Afanasiev, Yu.V. Nesvizhsky,
E.A. Egorova, V.A. Metelskaya, A.V. Aleshkin,
O.V. Rubalsky, L.A. Pylev, O.G. Grechishnikova,
E.O. Rubalskii, Yu.N. Urban, A.D. Voropaev,
E.S. Tolstova, E.E. Rubalskaya, 2017

03.02.00 – общая биология

14.01.00 – клиническая медицина

14.03.00 – медико-биологические науки

ASSESSMENT OF THE HEALTH STATUS OF WOMEN IN PREDICTING PHYSIOLOGICAL AND COMPLICATED COURSE OF PREGNANCY AT EARLY GESTATIONAL AGES

Karaulov Alexandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Afanasiev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist, Deputy Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Aleshkin Vladimir A., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honored Scientist, Director, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

Galimzyanov Khalil M., 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.

Bondarenko Natalia L., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-903-731-75-58, e-mail: bondarenkomed@yandex.ru.

Voropaeva Elena A., Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaevaea2011@gmail.ru.

Bairakova Alexandra L., Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-926-207-24-15, e-mail: alexandrabl@mail.ru.

Afanasiev Maxim S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Nesvizhsky Yuriy V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty for Preventive Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Egorova Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-594-69-89, e-mail: anaerob.lab@mail.ru.

Metelskaya Valeriya A., Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-906-733-83-07, e-mail: pevek.1972@mail.ru.

Aleshkin Andrey V., Dr. Sci. (Biol.), Head of Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: ava@gabri.ru.

Rubalsky Oleg V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Pylev Andrey L., Cand. Sci. (Med.), Deputy Head Physician on Medical Work, LLC “Innovative Medical Technology Centre” (European Clinic), 22B Dukhovskoy Lane, Moscow, 115191, Russia, tel.: 8-903-199-19-30, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Grechishnikova Olga G., Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-965-440-45-05, e-mail: grecha77@mail.ru.

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Urban Yuliya N., Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-926-181-05-60, e-mail: urbanek@mail.ru.

Voropaev Aleksandr D., Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

Tolstova Ekaterina S., Research Scientist, Department of Clinical Allergology and Immunology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, building 8, 2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia, tel.: 8-967-079-51-83, e-mail: ktolstova@yandex.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.

Microbiocenoses of macroorganism open cavities of pregnant women keenly react to various external environmental changes, and also react to and participate in the development of infectious and non-infectious pathology. Dysbacteriosis development is the reaction to external and internal influence. Criteria for the microbiocenosis state assessment as a measure of the general macroorganism reactivity allow us to judge the condition of the examined women in pregnancy course prognosis. It is established that during the physiological course of pregnancy type (degree) I or II of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, the absence of indication of causative agents of urogenital infections and clinical manifestations of miscarriage were revealed; during complicated pregnancy – type (degree) I or II of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, no indication of causative agents of urogenital infections and clinical manifestations of miscarriage of noninfectious genesis that results in the birth of the fetus; during

complicated pregnancy - type (degree) III or IV of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, no indication of causative agents of urogenital infections and no clinical manifestations of miscarriage (the prodromal period of infection and threatening miscarriage); with immunological rejection of the fetus - type (degree) III or IV of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, the causative agents of urogenital infections, and clinical manifestations of miscarriage (incipient miscarriage).

Key words: *mucosal microbiocenosis, dysbacteriosis, microbiocenoses disturbances types (degrees), mucosal microbiotope, physiological pregnancy course, complicated pregnancy course, fetus miscarriage, health condition markers.*

Introduction. Organism reactivity is the capacity to respond to external impacts with changing of vital activity which provides its adaptation to different environmental conditions. Resistance is closely related to the organism reactivity, representing one of its main consequences and expressions. Realization of the mechanisms of resistance is provided by the interaction of a complex of various organs and physiological systems of the body, including all elements of regulatory processes. Resistance can be reduced due to the deficiency, excess or qualitative inadequacy of biologically significant factors (nutrition, physical activity, work and information load, stressful situations, various intoxications, infectious processes, environmental factors, etc.). In the development of resistance active protective-adaptive reactions are crucial. They are determined by individual characteristics and aimed at the preservation of homeostasis during potentially harmful effects of environmental factors or adverse shifts in the internal milieu. Resistance is changing during ontogenesis, reaching its maximum at maturity and decreasing with body aging. Nonspecific resistance is understood as the ability of the body to withstand the effects of factors diverse in nature. Specific resistance is characterized by a high degree of counteraction of the organism to the influence of certain factors or their close groups, resistance against different pathogenic effects [1, 2]. The basis of formation of various gestational complications is the influence of unfavorable factors, among which the most important are stress, pre-morbid background, factors of infectious nature, hormonal disorders, genetic component, etc. However, in the presence of the same risk factors the development of pathological conditions is not implemented in all cases. On the other hand, pathological conditions during pregnancy occur not only in women of a high risk group (in the presence of aggravated somatic or obstetric and gynecological history), but also in almost healthy women, since pregnancy in some cases is a trigger for pathological processes and is a consequence of disturbed homeostasis. In pregnancy pathology disturbances of the normal microflora, immune status condition and disease manifestation are considered in unity, and the role of a releaser in each case can belong to any component of this triad: dysbacteriosis, immune status and a pathological process. Dysbiotic disturbances are manifested long before the disease clinical implications and reflect macroorganism immunological reactivity. Microflora plays the main role in the formation of reactivity and anti-infectious resistance of the macroorganism. Human has his own microecological homeostasis. Microbiocenoses condition indicators reflect macroorganism reactivity condition - the possibility to respond to external environment influence by changing its vital activity which provides its adaptation to different environmental conditions. Macroorganism open cavities mucosae are a unified system. The state of microbiocenosis and mucosal barrier function can be assessed by the degree of colonization resistance (CR) of the mucous membranes of the open body cavities - a physiological phenomenon - the ability of the microflora and macroorganism in cooperation to protect the mucosal ecosystem from pathogenic microorganisms. Microbiocenosis is a very sensitive indicator that responds with quantitative and qualitative changes to any changes of external and internal environment of the body. It is known that the study of microflora of an organism is a highly informative and accessible method of assessing the health of a person, correlating with other clinical and laboratory parameters [3, 4, 5, 7, 9, 11].

The aim of this work was to evaluate the health status of women in predicting physiological and complicated pregnancy.

Materials and methods. Clinical and laboratory examination of 101 pregnant women with miscarriage (I group – 75 pregnant women with started miscarriage, but a prolonged pregnancy and II group – 26 patients with interrupted pregnancy) and 20 healthy pregnant women (with the physiological course of a gestation process), and also 81 clinically healthy non-pregnant patients was conducted [6, 8]. Assessment of microbiocenoses of open cavities mucosa was performed according to methodology set out in the manual approved by the Educational and methodical association [11], and also according to a new medical technology [10]. The women's health condition is assessed with a non-invasive method based on the status (type-degree of disturbance) of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities of the body regardless of the location of microbiotope as a measure of the general reactivity of the macroorganism, allowing regardless

of the type of pathology and in the early stages of gestation to differentiate between physiological and complicated pregnancy course.

Results and discussion. The assessment of vaginal microbiocenosis showed that in clinically healthy women types (degrees) I and II of vaginal microbiotope prevail (Table 1); revealing types (degrees) III and IV of vaginal microbiotope can be regarded as a marker of a prodromal period of an infectious process and risk of miscarriage. In normal (physiological) pregnancy course: type (degree) I or II of vaginal microbiotope is a favourable diagnostic sign - normal fetus development; revealing types (degrees) III and IV of vaginal microbiotope indicates immunological irritation (risk for miscarriage). During incipient miscarriage: types (degrees) III or IV of microbiotope of the vagina are an unfavorable prognostic sign - the beginning of immunologic rejection of the fetus; revealing types (degrees) I or II of microbiotope of the vagina indicates a non-infectious genesis of miscarriage, but nevertheless is a favorable prognostic sign - childbirth will end successfully.

Table 1

Vaginal microbiotope microecological types (degrees) occurrence frequency in pregnant women from the examined groups

The degree of dysbiotic disorders	The surveyed groups (n = 202)			
	Main group (n = 101)		Control group (n = 20), physiological pregnancy course, occurrence frequency (% / n)	Clinically healthy (non pregnant) – control group (n = 81), occurrence frequency (% / n)
	I group (n = 75), occurrence frequency (% / n)	II group (n = 26), occurrence frequency (% / n)		
	1	2	3	4
I type (degree) – normocenosis	18,7/14	0	50,0/10	74,0/60
II type (degree) – intermediate type	16,0/12	0	30,0/6	9,9/8
I type + II type	34,7/24	0	80,0/16	84,0/68
III type (degree) – dysbiosis	32,0/24	50,0/13	15,0/3	4,9/4
IV type (degree) – vaginitis	33,3/25	50,0/13	5,0/1	0,0/0
III type + IV type	65,3/49	100,0/26	20,0/4	4,9/4

Comments: 1, 2, 3, 4 table columns; observation results were processed using χ^2 ($\chi^2 = 3,84, p < 0,05; \chi^2 = 6,63, p < 0,01; \chi^2 = 10,83, p < 0,001$);

reliability of differences of indicators:

III type (degree) – dysbiosis: 1-4 – 17,57, $p < 0,001$; 1-2 – 1,97, $p > 0,05$; 1-3 – 1,48, $p > 0,05$; 2-3 – 4,65, $p < 0,05$; 2-4 – 26,63, $p < 0,001$; 3-4 – 1,20, $p > 0,05$;

IV type (degree) – vaginitis: 1-4 – 29,73, $p < 0,001$; 1-2 – 1,63, $p > 0,05$; 1-3 – 5,03, $p < 0,05$; 2-3 – 8,79, $p < 0,01$; 2-4 – 41,54, $p < 0,001$; 3-4 – 0,58, $p > 0,05$;

I type (degree) – normocenosis: 1-4 – 45,75, $p < 0,001$; 1-2 – 4,18, $p < 0,05$; 1-3 – 6,63, $p < 0,05$; 2-3 – 13,80, $p < 0,001$; 2-4 – 40,89, $p < 0,001$; 3-4 – 3,31, $p > 0,05$;

II type (degree) – intermediate type: 1-4 – 50,54, $p < 0,001$; 1-2 – 3,32, $p > 0,05$; 1-3 – 1,21, $p > 0,05$; 2-3 – 6,52, $p < 0,05$; 2-4 – 1,53, $p > 0,05$; 3-4 – 3,88, $p < 0,05$;

I type + II type: 1-4 – 41,32, $p < 0,001$; 1-2 – 9,22, $p < 0,01$; 1-3 – 13,02, $p < 0,001$; 2-3 – 28,46, $p < 0,001$; 2-4 – 56,31, $p < 0,001$; 3-4 – 0,01, $p > 0,05$;

III type + IV type: 1-4 – 60,66, $p < 0,001$; 1-2 – 10,39, $p < 0,01$; 1-3 – 11,38, $p < 0,001$; 2-3 – 28,46, $p < 0,001$; 2-4 – 83,51, $p < 0,001$; 3-4 – 3,14, $p < 0,05$;

(I type + II type) / (III type + IV type): 1 group – 15,37, $p < 0,001$; 2 group – 48,08, $p < 0,001$; 3 group – 12,10, $p < 0,001$; 4 group – 99,22, $p < 0,001$

During the therapy, estimation of the degree of disturbances in microbiocenosis of the vagina improves the informative value of the evaluation of its effectiveness by revealing the mechanisms of its therapeutic effect: with clinical effectiveness of the therapy, there was the transition to the indicators of a normal pregnancy - types (degrees) I or II of microbiotope of the vagina were recorded; further registration in some patients of types (degrees) III and IV of microbiotope of the vagina indicated the need to continue miscarriage preventive therapy.

During posterior pharyngeal wall microbiocenosis estimation in the normal (physiological) pregnancy course: type (degree) I or II posterior pharyngeal wall microbiotope (Table 2) is a favourable diagnostic sign - normal fetus development; types (degrees) III and IV posterior pharyngeal wall microbiotope indicate immunological irritation (risk for miscarriage). At miscarriage with an interrupted pregnancy: types (degrees) III or IV of microbiotope of the posterior pharyngeal wall is an unfavorable prognostic

sign - the beginning of immunologic rejection of the fetus; the I or II types (degrees) of microbiotope of the posterior pharyngeal wall indicate a non-infectious genesis of miscarriage, but nevertheless it is a favorable prognostic sign - childbirth will end successfully.

Table 2

The degree of dysbiotic disorders	The surveyed groups (n = 121)		
	Main group (n = 101)		Control group (n = 20), occurrence frequency (% / n)
	I group (n = 75), occurrence frequency (% / n)	II group (n = 26), occurrence frequency (% / n)	
	1	2	3
I type (degree) – normocenosis	12,0/9	0	40,0/8
II type (degree) – intermediate type	32,0/24	16,7/4	25,0/5
I type + II type	44,0/33	16,7/4	65,0/13
III type (degree) – dysbiosis	33,3/25	50,0/13	20,0/4
IV type (degree) – expressed inflammatory process	22,7/17	33,3/9	15,0/3
III type + IV type	56,0/42	83,3/22	35,0/7

Comments: 1, 2, 3 – table columns; observation results were processed using χ^2 ($\chi^2 = 3,8, p < 0,05; \chi^2 = 6,6, p < 0,01; \chi^2 = 10,8, p < 0,001$);

reliability of differences of indicators:

III type (degree) – dysbiosis: 1-3 – $\chi^2 = 0,77, p > 0,05; 1-2 – \chi^2 = 1,63, p > 0,05; 2-3 – \chi^2 = 3,17, p > 0,05;$

IV type (degree) – expressed inflammatory process: 1-3 – $\chi^2 = 0,19, p > 0,05; 1-2 – \chi^2 = 0,88, p > 0,05; 2-3 – \chi^2 = 1,35, p > 0,05;$

I type (degree) – normocenosis: 1-3 – $\chi^2 = 6,63, p < 0,01; 1-2 – \chi^2 = 2,11, p > 0,05; 2-3 – \chi^2 = 9,95, p < 0,01;$

II type (degree) – intermediate type: 1-3 – $\chi^2 = 0,11, p > 0,05; 1-2 – \chi^2 = 1,89, p > 0,05; 2-3 – \chi^2 = 0,19, p > 0,05;$

I type + II type: 1-3 – $\chi^2 = 2,01, p > 0,05; 1-2 – \chi^2 = 5,63, p < 0,05; 2-3 – \chi^2 = 9,91, p < 0,01;$

III type + IV type: 1-3 – $\chi^2 = 2,01, p > 0,05; 1-2 – \chi^2 = 5,63, p < 0,05; 2-3 – \chi^2 = 9,91, p < 0,01;$

(I type + II type) / (III type + IV type): 1 group – $\chi^2 = 1,71, p > 0,05; 2 group – \chi^2 = 22,23, p < 0,001; 3 group – \chi^2 = 0, p > 0,05$

During the therapy, estimation of the degree of disturbances in microbiocenosis of the posterior pharyngeal wall improves the informative value of the evaluation of its effectiveness by revealing the mechanisms of its therapeutic effect: when the therapy was clinically effective there was the transition to the indices of the physiological norm - types (degrees) I or II of posterior pharyngeal wall microbiotope were registered; further registration in some patients of types (degrees) III and IV of posterior pharyngeal wall microbiotope indicated the need to continue miscarriage preventive therapy.

During intestinal microbiocenosis estimation in normal (physiological) pregnancy course (Table 3): type (degree) I or II of intestinal microbiotope prevails, and is a favourable diagnostic sign - normal fetus development; revealing types (degrees) III and IV of intestinal microbiotope indicates immunological irritation (risk for miscarriage). At miscarriage with interrupted pregnancy: types (degrees) III or IV of the intestinal microbiotope are an unfavorable prognostic sign - the beginning of immunologic rejection of the fetus; revealing types (degrees) I or II of the intestinal microbiotope indicates a non-infectious genesis of miscarriage, but nevertheless is a favorable prognostic sign - childbirth will end successfully.

During the therapy, estimation of the degree of disturbances in intestinal microbiocenosis improves the informative value of the evaluation of its effectiveness by revealing the mechanisms of its therapeutic effect: with clinical effectiveness of the therapy, there was the transition to the indicators of a normal pregnancy - types (degrees) I or II of intestinal microbiotope were recorded; further registration in some patients of types (degrees) III and IV of intestinal microbiotope indicated the need to continue miscarriage preventive therapy.

Different examples from clinical practice show that microbiocenoses of macroorganism open cavities of pregnant women keenly react to various external environmental changes, and also react to and participate in the development of infectious and non-infectious pathology. Mucous membranes of open cavities of the body function as a single organ, and therefore simultaneously similar changes of their microbiocenoses (same types-degrees) are registered independently from the biotope of the mucous. Reaction to external and internal influences manifests itself by the dysbiosis development, the appearance in the biotopes of mucous membranes of microorganisms that are not characteristic of them in normal conditions; the acquisition of new genotypic (the exchange of genes – horizontal transfer, sequence typing) and phenotypic properties due

to the possible interference of microorganisms of different genera and species; the increase in the frequency of inoculation of selected microorganisms (in titer \geq of 5.0–6.0 lg CFU/g), increased pathogenic properties (virulence increase - the acquisition of pathogenicity islands, structural and biochemical characteristics of virulence).

Table 3

Intestinal biotope microecological disturbances occurrence frequency in pregnant women from examined groups

The degree of dysbiotic disorders	The surveyed groups (n = 121)		
	Main group (n=101)		Control III group (n = 20), physiological pregnancy course, occurrence frequency (% / n)
	I group (n = 75), occurrence frequency (% / n)	II group (n = 26), occurrence frequency (% / n)	
	1	2	3
I type (degree)- normocenosis	16,0/12	4,3/1	45,0/9
II type (degree)	30,7/23	16,7/4	20,0/4
I type + II type	46,7/35	21,0/5	65,0/13
III type (degree)	28,0/21	44,9/12	30,0/6
IV type (degree)	25,3/19	34,1/9	5,0/1
III type + IV type	53,3/40	79,0/21	35,0/7

Comments: 1, 2, 3 – table columns; observation results were processed using χ^2 ($\chi^2 = 3,84, p < 0,05; \chi^2 = 6,63, p < 0,01; \chi^2 = 10,83, p < 0,001$);

reliability of differences of indicators:

III type (degree): $1-3 - \chi^2 = 0,01, p > 0,05; 1-2 - \chi^2 = 2,13, p > 0,05; 2-3 - \chi^2 = 0,65, p > 0,05;$

IV type (degree): $1-3 - \chi^2 = 2,80, p > 0,05; 1-2 - \chi^2 = 0,43, p > 0,05; 2-3 - \chi^2 = 4,22, p < 0,05;$

I type (degree) – normocenosis: $1-3 - \chi^2 = 6,12, p < 0,05; 1-2 - \chi^2 = 1,57, p > 0,05; 2-3 - \chi^2 = 8,96, p < 0,01;$

II type (degree): $1-3 - \chi^2 = 0,44, p > 0,05; 1-2 - \chi^2 = 1,58, p > 0,05; 2-3 - \chi^2 = 0,00, p > 0,05;$

I type + II type: $1-3 - \chi^2 = 1,45, p > 0,05; 1-2 - \chi^2 = 4,98, p < 0,05; 2-3 - \chi^2 = 8,11, p < 0,01;$

III type + IV type: $1-3 - \chi^2 = 1,45, p > 0,05; 1-2 - \chi^2 = 4,98, p < 0,05; 2-3 - \chi^2 = 8,11, p < 0,01;$

(I type + II type) / (III type + IV type): 1 group – $\chi^2 = 0,43, p > 0,05; 2 \text{ group} - \chi^2 = 17,31, p < 0,001; 3 \text{ group} - \chi^2 = 2,50, p > 0,05$

All this contributes to the development of the process, leading eventually to a complicated pregnancy, symptoms of miscarriage risk (characterized by abdominal pain, increased uterine tone) and in some cases to the start of miscarriage (characterized by severe abdominal pain, bleeding, cervical shortening and opening of the mouth of the uterus) with subsequent rejection of the fetus.

Establishing genotypic and phenotypic properties of microorganisms in mucous membranes biotopes of the open cavities of a pregnant female macroorganism, isolation rate and their pathogenic properties (virulence - the acquisition of pathogenicity islands, structural and biochemical characteristics of virulence) along with conventional ones for the specific disease with laboratory and diagnostic tests makes laboratory diagnostics faster and increases its informative value. Criteria for the microbiocenosis state assessment as a measure of the general macroorganism reactivity allow us to judge of the health condition of the examined women while prognosing the pregnancy course.

Conclusions. Thus, by assessing the degree of microbiocenosis disturbance of a specific biotope of open body cavities mucous membranes, regardless of its location as an indicator of the general reactivity and resistance of pregnant women, and depending on the result obtained, we can judge of their health status, and predict a physiological or complicated course of pregnancy as well:

1. physiological course of pregnancy with type (degree) I or II of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, no indication of causative agents of urogenital infections and no clinical manifestations of miscarriage;

2. complicated course of pregnancy with type (degree) I or II of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, no indication of causative agents of urogenital infections and the presence of clinical manifestations of miscarriage of noninfectious genesis, resulting in the birth of the fetus;

3. complicated course of pregnancy with type (degree) III or IV of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, no indication of causative agents of urogenital infections and no clinical manifestations of miscarriage (the prodromal period of infection and risk for miscarriage);

4. immunological fetus rejection with type (degree) III or IV of microbiocenosis of the mucous membranes of open cavities, indication of causative agents of urogenital infections and the presence of clinical manifestations of miscarriage (incipient miscarriage).

References

1. Efroimson V. P. Immunogenetika [Immunogenetics]. Moscow, 1971, 336 p.
2. Gorizontov P. D. Gomeostaz [Homeostasis]. Moscow, Meditsina, 1981, 576 p.
3. Karaulov A. A., Afanasyev M. S., Aleshkin V. A., Afanasiev S. S., Voropaeva E. A. Kolonizatsionnaya rezistentnost' slizistykh tservikal'nogo kanala kak neot'emlemaya sostavlyayushchaya mestnogo immuniteta [Colonization resistance of surface cervical mucosa as the integral component of local immunity]. Immunologiya [Immunology], 2011, vol. 32, no. 1, pp. 11–15.
4. Karaulov A. V., Aleshkin V. A., Voropaeva E. A., Metelskaya V. A., Slobodenyuk V. V., Afanasiev M. S., Zatevalov A. M., Toptygina A. P., Afanasiev S. S., Nesvizhsky Yu. V., Urban Yu. N., Rubalskii E. O., Matveevskaya N. S. Pokazateli kolonizatsionnoy rezistentnosti slizistykh rotoglotki kak ob'ektivnye kriterii mukozal'nogo immuniteta pri bronkhitakh u detey [Colonization resistance indicators of oropharynx mucous membrane as objective criteria of mucosal immunity at bronchitis in children]. Immunologiya [Immunology], 2012, vol. 33, no. 5, pp. 255–259.
5. Onishchenko G. G., Aleshkin V. A., Afanasiev S. S., Pospelova V. V., Gracheva N. M., Ankirskaya A. S., Feklisova L. V., Pozhalostina L. V., Borisova I. V., Budakov R. S., Ul'yanova L. P., Shabanskaya M. A., Morozova L. V., Ageeva L. V., Rubalsky O. V., Khanina G. I., Lyutov A. G., Levanova L. A., Davydkin V. Yu., Bashkina O. A., Sultanova S. V., Afanasiev M. S., Stepanov A. V., Rakhimova N. G., Terent'ev A. A., Kazimirova E. I., Denisov L. A., Voroshilina N. N., Afanasiev D. S., Sadolina I. V., Lobachev N. V., Kokuev A. V. Immunobiologicheskie preparaty, perspektivy primeneniya v infektologii [Immunobiological preparations, perspectives of their use in infectology]. Ed. by G. G. Onishchenko, V. A. Aleshkin, S. S. Afanasiev, V. V. Pospelova. Moscow, All-Russian Educational Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education of the Ministry of Health of the RF, 2002, 606 p.
6. Savchenko T. N., Makarov O. V., Aleshkin V. A., Afanasiev S. S., Voropaeva E. A., Melnikov A. N., Strygina V. A. Narushenie mikrobiotsenoza vlagalishcha kak faktor nevnashivaniya beremennosti [Vaginal microbiocenosis disturbance as miscarriage risk factor]. Lechenie i profilaktika [Treatment and Prevention], 2012, no. 1 (1), pp. 39–43.
7. Voropaeva E. A., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Vorobiev A. A., Kudriavtseva M. V., Nesvizhsky Yu. V., Afanasiev M. S., Matveevskaya N. S., Panurina R. L. Mikrobiologicheskie i immunologicheskie kriterii otsenki effektivnosti lecheniya ureaplazmoza zhenshchin [Microbiological and immunological criteria for estimation of ureaplasmosis treatment efficacy in women]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2007, no. 2, pp. 65–70.
8. Voropaeva E. A., Aleshkin V. A., Makarov O. V., Afanasiev S. S., Savchenko T. N., Protopopova L. A., Nesvizhsky Yu. V., Bairakova A. L., Matvievsckaya N. S., Egorova E. A., Metelskaya V. A., Grechishnikova O. G., Afanasiev M. S., Panurina R. L., Hashukoeva A. Z. Mikroflora biotopov vlagalishcha, rotoglotki i kishchnika zhenshchin s ugrozoy preryvaniya beremennosti na rannikh srokakh [The microflora of vaginal, gutter, and intestinal biotops of women with a threat of early miscarriage]. Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences], 2008, no. 2, pp. 6–12.
9. Voropaeva E. A., Karaulov A. V., Bairakova A. L., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Kafarskaya L. I., Nesvizhsky Yu. V., Efimov B. A., Shkoporov A. N., Grechishnikova O. G., Levakov S. A., Metelskaya V. A., Afanasiev M. S., Egorova E. A., Slobodenyuk V. V., Fandeeva E. V. Svyaz' urovney ekspressii genov TLR-2 i TLR-4 s izmeneniyami mikrobiotsenoza urogenital'nogo trakta pri urogenital'nom khlamidioze u zhenshchin [The connections between the levels of the TLR-2 and TLR-4 expression and the changes in the microbiocenosis of the urogenital tract in women with the urogenital chlamydiosis]. Immunopatologiya, Allergologiya, Infektologiya [International Journal of Immunopathology, Allergology, Infectology], 2008, no. 2, pp. 68–76.
10. Voropaeva E. A., Karaulov A. V., Afanasyev S. S., Aleshkin V. A., Makarov O. V., Nesvizhsky Yu. V., Afanasiev M. S., Matveevskaya N. S., Savchenko T. N., Rubalsky O. V. Otsenka mikrobiotsenoza vlagalishcha pri akusherskoy i ginekologicheskoy patologii (novaya meditsinskaya tekhnologiya). FS № 2009/187 ot 17.07.2009 [Assessment of vaginal microbiocenosis at obstetric and gynaecological pathology (new medical technology). FC № 2009/187 17.07.2009]. Astrakhan – Moscow, Astrakhan State Medical Academy, 2012, 50 p.
11. Zverev V. V., Nesvizhsky Yu. V., Voropaeva E. A., Afanasiev S. S., Aleshkin V. A., Karaulov A. V., Galimzyanov Kh. M., Bogdanova E. A., Rubalsky O. V., Afanasiev M. S., Matveevskaya N. S., Afanasiev D. S., Savchenko T. N., Metelskaya V. A., Rubalskaya E. E., Rubalskii E. O. Mikroekologiya i gumoral'nyy immunitet slizistykh otkrytykh polostey cheloveka v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachey. Rekomendovano Uchebno-metodicheskim ob"edineniem po meditsinskomu i farmatsevticheskomu obrazovaniyu vuzov Rossii v kachestve uchebnogo posobiya dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachey [Microecology and humoral immunity of mucous of human body open cavities in a norm and in pathological conditions. Teaching manual for the system of post-graduate professional medical education. Recommended by the Academic Methodological Association for Medical and Pharmaceutical Education of Russian Universities for the system of post-graduate professional medical education]. Astrakhan – Moscow, Astrakhan State Medical Academy, 2011, 80 p.

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ГЕНОМ ВТОРОЙ ФАЗЫ ДЕТОКСИКАЦИИ NAT2 В ФОРМИРОВАНИИ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Кудряшева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой гигиены медико-профилактического факультета 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: agma@astranet.ru.

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aazizaa@mail.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Определено клинико-диагностическое значение исследования некоторых продуктов перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты в крови у 90 больных хронической обструктивной болезнью легких с различным генотипом по полиморфизму гена второй фазы детоксикации NAT2. Выявлено, что в условиях активации воспалительных реакций при хронической обструктивной болезни легких происходит интенсификация процессов свободнорадикального окисления как липидов, так и белков при снижении антиоксидантной защиты. Показано, что степень выраженности перекисного окисления липидов и полиморфизм гена второй фазы детоксикации NAT2 формируют характер течения и отображают тяжесть течения хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, перекисное окисление белков, липидов, гены, детоксикация.

OXIDATIVE STRESS AND GENOME OF PHASE II OF NAT2 DETOXICATION IN THE FORMATION OF FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE COURSE

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

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

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

We appraised the clinical and diagnostic significance of study of some products of peroxidation of lipids, proteins and antioxidant defence in blood of 90 patients with chronic obstructive lung disease with different genotype according to gene polymorphism of Phase II of NAT2 detoxication. It was revealed that in the conditions of activation of inflammatory reactions in chronic obstructive lung disease there is an intensification of the processes of free-radical oxidation of both lipids and proteins when antioxidant defence is decreased. The study showed that the degree of intensity of lipid peroxidation and gene polymorphism of Phase II of NAT2 detoxication influence the course of chronic obstructive lung disease and reflect its severity.

Key words: chronic obstructive lung disease, peroxidation of proteins, lipids, genes, detoxication.

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из важнейших проблем здравоохранения и вносит существенный вклад в рост временной нетрудоспособности и в увеличение случаев инвалидности и преждевременной смертности [3, 9, 10, 13, 14].

Окислительный стресс, развивающийся в результате дисбаланса между окислительной и антиоксидантной системами, играет одну из ключевых ролей в молекулярных механизмах патогенеза ХОБЛ [4, 6, 17, 19, 20]. Избыток активных форм кислорода (АФК) приводит к сдвигу метаболизма арахидоновой кислоты, что снижает бета-адренергическую активность рецепторов, которые регулируют в легких и бронхах продукцию АФК нейтрофилами и моноцитами. Это вызывает неконтролируемое образование ими свободных радикалов [2, 18, 21]. Усиление процессов свободнорадикального окисления патологически воздействует на бронхиальную стенку, обуславливая основные клинические проявления: воспаление, развитие обструкции и усиление гиперреактивности бронхов, нарушение функции внешнего дыхания [5, 11, 12, 16]. Это связано с тем, что свободные радикалы быстро реагируют с ненасыщенными липидами мембран, способствуя образованию липидных перекисей и тиобарбитуратовых реактивных субстанций, в частности, малонового диальдегида. Патологические последствия окислительного стресса, как показали морфологические исследования бронхиальной ткани, связаны с интерстициальным отеком, гиперплазией интерстициальных клеток, ремоделированием дыхательных путей. К настоящему моменту накоплены многочисленные данные о важной патогенетической роли процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) и белков [15, 16, 22]. Это явилось основанием для изучения процессов ПОЛ и белков у больных ХОБЛ.

Несмотря на наличие достаточного количества работ по изучению полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 и продуктов перекисного метаболизма при заболеваниях бронхолегочной системы, в настоящее время нет единого мнения по поводу характера нарушений и влияния окислительного стресса в совокупности с изучением генетического паспорта пациента с ХОБЛ, что предполагает проведение дальнейших исследований в этой области [7, 8]. Сохраняется противоречивость данных о влиянии полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 и продуктов перекисного метаболизма, о возможностях прогнозирования течения ХОБЛ.

Цель: изучить вклад показателей перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты во взаимосвязи с геном второй фазы детоксикации NAT2 в формирование характера течения хронической обструктивной болезни легких.

Материалы и методы исследования. Исходя из цели исследования, было обследовано 120 человек, из них 90 пациентов с ХОБЛ и 30 практически здоровых лиц Астраханского региона в качестве контрольной группы. Все пациенты были госпитализированы в связи с обострением ХОБЛ в течение 2011–2013 гг. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания устанавливали по рекомендациям, представленным программой «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» [1].

Средний возраст обследованных больных составил $62,9 \pm 1,1$ года. По половому признаку преобладали мужчины – 64 (71,1 %) пациента, женщин было 26 (28,9 %) человек. Средняя длительность заболевания составила $17,5 \pm 0,9$ года. У мужчин средняя длительность заболевания была достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у женщин ($18,8 \pm 1,1$ против $14,3 \pm 1,5$ лет, соответственно). Доля курящих составила 87,8 % (79 человек). Средний индекс курения – $32,6 \pm 2,0$ пачка-лет. У мужчин средний индекс курения был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у женщин ($37,6 \pm 2,0$ пачка-лет против $12,2 \pm 2,1$ пачка-лет, соответственно). Из всех обследованных 5 больных отмечали в анамнезе длительное воздействие производственных поллютантов (цементная и строительная пыль, газозлектросварочный аэрозоль, стекловолокно).

Спирометрию проводили при оценке кривых «поток – объем» на аппаратах «КСП-1» фирмы «Экомед» (Россия), и «Spiroanalyzer ST-350R» фирмы «Fukuda SANGYO» (Япония).

Генетическое исследование для определения полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 выполнялось в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней Института акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта (г. Санкт-Петербург). Определение полиморфных вариантов гена второй фазы детоксикации проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом.

Для определения уровня малонового диальдегида (МДА) – одного из конечных продуктов ПОЛ, применяли колориметрический метод с наборами реагентов «ТБК-АГАТ» (производство ООО «Агат-Мед», Россия) с использованием тиобарбитуровой кислоты. Определение активности супероксиддисмутазы (СОД) в сыворотке крови производили с использованием коммерческих диагностических наборов «SOD kit» фирмы «Randox Laboratories LTD» (Великобритания) посредством определения уровня карбонильных производных в сыворотке крови спектрофотометрическим методом с использованием 2,4-динитрофенилгидразина (2,4-ДНФГ).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, и пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Критический уровень статистической значимости принимали 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. Изучены особенности генетического полиморфизма гена второй фазы (NAT2). Полиморфные варианты гена NAT2 были представлены в виде F-«быстрого» (не мутантного) аллеля и S1(C481T), S2(G590A), S3(G857A) – «медленных аллелей».

На первом этапе исследования определена частота встречаемости полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 в группе больных ХОБЛ и у соматически здоровых лиц (доноров). Частоты генотипов в группе больных ХОБЛ составили: S/S – 54 (60 %), S/F – 31 (34,4 %), F/F – 5 (5,6 %), в группе соматически здоровых обследованных: S/S – 15 (50 %), S/F – 9 (30 %), F/F – 6 (20 %). Частоты аллелей в группе больных ХОБЛ составили: S – 164 (67,2 %), F – 80 (32,8 %), в группе соматически здоровых обследованных: S – 27 (67,5 %), F – 13 (32,5 %). Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей гена NAT2 между выборками больных с ХОБЛ и соматически здоровыми лицами не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Наблюдаемое распределение частот генотипов не отличалось от теоретически ожидаемого по уравнению Харди-Вайнберга.

У больных ХОБЛ и практически здоровых лиц жителей г. Астрахани преобладал гомозиготный генотип S/S. Различия между больными ХОБЛ и практически здоровыми по частоте генотипов и аллелей были статистически не значимы ($\chi^2 = 1,37$, $df = 2$, $p = 0,422$ и $\chi^2 = 0,22$, $df = 1$, $p = 0,635$, соответственно). Статистически значимые различия выявлены при сравнении частот генотипов и аллелей гена NAT2 между подгруппами больных с различной степенью тяжести ХОБЛ и соматически здоровыми лицами.

Частоты аллелей S и F составили:

- для 2 стадии заболевания – 27 (54 %) и 23 (46 %);
- для 3 стадии заболевания – 59 (76,2 %) и 35 (43,8 %);
- для 4 стадии заболевания – 53 (68,9 %) и 33 (31,1 %);
- для контроля – 27 (67,5 %) и 13 (32,5 %).

Частоты генотипов S/S, S/F и F/F в этих группах составили:

- для 2 стадии заболевания – 2 (8 %), 23 (92 %), 0;
- для 3 стадии заболевания – 24 (47,8 %), 11 (46,8 %), 2 (5,4 %);
- для 4 стадии заболевания – 8 (28,6 %), 17 (60,7 %), 3 (10,7 %);
- для контроля – 15 (50 %), 9 (30 %), 6 (20 %).

При второй степени ХОБЛ не обнаружен генотип F/F, в отличие от других стадий и группы контроля.

Следующий этап работы заключался в обнаружении распределения генотипов и аллелей полиморфного локуса гена NAT2 в зависимости от формы заболевания. Обнаружено статистически значимое увеличение лиц – носителей генотипов S/F, F/F и аллеля S среди больных ХОБЛ с бронхитической формой заболевания по сравнению с эмфизематозной. Показатель отношения шансов, определяющий риск развития бронхитической формы ХОБЛ, у носителей генотипов S/F, F/F составил 8,65, 95 % доверительный интервал 1,14–67,71 ($\chi^2 = 4,06$, $df = 1$, $p = 0,041$), а у носителей аллеля S – 8,09, 95 % доверительный интервал 1,11–59,65 ($\chi^2 = 4,19$, $df = 1$, $p = 0,038$).

Среди обследованных больных ХОБЛ частота обострения болезни в год до 1 раза была зафиксирована у 22 (24,4 %) человек, 2 раза в год – у 36 (40,0 %) пациентов, 3 раза и больше в год – у 32 человек (35,6 %). Не выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей у больных ХОБЛ с различной частотой обострения заболевания ($p = 0,138$, $\chi^2 = 6,75$, $df = 4$). Отмечена лишь тенденция к увеличению лиц – носителей генотипов S/S и выявления аллеля S среди больных ХОБЛ с часто рецидивирующим течением заболевания. Статистически значимые различия выявлены при сравнении частот генотипов и аллелей гена NAT2 между подгруппами больных с различной степенью тяжести ХОБЛ и соматически здоровыми лицами.

Частоты аллелей S и F составили:

- 39/93,2 и 6/6,8 с частотой обострения 1 раз в год и реже;
- 51/77,8 и 18/22,2 с частотой обострения 2 раза в год;
- 51/72,7 и 12/16,1 с частотой обострения 3 раза в год.

Частоты генотипов S/S, S/F и F/F в этих группах составили:

- 20/90,9; 2/9,1; 0 с частотой обострения 1 раз в год и реже,
- 21/58,3; 14/39; 1/2,7 с частотой обострения 2 раза в год,

- 26/81,25; 4/12,5; 2/6,25 с частотой обострения 3 раза в год.

С частотой обострения 1 раз в год и реже ХОБЛ не обнаружен генотип F/F, в отличие от других стадий.

Изучена частота генотипов и аллелей гена NAT2 в зависимости от продолжительности обострения ХОБЛ. Пациенты ХОБЛ в зависимости от длительности обострения были распределены на две группы: 1 группа – 25 больных ХОБЛ с продолжительностью периода обострения 7–10 дней, 2 группа – 23 человека с обострением 15 и более дней. Все пациенты получали одинаковое лечение, согласно стандартам по лечению больных ХОБЛ. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей по гену NAT2 между выборками больных с ХОБЛ не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Частоты аллелей S и F составили: в 1 группе – 63,4 и 36,6 %, соответственно, а во 2 группе – 64,8 и 35,2 %, соответственно. Частоты генотипов S/S, S/F и F/F составили: в 1 группе – 42,1; 41,3 и 16,7 %, соответственно, а во 2 группе – 50,1; 12,3 и 37,6 %, соответственно. В результате исследования полиморфных вариантов генотипов и аллелей гена NAT2 системы детоксикации были выявлены неслучайные ассоциации «функционально неблагоприятных» генотипов с развитием длительного обострения ХОБЛ.

На следующем этапе работы был изучен вклад вторичного продукта ПОЛ, каковым являлся МДА, наряду с геном второй фазы детоксикации NAT2 в формирование характера течения ХОБЛ. Уровень МДА в крови определялся у доноров и больных ХОБЛ. Проводились межгрупповые сравнения по изучаемому показателю и внутригрупповые сравнения в зависимости от генотипа.

Уровень МДА в крови у практически здоровых лиц при генотипе S/S по полиморфизму локуса гена второй фазы детоксикации NAT2 встречался у 9 доноров и составил $3,16 \pm 0,48$ моль/л.

Генотип S/F у практически здоровых лиц встречался у 21 донора, при этом уровень МДА составил $2,27 \pm 0,45$ моль/л. Различия в уровне МДА у практически здоровых лиц в зависимости от генотипа были статистически значимы ($p = 0,001$).

У больных ХОБЛ различия в уровне МДА в крови также были статистически значимыми в зависимости от генотипа. Уровень МДА при генотипе S/S составил $7,34 \pm 1,09$ моль/л, что было статистически значимо выше, чем при генотипе S/F – $4,80 \pm 1,06$ моль/л и при генотипе F/F – $5,16 \pm 0,90$ моль/л ($p = 0,043$). Уровень МДА у больных ХОБЛ при генотипе S/F и F/F статистически значимо не отличался ($p = 0,756$). Однако данные показатели были статистически выше ($p = 0,001$), чем в группе доноров. Таким образом, более интенсивное образование продуктов ПОЛ связано с наличием генотипа S/S как в группе пациентов с ХОБЛ, так и в группе соматически здоровых лиц.

Представляло интерес изучение ПОЛ белков – карбонильных групп в зависимости от полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2. Уровень карбонильных групп в крови у практически здоровых лиц при генотипе S/S по полиморфизму локуса гена второй фазы детоксикации NAT2 встречался у 9 доноров и составил $5,86 \pm 0,48$ ед. опт. пл./мл. Генотип S/F у практически здоровых лиц встречался у 21 донора, при этом уровень карбонильных групп составил $6,02 \pm 0,45$ ед. опт. пл./мл. Различия в уровне карбонильных групп у доноров в зависимости от генотипа были статистически значимы ($p = 0,001$). Статистически значимое увеличение уровня карбонильных групп у больных ХОБЛ по сравнению с донорами ($p = 0,001$) обнаруживалось при всех выявленных генотипах и составило при генотипе S/S – $10,14 \pm 1,09$ ед. опт. пл./мл, при генотипе S/F – $12,77 \pm 1,06$ ед. опт. пл./мл, при генотипе F/F – $15,15 \pm 0,90$ ед. опт. пл./мл. У больных ХОБЛ статистически значимых межгрупповых различий уровня карбонильных групп в зависимости от генотипа выявлено не было ($p = 0,061$). Таким образом, у больных ХОБЛ наблюдалась активизация процессов ПОЛ белков, однако влияния полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 на данные процессы выявлено не было.

Накопление большого количества вторичных продуктов ПОЛ у больных ХОБЛ и выявление неслучайных ассоциаций «функционально неблагоприятных» генотипов второй фазы детоксикации NAT2 требуют изучения вклада эндогенного антиоксиданта – СОД и ТБК-активных продуктов в ответ организма на интоксикацию. Активность СОД в крови определялась у доноров и больных ХОБЛ с проведением межгрупповых и внутригрупповых сравнений в зависимости от генотипа. У доноров при генотипе S/S по полиморфизму локуса гена второй фазы детоксикации NAT2 уровень СОД составил $23,18 \pm 0,44$ у.е./мл, при генотипе S/F – $21,11 \pm 0,22$ у.е./мл. Различия в уровне СОД в зависимости от генотипа у доноров были статистически значимы ($p = 0,001$). У больных ХОБЛ при генотипе S/S уровень СОД составил $17,76 \pm 1,12$ у.е./мл, при генотипе S/F – $20,61 \pm 1,01$ у.е./мл, при генотипе F/F – $13,11 \pm 0,22$ у.е./мл. Различия в уровне СОД в зависимости от генотипа у больных были статистически значимы ($p = 0,020$), причем данные показатели были статистически ниже ($p = 0,001$), чем в группе доноров.

Уровень ТБК-активных продуктов у практически здоровых лиц при генотипе S/S составил $2,18 \pm 0,2$ мкмоль/л, при генотипе S/F – $1,8 \pm 0,02$ мкмоль/л. Различия в уровне ТБК-активных продуктов у практически здоровых лиц были статистически значимы ($p = 0,001$). У больных ХОБЛ при генотипе S/S уровень ТБК-активных продуктов составил $17,76 \pm 1,24$ мкмоль/л, при S/F – $8,88 \pm 1,12$ мкмоль/л, при F/F – $13,52 \pm 0,21$ мкмоль/л. Данные показатели были статистически выше ($p = 0,001$), чем в группе доноров.

Заключение. В условиях активации воспалительных реакций при хронической обструктивной болезни легких происходит интенсификация процессов свободнорадикального окисления как липидов, так и белков при снижении антиоксидантной защиты. Установлена связь между наличием генотипа S/S гена второй фазы детоксикации NAT2 и интенсификацией процессов перекисного окисления липидов, что выражалось в повышении уровня малонового диальдегида; а также между наличием данного генотипа и снижением антиоксидантной защиты, а именно – снижением активности супероксиддисмутазы как в группе соматически здоровых лиц, так и в группе больных хронической обструктивной болезнью легких. Степень выраженности ответа и вклада продуктов перекисного окисления липидов (наряду с геном второй фазы детоксикации NAT2) в формирование и характер течения хронической обструктивной болезни легких, в свою очередь, отображает тяжесть течения данного заболевания, что является диагностическим и прогностическим критерием течения заболевания.

Список литературы

1. Белевский, А. С. Глобальная стратегия лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / А. С. Белевский. – М. : Российское респираторное общество, 2014. – 80 с.
2. Губский, Ю. И. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю. И. Губский, И. Ф. Беленичев // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 126–135.
3. Зафираки, В. К. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, А. М. Намитоков, Е. Д. Космачева // Сердечно-сосудистые заболевания : Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 39–45.
4. Калматов, Р. К. Роль механизмов свободнорадикального окисления в патогенезе локального поражения верхних дыхательных путей / Р. К. Калматов, С. Т. Жолдошев // Молодой ученый. – 2015. – № 10 (90). – С. 417–422.
5. Лаврентьева, О. В. Диагностическая ценность исследования перекисного окисления белков, липидов и антиоксидантной защиты организма при бронхиальной астме в динамике / О. В. Лаврентьева, Л. П. Воронина, Д. Ш. Дубина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева // Успехи современного естествознания. – 2009. – № 4. – С. 44–45.
6. Муравлева, Л. Е. Роль окислительного стресса в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Клюев, Л. А. Демидчик, Е. А. Колесникова // Успехи современного естествознания. – 2012. – № 9. – С. 12–16.
7. Новикова, Н. Е. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева, А. Х. Ахминеева // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 87–90.
8. Новикова, Н. Е. Роль полиморфизма гена второй фазы детоксикации NAT2 в формировании хронической обструктивной болезни легких и особенностях ее течения / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 4. – С. 178–180.
9. Полунина, О. С. Перекисное окисление липидов при сочетанной респираторно-кардиальной патологии / О. С. Полунина, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Е. А. Полунина // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 74–80.
10. Полунина, О. С. Состояние системы гемостаза у больных хронической обструктивной болезнью легких у пожилых / О. С. Полунина, И. А. Михайлова, И. А. Кудряшева // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 32–33.
11. Рябова, А. Ю. Сопоставление клинических и функциональных изменений респираторной системы у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ / А. Ю. Рябова, С. М. Кириллов, М. М. Кириллов, Т. Г. Шаповалова, С. Б. Смоляк // Аллергология и иммунология. – 2007. – Т. 8, № 1. – С. 148.
12. Уклиястая, Т. А. Прогностические факторы хронической обструктивной болезни легких с частыми обострениями / Т. А. Уклиястая, Г. Т. Гусейнов, Х. М. Галимзянов, О. С. Полунина, Н. В. Никифорова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 114–117.
13. Чучалин, А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
14. Яценко, М. К. Кожная микроциркуляция у больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / М. К. Яценко, Л. П. Воронина, Г. А. Трубников, Н. И. Рассказов, О. С. Полунина // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 12. – С. 101.

15. Fischer, B. M. Pathogenic triad in COPD : oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation / B. M. Fischer, E. Pavlisko, J. A. Voynow // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2011. – Vol. 6. – P. 413–421.
16. Hackett, T. L. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic obstructive pulmonary disease / T. L. Hackett, M. Scarci, L. Zheng, W. Tan, T. Treasure, J. A. Warner // *Respiratory Research.* – 2010. – Vol. 11. – P. 180–190.
17. Kirkham, P. A. Oxidative stress in COPD / P. A. Kirkham, P. J. Barnes // *Chest.* – 2013. – Vol. 144, № 1. – P. 266–273.
18. Lin, J. L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease / J. L. Lin, P. S. Thomas // *COPD.* – 2010. – Vol. 7, № 4. – P. 291–306.
19. Rahman, I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S. K. Biswas, A. Kode // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 533, № 1–3. – P. 222–239.
20. Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD / I. Rahman, I. M. Adcock // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, № 1. – P. 219–242.
21. Willcox, J. K. Antioxidants and prevention of chronic disease / J. K. Willcox, S. L. Ash, G. L. Catignani // *Critical reviews in food science and nutrition.* – 2004. – Vol. 44, № 4. – P. 275–295.
22. Zuo, L. Reactive oxygen species formation in the transition to hypoxia in skeletal muscle / L. Zuo, T. L. Clanton // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2005. – Vol. 289, № 1. – P. 207–216.

References

1. Belevskiy A. S. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) [Global strategy for the treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) (revision 2014)]. Moscow, Russian Respiratory Society, 2014, 80 p.
2. Gubskiy Yu. I., Belenichev I. F. Toksikologicheskie posledstviya okislitel'noy modifikatsii belkov pri razlichnykh patologicheskikh sostoyaniyakh [Toxicological effects of oxidative modification of proteins in various pathological conditions.]. *Sovremennye problemy toksikologii [Modern Problems of Toxicology]*, 2005, no. 3, pp. 126–135.
3. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D. Kliniko-funksional'nye osobennosti bol'nykh s ostrym infarktomyokarda v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Clinical and functional features of patients with acute myocardial infarction combined with chronic obstructive pulmonary disease]. *Serdechno-sosudistye zabolevaniya: Byulleten' NTsSSKh im. A. N. Bakuleva RAMN [Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Surgery of RAMS Cardiovascular diseases.]*, 2014, vol. 15, no. 6, pp. 39–45.
4. Kalmazov R. K., Zholdoshev S. T. Rol' mekhanizmov svobodnoradikal'nogo okisleniya v patogeneze lokal'nogo porazheniya verkhnykh dykhatel'nykh putey [The role of free radical oxidation mechanisms in the pathogenesis of local upper respiratory tract damage]. *Molodoy uchenyy [Young scientist]*, 2015, no. 90, pp. 417–422.
5. Lavrent'eva O. V., Voronina L. P., Dubina D. Sh., Polunina O. S., Maslyayeva G. Yu. Diagnosticheskaya tsennost' issledovaniya perekisnogo okisleniya belkov, lipidov i antioksidantnoy zashchity organizma pri bronkhial'noy astme v dinamike [The diagnostic value of the study of peroxide oxidation of proteins, lipids and antioxidant defense of the body in bronchial asthma in dynamics]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences]*, 2009, no. 4, pp. 44–45.
6. Muravleva L. E., Molotov-Luchanskiy V.B., Klyuev D. A., Demidchik L. A., Kolesnikova E. A. Rol' okislitel'nogo stressa v patogeneze khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The role of oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences]*, 2012, no. 9, pp. 12–16.
7. Novikova N. E., Kudryasheva I. A., Akhmineeva A. Kh. Okislitel'nyy stress pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Oxidative stress in chronic obstructive lung disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. 87–90.
8. Novikova N. E., Kudryasheva I. A. Rol' polimorfizma gena vtoroy fazy detoksikatsii NAT2 v formirovani khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i osobennostyakh ee techeniya [The role of gene polymorphism of the second phase of detoxification NAT2 in formation of chronic obstructive lung disease and special features of its clinical course]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*, 2012, no. 4, pp. 178–180.
9. Polunina O. S., Akhmineeva A. Kh., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V., Polunina E. A. Perekisnoe okislenie lipidov pri sochetannoy respiratorno-kardial'noy patologii [Peroxide oxidation of lipids at the combined respiratory-cardiac pathology]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 2, pp. 74–80.
10. Polunina O. S., Mikhaylova I. A., Kudryasheva I. A. Sostoyanie sistemy gemostaza u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh u pozhilykh [Hemostatic system in the elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Research]*, 2005, no. 2, pp. 32–33.
11. Ryabova A. Yu., Kirillov S. M., Kirillov M. M., Shapovalova T. G., Smolyak S. B. Sopostavlenie klinicheskikh i funktsional'nykh izmeneniy respiratornoy sistemy u bol'nykh bronkhial'noy astmoy i KhOBL [Comparison of clinical and functional changes in the respiratory system in patients with bronchial asthma and COPD]. *Allergologiya i immunologiya [Allergology and Immunology]*, 2007, vol. 8, no. 1, pp. 148.

12. Uklistaya T. A., Guseynov G. T., Galimzyanov Kh. M., Polunina O. S., Nikiforova N. V. Prognosticheskie faktory khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh s chastymi obostreniyami [The prognostic factors of chronic obstructive lung disease with frequent acuteness]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 3, pp. 114–117.
13. Chuchalin A. G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i sopushtvuyushchie zabolevaniya [Chronic obstructive pulmonary disease and co-morbidities]. Pul'monologiya [Russian Pulmonology], 2008, no. 2, pp. 5–14.
14. Yatsenko M. K., Voronina L. P., Trubnikov G. A., Rasskazov N. I., Polunina O. S. Kozhnaya mikrotsirkulyatsiya u bol'nykh s bronkhial'noy astmoy i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni'yu legkikh [Cutaneous microcirculation in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2005, no. 12, pp. 101.
15. Fischer B. M., Pavlisko E., Voynow J. A. Pathogenic triad in COPD: oxidative stress, protease–antiprotease imbalance, and inflammation. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis., 2011, vol. 6, pp. 413–421.
16. Hackett T. L., Scarci M., Zheng L., Tan W., Treasure T., Warner J. A. Oxidative modification of albumin in the parenchymal lung tissue of current smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Research., 2010, vol. 11, pp. 180–190.
17. Kirkham P. A., Barnes P. J. Oxidative stress in COPD. Chest., 2013. vol. 144, no. 1, pp. 266–273.
18. Lin J. L., Thomas J. L. Current perspectives of oxidative stress and its measurement in chronic obstructive pulmonary disease. COPD., 2010, vol. 7, no. 4, pp. 291–306.
19. Rahman I., Biswas S. K., Kode A. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. Eur. J. Pharmacol., 2006, vol. 533, no. 1-3, pp. 222–239.
20. Rahman I., Adcock I. M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. Eur Respir J. – 2006. – vol. 28, no. 1. pp. 219–242.
21. Willcox J. K., Ash S. L., Catignani G. L. Antioxidants and prevention of chronic disease. Critical reviews in food science and nutrition., 2004, vol. 44, no. 4, pp. 275–295.
22. Zuo L., Clanton T. L. Reactive oxygen species formation in the transition to hypoxia in skeletal muscle. Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, vol. 189, no. 1, pp. 207–216.

УДК 615.281:576.8

© С.А. Лужнова, А.В. Воронков, И.П. Кодониди,
Н.М. Габитова, А.В. Храпова, Суда Биллель, 2017

14.03.00 – Медико-биологические науки

14.04.00 – Фармацевтические науки

АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4 И ИХ НЕЦИКЛИЧЕСКИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В ОТНОШЕНИИ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

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.

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.

Кодониди Иван Понайотович, доктор фармацевтических наук, доцент, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, проспект Калинина, д. 11, тел.: 8-928-319-93-12, e-mail: kodonidi@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.

Храпова Анна Викторовна, младший научный сотрудник, ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России, Россия, 414057, г. Астрахань, проезд Н. Островского, д. 3, тел.: 8-988-063-23-27, e-mail: ahrapova@ayndex.ru.

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

Изучена активность новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников под лабораторными шифрами ПЯTs4, ПЯTs3, ПЯTs5, ПЯTd12, ПЯTd14, ПЯTd15 в отношении ряда штаммов *Staphylococcus aureus*, в том числе и метициллинрезистентных (MRSA). Установлено, что соединения ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTs5, ПЯTd12 проявляют высокую активность относительно исследованных штаммов и являются перспективными для создания на их основе эффективных антибактериальных средств.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, соединения ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTs5, ПЯTd12, активность.

ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF 1,3-DIAZINON-4 AND THEIR NON-CYCLIC PRECURSORS AGAINST STAPHYLOCOCCYS AUREUS

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.

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.

Kodonidi Ivan P., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Pyatigorsk Medical-Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University, 11 pr. Kalinina, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: 8-928-319-93-12, e-mail: kodonidi@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.

Khrapova Anna V., Junior Researcher, Leprosy Research Institute, 3 N. Ostrovskogo St., Astrakhan, 414015, Russia, tel.: 8-988-063-23-27, e-mail: ahrapova@ayndex.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.

We have studied the activity of new derivatives of 1,3-diazinon-4 and their acyclic precursors under laboratory ciphers PYaTs4, PYaTs3, PYaTs5, PYaTd12, PYaTd14, PYaTd15 against a number of strains of *Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant (MRSA). Research has shown that PYaTs3, PYaTs4, PYaTs5, PYaTd12 compounds have a high activity against the studied strains and are perspective for the creation on their basis of effective antibacterial drugs.

Key words: *Staphylococcus aureus*, PYaTs3, PYaTs4, PYaTs5, PYaTd12 compounds, activity.

Введение. *Staphylococcus aureus* является известным патогеном человека, вызывающим широкий спектр заболеваний: пневмонии, бактериемии, инфекции кожи и мягких тканей, остеомиелиты, инфекции мочевых путей, менингиты, эндокардиты и др. Инфекции, обусловленные метициллинрезистентными стафилококками (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)), характеризуются тяжелым течением, частым развитием осложнений и высоким уровнем смертности по сравнению с инфекциями, обусловленными *Staphylococcus aureus*, не имеющими резистентность к метициллину [2, 3, 4, 5, 13, 15, 16].

По данным ECDC (Европейский центр по контролю за инфекциями), в Европе в год регистрируется около 200 000 инфекций, вызванных данным патогеном, около 5 000 из них имеют летальный исход. В США, по сведениям отчета CLC morgan, 11 000 летальных исходов в год приходится на бактериемии, обусловленные метициллинрезистентным стафилококком [14, 18, 19, 20].

Проблема растущей резистентности условно-патогенной флоры к антибиотикам делает актуальной разработку новых антимикробных средств с хорошим профилем лекарственной безопасности с применением компьютерного прогнозирования [6, 17].

Первичный скрининг новых производных 1,3-диазинона-4 и их нециклических предшественников в отношении некоторых представителей условно-патогенной флоры [7, 8, 9, 11], а также *Mycobacterium lufu* показал [1, 10], что они обладают широким спектром антимикробной активности

и являются перспективными для дальнейшего изучения.

Цель: изучить активность соединений под лабораторными шифрами ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТs5, ПЯТd12, ПЯТd14, ПЯТd15 в отношении *Staphylococcus aureus*.

Материалы и методы исследования. Изучение активности соединений под лабораторными шифрами ПЯТs4, ПЯТs3, ПЯТs5, содержащих фрагмент «s», и ПЯТd12, ПЯТd14, ПЯТd15, содержащих фрагмент «d», в отношении микроорганизмов рода *Staphylococcus* осуществлено на двух коллекционных штаммах: *St. aureus* 1899, *St. aureus* 8172 (ФГПУ «ГосНИИгенетика», г. Москва); *St. aureus* BK 181, *St. aureus* BK 186 (выделены из мокроты больных – ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 им. С.М. Кирова, г. Астрахань); *St. aureus* NIIL *tya* 1, *St. aureus* NIIL *tya* 2, *St. aureus* NIIL *tya* 3, *St. aureus* NIIL *tya* 4 (выделены из трофических язв больных лепрой – ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры», г. Астрахань); *St. aureus* SES 1 (выделен из зева – Санитарно-эпидемиологическая станция, г. Астрахань).

Все штаммы перед посевами были идентифицированы посредством программно-аппаратного комплекса BIOMIC V3 («Giles Scientific», США) для подтверждения принадлежности к роду и виду.

Активность соединений изучали методом серийных разведений [12]: на первом этапе проводили посев штаммов в мясопептонный бульон с предварительно разведенными соединениями в порядке убывания концентрации в геометрической прогрессии с коэффициентом 2: от 128 до 1,0 мкг/мл. В качестве контроля использовали посеvy с растворителем (диметилсульфоксид в эквивалентах), посеvy без добавления в среду веществ (положительный контроль), контроль на стерильность среды (среда без посевов и соединений). Через сутки инкубации в термостате при 37° С пробирки центрифугировали, осадок стерильно отмывали, затем пересевали на желточно-солевой агар. Через сутки инкубации посеvy оценивали визуально, затем проводили подсчет выросших колоний на аппарате BIOMIC V3. Определяли концентрацию соединений, при которой подавлялся рост колониеобразующих единиц (КОЕ) относительно контроля на 50 % (МПК₅₀), на 90–100 % (МПК_{90–100}). Проводили сравнительный анализ активности веществ.

Штаммы, использованные в работе, предварительно исследовали на чувствительность к антибиотикам методом дисков для оценки наличия или отсутствия резистентности [12]. Использовали набор дисков индикаторных ДИ-ПЛС-50-01 (ЗАО «Научно-исследовательский центр фармакотерапии», г. Санкт-Петербург). Результаты считывали на аппарате BIOMIC V3.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы «BIOSTAT 2009» («Analyst Soft Inc.», США). Вариационные ряды проверяли на нормальность по критерию Колмогорова-Смирнова. Показатель достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05-0,01$.

Результаты исследования и их обсуждение. Итоги исследования чувствительности штаммов, использованных в работе, к антибиотикам показали, что 7 из них являются *Staphylococcus aureus* (MRSA), другие два проявляют резистентность к 3–5 антибиотикам (табл. 1).

Таблица 1

Чувствительность штаммов *Staphylococcus aureus* к антибиотикам

Антибиотики	ШТАММЫ								
	1899	8172	BK		NIIL <i>tya</i>				SES 1
			181	186	1	2	3	4	
Ceftriaxone	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Erythromycin	S	I	R	R	S	S	S	S	R
Gentamicin	R	S	S	S	S	S	I	S	R
Oxacillin	R	R	R	R	R	S	S	R	R
Penicillin G	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Rifampin	R	S	S	S	R	R	S	R	S
Clindamycin	R	R	S	R	S	S	S	S	I
Ciprofloxacin	I	S	I	S	R	R	R	R	I
Doxycycline	R	R	S	R	R	R	S	R	R
Trimethoprim-sulfamethoxazole	S	S	R	S	S	S	S	S	S
Vancomycin	R	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание: R – резистентные; I – умеренно-резистентные; S – чувствительные

Анализ посевов штаммов *St. aureus* 1899 и *St. aureus* 8172 показал, что соединение под лабораторным шифром ПЯТs3 активно подавляет их рост в диапазоне концентраций 128–4 мкг/мл, при этом

концентрация 8–4 мкг/мл является МПК₅₀, концентрация 128 мкг/мл соответствует МПК₉₃–МПК₁₀₀, то есть при данной дозе практически проявляет бактерицидные свойства. К соединению ПЯТs4 у данных штаммов также выявлена чувствительность, но в диапазонах концентраций 128–16 мкг/мл, МПК₅₀ соединения ПЯТs5 соответствовали 32 мкг/мл, а при его концентрации 128 мкг/мл насчитывали не более 8–10 % КОЕ в сравнении с контрольными показателями (табл. 2).

Группа соединений ПЯТd12, ПЯТd14, ПЯТd15 действовала несколько слабее: их МПК₅₀ соответствовала диапазону концентраций 16–64 мкг/мл, а при применении концентрации 128 мкг/мл подавлялся рост 89–75 % бактерий (табл. 2).

Таблица 2

Активность соединений в отношении коллекционных штаммов *St. aureus*

Соединение	<i>St. aureus</i> 1899		<i>St. aureus</i> 1872	
	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл
ПЯТs3	8	128	4	128
ПЯТs4	16	128	16	128
ПЯТs5	32	128	32	128
ПЯТd12	16	128	16	128
ПЯТd14	32	–	64	–
ПЯТd15	64	–	64	–

В отношении *St. aureus* BK 181 и BK 186 соединение ПЯТs3 было несколько менее активным: диапазон концентраций 128–32 мкг/мл являлся зоной ингибиции роста 80–50 % популяции. Зона действия соединения ПЯТs4 была шире: концентрации 16–32 мкг/мл соответствовали МПК₅₀, а содержание в среде действующего вещества в концентрации 128 мкг/мл способствовало гибели 80–100 % микроорганизмов. Диапазон действия ПЯТs5 был еще шире: при идентичном действии высокой концентрации, эффект МПК₅₀ достигался при 2 мкг/мл (табл. 3). Соединения ПЯТd12 и ПЯТd15 в отношении данных штаммов действовали в целом интенсивнее: диапазон МПК₅₀ увеличивался до 4–2 мкг/мл. Для соединения ПЯТd12 концентрация 128 мкг/мл соответствовала минимальной бактерицидной концентрации (табл. 3).

Таблица 3

Активность соединений в отношении *St. aureus*, выделенных из мокроты

Соединение	<i>St. aureus</i> BK 181		<i>St. aureus</i> BK 186	
	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл
ПЯТs3	32	–	32	–
ПЯТs4	32	–	16	128
ПЯТs5	32	–	2	128
ПЯТd12	8	128	4	128
ПЯТd14	8	–	64	–
ПЯТd15	16	128	2	–

В отношении штаммов *St. aureus* (NIL ty 1,2,3,4), выделенных из трофических язв больных лепрой, соединения показали высокую активность. Для вещества под лабораторным шифром ПЯТs3 уже при концентрации в среде 1 мкг/мл было характерно подавление роста микроорганизмов более на 50 % по сравнению с контролем. При концентрации 128 мкг/мл вещество действовало бактерицидно (табл. 4).

Активность соединений ПЯТs4 и ПЯТs5 выявлена в диапазоне концентраций 4–128 мкг/мл и составляла МПК₅₀–МПК_{75–80}, соответственно.

Из соединений, содержащих фрагмент «d», наибольшую активность демонстрировало вещество ПЯТd12: оно подавляло на 50 % рост популяции данных штаммов при стабильно низкой концентрации 8–4 мкг/мл, а при концентрации 128 мкг/мл – на 95 %. Соединения ПЯТd14 и ПЯТd15 действовали менее эффективно: их МПК₅₀ смещался на более высокие концентрации (табл. 4).

Таблица 4

Активность соединений в отношении *St. aureus*, выделенных из трофических язв больных лепрой

Соединение	<i>St. aureus</i> NIL ty 1		<i>St. aureus</i> NIL ty 2	
	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл
1	2	3	4	5
ПЯТs3	1	128	1	128
ПЯТs4	8	–	8	–
ПЯТs5	4	–	8	–

1	2	3	4	5
ПЯТd12	8	128	8	128
ПЯТd14	32	–	64	–
ПЯТd15	32	128	32	128
	<i>St. aureus NIIL ty a 3</i>		<i>St. aureus NIIL ty a 4</i>	
ПЯTs3	1	128	1	128
ПЯTs4	4	–	8	–
ПЯTs5	4	–	8	–
ПЯТd12	4	128	8	128
ПЯТd14	64	–	64	–
ПЯТd15	32	128	32	128

В отношении штамма *St. aureus SES1* высокую активность показало соединение ПЯTs3: при концентрации 128 мкг/мл оно действовало бактерицидно, рост 50 % популяции бактерий подавляло уже при 2 мкг/мл. Для соединения ПЯTs5 МПК₅₀ соответствовала 8 мкг/мл. При концентрации 128 мкг/мл отмечали на 75 % уменьшение количества КОЕ (по сравнению с контролем). К соединению ПЯTs4 данный штамм имел сравнительно меньшую чувствительность. У соединений группы «d» МПК₅₀ была несколько выше, чем у ПЯTs3 и ПЯTs5 и составляла 16–8 мкг/мл, но активнее действовали более высокие концентрации: веществ под лабораторными шифрами ПЯТd12 и ПЯТd15d: при 128 мкг/мл полностью подавляли рост бактерий, то есть проявляли бактерицидную активность (табл. 5).

Таблица 5

Активность соединений в отношении *St. aureus*, выделенного из зева

Соединение	<i>St. aureus SES1</i>	
	МПК ₅₀ , мкг/мл	МПК _{90–100} , мкг/мл
ПЯTs3	2	128
ПЯTs4	64	–
ПЯTs5	8	–
ПЯТd12	16	128
ПЯТd14	8	–
ПЯТd15	16	128

По результатам исследования были определены статистические показатели, отражающие активность соединений. Соединения ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTs5, содержащие фрагмент «s», имеют МПК₅₀ в диапазоне 8–20 мкг/мл, разница между этими показателями не является статистически значимой. Для половины исследованных штаммов, о чем свидетельствуют показатели медианы, их МПК₅₀ не превышает 16,0 мкг/мл. Учитывая показатели медианы, наиболее активным из них является ПЯTs3: у 50 % штаммов минимальная подавляющая концентрация, при которой погибала половина популяции бактерий, соответствовала концентрации вещества, не превышающей 2 мкг/мл (табл. 6).

Таблица 6

Среднестатистические показатели активности соединений в отношении *St. aureus*

Соединения	МПК ₅₀ , мкг/мл	
	M ± m	Me ± m
ПЯTs3	8,4 ± 3,99	2,0 ± 1,5*####
ПЯTs4	19,3 ± 5,3	16,0 ± 2,0
ПЯTs5	13,4 ± 3,2	8,0 ± 1,1
ПЯТd12	12,0 ± 2,26	8,0 ± 0,8
ПЯТd14	48,0 ± 9,4^	64,0 ± 3,26^
ПЯТd15	41,8 ± 5,3^	32,0 ± 1,8^

Примечание: ** – $p \leq 0,01$ относительно ПЯTs5, #### – $p \leq 0,001$ относительно ПЯTs4, ^ – $p \leq 0,05$ относительно ПЯТd12

Из соединений, содержащих фрагмент «d», наибольшую активность демонстрировало вещество ПЯТd12 (у соединений ПЯТd14 и ПЯТd15 МПК₅₀ была статистически достоверно выше). Вещество ПЯТd12 не уступало по активности соединениям ПЯTs3, ПЯTs4, ПЯTs5 (табл. 6).

Закключение. Проведенные исследования показали, что новые производные 1,3-диазинона-4 и их нециклические предшественники обладают способностью подавлять рост *Staphylococcus aureus*, в том числе и метициллинрезистентных. Наиболее чувствительны штаммы по совокупным

показателям к соединениям ПЯТs3, ПЯТs4, ПЯТs5, ПЯТd12, что обуславливает их дальнейшую разработку как перспективных для создания на их основе эффективных антибактериальных средств.

Список литературы

1. 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.
2. Дехнич, А. В. Эпидемиология резистентности штаммов *S. aureus*, выделенных от пациентов в ОРИТ Российских стационаров : результаты многоцентрового исследования / А. В. Дехнич, А. А. Никулин, Е. Л. Рябкова, О. И. Кречикова, М. В. Сухорукова, Р. С. Козлов; исследовательская группа РОСНЕТ // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 333–344.
3. Жданюк, А. С. Нозокомиальная пневмония у травматологических больных : результаты проспективного наблюдательного исследования / А. С. Жданюк, О. У. Стецюк, О. В. Сивая, И. В. Гудков, О. И. Кречикова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 106–116.
4. Жукова, Э. В. Современное состояние проблемы антибиотикорезистентности и эпидемиологический надзор за устойчивостью микроорганизмов к антибактериальным препаратам / Э. В. Жукова // Инфекционные болезни. – 2015. – Специальный выпуск № 1. – С. 44–47.
5. Иванчик, Н. В. Антибиотикорезистентность возбудителей фатальных внебольничных пневмоний у взрослых / Н. В. Иванчик, С. Н. Козлов, С. А. Рачина, О. И. Кречикова, Т. М. Синятникова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 368–380.
6. Кодониди, И. П. Молекулярное конструирование N-замещенных производных 1,3-диазинона-4 / И. П. Кодониди // Фармация. – 2010. – № 1. – С. 36–40.
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 : 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. – 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. Методы бактериологического исследования в клинической микробиологии : методические рекомендации. 1983. – Режим доступа : <http://www.libussr.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.03.2014.
13. Науменко, З. С. Сравнительная оценка динамики антибиотикорезистентности бактерий, выделенных у больных с острым и хроническим гнойным процессом в ортопедотравматологическом стационаре / З. С. Науменко, В. В. Гостев, Н. А. Богданов // Гений ортопедии. – 2010. – № 3. – С. 141–145.
14. Никулин, А. А. Обзор рекомендаций Британского общества по антимикробной химиотерапии (BSAC) по диагностике и лечению инфекций, вызванных метициллинорезистентными штаммами *Staphylococcus aureus* (MRSA) во внебольничных условиях / А. А. Никулин, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 4–22.
15. Решедько, Г. К. Антибиотикорезистентность штаммов *S. aureus*, выделенных у детей раннего возраста с инфекциями кожи и мягких тканей / Г. К. Решедько, Т. Г. Авдеева, О. С. Стунжас, Н. В. Иванчик // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 356–361.
16. Сабиров, Е. В. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus spp.*, выделенных в ожоговом центре в 2002–2008 гг. / Е. В. Сабиров, Н. А. Городинская, Н. В. Абрамова, Е. С. Некаев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 77–81.
17. Филимонов, Д. А. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова, А. В. Рудик, Д. С. Дружиловский, П. В. Погодин, В. В. Поройко // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 3. – С. 483–499.

18. Gould, F. K. MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the United Kingdom / F. K. Gould, R. Brindle, P. R. Chadwick, A. P. Fraiese, S. Hill, D. Nathwani, G. L. Ridgway, M. J. Spry, R. E. Warren // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – Vol. 63, № 5. – P. 849–861.

19. Moravvej, Z. Update on the global number of vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) strains / Z. Moravvej, F. Estaji, E. Askari, K. Solhjoui, M. Naderi Nasab, S. Saadat // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 370–371.

20. Rybak, M. J. Vancomycin therapeutic guidelines : a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists / M. J. Rybak, B. M. Lomaestro, J. C. Rotschafer, R. C. Moellering, W. F. Craig, M. Billeter, J. R. Dalovisio, D. P. Levine // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49, № 3. – P. 325–327.

References

1. Voronkov A. V., Luzhnova S. A., Kodonidi I. P., Gabitova N. M., Lovyagina S. A., Sochnev V. S. Izuchenie antimikobakterial'noy aktivnosti proizvodnogo diazinona PYaTd10 [Study for antimycobacterial activity of PYaTd10 diazinon derivative]. *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy and Pharmacology], 2015, no. 5 (12), pp. 26–31.

2. Dekhnich A. V., Nikulin A. A., Ryabkova E. L., Krechikova O. I., Sukhorukova M. V., Kozlov R. S.; a research group of ROSNET. Epidemiologiya rezistentnosti shtammov *S. aureus*, vydelennykh ot patsientov v ORIT Rossiyskikh statsionarov: rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya [Epidemiology of antimicrobial resistance of *S. aureus* isolated from ICU patients in Russia: results of prospective multicenter study]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2008, vol. 10, no. 4, pp. 333–344.

3. Zhdanyuk A. S., Stetsyuk O. U., Sivaya O. V., Gudkov I. V., Krechikova O. I. Nozokomial'naya pnevmoniya u travmatologicheskikh bol'nykh: rezul'taty prospektivnogo nablyudatel'nogo issledovaniya [Hospital acquired pneumonia in trauma patients: results of a prospective observational study]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2010, vol. 12, no. 2, pp. 106–116.

4. Zhukova E. V. Sovremennoe sostoyanie problemy antibiotikorezistentnosti i epidemiologicheskii nadzor za ustoychivost'yu mikroorganizmov k antibakterial'nym preparatam [The present state of the problem of antibiotic resistance and epidemiological surveillance for resistant microorganisms to antibiotics]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2015, no. S1, pp. 44–47.

5. Ivanchik N. V., Kozlov S. N., Rachina S. A., Krechikova O. I., Sinyatnikova T. M. Antibiotikorezistentnost' vzbuditeley fatal'nykh vnebol'nichnykh pnevmoniy u vzroslykh [Antimicrobial susceptibility of causative agents of fatal community-acquired pneumonia in adult patients]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2008, vol. 10, no. 4, pp. 368–380.

6. 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.

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 derivatives and their acyclic precursors]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Nauka segodnya: teoreticheskie i prakticheskie aspekty"* [Materials of scientific and practical conference "Science today: theoretical and practical aspects". Vologda, 28 December 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 derivatives and their acyclic precursors]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Nauchnyy dialog: voprosy meditsiny"* [Materials of scientific and 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., Kodonidi 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 vysokoyantimikrobnoy 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 and practical conference "Pharmaceutical sciences: from theory to practice". Astrakhan, 25 November 2016]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 60–61.

12. Metodicheskie rekomendatsii "Metody bakteriologicheskogo issledovaniya v klinicheskoy mikrobiologii», 1983 [Guideline «Methods of bacteriological research in clinical microbiology», 1983]. Available at: <http://www.libussr.ru> (accessed 12 March 2014).

13. Naumenko Z. S., Gostev V. V., Bogdanova N. A. Sravnitel'naya otsenka dinamiki antibiotikorezistentnosti bakteriy, vydelennykh u bol'nykh s ostrym i khronicheskim gnoynym protsessom v ortopedotravmatologicheskoy stacionare [Comparative assessment of antibiotic-resistance dynamics of bacteria, isolated from patients with acute and chronic purulent process in orthopaedic-and-traumatological in-patient department]. Geniy ortopedii [Orthopaedic Genius], 2010, no. 3, pp. 141–145.

14. Nikulin A. A., Dekhnich A. D. Obzor rekomendatsiy Britanskogo obshchestva po antimikrobnoy khimioterapii (BSAC) po diagnostike i lecheniyu infektsiy, vyzvannykh metitsillino-rezistentnymi shtammami Staphylococcus aureus (MRSA) vo vnebol'nichnykh usloviyakh [Review of the recommendations of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) for diagnosis and treatment of infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in the community]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2010, vol. 12, no. 1, pp. 4–22.

15. Reshed'ko G. K., Avdeeva T. G., Stunzhas O. S., Ivanchik N. V. Antibiotikorezistentnost' shtammov S.aureus, vydelennykh u detey rannego vozrasta s infektsiyami kozhi i myagkikh tkaney [Antimicrobial resistance of S. aureus isolated from infants with skin and soft tissue infections]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2009, vol. 11, no. 4, pp. 356–361.

16. Sabirova E. V., Gordinskaya N. A., Abramova N. V., Nekaeva E. S. Antibio-tikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Staphylococcus spp., vydelennykh v ozhogovom tsentre v 2002–2008 gg. [Antimicrobial resistance of nosocomial Staphylococci isolated from Burn Center patients in 2002-2008]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2010, vol. 12, no. 1, pp. 77–81.

17. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudik A. V., Druzhilovskiy D. S., Pogodin P. V., Poroyko V. V. Predskazanie spektrov biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedineniy s pomoshch'yu veb-resursa PASS ONLINE [Prediction of biological activity spectra of organic compounds using web-resource PASS ONLINE]. Khimiya geterotsiklicheskih soedineniy [Chemistry of Heterocyclic Compounds], 2014, no. 3, pp. 483–499.

18. Gould F. K., Brindle R., Chadwick P. R., Fraise A. P., Hill S., Nathwani D., Ridgway G. L., Spry M. J., Warren R. E. MRSA Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. Guidelines (2008) for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infections in the United Kingdom. J. Antimicrob. Chemother., 2009, vol. 63, no. 5. – P. 849–861.

19. Moravvej Z., Estaji F., Askari E., Solhjou K., Naderi Nasab M., Saadat S. Update on the global number of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus (VRSA) strains. Int. J. Antimicrob. Agents., 2013, vol. 42, no. 4, pp. 370–371.

20. Rybak M. J., Lomaestro B. M., Rotschafer J. C., Moellering R. C., Craig W. A., Billeter M., Dalovisio J. R., Levine D. P. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Clin. Infect. Dis., 2009, vol. 49, no. 3, pp. 325–327.

УДК 616.36–001.4+616.411–001.4+616.61–001.4:612.015.1 14.03.00 – Медико-биологические науки
© О.В. Мусатов, С.А. Зурнаджан, А.В. Коханов, 2017

АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВИДА ОПЕРАЦИИ ПРИ РАНАХ ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЕНКИ И ПОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мусатов Олег Валентинович, доктор медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-25, e-mail: olegmusatv@ Rambler.ru.

Зурнаджан Сантро Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой топографической анатомии и оперативной хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-25, e-mail: agma@astranet.ru.

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-21, e-mail: kokhanov@mail.ru.

На 213 кроликах породы шиншилла исследована динамика активности щелочной фосфатазы сыворотки крови после экспериментальной аутопластики ран печени, селезенки и почки серозно-мышечным лоскутом желудка, большим сальником, гепаторрафии, нефрэктомии и дана их сравнительная оценка. Сроки наблюдения составили от 1 до 360 суток. Установлена ранняя нормализация активности щелочной фосфатазы сыворотки крови при использовании желудочного аутооттрансплантата. Выявлена тенденция к сохранению преимущественно высоких ее значений при гепаторрафии, оментопластике и нефрэктомии. При органосберегающих операциях по поводу ранений почки имеет место незначительное увеличение активности исследуемого фермента в раннем послеоперационном периоде по сравнению с нефрэктомией. Обнаруженные закономерности динамики изменений активности щелочной фосфатазы являются следствием и отражением различных типов воспалительно-репаративного процесса в зависимости от пластических свойств использованных аутооттрансплантатов.

***Ключевые слова:** щелочная фосфатаза, рана, регенерация, желудок, печень, селезенка, почка.*

ACTIVITY OF SERUM ALKALINE PHOSPHATASE DEPENDING ON THE TYPE OF OPERATION AT LIVER, SPLEEN AND KIDNEY WOUNDS EXPERIMENTALLY

Musatov Oleg V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-53-25, e-mail: olegmusatv@rambler.ru.

Zurnadzhn Santro A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-53-25, e-mail: agma@astranet.ru.

Kokhanov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-53-21, e-mail: kokhanov@mail.ru.

We have studied the dynamics of activity of blood serum alkaline phosphatase on 213 rabbits of “Shinshilla” breed after experimental autoplasty of liver, spleen and kidney wounds by a serous-muscular flap of the stomach, the greater omentum, hepatorrhaphy, nephrectomy and given their comparative assessment. The follow-up period was from 1 to 360 days. Early normalization of serum alkaline phosphatase activity was detected if gastric autograft had been used. We found that it had a tendency to sustain its high values after hepatorrhaphy, omentoplasty and nephrectomy. At organ-preserving surgeries for kidney injury there is an insignificant increase in the activity of the enzyme under study in the early postoperative period in comparison with nephrectomy. The revealed patterns of dynamics of changes of alkaline phosphatase activity are consequence and reflection of various types of inflammatory-reparative process, depending on plastic properties of the autografts used.

***Key words:** alkaline phosphatase, wound, regeneration, stomach, liver, spleen, kidney.*

Введение. В современной хирургии при закрытых травмах живота частота разрывов печени, селезенки и почки занимает лидирующее положение [11, 12, 15]. Важность проведения сохранных операций при указанных травмах и других патологических процессах отмечена многими авторами [3, 7]. Часто используемый при этих операциях большой сальник [4, 10] в отдельных случаях может быть неэффективным вследствие выраженного спаечного процесса [2].

В литературе на протяжении второй половины XX и начала XXI века имеются публикации об использовании стенки желудка в различных вариантах для аутопластики дефектов различных органов [1, 9, 13]. Любой укрывающий материал должен не только обладать гемостатическим свойством, но и не оказывать раздражающего действия на паренхиму [6, 8], а изменение в крови уровня ферментов цитолиза при закрытой абдоминальной травме указывает на разрыв паренхимы органа [14]. Вследствие сказанного определенный интерес представляет исследование характера изменения щелочной фосфатазы в сыворотке крови после аутопластики ран печени, селезенки и почки серозно-мышечным лоскутом желудка на сосудистой ножке.

Цель: изучить изменения активности щелочной фосфатазы сыворотки крови после экспериментальной аутопластики ран печени, селезенки и почки серозно-мышечным лоскутом желудка, большим сальником, гепаторрафии и нефрэктомии.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на 213 кроликах породы шиншилла, выведенных на кроликоферме «Астрахань-МИАКРО», которые в процессе эксперимента содержались в условиях вивария с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным и «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приказ Минвуза № 724 от 13.11.1984 г.).

В группе опыта (135 животных) из большой кривизны желудка на сосудистой ножке выкраивали

серозно-мышечно-подслизистый лоскут (СМПЛЖ). У них же моделировали рвано-ушибленные раны на передней поверхности печени (45 кроликов), нижнем полюсе селезенки (45 особей) и наружном крае левой почки (45 кроликов), которые укрывали вышеназванным аутоотрансплантатом и прошивали двойным восьмиобразным швом [1], на селезенке – сквозным П-образным швом.

В группе контроля (68 животных) осуществляли обычное ушивание печени двойным восьмиобразным швом (17 кроликов) и фиксацию к ране нижнего полюса селезенки (17 особей) и левой почки (17 кроликов) большого сальника. 17 животным выполнили левостороннюю нефрэктомия (Н/Э) трансабдоминальным доступом. Все операции проводили под внутримышечным наркозом с введением препарата Кетамин («Калипсол», фирма-производитель «Химический завод Гедеон Рихтер А.О.», Венгрия). У 10 интактных кроликов и у прооперированных животных в сроки 1, 3, 5, 7, 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 360 суток из ушной вены забирали кровь и получали сыворотку методом центрифугирования. Активность щелочной фосфатазы определяли на биохимическом анализаторе «Microlab» (Фирма-производитель «Vitalab», Нидерланды) с использованием прилагаемых стандартных наборов в соответствии с рекомендациями производителя.

Статистическую обработку полученных данных с вычислением средних величин и их ошибок ($M \pm m$) проводили по общепринятым методикам при помощи статистического пакета и пакетов анализа данных, входящих в состав офисного приложения Excel, из комплекса программ Microsoft Office 2013. Критической величиной уровня значимости считали 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ динамики изменения щелочной фосфатазы (ЩФ) сыворотки крови в группе экспериментальных операций на печени продемонстрировал, что на 1 сутки после гастрогепатоластики количество искомого фермента составило $111,0 \pm 1,43$ Ед/л, что в 2,11 раза выше дооперационной нормы ($N = 52,5 \pm 0,57$ Ед/л) и в 2,23 раза ниже аналогичного показателя после гепаторафии – $248,0 \pm 1,8$ Ед/л (рис. 1). Искомый показатель контрольной группы превышал дооперационную норму в 4,72 раза. На 3 сутки после гастрогепатоластики ЩФ повышалась до $186,6 \pm 2,3$ Ед/л, после гепаторафии снижалась незначительно, до $241,3 \pm 1,8$ Ед/л. К 5 суткам количество исследуемого фермента в группе опыта повысилось до максимального значения за весь период наблюдения – $248,0 \pm 1,77$ Ед/л, что было в 4,72 раза выше дооперационной нормы. В группе контроля на данном сроке значение ЩФ находилось на уровне $227,5 \pm 1,26$ Ед/л. На 7 сутки в группе гастрогепатоластики количество ЩФ снижалось до $220,5 \pm 0,91$ Ед/л, а в группе гепаторафии поднималось до максимального значения за весь период наблюдения над этой линией – $258,8 \pm 0,71$ Ед/л, что было в 4,93 раза выше дооперационной нормы. К 14 суткам имело место синхронное снижение количества ЩФ в группах опыта и контроля до $206,6 \pm 0,85$ Ед/л и $240,7 \pm 0,44$ Ед/л, соответственно. На 21 сутки после гастрогепатоластики имело место существенное (в 1,6 раза по сравнению с предыдущим показателем) снижение количества ЩФ до $129,4 \pm 0,76$ Ед/л, что в 2,5 раза выше нормы и в 1,8 раза меньше, чем в группе гепаторафии на данном сроке – $232,2 \pm 1,1$ Ед/л. Это в 4,42 раза выше дооперационной нормы. К 30 суткам после аутоластики раны печени СМПЛЖ уровень ЩФ снизился до $101,7 \pm 0,96$ Ед/л, что в 1,94 раза выше нормы и в 2,35 раза меньше показателя после гепаторафии на данном сроке – $239,5 \pm 1,3$ Ед/л. В отдаленном периоде в группе опыта на протяжении 60–90–120 суток было констатировано графическое «плато» показателя ЩФ со значением $83,8 \pm 0,61$ Ед/л, к 150 суткам ЩФ снижалась до $68,7 \pm 0,9$ Ед/л. На 180–360 сутки ее количество фиксировалось в пределах дооперационной нормы – $52,4 \pm 0,7$ Ед/л. В группе контроля были констатированы графические «плато» со значениями выше дооперационной нормы: на сроках 60–90 суток – $125,0 \pm 0,46$ Ед/л, 120–150 суток – $108,8 \pm 0,65$ Ед/л и 180–360 суток – $64,8 \pm 1,8$ Ед/л.

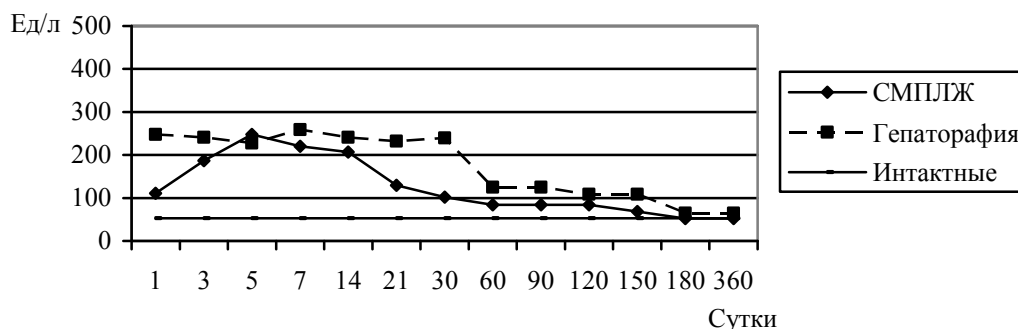


Рис. 1. Динамика щелочной фосфатазы после пластики раны печени СМПЛЖ и гепаторафии (М)

Анализ динамики ЩФ после исследуемых операций на селезенке обнаружил, что на 1 сутки в обеих группах эксперимента искомый фермент находился на уровне максимальных показателей за весь период наблюдения (рис. 2). В группе гастролиенопластики его количество составило $498,6 \pm 2,62$ Ед/л, что в 9,5 раза больше дооперационной нормы и в 1,6 раза выше аналогичного показателя группы оментолиенопластики – $318,7 \pm 1,65$ Ед/л. Он также превышал норму, но в 6,1 раза. К 3 суткам после аутопластики раны селезенки СМПЛЖ количество ЩФ существенно (в 1,6 раза) снижалось до $311,3 \pm 1,12$ Ед/л, что в 5,93 раза выше нормы и в 1,3 раза выше аналогичного показателя после аутопластики указанной раны большим сальником – $125,0 \pm 0,46$ Ед/л. На 5 сутки показатели ЩФ в группах опыта и контроля снижались незначительно – до $307,5 \pm 1,04$ Ед/л и $214,3 \pm 1,2$ Ед/л, соответственно, а к 7 суткам они выравнивались – $294,8 \pm 2,5$ Ед/л и $290,0 \pm 3,7$ Ед/л, соответственно. На 14 сутки оба показателя синхронно снижались до $240,8 \pm 1,12$ Ед/л в группе гастролиенопластики и до $231,6 \pm 0,95$ Ед/л в группе оментолиенопластики. К 21 суткам различия в показателях ЩФ групп опыта и контроля по-прежнему незначительны – $237,2 \pm 1,23$ Ед/л и $257,9 \pm 2,71$ Ед/л, соответственно. На 30 сутки после гастрогепатопластики количество ЩФ существенно снижалось, в 1,97 раза по сравнению с предыдущим показателем – до $120,7 \pm 1,71$ Ед/л, что в 2,3 раза выше нормы. После оментолиенопластики на данном сроке ЩФ уменьшалась незначительно, до $244,5 \pm 2,0$ Ед/л, что в 4,66 раза выше нормы. К 60 суткам после гастролиенопластики количество ЩФ было на прежнем уровне – $120,7 \pm 1,71$ Ед/л, образуя графическое «плато». Аналогичные плато имели место в группе опыта на 90 и 120 сутки – $120,7 \pm 1,71$ Ед/л и на 150, 180 и 360 – $120,7 \pm 1,71$ Ед/л. Последнее графическое «плато» свидетельствовало о нормализации уровня ЩФ к 150 суткам. После оментолиенопластики на 60 сутки показатель ЩФ также находился в пределах такового по предыдущему сроку – $244,5 \pm 2,0$ Ед/л, к 90 суткам снижался до $207,6 \pm 1,05$ Ед/л. В сроки 120 и 150 суток после оментолиенопластики снова было констатировано графическое «плато» со значением $104,3 \pm 0,6$ Ед/л, а также в сроки 180 и 360 суток – со значением $58,7 \pm 0,9$ Ед/л.

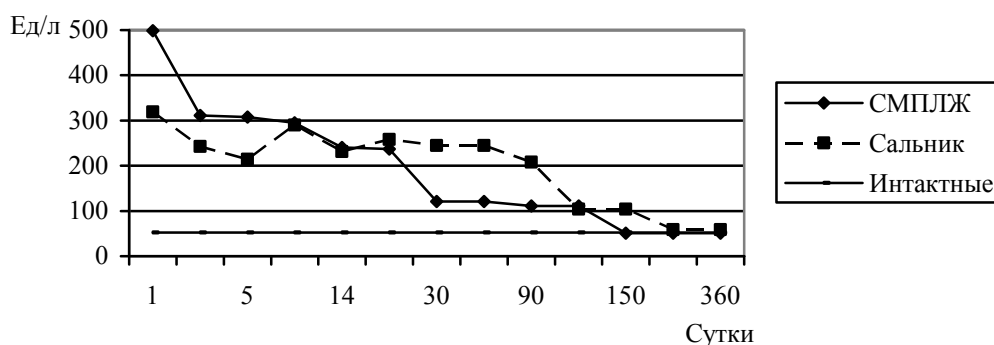


Рис. 2. Динамика щелочной фосфатазы после пластики раны селезенки СМПЛЖ и сальником (М)

Анализ динамики ЩФ после исследуемых операций на почке показал, что на 1 сутки после гастронефропластики количество искомого фермента находилось на уровне $114,5 \pm 0,72$ Ед/л, что в 2,18 раза больше дооперационной нормы и в 2,95 раза меньше аналогичного показателя после нефрэктомии на данном сроке – $337,5 \pm 0,72$ Ед/л (рис. 3). Он превосходил норму в 6,43 раза. В группе оментонефропластики на данном сроке исследуемое значение незначительно превосходило дооперационную норму – $58,1 \pm 1,1$ Ед/л. К 3 суткам в группе гастронефропластики количество ЩФ находилось на прежнем уровне – $114,5 \pm 0,72$ Ед/л, в группе оментонефропластики увеличилось в 2,1 раза – $120,2 \pm 1,35$ Ед/л, а в группе нефрэктомии – снизилось до $279,2 \pm 1,33$ Ед/л. На 5 сутки имело место синхронное повышение ЩФ после аутопластических операций – до $125,9 \pm 0,56$ Ед/л в группе опыта и до $148,4 \pm 1,3$ Ед/л в группе контроля. После удаления почки количество ЩФ снизилось к указанному сроку до $256,5 \pm 1,27$ Ед/л. К 7 суткам в группах аутопластических операций на почке констатированы максимальные значения ЩФ за весь период наблюдения – $164,6 \pm 0,7$ Ед/л после гастронефропластики и $171,1 \pm 1,01$ Ед/л после оментонефропластики. После нефрэктомии искомый показатель снизился до $223,6 \pm 0,6$ Ед/л.

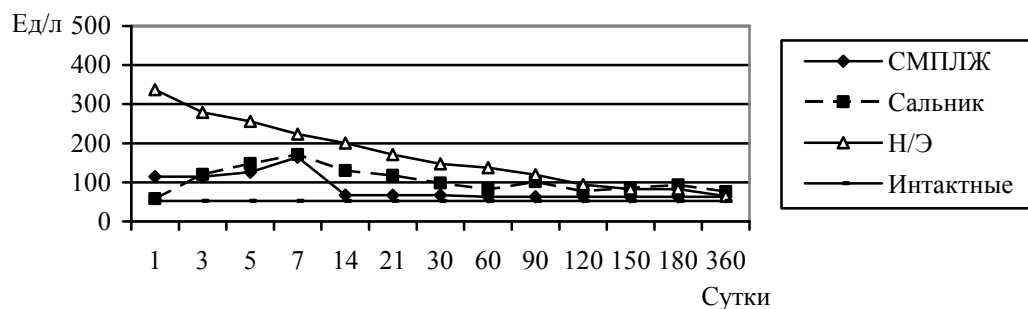


Рис. 3. Динамика щелочной фосфатазы после пластики раны почки СМПЛЖ, сальником и нефрэктомии (М)

Далее в группе гастрогепатопластики констатированы два графических «плато» со значениями, приближенными к дооперационной норме: в сроки 14–21–30 суток – $66,8 \pm 1,36$ Ед/л и в сроки 60–90–120–150–180–360 суток – $114,5 \pm 0,72$ Ед/л. После оментонефропластики количество ЩФ к 14 суткам снижалось до $130,3 \pm 0,98$ Ед/л с последующим плавным снижением к 60 суткам до $81,7 \pm 0,72$ Ед/л и незначительно варьировало в пределах данного показателя до конечного срока наблюдения, составив на 360 сутки $76,5 \pm 0,75$ Ед/л. В группе нефрэктомии исследуемое значение постепенно снижалось до 120 суток, составив $94,4 \pm 0,96$ Ед/л. На 150–180 сутки констатировано графическое «плато» со значением $82,8 \pm 0,69$ Ед/л, а к 360 суткам количество ЩФ снизилось до $64,5 \pm 0,9$ Ед/л.

Таким образом, динамика щелочной фосфатазы сыворотки крови после гастрогепатопластики характеризуется менее низкими показателями по сравнению с гепаторафией. В группе операций на селезенке в течение первых 5 суток после гастролиенопластики количество ЩФ преобладает над таковым после оментонефропластики. Однако на протяжении с 7 по 21 сутки искомые показатели выравниваются, а с 30 суток и до конечного срока наблюдения уровень ЩФ сыворотки крови в группе опыта меньше, чем в контроле. В группе операций на почке динамика ЩФ после гастронефропластики характеризуется преимущественно меньшими значениями по сравнению с оментонефропластикой и нефрэктомией. Отмечена также тенденция к более ранней нормализации уровня ЩФ в опытной группе – 14 сутки по сравнению с контрольными операциями на почке – 360 сутки.

Выявленные различия в динамике ЩФ происходят вследствие многообразных пластических свойств используемых ауто трансплантатов. Согласно опубликованным ранее данным морфологического и морфометрического исследования искомых операций [5], после аутопластики СМПЛЖ ран печени, селезенки и почки имеет место продуктивное течение воспалительно-репаративного процесса в них, а после гепаторафии и аутопластики сальником отмечена тенденция к хроническому воспалению. Вследствие сказанного выявленные закономерности динамики изменений ЩФ являются следствием и отражением различных типов воспалительно-репаративного процесса в зависимости от пластических свойств использованных ауто трансплантатов.

Заключение. При использовании серозно-мышечно-подслизистого лоскута желудка на сосудистой ножке для аутопластики ран печени, селезенки и почки констатированное продуктивное течение репаративного процесса способствует раннему снижению активности щелочной фосфатазы сыворотки крови. Гепаторафия и использование большого сальника для аутопластики ран селезенки и почки, обуславливая хроническое течение репаративного процесса, объясняет более высокую активность щелочной фосфатазы сыворотки крови на протяжении эксперимента. Органосберегающие операции по поводу ранений почки способствуют незначительному увеличению активности щелочной фосфатазы сыворотки крови в течение первой недели по сравнению с нефрэктомией.

Список литературы

1. Вальтер, В. Г. Пат. 2007133 Рос. Федерация, МПК А61В17/04 Способ ушивания разможенных и скальпированных ран печени / В. Г. Вальтер, В. А. Журнаджьянц, Г. Д. Одишелашвили; заявители и патентообладатели В. Г. Вальтер, В. А. Журнаджьянц, Г. Д. Одишелашвили. – № 4920768; заявл. 21.03.1991; опубл. 15.02.1994. Бюл. № 3.
2. Воробьев, А. А. Топографическая анатомия оперированного живота и лапароскопическая хирургия спаек / А. А. Воробьев, А. Г. Бебуришвили. – Волгоград : Издатель, 2001. – 240 с.

3. Долинин, В. А. Операции при ранениях и травмах / В. А. Долинин, Н. П. Бисенков. – СПб : Фолиант, 2005. – 192 с.
4. Зубарев, П. Н. Хирургическая тактика при огнестрельных ранениях печени / П. Н. Зубарев, А. Г. Арустамов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 1992. – Т. 149, № 9–10. – С. 231–237.
5. Мусатов, О. В. Пролиферация гистиоцитов при экспериментальных ранах печени, селезенки или почки после пластики фрагментом желудка / О. В. Мусатов, С. А. Зурнаджан, О. Е. Богатырева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 5. – С. 43–47.
6. Пахнов, Д. В. Способ ликвидации больших полостей после эхинококкэктомии печени / Д. В. Пахнов, Ю. В. Кучин, Г. Д. Одишелашвили // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 118–122.
7. Петров, С. Б. Функциональные результаты резекции почки при новообразованиях / С. Б. Петров, Е. С. Шпиленя, Д. Д. Шкарупа // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2009. – Т. 168, № 4. – С. 85–87.
8. Попов, В. А. Гемостаз и герметизация швов (операции на внутренних органах) / В. А. Попов. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 320 с.
9. Шашин, С. А. Сравнительная оценка некоторых методов пластики дефектов брюшной аорты и нижней полой вены : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. А. Шашин. – Астрахань, 2010. – 35 с.
10. Большой сальник : пер. с англ. / под ред. D. Liebermann-Meffert, H. White. – М. : Медицина, 1989. – 336 с.
11. Kurtz, M. P. Blunt Abdominal Trauma from Motor Vehicle Collisions from 2007 to 2011 : Renal Injury Probability and Severity in Children versus Adults / V. P. Kurtz, J. R. Eswara, J. M. Vetter, C. P. Nelson, S. B. Brandes // J. Urol. – 2017. – Vol. 197, № 3, Pt 2. – P. 906–910.
12. Olthof, D. C. Evidence-Based Management and Controversies in Blunt Splenic Trauma / D. C. Olthof, C. H. Van der Vlies, J. C. Goslings // Curr. Trauma Rep. – 2017. – Vol. 3, № 1. – P. 32–37.
13. Ramalingam, M. Laparoscopic gastrocystoplasty for tuberculous contracted bladder / M. Ramalingam, K. Senthil, T. S. Balashanmugam // Indian J. Urol. – 2017. – Vol. 33, № 1. – P. 70–72.
14. Tian, Z. Role of elevated liver transaminase levels in the diagnosis of liver injury after blunt abdominal trauma / Z. Tian, H. Liu, X. Su, Z. Fang, Z. Dong, C. Yu, K. Luo // Exp. Ther. Med. – 2012. – Vol. 4, № 2. – P. 255–260.
15. Van As, A. B. Management of paediatric liver trauma / A. B. Van As, A. J. Millar // Pediatr. Surg. Int. – 2017. – Vol. 33, № 4. – P. 445–453.

References

1. Val'ter V. G., Zurnadzh'iants V. A., Odishelashvili G. D. Sposob ushivaniya razmozhennykh i skal'pironnykh ran pecheni [A method of suturing crushed and scalped wounds of the liver]. Patent RF, no. 2007133, 1994.
2. Vorobev A. A., Beburishvili A. G. Topograficheskaya anatomiya operirovannogo zhivota i laparoskopicheskaya khirurgiya spaek [Topographical anatomy of post-operational abdomen and laparoscopic surgery of comissures]. Volgograd, Izdatel, 2001. 240 p.
3. Dolinin V. A., Bisenkov N. P. Operatsii pri raneniyakh i travmakh [Operations in wounds and traumas]. Saint Petersburg, Foliant, 2005, 192 p.
4. Zubarev P. N., Arustamov A. G. Khirurgicheskaya taktika pri ognestrel'nykh raneniyakh pecheni [The surgical procedure in gunshot wounds of the liver]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Annals of Surgery named after I.I. Grekov], 1992, vol. 149, no. 9–10, pp. 231–237.
5. Musatov O. V., Zurnadzhan S. A., Bogatyreva O.E. Proliferatsiya gistiotsitov pri eksperimental'nykh ranakh pecheni, selezenki ili pochki posle plastiki fragmentom zheludka [Comparative estimation of proliferation of histiocytes of the liver, spleen and kidney wounds after their gastroplasty in the experiment]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology], 2010, no. 5, pp. 43–47.
6. Pakhnov D. V., Kuchin Yu. V., Odishelashvili G. D. Sposob likvidatsii bol'shikh polostey posle ekhinokokkektomii pecheni [Way of elimination of big cavities after a liver echinococcectomy]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 118–122.
7. Petrov S. B., Shpilena E. S., Shkarupa D. D. Funktsional'nye rezul'taty rezektsii pochki pri novoobrazovaniyakh [Functional results of partial nephrectomy for kidney tumors]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Annals of Surgery named after I.I. Grekov], 2009, vol. 168, no. 4, pp. 85–87.
8. Popov V. A. Gemostaz i germetizatsiya shvov (operatsii na vnutrennikh organakh) [Gaemostasis and hermetisation of sutures (operations on internal organs)]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 320 p.
9. Shashin S. A. Sravnitel'naya otsenka nekotorykh metodov plastiki defektov bryushnoy aorty i nizhney poloy veny. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Comparative estimation of some methods of plasty of defects of a. abdominalis and v. cava inferior. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2010, 35 p.
10. Bol'shoy sal'nik [The Greater Omentum]. Transl. from English. On ed. D. Liebermann-Meffert, H. White. Moscow, Meditsina [Medicine], 1989, 336 p.
11. Kurtz M. P., Eswara J. R., Vetter J. M., Nelson C. P., Brandes S. B. Blunt Abdominal Trauma from Motor Vehicle Collisions from 2007 to 2011: Renal Injury Probability and Severity in Children versus Adults. J. Urol., 2017, vol. 197, no. 3, Pt. 2, pp. 906–910.
12. Olthof D. C., Van der Vlies C. H., Goslings J. C. Evidence-Based Management and Controversies in Blunt Splenic Trauma. Curr. Trauma Rep., 2017, vol. 3, no. 1, pp. 32–37.

13. Ramalingam M, Senthil K, Balashanmugam T. S. Laparoscopic gastrocystoplasty for tuberculous contracted bladder. *Indian J. Urol.*, 2017, vol. 33, no. 1. pp. 70–72.
14. Tian Z., Liu H., Su X., Fang Z., Dong Z., Yu C., Luo K. Role of elevated liver transaminase levels in the diagnosis of liver injury after blunt abdominal trauma. *Exp. Ther. Med.*, 2012, vol. 4, no. 2, pp. 255–260.
15. Van As A. B., Millar A. J. Management of paediatric liver trauma. *Pediatr. Surg. Int.*, 2017, vol. 33, no. 4, pp. 445–453.

УДК 616.12-008.46-036.12-073-48

14.01.00 – Клиническая медицина

© Е.А. Полунина, Д.О. Климчук, О.С. Полунина,
И.В. Севостьянова, Л.П. Воронина, 2017

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ ЛИНЕЙНЫХ РАЗМЕРОВ АОРТЫ, ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ И УРОВНЕМ С-КОНЦЕВОГО ТЕЛОПЕПТИДА КОЛЛАГЕНА I ТИПА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Климчук Денис Олегович, аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: klimchuk.asf@gmail.com.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического 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.

Севостьянова Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Изучена взаимосвязь ремоделирования линейных размеров аорты и левого предсердия с уровнем С-концевого телопептида коллагена I типа у 114 пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Выявлена корреляционная зависимость ремоделирования линейных размеров аорты и левого предсердия от уровня С-концевого телопептида коллагена I типа у больных с хронической сердечной недостаточностью как с сохранной, так и со сниженной систолической функцией. Однако более выраженное ремоделирование линейных размеров аорты и левого предсердия с повышенным уровнем С-концевого телопептида коллагена I типа зафиксировано в группе больных с хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией. Это указывает на усиление процессов деградации интерстициального коллагена I типа по мере нарастания структурно-функциональных изменений миокарда.

Ключевые слова: ремоделирование сердца, фиброз, С-концевой телопептид коллагена I типа, хроническая сердечная недостаточность.

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE REMODELING OF THE LINEAR DIMENSIONS OF THE AORTA, LEFT ATRIUM, AND LEVELS OF C-TERMINAL TELOPEPTIDE OF TYPE I COLLAGEN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Klimchuk Denis O., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: klimchuk.asf@gmail.com.

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Sevost'yanova Irina V., Cand. Sci. (Med.), teaching assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: irina-nurzhanova@yandex.ru.

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

We have studied the relationship between the remodeling of the linear dimensions of the aorta and left atrium with the level of C-terminal telopeptide of Type I collagen in 114 patients with chronic heart failure. The study revealed a correlation dependence of the remodeling of the linear dimensions of the aorta and left atrium on the level of C-terminal telopeptide of Type I collagen in patients with chronic heart failure with both preserved and reduced systolic function. However, a more significant remodeling of the linear dimensions of the aorta and the left atrium with higher levels of C-terminal telopeptide of Type I collagen was observed in the group of patients with chronic heart failure with a reduced systolic function, indicating the intensification of degradation processes of interstitial Type I collagen with the augmentation of structural and functional changes in the myocardium.

Key words: *heart remodeling, fibrosis, C-terminal telopeptide of Type I collagen, chronic heart failure.*

Введение. Ремоделирование сердца – это комплексная универсальная компенсаторно-приспособительная реакция, включающая в себя изменения биологии кардиомиоцитов, объема миоцитов и компонентов внеклеточного матрикса, геометрии и архитектоники, которые регулируются механическими, нейрогуморальными и генетическими факторами в ответ на длительное воздействие различных физиологических и патогенных факторов [7, 13]. Данный процесс уже несколько десятков лет находится в центре внимания врачей клиницистов и патоморфологов, так как лежит в основе развития и прогрессирования ряда патофизиологических состояний [1, 5, 14, 18, 20].

Одним из таких состояний является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), где ремоделирование сердца становится главной причиной развития сначала диастолической, а затем и систолической недостаточности, что в итоге приводит к прогрессированию хронической сердечной недостаточности [4, 6, 8, 13, 16].

Важнейшим компонентом ремоделирования сердца является нарушение равновесия между синтезом и распадом коллагена и развитие миокардиального фиброза [2, 12, 17, 15, 19]. При этом доказано, что выраженность фиброза соответствует степени тяжести сердечной недостаточности.

Адекватная оценка ремоделирования сердца основывается на использовании современных методов визуализации – эхокардиографии (наиболее распространенный метод), магнитно-резонансной томографии, электронно-лучевой компьютерной томографии, которые позволяют установить характер ремоделирования сердца и определить его геометрию [9].

Однако при проведении исследований не учитываются маркеры коллагенообразования, которые, в свою очередь, в большей степени влияют на ремоделирование миокарда, а их оценка дает возможность для ранней диагностики развития ХСН и влияния на прогноз у больных ХСН [3, 11, 13, 21, 22]. В настоящее время имеются единичные работы по изучению патогенеза коллагенообразования, отсутствует единая общепринятая классификация маркеров коллагенообразования, а также все еще остается под вопросом клиническая значимость определения некоторых из них. Кроме того, в современной литературе имеется крайне мало исследований, посвященных изучению ремоделирования левого предсердия.

Вышесказанное указывает на несомненную актуальность данной проблемы и необходимость более глубокого ее изучения.

Цель: изучить линейные размеры аорты, левого предсердия в парастеральной и апикальной позициях у больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной и сниженной систолической функцией в зависимости от уровня С-концевого телопептида коллагена I типа.

Материалы и методы исследования. Следуя целям и задачам исследования, обследовали 114 пациентов с ХСН и 30 пациентов без ХСН (группа сравнения). В первую группу вошли 77 больных ХСН с сохранной систолической функцией, во вторую группу включены 37 пациентов с ХСН со сниженной систолической функцией. Обе группы были разделены на две подгруппы с нормальным и повышенным уровнем С-концевого телопептида коллагена I типа (PICP) в крови. Средний возраст об-

следованных больных составил 56,4 [40; 60] года. Средняя длительность заболевания – 9,2 [3; 18] года.

Диагноз ХСН определяли в соответствии с Национальными рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН (IV пересмотр, 2012 года) [10]. Для оценки тяжести ХСН использовали классификацию Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (New York Heart Association) и классификацию Василенко В. Х. и Стражеско Н. Д. Функциональный класс (ФК) ХСН выставляли по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканерах «АЛОКА-5500 Prosaund» («Hitachi Aloka Medical Ltd.», Япония) и «G-60» («Siemens», Германия) электронным секторальным датчиком с частотой 3,0 МГц в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии.

Определение уровня С-концевого телопептида коллагена I типа производили с применением диагностических наборов Serum CrossLaps (определение С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в сыворотке), 96 каталожный номер AC-02F1 («IDS», Англия).

Статистическую обработку данных проводили при помощи статистической программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США). Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, нижний и верхний квартили. Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. За критический уровень статистической значимости принимали 5 % ($p = 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение. У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией с повышенным ППСР диаметр аорты составил 34,5 мм, что статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) и статистически незначимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ППСР ($p = 0,528$). У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией с нормальным ППСР диаметр аорты составил 33 мм, что статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным ППСР диаметр составил 34 мм, это было статистически значимо выше, чем у группы сравнения ($p < 0,001$), и статистически незначимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией с повышенным ППСР и нормальным ППСР ($p = 0,753$, $p = 0,604$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным ППСР диаметр аорты составил 35,5 мм, что было статистически значимо выше, чем у группы сравнения ($p < 0,001$) и статистически незначимо выше, чем у группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем ППСР ($p = 0,194$).

У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией с повышенным ППСР расхождение аортальных клапанов составило 16 мм, что было статистически значимо ниже по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) и с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ППСР ($p < 0,001$). У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ППСР расхождение аортальных клапанов составило 18,5 мм, что было статистически незначимо ниже по сравнению с группой сравнения ($p = 0,324$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным ППСР расхождение аортальных клапанов составило 18 мм; это было статистически незначимо ниже, чем в группе сравнения ($p = 0,452$), статистически незначимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным ППСР ($p < 0,125$) и статистически значимо выше, чем у группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным ППСР ($p = 0,053$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным ППСР расхождение аортальных клапанов составило 19 мм, что соответствовало уровню группы сравнения и было статистически незначимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ППСР ($p = 0,191$).

Передне-задний размер левого предсердия у группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным ППСР составил 43 мм, что статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) и с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным ППСР ($p = 0,028$). У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией с нормальным ППСР передне-задний размер левого предсердия составил 36 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным ППСР передне-задний размер левого предсердия составил 45 мм, это было статистически значимо выше, чем у группы сравнения ($p < 0,001$), и статистически незначимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией

и повышенным P1CP ($p = 0,125$), и статистически значимо выше, чем у группы больных с группой больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным P1CP ($p = 0,043$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным P1CP передне-задний размер левого предсердия составил 42,5 мм, что было статистически значимо выше относительно группы сравнения ($p < 0,001$) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным P1CP уровнем ($p = 0,02$).

Медиально-латеральный размер левого предсердия у группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным P1CP составил 39 мм, что статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p < 0,001$) и статистически значимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным P1CP ($p = 0,015$). У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным P1CP этот показатель составил 35,0 мм, что статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p = 0,003$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным P1CP медиально-латеральный размер левого предсердия составил 48 мм; это было статистически значимо выше относительно группы сравнения ($p < 0,001$), статистически незначимо выше по сравнению с группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным P1CP ($p = 0,753$) и статистически значимо выше, чем в группе больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным P1CP ($p = 0,033$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным P1CP медиально-латеральный размер левого предсердия составил 45,5 мм, что было статистически значимо выше относительно и группы сравнения ($p < 0,001$), и группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем P1CP ($p < 0,001$).

Верхне-нижний размер левого предсердия у группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным P1CP составил 47,7 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p = 0,002$) и группой больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным P1CP ($p = 0,059$). У группы больных ХСН с сохранной систолической функцией с нормальным P1CP этот показатель составил 40 мм, что было статистически значимо выше по сравнению с группой сравнения ($p = 0,03$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и повышенным P1CP верхне-нижний размер левого предсердия составил 63 мм, это было статистически значимо выше относительно группы сравнения ($p < 0,001$), группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и повышенным P1CP ($p < 0,001$) и группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным P1CP ($p = 0,023$). У группы больных ХСН со сниженной систолической функцией и нормальным P1CP верхне-нижний размер левого предсердия составил 53 мм, что было статистически значимо выше относительно группы сравнения ($p < 0,001$) и группы больных ХСН с сохранной систолической функцией и нормальным уровнем P1CP ($p < 0,001$).

Заключение. Выявлена корреляционная зависимость ремоделирования линейных размеров аорты и левого предсердия от уровня С-концевого телопептида коллагена I типа как в группе больных хронической сердечной недостаточностью с сохранной, так и в группе больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией. Однако более выраженное ремоделирование линейных размеров аорты и левого предсердия среди пациентов с повышенным уровнем С-концевого телопептида коллагена I типа отмечалось в группах больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной систолической функцией, указывающее на усиление процессов дегградации интерстициального коллагена I типа по мере нарастания структурно-функциональных изменений миокарда.

Список литературы

1. Василец, Е. М. Маркеры фиброза и структурно-функциональные параметры левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий / Е. М. Василец, Е. А. Ратанова, Н. Е. Григориади, Н. С. Карпунина, А. В. Петруша, А. А. Кривая, А. В. Туева // Современные проблемы науки и образования. – 2013 – № 2. – С. 119.
2. Гасанов, А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса при возникновении сердечно-сосудистых заболеваний / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155–168.
3. Горшунова, Н. К. Интерстициальный фиброз как определяющий фактор типа ремоделирования миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертонией пожилого возраста / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев, В. В. Савич, О. Л. Усенкова // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2015. – № 3. – С. 11–15.
4. Горшунова, Н. К. Патогенетические особенности этапного развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией при старении / Н. К. Горшунова, Н. В. Медведев // Геронтология. – 2015. – Т. 3, № 4. – С. 8–13.

5. Драпкина, О. М. Предсердный фиброз и ремоделирование миокарда предсердий как морфологический субстрат генеза фибрилляций предсердий / О. М. Драпкина // Медицинский вестник. – 2014. – Т. 19, № 9. – С. 63–85.
6. Закирова, А. Н. Профибротические факторы и ремоделирование миокарда левого желудочка у женщин с артериальной гипертонией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013 – Т. 8, № 3. – С. 44–48.
7. Иванов, Г. Г. Структурное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда: определение понятия и применение в клинической практике / Г. Г. Иванов, И. В. Агеева, С. Бабаахмдди, С. Х. Хасан // Функциональная диагностика. – 2003. – № 1. – С. 101–109.
8. Ковалева, О. Н. Плазменные маркеры фиброза миокарда при ремоделировании левого желудочка у больных с гипертонической болезнью / О. Н. Ковалева, Е. В. Колосов // Украинский кардиологический журнал. – 2005. – № 3. – С. 96–100.
9. Котовская, Ю. В. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки / Ю. В. Котовская, С. В. Виллевальде, А. Ф. Сафарова, Р. Е. Ахметов, А. С. Клименко // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 3. – С. 71–74.
10. Мареев, В. Ю. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов, А. В. Коротеев, Ю. В. Мареев, А. Г. Овчинников // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013, – Vol. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
11. Медведев, Н. В. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертонией / Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 326–330.
12. Мясоедова, Е. И. Показатели сывороточных маркеров фиброза миокарда при ишемической кардиомиопатии / Е. И. Мясоедова, О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 2. – С. 1–4.
13. Осипова, О. А. Патогенетические механизмы участия межклеточного матрикса миокарда в ремоделировании сердца у больных хронической сердечной недостаточностью / О. А. Осипова, К. Г. Плаксина, А. А. Комисов, О. А. Годлевская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – Т. 32, № 22 (219). – С. 18–25.
14. Полунина, Е. А. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Д. С. Тарасочкина, О. С. Полунина // Естественные науки. – 2015. – № 1 (50). – С. 67–72.
15. Полунина, О. С. Роль белков-матриксинов и их ингибиторов в развитии сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования миокарда / О. С. Полунина, А. И. Аксенов // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 2. – С. 42–57.
16. Целуйко, В. И. Биохимические механизмы развития сердечной недостаточности / В. И. Целуйко, Н. А. Кравченко // Украинский терапевтический журнал. – 2004. – № 4. – С. 70–76.
17. Colby, A. S. CardiacFibroblast. TheRenaissanceCell / A. S. Colby, L. K. StephanieBowers, A. B. Troy // Circulation Research. – 2009. – Vol. 105, № 12. – P. 1164–1176.
18. Dorn, G. W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling / G. W. Dorn // Cardiovascular Research. – 2009. – Vol. 81, № 3. – P. 465–473.
19. Gurrin, J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle / J. Gurrin // Lancet. – 2007. – Vol. 87. – P. 180–223.
20. Kalogeropoulos, A. S. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation / A. S. Kalogeropoulos, S. Tsiodras, A. G. Rigopoulos, E. A. Sakadakis, A. Triantafyllis, D. T. Kremastinos, I. Rizos // BMC Cardiovasc. Disord. – 2011. – Vol. 30. – P. 11–77.
21. Lopez, B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure / B. Lopez, R. Querejeta, A. Gonzalez, E. Sanchez, M. Larman, J. Diez // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43, №11. – P. 2028–2035.
22. Macías, B. Le-t ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension / B. Macías, D. Fatela-Cantillo, J. L. Jiménez, A. R. López, R. Moreno-Luna, D. A. Doblás, P. Stiefel // Med. Clin. (Barc.). – 2012. – Vol. 138, № 4. – P. 139–144.

References

1. Vasilets E. M., Ratanova E. A., Grigoriadi N. E., Karpunina N. S., Petrusheva A. V., Krivaya A. A., Tueva A. V. Markery fibroza i strukturno-funktsional'nye parametry levogo predserdiya u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy [The markers of fibrosis and the echocardiographic parameters of the left atrium in patients with atrial fibrillation]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2013, no. 2, pp. 119.
2. Gasanov A. G., Bershova T. V. Rol' izmeneniy vnekletoch'nogo matriksa pri vozniknovenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy [The role of changes of matrix metalloproteinase in cardiovascular diseases]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical Chemistry], 2009, vol. 55, no. 2, pp. 155–168.

3. Gorshunova N. K., Medvedev N. V., Savich V. V., Usenkova O. L. Interstitsial'nyy fibroz kak opredelyayushchiy faktor tipa remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pozhilogo vozrasta [Interstitial fibrosis as a determining factor of the type of myocardial remodeling of the left ventricle in elderly patients with arterial hypertension]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk Scientific and Practical Journal "Human and his health"], 2015, no. 3, pp. 11–15.
4. Gorshunova N. K., Medvedev N. V. Patogeneticheskie osobennosti etapnogo razvitiya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u bol'nykh arterial'noy gipertoniey pri starenii [Pathogenetic features of staged development of chronic heart failure in patients with arterial hypertension during aging]. *Gerontologiya* [Gerontology], 2015, vol. 3, no. 4, pp. 8–13.
5. Drapkina O. M. Predserdnyy fibroz i remodelirovanie miokarda predserdiy kak morfologicheskii substrat geneza fibrillyatsiy predserdiy [Atrial fibrosis and myocardial remodeling of the atria as a morphological substrate of the genesis of atrial fibrillation]. *Meditinskiy vestnik* [Medical Bulletin], 2014, vol. 19, no. 9, pp. 63–85.
6. Zakirova A. N., Fatkullina E. Z., Zakirova N. E. Profibroticheskie faktory i remodelirovanie miokarda levogo zheludochka u zhenshchin s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom [Profibrotic factors and myocardial remodeling of the left ventricle in women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Journal of Bashkortostan], 2013, vol. 8, no. 3, pp. 44–48.
7. Ivanov G. G., Ageeva I. V., Babaakhmddi S., Khasan S. Kh. Strukturnoe i elektrofiziologicheskoe remodelirovanie miokarda: opredelenie ponyatiya i primenenie v klinicheskoy praktike [Structural and electrophysiological remodeling of the myocardium: definition and application in clinical practice]. *Funktsional'naya diagnostika* [Functional diagnostics], 2003, no. 1, pp. 101–109.
8. Kovaleva O. N., Kolosov E. V. Plazmennyye markery fibroza miokarda pri remodelirovanii levogo zheludochka u bol'nykh s gipertonicheskoy bolezn'yu [Plasma markers of myocardial fibrosis with remodeling of the left ventricle in patients with hypertension]. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* [Ukrainian Journal of Cardiology], 2005, no. 3, pp. 96–100.
9. Kotovskaya Yu. V., Villeval'de S. V., Safarova A. F., Akhmetov R. E., Klimenko A. S. Rol' miokardial'nogo fibroza v razvitii remodelirovaniya levogo zheludochka i sovremennyye metody ego otsenki [The role and noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* [Clinical Pharmacology and Therapy], 2011, no. 3, pp. 71–74.
10. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) [National recommendations for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision)]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'* [Russian Heart Failure Journal], 2013, vol. 14, no. 7 (81), pp. 379–472.
11. Medvedev N. V., Gorshunova N. K. Apoptoz i interstitsial'nyy fibroz v razvitii remodelirovaniya miokarda u bol'nykh pozhilogo vozrasta s arterial'noy gipertoniey [Apoptosis and interstitial fibrosis in development of myocardial remodeling in elderly patients with arterial hypertension]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2013, vol. 26, no. 2, pp. 326–330.
12. Myasoedova E. I., Polunina O. S., Sevost'yanova I. V., Voronina L. P. Pokazateli syvorotochnykh markerov fibroza miokarda pri ishemicheskoy kardiomiopatii [The values of serum markers of fibrosis of the myocardium in ischemic cardiomyopathy]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* [Transbaikalian Medical Bulletin], 2016, no. 2, pp. 1–4.
13. Osipova O. A., Plaksina K. G., Komisov A. A., Godlevskaya O. A. Patogeneticheskie mekhanizmy uchastiya mezhkletchnogo matriksa miokarda v remodelirovanii serdtsa u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The pathogenetic mechanisms of participation of myocardial extracellular matrix remodeling of the heart in patients with chronic heart failure]. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* [Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy], 2015, vol. 32, no. 22 (219), pp. 18–25.
14. Polunina E. A., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V., Tarasochkina D. S., Polunina O. S. Analiz strukturno-funktsional'nykh pokazateley levogo zheludochka u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The analysis of structurally functional indicators of the left ventricle at the patients with the chronic heart insufficiency]. *Estestvennye nauki* [Natural Sciences], 2015, no. 1 (50), pp. 67–72.
15. Polunina O. S., Aksenov A. I. Rol' belkov-matriksinov i ikh ingibitorov v razvitii serdechno-sosudistoy patologii i remodelirovaniya miokarda [Significance of the system of matrix proteins and their inhibitors in genesis of cardiovascular pathology and myocardial remodeling]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 2, pp. 42–57.
16. Tseluyko V. I., Kravchenko N. A. Biokhimicheskie mekhanizmy razvitiya serdechnoy nedostatochnosti [Biochemical mechanisms of heart failure development]. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal* [Ukrainian Therapeutic Journal], 2004, no. 4, pp. 70–76.
17. Colby A. S., Stephanie Bowers L. K., Troy A. B. Cardiac Fibroblast. *The Renaissance Cell. Circulation Research.*, 2009, vol. 105, no. 12, pp. 1164–1176.
18. Dorn G. W. Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodeling. *Cardiovascular Research.*, 2009, vol. 81, no. 3, pp. 465–473.
19. Gurrin J. Cardiofibrosis and postinfarction remodeling of cardiac muscle. *Lancet.*, 2007, vol. 370, no. 9597, pp. 180–223.

20. Kalogeropoulos A. S., Tsiodras S., Rigopoulos A. G., Sakadakis E. A., Triantafyllis A., Kremastinos D. T., Rizos I. Novel association patterns of cardiac remodeling markers in patients with essential hypertension and atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc. Disord.*, 2011, vol. 30, pp. 11–77.

21. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A., Sanchez E., Larman M., Diez J. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2004, vol. 43, no.11, pp. 2028–2035.

22. Macías B., Fatela-Cantillo D., Jiménez J. L., López A. R., Moreno-Luna R., Doblas D. A., Stiefel P. Left ventricular mass, diastolic function and collagen metabolism biomarkers in essential hypertension. *Med. Clin. (Barc.)*, 2012, vol. 138, no. 4, pp. 139–144.

УДК 612.115.12

14.03.00 – Медико-биологические науки

© Н.Н. Тризно, Х.М. Галимзянов, Д.М. Никулина,

В.А. Спиридонова, Е.В. Голубкина, О.С. Дюкарева, М.Н. Тризно, 2017

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СЕРОВОДОРОДСОДЕРЖАЩЕГО ГАЗА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Тризно Николай Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: trizno.n@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных 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.

Никулина Дина Максимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-53-20, e-mail: agma@astranet.ru.

Спиридонова Вера Алексеевна, доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела хроматографического анализа, Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Россия, 119992, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 40, тел.: (495) 939-31-49, e-mail: spiridon@belozersky.msu.ru.

Голубкина Екатерина Валерьевна, ассистент кафедры патологической физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-575-08-75, e-mail: neuron-2010@mail.ru.

Дюкарева Оксана Сергеевна, аспирант кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-77-07, e-mail: oksana.dyukareva2011@yandex.ru.

Тризно Матвей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-552-59-84; e-mail: pakotmnt@gmail.com.

Изучены изменения в системе гемостаза и фибринолиза в условиях хронической интоксикации сероводородсодержащим газом и исследованы возможности коррекции изменений аптамером – ингибитором тромбина. Эксперимент проводили на беспородных белых крысах. Хроническую интоксикацию сероводородсодержащим газом моделировали путем помещения крыс в камеры с искусственно созданным составом воздуха и газа с концентрацией $80,0 \pm 2,3$ мг/м³ по сероводороду. Затравка осуществлялась 5 дней в неделю в течение 4 месяцев. По завершению периода воздействия газа крысам внутримышечно вводили ДНК-аптамер – ингибитор тромбина. Установлено, что аптамер устраняет гиперкоагуляционные нарушения в системе гемостаза крыс после хронического воздействия газа. На фоне применения тромбинсвязывающего аптамера отмечена также активация фибринолитической системы и гипоагрегационный эффект.

Ключевые слова: сероводородсодержащий газ, гемостаз, фибринолиз, тромбоциты, тромбин, аптамер, ингибитор тромбина.

CHANGES IN HEMOSTASIOLOGICAL PROFILE OF RATS AT CHRONIC EXPOSURE TO SULFUROUS GAS AND POSSIBILITIES OF THEIR CORRECTION

Trizno Nikolay N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: trizno.n@mail.ru.

Galimzyanov Khalil M., 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.

Nikulina Dina M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-53-20, e-mail: agma@astranet.ru.

Spiridonova Vera A., Dr. Sci. (Bio.), Senior researcher, Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, 1/40 Leninskie gory, Moscow, 119992, Russia, tel.: (495) 939-31-49, e-mail: spiridon@belozersky.msu.ru.

Golubkina Ekaterina V., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: neuron-2010@mail.ru.

Dyukareva Oksana S., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: oksana.dyukareva2011@yandex.ru.

Trizno Matvey N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: pakotmnt@gmail.com.

Changes in the system of hemostasis and fibrinolysis under conditions of chronic intoxication with sulfurous gas have been studied, and possibilities of correction of the changes by the aptamer-thrombin inhibitor have been investigated. For the experiment we used white inbred rats. Chronic intoxication with sulfurous gas was simulated by placing rats in chambers with artificially created air and gas composition with a concentration of $80.0 \pm 2.3 \text{ mg / m}^3$ for hydrogen sulfide. The exposure had been carried out 5 days a week for 4 months. At the end of the gas exposure period, the rats were injected intramuscularly with a DNA aptamer - thrombin inhibitor. Against the background of the use of thrombin-binding aptamer, activation of the fibrinolytic system and hypoaggregation effect were also noted. It has been revealed that the aptamer eliminates hypercoagulable disorders in the rat hemostasis system after chronic exposure to the gas. After the injection of the thrombin-binding aptamer, activation of the fibrinolytic system and hypoaggregation effect were also noted.

Key words: *sulfurous gas, hemostasis, fibrinolysis, platelets, thrombin, aptamer, thrombin inhibitor.*

Введение. Состояние параметров системы гемостаза и фибринолиза отражается на адаптивных возможностях единой системы регуляции агрегатного состояния крови. Дисбаланс физиологических констант в динамической системе гемостаза приводит к повышению или понижению коагулоактивности плазмы вплоть до тромбозов и геморрагий [7, 9]. Высокочувствительная система гемостаза одной из первых реагирует на климатическо-экологические изменения, изменяя параметры своего функционирования [6, 14].

В связи с интенсификацией газоперерабатывающего производства по всему миру становятся актуальными исследования механизма воздействия сероводородсодержащего газа на живые системы [2, 8]. В основном подобные исследования проводятся *in vitro* [18, 19, 20]. Известна корреляция изменений гематологических показателей у работников газоперерабатывающего комплекса и стажа работы [16]. Хроническое воздействие газовых поллютантов может быть малозаметным и трудноконтролируемым процессом. Противоречивые данные имеются в литературе в отношении действия газа на систему гемостаза, ведущего к формированию изменений на уровне кардиоваскулярной системы. Изменения в системе крови создают предпосылки для формирования неспецифических преобразований в системе гемостаза и возникновения распространенной патологии, такой как тромбозы или геморрагии [17, 18, 19].

Основу базисной терапии нарушений реологических свойств крови составляет широкий спектр антикоагулянтных препаратов, требующих тщательного клинико-лабораторного мониторинга при назначении ввиду имеющих побочных эффектов [13]. Востребованными становятся биотехнологические продукты с фармацевтическими свойствами, способные целенаправленно взаимодействовать с определенными белками в организме, определяя возможность контроля за лечением. Такие активные молекулы – аптамеры – были созданы на основе участков ДНК по методике SELEX для применения в различных областях медицины [11, 21]. Важнейшим представителем данного класса соединений является ДНК-аптамер – ингибитор тромбина, направленность действия которого позволяет в перспективе назначать его пациентам с повышенным риском тромбообразования. Строго специфици-

ческое взаимодействие с ключевой пептидазой в реакциях гемокоагуляции – тромбином – исключает побочные эффекты в виде перекрестного взаимодействия с другими белками системы. Возможность строгого дозирования, наличие антидота и исключение аллергических реакций дает аптамерам преимущество перед существующими антикоагулянтами [3, 4, 15]. С учетом отсутствия исследований возможностей аптамеров – ингибиторов тромбина воздействовать на параметры системы гемостаза в условиях хронического воздействия сероводородсодержащего газа *in vivo* была определена цель данной работы.

Цель: определить специфику нарушений в функционировании системы гемостаза и фибринолиза у крыс после хронического воздействия сероводородсодержащего газа с последующей возможной коррекцией изменений с помощью ДНК-аптамера – ингибитора тромбина.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на 37 белых нелинейных крысах-самцах массой 230 ± 22 г (возраст – 180 ± 7 суток). Условия содержания крыс в виварии кафедры и проведение эксперимента соответствовали регламентам [5, 10, 12]. Было сформировано три группы животных: контрольная (10 особей), опытная № 1 (12 особей), опытная № 2 (15 особей), которые помещались в затравочные камеры с составом воздушно-газовой смеси концентрацией $80,0 \pm 2,3$ мг/м³ по сероводороду на одинаковый период времени: ежедневно на 4 часа в течение 4 месяцев. В последние 14 дней эксперимента ежедневно животным опытной группы № 2 внутримышечно вводили ДНК-аптамер – ингибитор тромбина 31 ТВА [11] в дозе 1,0 мМ. Под общим наркозом (тиопентал Na: 40 мг/кг) из нижней полой вены забирали кровь в объеме 4,5 мл в стерильные инсулиновые шприцы с оксалатом аммония (1 : 9). Исследование крови осуществляли согласно рекомендациям З.С. Баркагана и А.П. Момота (2008) [1]. В работе использованы наборы фирмы «Технология-стандарт» (Россия), с помощью которых исследовали тромбоцитарный и коагуляционный звенья системы гемостаза и параметры фибринолитической системы. Подсчет тромбоцитов производили в камере Горяева. Определение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) проводили на спектрофотометре ПЭ-5400в (ООО «ПромЭкоЛаб», Россия) на длине волны 405 нм.

Полученные данные представлены в виде $M \pm s$, где M – среднее в выборке, s – стандартное отклонение. Учитывая численное соответствие животных в экспериментальных группах нормальному распределению, при определении значимости различий использовали таблицы Стьюдента для нормально распределенных выборок при $p < 0,05$.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью программ математической статистики (Open Office Calc (Apache Software Foundation, США) в составе пакета Open Office, Ver. 3.0 (Oracle, США)).

Результаты исследования и их обсуждение. По данным, представленным в таблице, видны изменения показателей системы гемостаза по истечении 4 месяцев затравки сероводородсодержащим газом. Отмечено уменьшение числа тромбоцитов на 17,7 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными величинами. Показатель индуцированной агрегации тромбоцитов (ИАТ) возрос на 19,4 % ($p < 0,05$), что указывает на ускорение по времени начала агрегации кровяных пластинок. Увеличилась степень агрегации данных клеток на 19,8 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

Сероводородсодержащий газ спровоцировал изменения и на коагуляционном уровне гемостатической системы. Преобразования компонентов контактного пути активации отражены в показателях активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и каолинового времени (КВ). Время первого показателя уменьшилось на 17,4 %, второго – на 10,7 % ($p < 0,05$). Показатель протромбинового времени (ПВ), отражающий активность протромбинового комплекса, сократился на 11,2 % ($p < 0,05$). Тромбиновое время (ТВ), показывающее состояние конечного этапа свертывающей системы, сократилось на 10,9 % ($p < 0,05$). Эхитоксовое время (ЭВ), указывающее на состояние более активной формы тромбина (после активации его ядом эфы), уменьшилось на 11,8 % ($p < 0,05$).

Состояние противосвертывающих компонентов плазмы оценивали по активности протеина С (ПС), которая снизилась на 11,4 % ($p < 0,05$).

Количество продуктов активации систем гемостаза и фибринолиза увеличилось по окончании хронической интоксикации сероводородсодержащим газом. Так, содержание растворимых фибринономерных комплексов (РФМК) возросло на 27,3 % ($p < 0,05$). Увеличилось количество животных с превышающим пороговое значение D-Димером в 500 нг/мл, которое достигло 8 (66,7 %).

Отмечено замедление XIIa-зависимого зуглобулинового лизиса (XIIa-ЗЭЛ) на 18,7 % ($p < 0,05$). Активность ингибитора тканевого активатора плазминогена (ИТАП-1), отражающего активность тромбина и тромбоцитов, возросла на 55,6 % ($p < 0,01$).

Изменение параметров гемостаза и фибринолиза при хроническом воздействии сероводородсодержащего газа в концентрации 80 мг/м³ и при последующем применении ДНК-А, М ± s

Показатели гемостаза	Контроль (n = 10)	Опыт № 1 (n = 12)	Опыт № 2 (n = 15)
PLT × 10 ⁹ /L	760,00 ± 21,52	617,00 ± 14,25, p ₁ < 0,05	616,00 ± 14,51, p ₂ > 0,05
ИАТ, с	18,00 ± 0,45	14,5 ± 0,38, p ₁ < 0,05	18,3 ± 0,39, p ₂ < 0,05
САТ, %	100,00 ± 2,69	119,8 ± 2,66, p ₁ < 0,05	97,1 ± 2,38, p ₂ < 0,05
КВ, с	72,10 ± 1,48	64,4 ± 1,82, p ₁ < 0,05	77,5 ± 1,98, p ₂ < 0,05
АЧТВ, с	24,20 ± 0,64	20,0 ± 0,57, p ₁ < 0,05	33,3 ± 0,76, p ₂ < 0,001
ПВ, с	13,60 ± 0,36	11,9 ± 0,24, p ₁ < 0,05	18,7 ± 0,56, p ₂ < 0,001
ТВ, с	23,20 ± 0,66	20,4 ± 0,41, p ₁ < 0,05	32,8 ± 0,94, p ₂ < 0,001
ЭВ, с	24,10 ± 0,58	21,1 ± 0,49, p ₁ < 0,05	30,1 ± 0,77, p ₂ < 0,01
ПС, НО	0,70 ± 0,01	0,62 ± 0,01, p ₁ < 0,05	0,62 ± 0,01, p ₂ > 0,05
РФМК, мг/100 мл	3,30 ± 0,11	4,2 ± 0,11, p ₁ < 0,05	3,3 ± 0,08, p ₂ < 0,05
Д-димер, особи	abs	8 (66,7 %)	4 (26,7 %)
XIIa-ЗЭЛ, мин	7,6 ± 0,22	8,9 ± 0,21, p ₁ < 0,05	7,4 ± 0,19, p ₂ < 0,05
ИТАП-1, Ед/мл	2,7 ± 0,07	4,2 ± 0,09, p ₁ < 0,01	3,0 ± 0,08, p ₂ < 0,05

Примечание: М – среднее в выборке, s – стандартное отклонение; p₁ – достоверность по сравнению с группой контроля (p < 0,05); p₂ – достоверность по сравнению с опытной группой № 1 (p < 0,05); PLT × 10⁹/L – число тромбоцитов; ИАТ – индуцированная агрегация тромбоцитов; САТ – степень агрегации тромбоцитов; КВ – каолиновое время; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ – протромбиновое время; ТВ – тромбиновое время; ЭВ – эхитоксовое время; ПС – протейин С; НО – нормализованное отношение; РФМК – растворимые фибрин – мономерные комплексы; XIIa – ЗЭЛ – XIIa – зависимый эулобулиновый лизис; ИТАП-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена-1

По данным, представленным в таблице, видно, что применение аптамера (ингибитора тромбина) повлияло на большинство параметров систем гемостаза и фибринолиза. На уровне тромбоцитарного звена изменения затронули ИАТ, которое увеличилось на 26,2 % (p < 0,05), а также степень агрегации тромбоцитов, которая уменьшилась на 18,9 % (p < 0,05) (рис.). Число тромбоцитов не подвергалось статистически значимым изменениям.

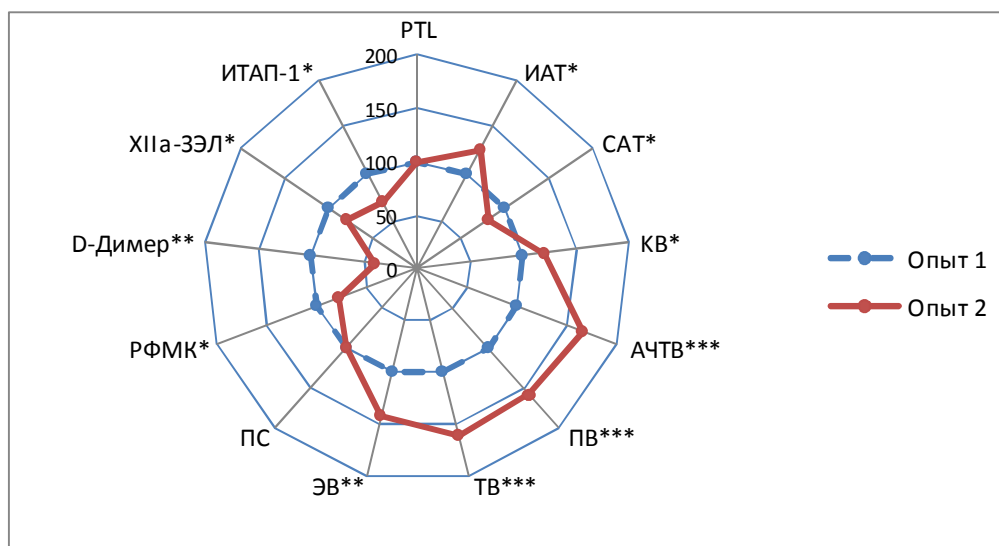


Рис. Параметры системы гемостаза крыс после применения ДНК-аптамера – ингибитора тромбина в группе, находившейся 4 месяца в условиях воздействия сероводородсодержащего газа

Примечание: на рисунке представлены данные, выраженные в % относительно опытной группы № 1.

Статистическая значимость различий между первой и второй опытными группами:

* – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001

На уровне плазменного звена произошли выраженные гипокоагуляционные сдвиги на фоне применения 31 ТВА. Показатель АЧТВ увеличился на 64,9 % ($p < 0,001$). КВ возросло на 20,3 % ($p < 0,05$). ПВ, отражающее работу компонентов пути тканевого фактора, стало длительнее на 57,1 % ($p < 0,001$). Показатели конечного этапа свертывания – ТВ и ЭВ – увеличились: ТВ возросло на 60,8 % ($p < 0,001$), а ЭВ – на 42,7 % ($p < 0,01$). Активность протеина С на фоне воздействия ДНК-А не изменилась статистически значимо по отношению к контролю ($p > 0,05$) (табл., рис.).

Содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов под воздействием аптамера снизилось на 21,4 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Применение 31 ТВА привело к сокращению числа животных с регистрируемым у них D-Димером, превышающим пороговое значение 500 нг/мл, составив 4 (26,7 %) особей в данной группе (рис.).

На фоне применения 31 ТВА наметилась положительная динамика и в системе фибринолиза. XIIa-зависимый углуболиновый лизис ускорился на 16,9 % ($p < 0,05$). Активность ИТАП-1 понизилась на 28,6 % ($p < 0,05$) (рис.).

Выводы:

1. Хроническое воздействие сероводородсодержащего газа в дозе 80 мг/м³ смещает гемостатический баланс в прокоагулянтную сторону. На клеточном уровне увеличивается агрегационная активность тромбоцитов. Понижение числа данных клеток указывает на возросшие потребности в их функционировании со стороны системы крови.

2. Сокращение по времени параметров плазменного уровня говорит об активировании работы компонентов гемостатической системы после инициирующего токсического воздействия газа на сосудистую стенку и высвобождения тканевого фактора. Рост активности тромбина создает предпосылки для увеличения коагулемии, снижения активности компонентов фибринолитической системы, а также – о вторичной активизации тромбоцитарного звена системы гемостаза [9, 17].

3. ДНК-аптамер – ингибитор тромбина в силу ингибирующего влияния на тромбин, в первую очередь, блокирует прямые реакции, следующие после синтеза данной сериновой протеазы – образование фибрина из фибриногена. Подавление активации тромбоцитов происходит вторично, после выключения активирующего влияния со стороны тромбина. В результате подавления многогранных функций тромбина, в том числе снижения активации ингибиторов лизиса, наблюдается оптимизация функционирования компонентов фибринолитической системы.

Список литературы

1. Баркаган, З. С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – М. : Ньюдиамед-АО, 2008. – 292 с.
2. Беднов, И. А. Показатели гемической гипоксии и структурной организации сыворотки крови при хроническом воздействии серосодержащего газа / И. А. Беднов, А. Д. Стемпковский // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 31–32.
3. Добровольский, А. Б. Ингибирование активности тромбина ДНК-аптамерами / А. Б. Добровольский, Е. В. Титаева, С. Г. Хаспекова, В. А. Спиридонова, А. М. Копылов, А. В. Мазуров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 7. – С. 41–46.
4. Завьялова, Е. Г. Исследование антикоагулянтной активности ДНК-аптамеров *in vitro* и *in vivo* / Е. Г. Завьялова, Р. В. Решетников, А. В. Головин, Д. Ю. Пантелеев, Н. Н. Мудрик, Г. В. Павлова, А. М. Копылов // Ломоносов-2011. Биофизика, биоинженерия и нанобиотехнологии : мат-лы XVIII Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Москва, 11–15 апреля 2011 г.) / отв. ред. А. И. Андреев, А. В. Андриянов, Е. А. Антипов, М. В. Чистякова. – М. : МАКС Пресс, 2011. – С. 35–36.
5. Использование лабораторных животных в токсикологическом эксперименте : методические рекомендации / под ред. проф., акад. РАМН П. И. Сидорова. – Архангельск : Архангельский государственный технический университет, 2002. – 15 с.
6. Киричук, В. Ф. Вазомоторная функция эндотелия у здоровых лиц : связь с типами характера / В. Ф. Киричук, Е. С. Оленко, А. И. Кодочигова, Ю. Б. Барыльник, М. А. Деева, В. А. Баженов // Физиология человека. – 2015. – Т. 41, № 3. – С. 106–111.
7. Кузник, Б. И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии : монография / Б. И. Кузник. – Чита : Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
8. Мажитова, М. В. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита разных отделов центральной нервной системы на этапах постнатального онтогенеза белых крыс в норме и при действии промышленных серосодержащих поллютантов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М. В. Мажитова. – Астрахань, 2012. – 44 с.
9. Пантелеев, М. А. Практическая коагулология / М. А. Пантелеев, С. А. Васильев, Е. И. Синауридзе, А. И. Воробьев, Ф. И. Атауллаханов; под ред. А. И. Воробьева. – М. : Практическая медицина, 2011. – 192 с.
10. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль-2С, 2010. – 358 с.

11. Спиридонова, В. А. Структура аптамерных ДНК/РНК как основа для создания лекарственных препаратов и регуляторных элементов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / В.А. Спиридонова. – М., 2011. – 50 с.
12. Токсикометрия химических веществ, загрязняющих окружающую среду : программа ООН по окружающей среде (ЮНЕП). Международный регистр потенциально токсичных химических веществ (МРПТХВ) / под общ. ред. А. А. Каспарова. – М. : Центр международных проектов ГКНТ, 1986. – 428 с.
13. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Р. У. Хабриев. – М. : Медицина, 2005. – 832 с.
14. Шахматов, И. И. Состояние системы гемостаза при различных видах гипоксического воздействия / И. И. Шахматов, В. М. Вдовин, В. И. Киселев // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 2. – С. 131–137.
15. Шишкина, Т. А. Действие ДНК-аптамеров (ингибиторов) тромбина на микроциркуляторное русло легких при экспериментальной гипоксии / Т. А. Шишкина, Л. И. Наумова, Д. М. Никулина // Морфология. – 2012. – Т. 141, № 3. – С. 180.
16. Эсаулова, Т. А. Гематологический показатель интоксикации как маркер интоксикоза и критерий эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий у работников Астраханского газового комплекса / Т. А. Эсаулова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 2. – С. 141–143.
17. Coughlin, S. R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology / S. R. Coughlin // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3, № 8. – P. 1800–1814.
18. D'Emmanuele di Villa Bianca, R. Hydrogen sulphide pathway contributes to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia / R. D'Emmanuele di Villa Bianca, E. Mitidieri, M. N. Di Minno, N. S. Kirkby, T. D. Warner, G. Di Minno, G. Cirino, R. Sorrentino // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110, № 39. – P. 15812–15817.
19. Kimura, H. Hydrogen sulfide : Its production, release and functions / H. Kimura // *Amino Acids.* – 2011. – Vol. 41, № 1. – P. 113–121.
20. Predmore, B. L. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine / B. L. Predmore, D. J. Lefer, G. Gojon // *Antioxid Redox Signal.* – 2012. – Vol. 17, № 1. – P. 119–140.
21. Wang, K. Y. A DNA aptamer which binds to and inhibits thrombin exhibits a new structural motif for DNA / K. Y. Wang, S. McCurdy, R. G. Shea, S. Swaminathan, P. H. Bolton // *Biochemistry.* – 1993. – Vol. 32, № 8. – P. 1899–1904.

References

1. Barkagan Z. S., Momot A. P. Diagnostika i kontroliruemaya terapiya narusheniy gemostaza. [Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders]. Moscow, Newdiamed Publ., 2008, 292 p.
2. Bednov I. A., Stempkovskiy A. D. Pokazateli gemicheskoj gipoksii i strukturnoy organizatsii syvorotki krovi pri khronicheskom vozdeystvii serosoderzhashchego gaza [Indicators of hemic hypoxia and structural organization of blood serum at chronic exposure to sulfur-containing gas]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2007, vol. 2, no. 2, pp. 31–32.
3. Dobrovolskiy A. B., Titaeva E. V., Khaspekova S. G., Spiridonova V. A., Kopylov A. M., Mazurov A. V. Ingibirovanie aktivnosti trombina DNK-aptamerami [Inhibition of thrombin activity by DNA-aptamers]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*, 2009, vol. 147, no. 7, pp. 41–46.
4. Zav'yalova E. G., Reshetnikov R. V., Golovin A. V., Panteleev D. Yu., Mudrik N. N., Pavlova G. V., Kopylov A. M. Issledovanie antikoagulyantnoy aktivnosti DNK-aptamerov in vitro i in vivo [The study of DNA-aptamers anticoagulant activity in vitro and in vivo]. *Materialy XVIII Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii studentov, aspirantov i molodykh uchenykh "Lomonosov-2011". Biofizika, bioinzheneriya i nanobiotekhnologii: (Moskva, 11–15 aprelya 2011 g.) [Materials of the 18th International Scientific Conference of Students, Graduate Students and Young Scientists "Lomonosov-2011". Biophysics, Bioengineering, and Nanobiotechnology].* Ed. A. I. Andreev, A. V. Andriyanov, E. A. Antipov, M. V. Chistyakova. Moscow, MAKS Press, 2011, pp. 35–36.
5. Ispol'zovanie laboratornykh zhivotnykh v toksikologicheskom eksperimente: metodicheskie rekomendatsii [The use of laboratory animals in a toxicological experiment (methodological recommendations)]. Edited by P. I. Sidorov. Arkhangel'sk, Arkhangel'sk State Technical University, 2002, 15 p.
6. Kirichuk V. F., Olenko E. S., Kodochigova A. I., Baryl'nik Yu. B., Deeva M. A., Bazhenov V. A. Vazomotor-naya funktsiya endotelii u zdorovykh lits: svyaz' s tipami kharaktera [Vasomotor endothelial function in healthy individuals: association with the types of character]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*, 2015, vol. 41, no. 3, pp. 106–111.
7. Kuznik B. I. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyatsii sistemy gemostaza v norme i patologii: monografiya [Cellular and molecular mechanisms of regulation of the hemostatic system in health and disease: monograph]. Chita, Express Publishing, 2010, 832 p.
8. Mazhitova M. V. Svobodnoradikal'nye protsessy i antioksidantnaya zashchita raznykh otdelov tsentral'noy nervnoy sistemy na etapakh postnatal'nogo ontogeneza belykh krysv v norme i pri deystvii promyshlennykh serosoderzhashchikh polljutantov. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Free radical processes and antioxidant protection of various parts of the central nervous system at the stages of postnatal ontogenesis of white rats in normal conditions and under the action of industrial sulfur-containing pollutants. Abstract of the thesis of Doctor of Biological Sciences]. Astrakhan, 2012, 44 p.

9. Pantelev M. A., Vasil'ev S. A., Sinauridze E. I., Vorob'ev A. I., Ataulakhanov F. I. Prakticheskaya koagulologiya [Practical coagulology]. Ed. A. I. Vorob'ev. Moscow, Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine], 2011, 192 p.
10. Rukovodstvo po laboratornym zhitvotnym i al'ternativnym modelyam v biomeditsinskikh issledovaniyakh [Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research]. Ed. by N. N. Karkishchenko, S. V. Grachev. Moscow: Profil'-2S, 2010, 358 p.
11. Spiridonova V. A. Struktura aptamernykh DNK/RNK kak osnova dlya sozdaniya lekarstvennykh preparatov i regulatorynykh elementov. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [The structure of aptameric DNA / RNA as the basis for the development of drugs and regulatory elements. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences], Moscow, 2011, 50 p.
12. Toksikometriya khimicheskikh veshchestv, zagryaznyayushchikh okruzhayushchuyu sredu : programma OON po okruzhayushchey srede (YuNEP). Mezhdunarodnyy registr potentsial'no toksichnykh khimicheskikh veshchestv (MRPTKhV) [Toxicometry of environmental pollutants: United Nations Environment Program (UNEP). International Register of Potentially Toxic Chemicals (IRPTC)]. Ed. by A. Kasparov. Moscow, Center for International SCS & T projects, 1986, 428 p.
13. Khabriev R. U. Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2005, 832 p.
14. Shakhmatov I. I., Vdovin V. M., Kiselev V. I. Sostoyanie sistemy gemostaza pri razlichnykh vidakh gipoksicheskogo vozdeystviya [The state of the hemostasis system after application of different types of hypoxia]. Byulleten' SO RAMN [The Bulletin of Siberian Branch of Academy of Medical Sciences], 2011, vol. 30, no. 2, pp. 131–137.
15. Shishkina T. A., Naumova L. I., Nikulina D. M. Deystvie DNK-aptamero (ingibitorov) trombina na mikrotsirkulyatornoe ruslo legkikh pri eksperimental'noy gipoksii [Action of DNA-aptamers (inhibitors) of thrombin on a microcirculatory bed of lungs in experimental hypoxia]. Morfologiya [Morphology], 2012, vol. 141, no. 3, pp. 180.
16. Esaulova T. A. Gematologicheskii pokazatel' intoksikatsii kak marker intoksikoza i kriteriy effektivnosti provodimykh lecheno-ozdorovitel'nykh meropriyatiy u rabotnikov Astrakhanskogo gazovogo kompleksa [The hematological index of intoxication as marker of chronicle intoxication and effectiveness criterion of health- and treatment procedures done for the staff of gas complex in Astrakhan]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin], 2009, no. 2, pp. 141–143.
17. Coughlin S. R. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. J. Thromb. Haemost, 2005, vol. 3, no. 8, pp. 1800–1814.
18. D'Emmanuele di Villa Bianca R., Mitidieri E., Di Minno M. N., Kirkby N. S., Warner T. D., Di Minno G., Cirino G., Sorrentino R. Hydrogen sulphide pathway contributes to the enhanced human platelet aggregation in hyperhomocysteinemia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2013, vol. 110, no. 39, pp. 15812–15817.
19. Kimura H. Hydrogen sulfide: Its production, release and functions. Amino Acids. 2011, vol. 41, no. 1, pp. 113–121.
20. Predmore B. L., Lefler D. J., Gojon G.. Hydrogen sulfide in biochemistry and medicine. Antioxid Redox Signal, 2012, vol. 17, no. 1, pp. 119–140.
21. Wang K. Y., McCurdy S., Shea R. G., Swaminathan S., Bolton P. H. A DNA aptamer which binds to and inhibits thrombin exhibits a new structural motif for DNA. Biochemistry, 1993, vol. 32, no. 8, pp. 1899–1904.

УДК 547.853.3:615.015

14.03.00 – Медико-биологические науки

© И.Н. Тюренков, А.А. Цибизова,
М.А. Самотруева, А.А. Озеров, 2017

ИММУНОТРОПНЫЕ СВОЙСТВА КАРБОНИЛЬНОГО ПРОИЗВОДНОГО ХИНАЗОЛИНА

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и биофармации, ФУВ, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@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.

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.

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

Представлены результаты изучения иммуотропных свойств нового карбонильного производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–03». Установлено, что изучаемая субстанция в дозе 31 и 62 мг/кг характеризуется выраженным иммуномодулирующим действием, проявляя эффективность в различные сроки относительно индукции экспериментальной иммунопатологии.

Ключевые слова: производное пиримидина, карбонильные хиназолины, иммуотропные свойства.

IMMUNOTROPIC PROPERTIES OF A CARBONYL QUINAZOLINE DERIVATIVE

Tyurenkov Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

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

Ozerov Aleksandr A., Dr. Sci. (Chemical), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozеров@yahoo.com.

The work is devoted to the study of the immunotropic properties of a new carbonyl derivative of quinazoline under the laboratory code of «ВМА 13-03». It has been found that the studied substance in the dose of 31 mg/kg and 62 mg/kg causes a pronounced immunomodulatory effect, showing the efficiency at different times relative to the induction of experimental immunopathology.

Key words: pyrimidine derivative, carbonyl quinazolines, immunotropic properties.

Введение. В современной фармакологии разработка иммуотропных средств является актуальной задачей, поскольку показано, что в патогенетической и этиологической основе многих заболеваний лежат нарушения иммунной реактивности организма [17, 24]. В настоящее время особое внимание уделяется проблеме снижения иммунологической реактивности среди населения. Следует отметить увеличение частоты возникновения как инфекционной, так и соматической патологии, при этом на первый план выходят аллергические, аутоиммунные и онкологические заболевания, патогенез которых определяющим образом связан с различными нарушениями активности иммунной системы [2, 12].

Несмотря на наличие большого разнообразия иммуотропных препаратов, необходимость расширения их ассортимента является важной задачей, стоящей перед фармацевтической промышленностью. Клиническая медицина требует от современных иммуотропных средств не только возможности коррекции нарушений иммунного статуса организма, но и проявление широкого спектра безопасного фармакологического действия [5, 6, 7, 11, 20]. Этим требованиям в полной мере отвечают производные природных нуклеотидов – пиримидины [1, 3, 8, 21]. Биологическая роль пиримидинов обусловлена их участием в синтезе нуклеиновых кислот, многих коферментов и нуклеотидов, что и определяет их относительную безопасность и низкую токсичность по сравнению с другими фармакологическими средствами [4, 15, 22, 23].

Исследования последних лет доказали, что пиримидиновые основания имеют широкий спектр фармакологической активности, проявляя анаболические, противовирусные, противоопухолевые,

противовоспалительные, регенераторные, ноотропные, антидепрессивные свойства, а также активируя процессы лейко- и эритропоэза, в связи с чем нашли широкое применение в лечении инфекционных, онкологических, неврологических хирургических и других заболеваний [10, 13, 16, 18, 19].

В настоящее время ведется совместная работа ученых Волгоградского государственного медицинского университета и Астраханского государственного медицинского университета, посвященная изучению иммуностропных свойств новых бензаннелированных пиримидиновых соединений – карбонильных производных хиназолина.

Цель: изучить иммуностропные свойства карбонильного производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–03» в аспектах «доза – эффект» и «время – эффект».

Материалы и методы исследования. Изучение иммуностропной активности проводили в соответствии с Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9]. Эксперименты проведены на мышах линии СВА обоего пола 3–4-месячного возраста. Содержание животных соответствовало приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации № 199н от 01.04.0216 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» [14] с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.).

Экспериментальное исследование проведено в две серии. В 1 серии с целью изучения дозозависимых иммуностропных свойств животные были разделены на следующие группы ($n = 9–10$): контроль I получал эквивалент дистиллированной воды; контроль II (животные с экспериментальной иммунодепрессией) получал циклофосфан (Циклофосфамид (ЦФА), ООО «Медиафарм», Россия) в дозе 100 мг/кг, внутривентриально, однократно; опытные животные с экспериментальной иммунодепрессией получали внутривентриально соединение «ВМА–13–03» в дозах 15,5 мг/кг (опыт № 1), 31 мг/кг (опыт № 2), 62 мг/кг (опыт № 3) и 124 мг/кг (опыт № 4) в течение 3 дней. Диапазон доз формировали на основании сведений о молекулярной массе субстанции.

2 серия была посвящена изучению выраженности иммуностропных свойств соединения под лабораторным шифром «ВМА–13–03» в зависимости от сроков введения относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии. Были сформированы следующие группы животных: контроль I получал эквивалент дистиллированной воды; контроль II получал циклофосфан в дозе 100 мг/кг, внутривентриально, однократно. В первой опытной группе (опыт № 1) ежедневное профилактическое введение вещества «ВМА–13–03» начинали за 3 дня до ЦФА, курс составил 3 инъекции. У животных второй опытной группы (опыт № 2) ежедневное терапевтическое введение вещества «ВМА–13–03» начинали на следующий день после инъекции циклофосфана, курс также составил 3 инъекции.

Имуностропный эффект карбонильных производных хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–03» оценивали на основании органомерического анализа показателей массы и клеточности иммунокомпетентных органов (тимуса и селезенки), а также реакций гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) и прямой гемагглютинации (РПГА).

Для проведения органомерического анализа готовили клеточные суспензии в среде 199 из расчета для селезенки 50 мг/мл, для тимуса – 10 мг/мл, фильтровали, отмывали двукратно средой 199 от частиц жировой ткани (по 10 мин при 1 500 об/мин), после чего ресуспендировали в среде 199 до исходной концентрации. Суспензии лимфоидных органов для подсчета предварительно 1 : 1 смешивали с 3 % уксусной кислотой, подкрашенной метиленовой синью, и подсчитывали количество ядро-содержащих клеток (спленоцитов и тимоцитов) в камере Горяева.

При постановке РГЗТ животных иммунизировали подкожно эритроцитами барана (ЭБ) в дозе 1×10^7 в 100 мкл физиологического раствора. Разрешающую дозу ЭБ 1×10^7 вводили в объеме 20 мкл на 5 день после сенсibilизации под апоневротическую пластинку одной из задних конечностей («опытная» лапа), в контрлатеральную («контрольную» лапу) – физиологический раствор. Учет интенсивности местной реакции проводили через 24 ч, подсчитывая индекс РГЗТ по формуле $(M_0 - M_k) / M_k \times 100 \%$, где M_0 – масса «опытной» лапы, M_k – масса «контрольной» лапы.

Для проведения РПГА мышей иммунизировали ЭБ в дозе 5×10^6 в 100 мкл физиологического раствора. Через 7 дней после иммунизации получали сыворотку. Для инактивации комплемента сыворотку прогревали при $t = 56^\circ \text{C}$ в течение 30 мин. Реакцию гемагглютинации проводили в 96-луночных планшетах. Для подавления неспецифического связывания антител реакцию ставили в 50 мкл разводящей жидкости (0,5 % раствора бычьего сывороточного альбумина, приготовленного на физрастворе), в которой последовательно двукратно разводили исследуемые сыворотки. После разведения сывороток в лунки вносили по 25 мкл 1 % взвеси ЭБ. Предварительный учет результатов РПГА производили через 1 час инкубации при $t = 37^\circ \text{C}$, затем планшеты переставляли в холодильник

при $t = +4^{\circ} \text{C}$ и через 18 часов реакцию учитывали окончательно. Титр антител (наибольшее разведение сыворотки, при котором наблюдается агглютинация ЭБ) выражали в среднегеометрических показателях.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США) и электронных таблиц MS Excel. Результаты обработаны статистически с применением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты изучения дозозависимых изменений в иммунокомпетентных органах под влиянием карбонильного производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–03» на фоне иммунодепрессии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние разных доз карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–03» на фоне иммунодепрессии на массу и клеточность тимуса и селезенки

Экспериментальные группы	Масса селезенки, $M \pm m$, мг	Кол-во спленоцитов в селезенке, $M \pm m, \times 10^6$	Масса тимуса, $M \pm m$, мг	Кол-во тимоцитов в тимусе, $M \pm m, \times 10^5$
Контроль I (дист. вода)	$109,6 \pm 13,8$	$594,4 \pm 74,9$	$31,3 \pm 2,3$	$233,6 \pm 36,4$
Контроль II (циклофосфамид)	$76,5 \pm 4,8$	$252,8 \pm 19,8^*$	$26,5 \pm 1,8$	$165,8 \pm 24,6^*$
Опыт № 1 «ВМА–13–03» 15,5 мг/кг + циклофосфамид	$91,8 \pm 8,7$	$279,6 \pm 27,1$	$28,7 \pm 1,5$	$178,4 \pm 20,4$
Опыт № 2 «ВМА–13–03» 31 мг/кг + циклофосфамид	$109,0 \pm 7,8^{**}$	$372,9 \pm 16,3^{**}$	$35,0 \pm 2,0^{**}$	$226,5 \pm 14,0$
Опыт № 3 «ВМА–13–03» 62 мг/кг + циклофосфамид	$110,3 \pm 5,0^{**}$	$370,8 \pm 16,2^{**}$	$34,1 \pm 2,1^{**}$	$221,8 \pm 13,8$
Опыт № 4 «ВМА–13–03» 124 мг/кг + циклофосфамид	$104,5 \pm 8,6^{**}$	$272,2 \pm 30,4$	$25,6 \pm 1,9$	$165,5 \pm 24,1$

Примечание: * – $p_1 < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля I; ** – $p_2 < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля II

Введение циклофосфамида привело к снижению показателей массы иммунокомпетентных органов: селезенки – на 30 % ($p_1 > 0,05$) и тимуса – на 15 % ($p_1 > 0,05$), также отмечалось уменьшение количества ядросодержащих клеток: спленоцитов – на 60 % ($p_1 < 0,05$) и тимоцитов – на 30 % ($p_1 < 0,05$) по сравнению с контролем I.

Применение карбонильного производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–03» в дозе 15,5 мг/кг на фоне «циклофосфановой» иммунодепрессии сопровождалось изменениями и массы, и клеточности органов иммунной системы. Наблюдалось увеличение массы селезенки на 40 % ($p_2 > 0,05$) и тимуса на 8 % ($p_2 > 0,05$); количество клеток селезенки и тимуса возросло более чем на 40 % ($p_2 > 0,05$) и 7,5 % ($p_2 > 0,05$), соответственно, по сравнению с контролем II.

Введение исследуемой субстанции в дозе 31 мг/кг вызвало увеличение массы селезенки на 42 % ($p_2 < 0,05$), а тимуса – на 32 % ($p_2 < 0,05$). При этом количество спленоцитов и тимоцитов по отношению к контролю II увеличилось на 47,5 % ($p_2 < 0,05$) и более чем на 36 % ($p_2 > 0,05$), соответственно.

Увеличение массы иммунокомпетентных органов отмечалось и на фоне введения иммуносупрессированным животным производного хиназолина в дозе 62 мг/кг, при этом масса селезенки увеличилась на 44 % ($p_2 < 0,05$), тогда как масса тимуса – только на 28 % ($p_2 < 0,05$). Увеличение количества спленоцитов и тимоцитов отмечалось в пределах 46,5 % ($p_2 < 0,05$) и 33,5 % ($p_2 > 0,05$), соответственно.

Соединение под лабораторным шифром «ВМА–13–03» в дозе 124 мг/кг вызывало только увеличение массы селезенки на 36,5 % ($p_2 < 0,05$), тогда как остальные изучаемые параметры оставались неизменными.

Результаты изучения влияния нового карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–03» на формирование иммунных реакции на фоне циклофосфановой иммунодепрессии представлены в таблице 2.

**Влияние нового карбонильного производного хиназолина «ВМА-13-03»
на формирование иммунной реакции на фоне циклофосфановой иммунодепрессии**

Экспериментальные группы	Индекс РГЗТ, М ± m; %	Титр антител в РПГА, М ± m; log
Контроль I (дист. вода)	17,7 ± 2,0	1,1 ± 0,1
Контроль II (циклофосфамид)	9,4 ± 1,4*	0,3 ± 0,1*
Опыт № 1 «ВМА-13-03» 15,5 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг	14,4 ± 0,1	0,8 ± 0,1**
Опыт № 2 «ВМА-13-03» 31 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг	24,7 ± 3,2**	1,0 ± 0,1**
Опыт № 3 «ВМА-13-03» 62 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг	24,6 ± 3,0**	1,3 ± 0,2**
Опыт № 4 «ВМА-13-03» 124 мг/кг + циклофосфамид 100 мг/кг	12,5 ± 1,0	1,3 ± 0,2**

Примечание: * – $p_1 < 0,05$ степень достоверности относительно контроля I; ** – $p_2 < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля II

При введении циклофосфамида отмечалось снижение индекса РГЗТ в 1,8 раз ($p_1 < 0,05$) и титра антител в 3,2 раза ($p_1 < 0,05$), что было достоверно значимо относительно контроля I.

Изучаемая субстанция в дозе 15,5 мг/кг вызвала снижение индекса РГЗТ в 1,2 раза относительно контроля I и его повышение относительно контроля II в 1,5 раза ($p_2 < 0,05$). При этом титр антител снизился в 3,3 раза относительно контроля I ($p_1 > 0,05$).

Подобная тенденция наблюдалась и при введении исследуемого производного хиназолина в дозах 31 и 62 мг/кг. Доза 31 мг/кг вызвала увеличение индекса РГЗТ относительно контроля I в 1,4 раза ($p_1 < 0,05$), при этом титр антител остался практически на том же уровне. Относительно контроля II индекс реакции возрос в 2,6 раз ($p_2 < 0,05$), а титр антител увеличился в 3 раза ($p_2 < 0,05$); уровень значения РПГА практически достиг значений контроля I.

Введение изучаемой субстанции в дозе 62 мг/кг вызвало увеличение значения как РГЗТ, так и РПГА. В сравнении с контролем I отмечалось повышение индекса РГЗТ на 40 %, а титра антител на 16 %, тогда как в сравнении с контролем II – на 116 % ($p_2 < 0,05$) и 270 % ($p_2 < 0,05$).

Под влиянием нового соединения в дозе 124 мг/кг отмечалось увеличение индекса РГЗТ относительно контроля II на 33 % и титра антител на 270 %, что было статистически значимо.

Таким образом, изучаемое производное карбонильного производного хиназолина под лабораторным шифром «ВМА-13-03» оказывает наиболее выраженное иммуномодулирующее действие в дозах 31 и 62 мг/кг.

Результаты изучения влияния нового карбонильного производного хиназолина «ВМА-13-03» на формирование иммунных реакции представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Влияние карбонильного производного хиназолина «ВМА-13-03»
на массу и клеточность тимуса и селезенки в разные сроки
относительно индукции экспериментальной циклофосфановой иммунодепрессии**

Экспериментальные группы	Масса селезенки, М ± m, мг	Кол-во спленоцитов в селезенке, М ± m, × 10 ⁶	Масса тимуса, М ± m, мг	Кол-во тимоцитов в тимусе, М ± m, × 10 ⁵
Контроль I (дист. вода)	129,6 ± 12,1	685,5 ± 97,7	32,2 ± 0,9	307,8 ± 23,9
Контроль II (циклофосфамид)	93,1 ± 3,7*	255,2 ± 18,1*	26,5 ± 0,9*	200,5 ± 26,5*
Опыт № 1: «ВМА-13-03» (профилактическое введение) + циклофосфамид	113,7 ± 7,5**	361,4 ± 12,0**	39,3 ± 1,1**	297,6 ± 33,1
Опыт № 2: «ВМА-13-03» (терапевтическое введение) + циклофосфамид	116,5 ± 6,1**	543,2 ± 72,2**	33,3 ± 1,4**	286,7 ± 34,5

Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля I, ** – $p < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля II

Введение изучаемой субстанции «ВМА-13-03» с возможной профилактической целью, начиная за 3 дня до индукции ЦФА иммунных нарушений, способствовало увеличению (по сравнению с контролем II) массы селезенки на 22 % ($p_2 < 0,05$), тогда как количество спленоцитов возросло на 42 % ($p_2 < 0,05$). Кроме того, у указанной группы животных отмечалось увеличение массы тимуса и количества в нем тимоцитов на 48 % ($p_2 < 0,05$ и $p_2 > 0,05$, соответственно).

При анализе изучаемых показателей в группе с терапевтическим введением исследуемого вещества было выявлено, что исследуемое соединение, введенное животным на фоне развивающихся под влиянием ЦФА изменений, вызывало увеличение по сравнению с контролем II массы селезенки на 25 % ($p_2 < 0,05$) и количества ядросодержащих в ней более чем в 2 раза ($p_2 < 0,05$). Кроме того, масса тимуса увеличилась практически на 26 % ($p_2 < 0,05$), а количество тимоцитов возросло в 1,5 раза ($p_2 > 0,05$).

Результаты оценки влияния нового соединения на формирование иммунной реакции в разные сроки развития индуцированных нарушений представлены в таблице 4.

Таблица 4

**Влияние карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–03»
на формирование иммунных реакций в разные сроки относительно индукции
экспериментальной циклофосфановой иммунодепрессии**

Экспериментальные группы	Индекс РГЗТ, $M \pm m; \%$	Титр антител в РПГА, $M \pm m; \log$
Контроль I (дист. вода)	$17,27 \pm 3,45$	$1,125 \pm 0,06$
Контроль II (циклофосфамид)	$10,1 \pm 1,82$	$0,375 \pm 0,09^*$
Опыт № 1: «ВМА-13-03» (профилактическое введение) + циклофосфамид	$14,6 \pm 1,26$	$0,9 \pm 0,09^{**}$
Опыт № 2: «ВМА-13-03» (терапевтическое введение) + циклофосфамид	$25,0 \pm 2,75^{**}$	$1,26 \pm 0,03^{**}$

Примечание: * – $p < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля I, ** – $p < 0,05$ – уровень значимости различий относительно контроля II

Как видно из представленных в таблице 4 данных, профилактическое введение изучаемой субстанции «ВМА–13–03» приводит к повышению индекса реакции ГЗТ в 1,4 раза и в 2,4 раза ($p_2 < 0,05$) титра антител в РПГА. Терапевтическое введение карбонильного производного хиназолина «ВМА–13–03» вызвало увеличение реакции ГЗТ на 45 % относительно контроля I и 150 % ($p_2 < 0,05$) относительно контроля II. Также отмечалось повышение титра антител в реакции РПГА на 12 % относительно контроля I и 230 % ($p_2 < 0,05$) относительно контроля II.

Заключение. Проведенное экспериментальное изучение иммуностропных свойств нового бензанилированного пиримидинового соединения из группы карбонильных производных хиназолина под лабораторным шифром «ВМА–13–03» указывает на наличие иммуномодулирующих свойств, проявляющихся в дозе 31 и 62 мг/кг, при введении в разные сроки относительно индукции экспериментальной иммунодепрессии. Полученные результаты актуализируют дальнейшее углубленное исследование иммуностропных и других фармакологических эффектов соединения «ВМА–13–03» как основы для создания новых лекарственных средств.

Список литературы

1. Арчакова, Ю. В. Спектр психофармакологических свойств новых производных [4-оксохиназолин-3(4н)-ил]уксусной кислоты / Ю. В. Арчакова, Е. Г. Глухова, Е. Н. Шматова, Е. А. Солодунова, И. Н. Тюренков, М. С. Новиков, А. А. Озеров // *Успехи современного естествознания*. – 2016. – № 3-0. – С. 9–12.
2. Барышникова, Г. А. Дипиридамола в общетерапевтической практике / Г. А. Барышникова // *Проблемы женского здоровья*. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 88–97.
3. Гимадиева, А. Р. Синтез и биологическая активность производных пиримидина / А. Р. Гимадиева, Ю. Н. Чернышенко, А. Г. Мустафин, И. Б. Абдрахманов // *Башкирский химический журнал*. – 2007. – Т. 14, № 3. – С. 5–21.
4. Глухова, Е. Г. Синтез алифатических и ароматических кетонов хиназолинового ряда / Е. Г. Глухова, // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2014. – № 1. – С. 23–25.
5. Земсков, А. М. Особенности и алгоритмы иммунокоррекции / А. М. Земсков, В. М. Земсков, В. А. Земскова, В. И. Золоедов, Р. И. Сепиашвили // *Аллергология и иммунология*. – 2016. – Т. 17, № 3. – С. 180–185.
6. Касымова, Е. Б. Оптимизация фармакотерапии у детей с острой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией / Е. Б. Касымова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов, М. Г. Романцов, К. Ж. Енгибарян, Л. П. Родина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2014. – Т. 77, № 1. – С. 26–29.
7. Козлова, Н. Н. Общая характеристика иммунотерапевтических средств / Н. Н. Козлова, В. Д. Прокопенко // *Доктор.Ру*. – 2007. – № 4 (35). – С. 27–30.
8. Макаров, В. А. Синтез и биологическая активность производных 4-нитропиразола и 5-нитропиримидина : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук / В. А. Макаров. – М., 2003. – 42 с.

9. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств : в 2 ч. / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев, О. Л. Верстакова, М. В. Журавлева, В. К. Лепехин, Н. В. Коробов, В. А. Меркулов, С. Н. Орехов, И. В. Сакаева, Д. Б. Утешев, А. Н. Яворский – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. I. – 944 с.
10. Осипов, А. О. Фармакологическая активность производных пиримидина / А. О. Осипов, П. П. Пурьгин, А. В. Дубищев, А. А. Осипова // Вестник Самарского государственного университета. Естественнонаучная серия. – 2011. – № 8 (89). – С. 167–172.
11. Овсянникова, Е. Г. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза / Е. Г. Овсянникова, Е. А. Попов, И. Л. Давыдкин, Б. Н. Левитан, Л. В. Замятова, Л. А. Щербак, А. Д. Теплый // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 27–44.
12. Парахонский, А. П. Методологические принципы изучения иммунной системы человека / А. П. Парахонский // Наука 21 века : вопросы, гипотезы, ответы. – 2014. – № 3. – С. 21–26.
13. Петрова, И. В. Антиоксидантные свойства производных пиримидина / И. В. Петрова, В. А. Катаев, С. А. Мещерякова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – № 4. – С. 64–67.
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». – Режим доступа : <http://https://rg.ru/2016/09/02/minzdrav-prikaz199-site-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 30.05.2017.
15. Самотруева, М. А. Синтез и иммуотропная активность карбонильных производных хиразолин-4(3h)-она / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. А. Озеров, С. А. Лужнова, Е. Г. Глухова, И. Н. Тюренков // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50, № 6. – С. 12–14.
16. Самотруева, М. А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 12–29.
17. Сепиашвили, Р. И. Система иммунитета как регулятор тканевого гомеостаза (регенерация, репарация, ремоделирование) / Р. И. Сепиашвили, Н. М. Бережная // Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 1. – С. 127–137.
18. Цибизова, А. А. Изучение иммуотропного действия нового производного пиримидина в аспекте «доза-эффект» / А. А. Цибизова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, А. А. Озеров, Е. Г. Глухова // Современная медицина : актуальные вопросы. – 2015. – № 46–47. – С. 86–93.
19. Цибизова, А. А. Оценка иммуотропных свойств нового производного пиримидина / А. А. Цибизова, И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, А. А. Озеров, Е. Г. Глухова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – № 11-1. – С. 71–72.
20. Чудецкая, Ю. В. Разработка новых лекарственных препаратов на основе кристафона и его серебристой соли : автореф. дис. ... канд. хим. наук / Ю. В. Чудецкая. – Нижний Новгород, 2009. – 25 с.
21. Messenger, A. G. Minoxidil : mechanisms of action on hair growth / A. G. Messenger, J. Rundegren // Br. J. Dermatol. – 2004. – Vol. 150, № 10. – P. 186–194.
22. Plecheva, D. V. Oxymethyluracil stimulates reparative regeneration of skin in rats / D. V. Plecheva, E. K. Alekhin // Eksp. Klin. Farmakol. – 2004. – Vol. 67, № 5. – P. 63–66.
23. Shah, D. R. Novel quinazolinone-thiazolidinone hybrid : design, synthesis and in vitro antimicrobial and antituberculosis studies / D. R. Shah // Ind. J. Chem. – 2014. – Vol. 53B. – P. 1169–1177.
24. Zhang, H. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice / H. Zhang, C. Q. Pan, Q. Pang, R. Tian, M. Yan, X. Liu // Hepatology. – 2014. – Vol. 60, № 2. – P. 468–476.

References

1. Archakova Yu. V., Glukhova E. G., Shmatova E. N., Solodunova E. A., Tyurenkov I. N., Novikov M. S., Ozerov A. A. Spektr psikhofarmakologicheskikh svoystv novykh proizvodnykh [4-oksokhinazolin-3(4n)-il]juksusnoy kisloty [Spectrum of psychopharmacological properties of novel [4-oxoquinazolin-3(4H)-yl]acetic derivatives]. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Advances in Current Natural Sciences], 2016, no. 3-0, pp. 9–12.
2. Baryshnikova G. A. Dipiridamol v obshcheterapevticheskoy praktike [Dipiridamol in therapeutic practice]. Problemy zhenskogo zdorov'ya [Problems of Women's Health], 2007, vol. 2, no. 1, pp. 88–97.
3. Gimadieva A. R., Chernyshenko Yu. N., Mustafin A. G., Abdrakhmanov I. B. Sintez i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidina [Synthesis and biological activity of pyrimidine derivatives]. Bashkirskiy khimicheskiy zhurnal [Bashkir Chemical Journal], 2007, vol. 14, no. 3, pp. 5–21.
4. Glukhova E. G. Sintez alifaticheskikh i aromatischeskikh ketonov khinazolinovogo ryada [Synthesis of aliphatic and aromatic ketones of quinazoline series]. Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Volgograd Scientific Medical Journal], 2014, no. 1, pp. 23–25.
5. Zemskov A. M., Zemskov V. M., Zemskova V. A., Zolodov V. I., Sepiashvili R. I. Osobennosti i algoritmy immunokorreksii [Features and algorithms of immunocorrection]. Allergologiya i immunologiya [Allergy and Immunology], 2016, vol. 17, no. 3, pp. 180–185.

6. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M., Romantsov M. G., Engibaryan K. Zh., Rodina L. P. Optimizatsiya farmakoterapii u detey s ostroy Epshteyna-Barr virusnoy infektsiey [Reamberin optimizes drug therapy in children with acute Epstein-Barr viral Infection]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2014, vol. 77, no. 1, pp. 26–29.
7. Kozlova N. N., Prokopenko V. D. Obshchaya kharakteristika immunoterapevticheskikh sredstv [General characteristics of immunotherapeutic medicinal products]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru], 2007, no. 4 (35), pp. 27–30.
8. Makarov V. A. Sintez i biologicheskaya aktivnost' proizvodnykh 4-nitropirazola i 5-nitropirimidina: Avtoreferat dissertatsii doktora farmatsevticheskikh nauk [Synthesis and biological activity of derivatives of 4-nitropirazole and 5-nitropyrimidine. Abstract of thesis of Doctor of Pharmaceutical Sciences], Moscow, 2003, 42 p.
9. Mironov A. N., Bunatyan N. D., Vasil'ev A. N., Verstakova O. L., Zhuravleva M. V., Lepakhin V. K., Korobov N. V., Merkulov V. A., Orekhov S. N., Sakaeva I. V., Uteshev D. B., Yavorskiy A. N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' I [The guidelines for preclinical studies of pharmaceuticals. Part I]. Moscow, Grif i K, 2012, 944 p.
10. Osipov A. O., Purygin P. P., Dubishchev A. V., Osipova A. A. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidina [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Vestnik Samarskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennonauchnaya seriya* [Vestnik of Samara State University. Science series], 2011, no. 8 (89), pp. 167–172.
11. Ovsyannikova E. G., Popov E. A., Davydkin I. L., Levitan B. N., Zaklyakova L. V., Shcherbak L. A., Teplyy A. D. Sovremennye aspekty diagnostiki, prognozirovaniya i lecheniya khronicheskogo mieloleukoza [Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 27–44.
12. Parakhonskiy A. P. Metodologicheskie printsipy izucheniya immunnogo sistema cheloveka [Methodological principles of the study of the human immune system]. *Nauka 21 veka: voprosy, gipotezy, otvety* [The science of the 21st century: issues, hypotheses, answers], 2014, no. 3, pp. 21–26.
13. Petrova I. V., Kataev V. A., Meshcheryakova S. A. Antioksidantnye svoystva proizvodnykh pirimidina [The antioxidant properties of pyrimidine derivatives]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* [Medical Bulletin of Bashkortostan], 2013, no. 4, pp. 64–67.
14. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 01.04.2016 № 199n «Ob utverzhdenii pravil nadlezhashchey laboratornoy praktiki» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 01.04.2016 № 199n “About approval of rules of proper laboratory practice”]. Available at: <https://rg.ru/2016/09/02/minzdrav-prikaz199-site-dok.html> / (accessed 30.05.2017).
15. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Ozerov A. A., Luzhnova S. A., Glukhova E. G., Tyurenkov I. N. Sintez i immunotropnaya aktivnost' karbonil'nykh proizvodnykh khinazolin-4(3h)-ona [Synthesis and immunotropic activity of quinazolin-4(3H)-one carbonyl derivatives]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2016, vol. 50, no. 6, pp. 12–14.
16. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no.1, pp. 12–29.
17. Sepiashvili R. I., Berezhnaya N. M. Sistema immuniteta kak regulyator tkanevogo gomeostaza (regeneratsiya, reparatsiya, remodelirovanie) [The immune system as a regulator of tissue homeostasis (regeneration, repair, remodeling)]. *Allergologiya i immunologiya* [Allergology and Immunology], 2015, vol. 16, no. 1, pp. 127–137.
18. Tsibizova A. A., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A., Glukhova E. G. Izuchenie immunotropnogo deystviya novogo proizvodnogo pirimidina v aspekte “doza-effekt” [The study of immunotropic action of a new pyrimidine derivative in the aspect of “dose-effect”]. *Sovremennaya meditsina: aktual'nye voprosy* [Modern Medicine: Current Issues.], 2015, no. 46–47, pp. 86–93.
19. Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Ozerov A. A., Glukhova E. G. Otsenka immunotropnykh svoystv novogo proizvodnogo pirimidina [Evaluation of immunotropic properties of a new derivative of pyrimidine]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2013, no. 11-1, pp. 71–72.
20. Chudetskaya Yu. V. Razrabotka novykh lekarstvennykh preparatov na osnove kristafona i ego se-rebryanoy soli Avtoreferat dissertatsii kandidata khimicheskikh nauk [The development of new drugs based on crystafon and its silver salt. Abstract of thesis of Candidate of Chemical Sciences], Nizhniy Novgorod, 2009, 25 p.
21. Messenger A. G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br. J. Dermatol.*, 2004, vol. 150, no. 10, pp. 186–194.
22. Plecheva D. V., Alekhin E. K. Oxymethyluracil stimulates reparative regeneration of skin in rats. *Eksp. Klin. Farmakol.*, 2004, vol. 67, no. 5, pp. 63–66.
23. Shah D. R. Novel quinazolinone-thiazolidinone hybrid: design, synthesis and in vitro antimicrobial and anti-tuberculosis studies. *Ind. J. Chem*, 2014, vol. 53B, pp. 1169–1177.
24. Zhang H., Pan C. Q., Pang Q., Tian R., Yan M., Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology*, 2014, vol. 60, no 2, pp. 468 – 476.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ФИТОПЕЛОИДНОЙ КОМПОЗИЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ САЛЬПИНГООФОРИТОВ

Филимонова Марина Анатольевна, врач акушер-гинеколог, женская консультация № 1, ГБУЗ АО «Городская поликлиника 8 им. Н.И. Пирогова», Россия, 414041, г. Астрахань, ул. 11 Красной Армии, д. 13, тел.: 8-927-070-01-90, e-mail: filimonol@yandex.ru.

Сомотруева 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.

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.

Тимошин Сергей Анатольевич, заместитель директора по медицинской части, ФБУ Центр реабилитации ФСС РФ «Тинаки», Россия, 416132, Наримановский район, с. Рассвет, тел.: (8512) 57-90-54, e-mail: nachmed@tinaki.ru.

Войнова Валерия Игоревна, студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: svinka1997@list.ru.

Представлены результаты оценки эффективности лечения хронического сальпингоофорита с помощью интравагинальных тампонов, содержащих сульфидно-иловую грязь месторождения «Озеро «Лечебное» и экстракт солодки голой. Применение фитопелоидной композиции привело к более выраженному купированию болевого, спаечного и инфильтративного процессов, а также активации местного иммунитета влагалища по сравнению со стандартным лечением.

Ключевые слова: сульфидно-иловая грязь месторождения «Озеро «Лечебное», экстракт солодки голой, хронический сальпингоофорит.

EVALUATION OF EFFICIENCY OF PHYTOPELOID COMPOSITION IN TREATMENT OF CHRONIC SALPINGO-OOPHORITES

Filimonova Marina A., obstetrician-gynecologist, Women's Consultation Centre, Municipal Polyclinic № 8 named after N.I. Pirogov, 13 11 Krasnoy Armii St., Astrakhan, 414041, Russia, tel.: 8-927-070-01-90, e-mail: filimonol@yandex.ru.

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

Tsibizova Aleksandra A., Senior teacher, Department of Pharmacognosy, Pharmaceutical Technology and Biotechnology, 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 Centre "Tinaki", Rassvet village, 416132, Russia, tel.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

Timoshin Sergey A., Deputy Director for medical work, Federal Rehabilitation Centre "Tinaki", Rassvet village, 416132, Russia, tel.: (8512) 57-90-54, e-mail: info@tinaki.ru.

Voynova Valeriya I., student, Faculty of General Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: svinka1997@list.ru.

The results of evaluation of the effectiveness of treatment of chronic salpingo-oophoritis with the help of intravaginal tampons containing sulfide silt mud of the "Lake "Lechebnoe" deposit and common licorice extract are presented. The use of the phytopeloid composition resulted in a more pronounced relief of pain, adhesive and infiltrative processes, as well as activation of local vaginal immunity as compared to the standard treatment.

Key words: sulfide silt mud of the "Lake "Lechebnoe" deposit, common licorice extract, chronic salpingo-oophoritis.

Введение. В структуре гинекологических заболеваний хронические сальпингоофориты занимают лидирующее положение. Актуальность данной проблемы обусловлена распространенностью и тяжестью воспалительного процесса, часто переходящего в хроническую форму, приводящую к нарушениям функции репродуктивной системы.

Развитие хронических сальпингоофоритов имеет мультифакторный характер. Воспалительный процесс развивается при сочетании возбудителей инфекции (как микробной, так и вирусной природы) с предрасполагающими факторами, к которым относятся интеркуррентные заболевания, переутомление, переохлаждение, гормональные нарушения и др.

Несмотря на широкий ассортимент фармакологических средств, таких как антибиотики и противовоспалительные препараты, их эффективность в лечении хронических сальпингоофоритов зачастую недостаточна, что связано с развитием дисбиоза и иммунных нарушений на фоне их приема. В связи с этим наряду с медикаментозным воздействием в терапии сальпингоофоритов обосновано применение и различных дополнительных методов лечения, в том числе и естественных физиотерапевтических, которые обеспечивают анальгезирующий и противовоспалительный эффекты, а также усиливают неспецифические факторы иммунологической защиты [12, 21].

В настоящее время в гинекологической практике находит широкое применение пелоидотерапия [7, 9, 15, 18, 21]. Лечебная грязь оказывает комплексное действие на организм человека, проявляя иммуномодулирующее, десенсибилизирующее, регенераторное, анальгезирующее и спазмолитическое действие [8, 11]. Кроме того, лечебные грязи оказывают бактерицидное действие на многие патогенные микроорганизмы [1, 2, 4, 6, 17].

Иловая среднесульфидная соленасыщенная бромная грязь месторождения «Озеро «Лечебное» отличается высоким содержанием сульфидов железа и водорастворимых солей. Помимо этого, в состав грязей входят бишофит, бром и борная кислота, а также биостимуляторы – гуматы, липиды, витамины, ферменты и гормоноподобные вещества¹ [3, 5, 19, 22]. Исследованиями последних лет доказана эффективность применения данной грязи в гинекологической практике. На фоне применения пелоидов месторождения «Озеро «Лечебное» улучшается гемо- и лимфодинамика органов малого таза, снижается активность эксудативного процесса, нормализуется гормональная функция яичников, отмечается ускорение процессов регенерации слизистой оболочки влагалища, а также уменьшение иммунных нарушений [20, 23, 24, 25, 26, 27].

Наряду с пелоидотерапией в лечении гинекологических заболеваний широко применяются препараты лекарственных растений. Природный состав фитопрепаратов обеспечивает безопасное комплексное фармакологическое воздействие на организм. Одним из часто используемых в гинекологической практике лекарственных растений является солодка голая (*Glycyrrhiza glabra*), которая, обладая выраженной противовоспалительной, спазмолитической, регенераторной активностью, является источником фитоэстрогенов [10, 16]. В связи с этим препараты солодки обладают потенциальной способностью регулировать гормональную функцию и восстанавливать овуляторный менструальный цикл.

Доказано, что глицирризиновая кислота, входящая в состав солодки голой, проявляет противовоспалительное и противоапоптотическое действие путем супрессии фактора некроза опухолей α (TNF- α) – одного из главных провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в процессах апоптоза и некроза. Доказано также подавление глицирризиновой кислотой пролиферации опухолевых клеток [13, 14]. Кроме того, глицирризиновая кислота обладает свойством связывать свободные радикалы, чем может объясняться ее защитное действие на эпителиальные клетки [10, 16].

Местное применение препаратов солодки голой эффективно при вирусных заболеваниях, в частности, вызванных *Herpes simplex* I и II типа, *Varicella zoster*, вирусом папилломы человека и некоторыми другими. Противовирусный эффект обеспечивается способностью глицирризиновой кислоты

¹ Бальнеологическое заключение на иловую сульфидную грязь месторождения «Озеро Лечебное» в Наримановском районе Астраханской области № 233-127 от 30.09.16.

прерывать реакции синтеза вирусной ДНК и блокировать процесс взаимодействия вируса с клеткой-мишенью [10, 16].

Таким образом, разработка и применение комплексных средств, содержащих как пелоидопрепараты, так и препараты солодки голой для лечения хронических сальпингоофоритов является актуальной задачей практической медицины.

Цель: оценить эффективность применения фитопелоидной композиции для лечения хронического сальпингоофорита.

Материалы и методы исследования. Согласно с информационным согласием пациенток, обследовали 60 женщин, имеющих в анамнезе хронический сальпингоофорит. Средний возраст обследованных составил $34,6 \pm 9,6$ лет. Методом простой рандомизации были сформированы группы: 30 женщин, входивших в контрольную группу, получали стандартное лечение: Доксициклин (Доксициклин, ОАО «Фармасинтез», Россия) 100 мг 2 раза в сутки и Метронидазол (Метронидазол, ООО «Атолл», Россия) 400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Группа наблюдения была представлена 30 женщинами, которым применяли наряду со стандартной схемой интравагинальные тампоны, содержащие сульфидно-иловую грязь месторождения «Озеро «Лечебное» в сочетании с густым экстрактом солодки голой, в течение 10 дней 1 раз в сутки продолжительностью 20 мин. Оценку эффективности лечения проводили через 10 дней проведенного курса лечения.

Фитопелоидная композиция получена путем смешивания многократно протертой через сито обезвоженной лечебной грязи, подогретой до 40°C , с густым экстрактом солодки из расчета 0,1 г экстракта к 1,0 г грязи. После чего полученная масса была расфасована в проницаемую оболочку из нетканых материалов. Перед интравагинальным введением тампон с композицией подогревали до 36°C .

Оценку эффективности применения композиции, включающей в себя сульфидно-иловую грязь месторождения «Озеро «Лечебное» с густым экстрактом солодки голой, проводили путем рассмотрения жалоб, данных гинекологического осмотра, ультразвуковой диагностики и исследования состояния местного иммунитета влагалища.

Интенсивность боли оценивали, опираясь на вербальную описательную шкалу оценки боли: 0 – нет боли; 2 – слабая боль; 4 – умеренная боль; 6 – сильная боль; 8 – очень сильная боль; 10 – нестерпимая боль [28].

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли на аппарате Siemens-Acuson Antaras (Германия) с исследованием мультисигментного трансвагинального датчика с частотой 6 МГц.

Оценку состояния местного иммунитета учитывали на основании определения фагоцитарного индекса (ФИ), фагоцитарного числа (ФЧ), а также концентрации секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и лизоцима. Изучение фагоцитарной активности клеток вагинального секрета проводили методом микроскопии мазка, окрашенного по Романовскому-Гимзе. Концентрацию sIgA определяли в надосадочной жидкости, полученной путем центрифугирования вагинального секрета с добавлением пятикратного объема фосфатно-солевого буфера (рН = 7,36) при 3 000 об./мин в течение 5 мин. Концентрацию sIgA определяли при помощи набора «SIgA – ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия), предназначенного для количественного определения sIgA в биологических жидкостях методом твердофазного иммуноферментного анализа. При определении лизоцима влагалищного секрета использовали тест-систему Human Lysozyme ELISA Kit EL3010-1 («Assay Max», США) с применением конкурентного иммуноферментного анализа. Концентрацию лизоцима устанавливали по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания лизоцима в калибровочных пробах.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel, и пакета прикладных программ Statistica 6.0 («StatSoft, Inc.», США). Полученные результаты обработаны методами вариационной статистики с использованием проверки выборки на соответствие законам нормального распределения вероятностей признака в сравниваемых группах и равенства генеральных дисперсий. При наличии нормального распределения оценка достоверности различий проводилась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали изменения при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Диагноз «сальпингоофорит» был подтвержден на основании сбора анамнестических данных, жалоб на момент осмотра, гинекологического осмотра, результатов ультразвукового исследования.

Анализ частоты таких клинических проявлений хронического сальпингоофорита, как гиперсекреция, диспареуния и интенсивные боли внизу живота у женщин контрольной группы и группы наблюдения до лечения показал, что чрезмерная вагинальная секреция отмечалась более чем у 50 % женщин, тогда как появление болей после полового акта и спонтанные боли внизу живота

встречались у каждой третьей пациентки (табл. 1). Применение фитопелоидной композиции привело к более выраженному снижению частоты клинических симптомов заболевания при сравнении с параметрами у женщин, получавших стандартное лечение. Отмечено, что у пациенток, получавших наряду с антибактериальными препаратами фитопелоидную композицию, частота встречаемости таких клинических симптомов, как гиперсекреция, диспареуния и болезненные ощущения внизу живота сократилась на 68,3 %; 62 % и 62 % при аналогичной динамике соответствующих показателей у пациенток контрольной группы: 53,3 %; 24,8 % и 54 %, соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Частота клинических симптомов заболевания (%) до и после лечения

Клинический симптом	До лечения		После лечения	
	Контрольная группа	Группа наблюдения	Контрольная группа	Группа наблюдения
Гиперсекреция	52,3 ± 8,2	58,3 ± 5,9	24,4 ± 4,3*	18,5 ± 4,8*
Диспареуния	29,8 ± 4,2	33,2 ± 5,2	22,4 ± 4,7	12,6 ± 4,1*
Боли внизу живота	37,4 ± 5,3	35,5 ± 4,8	17,2 ± 5,3*	13,4 ± 4,4*

*Примечание: * – p < 0,05 – статистическая значимость различий сравниваемых показателей в каждой группе до и после лечения*

Анализ оценки жалоб пациенток с хроническим сальпингоофоритом показал, что до лечения в контрольной группе и группе наблюдения интенсивность выраженности боли находилась в диапазоне от 6 до 8 баллов. После проведенного лечения интенсивность боли уменьшилась в контрольной группе до показателей 1–2 баллов, в группе наблюдения болевые проявления были полностью купированы.

В таблице 2 представлены результаты оценки интенсивности боли при гинекологическом осмотре.

Таблица 2

Анализ гинекологического осмотра пациенток с хроническим сальпингоофоритом до и после лечения

Симптом	До лечения		После лечения	
	Контрольная группа	Группа наблюдения	Контрольная группа	Группа наблюдения
Болезненность при пальпации нижней части живота	6–8	6–8	1–2	0–1
Болезненность при смещении шейки матки	6–8	6–8	2–3	1–2

Интенсивность боли до лечения при гинекологическом осмотре пациенток с хроническим сальпингоофоритом как в контрольной, так и в группе наблюдения находилась в диапазоне 6–8 баллов. Осмотр пациенток после лечения показал, что интенсивность боли при пальпации нижней части живота уменьшилась в контрольной группе женщин, получавших стандартную терапию, до показателей 1–2 баллов, а в группе наблюдения после курса применения фитопелоидной композиции полностью купировался болевой синдром. При смещении шейки матки интенсивность боли уменьшилась в контрольной группе до показателей 2–3 баллов. В группе наблюдения интенсивность боли уменьшилась до показателей 1–2 баллов.

Результаты оценки изменений показателей ультразвукового исследования представлены в таблице 3. До начала лечения как в контрольной, так и в группе наблюдения при проведении ультразвуковой диагностики отмечались повышенная эхогенность и инфильтраты, а также визуализировались спайки. Проведенное стандартное лечение значительных изменений на УЗИ не вызвало, кроме снижения эхогенности. В то же время в группе наблюдения после осуществленного лечения отмечалось снижение эхогенности, купирование спаечного и инфильтративного процессов, при этом полученные изменения были статистически значимыми. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза в динамике показало статистически значимое уменьшение размеров исходно увеличенных придатков матки, уменьшение тяжести в их области и увеличение их подвижности. Наибольшая динамика размеров яичников определена у пациенток, получавших наряду с антибактериальными препаратами фитопелоидную композицию, что проявлялось уменьшением длины на 41,4 %, толщины – на 31,7 %, ширины – на 36,3 % и объема – 37,2 %, при аналогичной динамике соответствующих показателей у пациенток контрольной группы: 26,4; 27,7; 27,4 и 20,4 %, соответственно (табл. 3).

Анализ показателей ультразвуковой диагностики пациенток с хроническим сальпингоофоритом до и после лечения

УЗИ признак	До лечения		После лечения	
	Контрольная группа	Группа наблюдения	Контрольная группа	Группа наблюдения
Эхогенность	Локально повышена	Локально повышена	Соответствует норме	Соответствует норме
Длина яичника, мм	35,5 ± 2,4	36,2 ± 3,3	26,1 ± 3,2*	21,2 ± 1,3*
Толщина яичника, мм	23,8 ± 3,2	22,4 ± 3,5	17,2 ± 1,4	15,3 ± 1,1*
Ширина яичника, мм	29,9 ± 4,3	30,3 ± 3,5	21,7 ± 2,4	19,3 ± 2,1*
Объем яичника, мм ³	9,8 ± 1,1	10,2 ± 1,4	7,8 ± 2,1	6,4 ± 1,0

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий сравниваемых показателей в каждой группе до и после лечения

В таблице 4 представлены результаты исследования местного иммунитета влагалища.

Анализ показателей местного иммунитета у пациенток с хроническим сальпингоофоритом до и после лечения

Показатели местного иммунитета	До лечения		После лечения	
	Контрольная группа	Группа наблюдения	Контрольная группа	Группа наблюдения
Лейкоциты, х 10 ⁹ /л	8,5 ± 1,3	9,1 ± 2,8	5,9 ± 1,6	4,2 ± 2,1
ФИ, %	31,2 ± 2,1	35,1 ± 3,6	42,8 ± 2,9*	53,4 ± 3,8*
ФЧ	1,3 ± 0,10	1,4 ± 0,10	1,7 ± 0,04	2,1 ± 0,07*
Лизоцим, мкг/л	9,7 ± 1,6	8,6 ± 1,4	14,3 ± 2,9	19,8 ± 1,3*
sIgA, мг/л	9,9 ± 1,9	10,2 ± 1,1	17,8 ± 2,8	21,2 ± 1,4*

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий сравниваемых показателей в каждой группе до и после лечения

Как видно из таблицы 4, анализ функциональной активности клеток вагинального секрета при воспалительных заболеваниях урогенитального тракта показал, что у пациенток с сальпингоофоритом наблюдается дисфункция клеточных факторов местной противомикробной защиты, выраженная в увеличении количества лейкоцитов в вагинальном секрете, снижении функционального резерва нейтрофилов, а также активности и интенсивности фагоцитоза. Результаты уровня лизоцима и иммуноглобулина А отделяемого влагалища до начала лечения свидетельствовали о сниженной активности факторов неспецифической иммунологической защиты.

Все показатели локального иммунного ответа на фоне лечения у пациенток обеих групп имели достоверную положительную динамику, однако наиболее значимая активация неспецифических иммунных реакций отмечалась у женщин, получавших на фоне стандартной фармакотерапии композицию, содержащую грязь месторождения «Озеро «Лечебное» и густой экстракт солодки голой. Отмечено увеличение фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа у пациенток после стандартной терапии антибактериальными препаратами на 37 %, тогда как в исследуемой группе женщин, получавших также и фитопелоидную композицию, – на 52 %. Проведенное лечение привело к увеличению уровня лизоцима в контрольной группе на 47 %, а иммуноглобулина А – на 79 %. В группе наблюдения отмечалось более значимое увеличение лизоцима и секреторного иммуноглобулина А более чем в 2 раза. Следовательно, применение тампонов с сульфидно-иловой грязью месторождения «Озеро «Лечебное» с экстрактом солодки голой вызывает активацию местного иммунитета влагалища.

Заключение. Применение интравагинальных тампонов, включающих в себя сульфидно-иловую грязь месторождения «Озеро «Лечебное» и экстракт солодки голой, оказывает более выраженное терапевтическое воздействие по сравнению со стандартным лечением сальпингоофорита. Применение фитопелоидной композиции привело к более выраженному по сравнению с параметрами женщин, получавших стандартное лечение, снижению частоты клинических симптомов заболевания, интенсивности боли в покое и при гинекологическом осмотре, улучшению ультразвуковых показателей в виде снижения эхогенности, купирования спаечного и инфильтративного процессов, положительной динамики размеров яичников, а также активации местного иммунитета.

Список литературы

1. Андреева, И. Н. Лечебное применение грязей / И. Н. Андреева, О. В. Степанова, Л. А. Поспеева, С. А. Тимошин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2004. – № 5. – С. 46.
2. Болбатровский, Г. Н. Инновационные технологии в использовании природных лечебных грязей / Г. Н. Болбатровский, Н. В. Мазур, Л. А. Пирогова // Медицинские новости. – 2014. – № 8 (239). – С. 63–67.
3. Брынцева, И. А. Рациональное использование астраханской сульфидно-иловой грязи месторождения «Озеро «Лечебное» / И. А. Брынцева, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова // Международный журнал экспериментального образования. – 2013. – № 11–1. – С. 183–184.
4. Быков, А. С. Бактериофаги и их клиническое значение / А. С. Быков, С. А. Быков // Фарматека. – 2011. – № 5. – С. 67–72.
5. Вашкевич, И. В. Влияние пелоидотерапии на микробиоценоз влагалища женщин, страдающих различными формами бесплодия / И. В. Вашкевич, Е. Ф. Кира // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 68–71.
6. Войнова, В. И. Создание инновационной композиции на основе лечебной грязи и бактериофагов / В. И. Войнова, И. А. Брынцева, М. А. Самотруева, Е. О. Рубальский // Исследования молодых ученых – вклад в инновационное развитие России : доклады молодых ученых в рамках программы «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК») / сост. М. В. Лозовская, А. Г. Баделин. – Астрахань : Издательство Нижневолжского экоцентра, 2015. – С. 62–63.
7. Дикке, Г. Б. Повышение эффективности лечения женщин с нарушением репродуктивной функции при использовании лечебных грязей мертвого моря во внекурортных условиях / Г. Б. Дикке // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 12. – С. 31–38.
8. Евсеева, М. М. Пелоидотерапия в современной гинекологической практике / М. М. Евсеева // Вестник восстановительной медицины. – 2008. – № 1. – С. 54–59.
9. Жаркин, Н. А. Новый комплексный метод лечения цервицитов с использованием бальнеологического средства «Эльтон» / Н. А. Жаркин, Т. А. Щетинина, А. В. Симонян // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 4. – С. 15–17.
10. Карагулов, Х. Г. Косметические средства на основе лечебных грязей : состав и технологические особенности / Х. Г. Карагулов, С. Б. Евсеева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 1–1. – С. 1849–1850.
11. Карагулов, Х. Г. Современные подходы к получению препаратов лечебных грязей (пелоидов) / Х. Г. Карагулов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 4–2. – С. 215–219.
12. Кароматов, И. Д. Солодка, лакричник, лакрица – применение в медицине / И. Д. Кароматов // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2013. – № 11–2. – С. 230–235.
13. Кира, Е. Ф. Эффективность и безопасность интравагинального применения геля, изготовленного на основе грязи мертвого моря, у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы / Е. Ф. Кира, Н. В. Артымук, Т. А. Кондратьева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 4. – С. 24–29.
14. Кожамжарова, Л. С. Токсичность и противоопухолевая активность экстрактов надземной и подземной части видов рода *Glycyrrhiza L.* / Л. С. Кожамжарова, Ю. В. Ким, О. Н. Огурцова // Наука вчера, сегодня, завтра : теория и практика : мат-лы Международного электронного симпозиума (Махачкала, 18–20 февраля 2015 г.). – Махачкала, 2015. – С. 7–15.
15. Корепанов, С. В. Применение лекарственных растений с иммуномодулирующими свойствами в онкологии / С. В. Корепанов, Т. Г. Опенко // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 15–20.
16. Макаров, К. Ю. Клинико-экономический анализ эффективности пелоидотерапии у гинекологических больных / К. Ю. Макаров, Т. М. Соколова, Н. О. Карабинцева, А. В. Якимова, В. Р. Мухамедшина, Е. В. Фоляк // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 6. – С. 59.
17. Маматханова, М. А. Изучение надземной части *Glycyrrhiza glabra* в качестве перспективного сырья для производства препаратов на основе флавоноидов / М. А. Маматханова, Б. А. Абдурахманов, Б. А. Нигматуллаев, Г. Б. Сотимов, Р. М. Халилов, А. У. Маматханов // Химия растительного сырья. – 2016. – № 1. – С. 171–176.
18. Мурадов, С. В. Микробиологические свойства и биомедицинское тестирование пелоидных препаратов из активированной лечебной грязи / С. В. Мурадов // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 4. – С. 38–41.
19. Никипелова, О. М. Про проект показателей безопасности лечебных грязей (пелоидов) / О. М. Никипелова, С. И. Николенко, Л. Б. Солодова // Труды Одесского политехнического университета. – 2013. – № 2 (41). – С. 205–208.
20. Самотруева, М. А. Оптимизация способа получения экстракта лечебной грязи / М. А. Самотруева, А. Г. Тырков, Н. А. Мухамедова, И. А. Брынцева, С. А. Лужнова, Е. И. Кондратенко // Фармация. – 2012. – № 8. – С. 27–28.
21. Степанян, Л. В. Изменения микробного пейзажа влагалища на фоне применения пелоидотерапии в комплексном лечении пациенток с бактериальным вагинозом / Л. В. Степанян, С. П. Синчихин, О. Г. Черникина, З. А. Цуригова, К. С. Эльдеров, Н. А. Мурадханова // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – Т. 19, № 2. – С. 144–150.

22. Ступникова, Н. А. Препараты лечебных грязей / Н. А. Ступникова // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2006. – № 5. – С. 95–100.
23. Тасова, А. Н. Солевой состав лечебных грязей Астраханской области / А. Н. Тасова, В. А. Малетина // Теоретические и прикладные аспекты современной науки. – 2015. – № 8–1. – С. 95–97.
24. Цибизова, А. А. Разработка состава ректальных суппозиторий с масляным экстрактом сульфидно-иловой грязи «Тинакская» / А. А. Цибизова, И. А. Брынцева, М. А. Самотруева, С. А. Тимошин, В. И. Войнова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 110–118.
25. Цуригова, З. А. Влияние грязи «Тинакская» на гормональный статус женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза / З. А. Цуригова, О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Врач-аспирант. – 2015. – Т. 72, № 5. – С. 95–99.
26. Цуригова, З. А. Использование грязи «Тинакская» в медицине / З. А. Цуригова, О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Исследования и практика в медицине. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 123–127.
27. Цуригова, З. А. Новые подходы к лечению климактерического синдрома / З. А. Цуригова, Л. В. Степанян, С. П. Синчихин // Путь науки. – 2015. – № 11 (21). – С. 179–182.
28. Черникина, О. Г. «Тинакская» грязь и перспективы ее применения в гинекологической практике / О. Г. Черникина, К. С. Эльдерова, З. М. Цуригова, С. П. Синчихин, О. Б. Мамиев, В. И. Войнова, К. Б. Адамадзе, Е. Е. Рубальская // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 48–55.
29. Gaston-Johansson, F. Similarities in pain descriptors of four different ethnic-cultural groups / F. Gaston-Johansson, M. Albert, E. Fagan, L. Zimmerman // J. of Pain and Symptom Management. – 1990. – № 5. – P. 94–100.

References

1. Andreeva I. N., Stepanova O. V., Pospeeva L. A., Timoshin S. A. Lechebnoe primeneniye gryazey (uchebnoe posobie) [Handbook “Therapeutic Application of Muds”]. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya [Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation], 2004, no. 5, 46 p.
2. Bolbatovskiy G. N., Mazur N. V., Pirogova L. A. Innovatsionnye tekhnologii v ispol'zovanii prirodnykh lechebnykh gryazey [Innovative technologies in the use of natural therapeutic mud]. Meditsinskie novosti [Medical News], 2014, no. 8 (239), pp. 63–67.
3. Bryntseva I. A., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A. Ratsional'noe ispol'zovanie astrakhanskoj sul'fidno-ilovoy gryazi mestorozhdeniya «Ozero “Lechebnoe” [Rational use of Astrakhan sulfide silt mud of the “Lake “Lechebnoe” deposit]. Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya [International Journal of Experimental Education], 2013, no. 11-1, pp. 183–184.
4. Bykov A. S., Bykov S. A. Bakteriofagi i ikh klinicheskoe znachenie [Bacteriophages and their clinical significance]. Farmateka [Pharmateca], 2011, no. 5, pp. 67–72.
5. Vashkevich I. V., Kira E. F. Vliyanie peloidoterapii na mikrobiotsenoz vlagalishcha zhenshchin, stradayushchikh razlichnymi formami besplodiya [The influence of peloid-therapy on the microbiocenosis of the vagina of women suffering from various forms of infertility]. Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center], 2014, no. 1, pp. 68–71.
6. Voynova V. I., Bryntseva I. A., Samotrueva M. A., Rubal'skiy E. O. Sozdanie innovatsionnoy kompozitsiy na osnove lechebnoy gryazi i bakteriofagov [Creating innovative compositions on the basis of therapeutic mud and bacteriophages]. V knige: Issledovaniya molodykh uchenykh – vklad v innovatsionnoe razvitie Rossii. Doklady molodykh uchenykh v ramkakh programmy “Uchastnik molodezhnogo nauchno-innovatsionnogo konkursa” (“UMNIK”). sost. M. V. Lozovskaya, A. G. Badelin [In the book: Researches of young scientists - contribution to the innovative development of Russia. Reports by young scientists in the framework of the program “Participant of youth scientific-innovative competition” (“UMNIK”). Comp. M. V. Lozovskaya, A. G. Badelin], Astrakhan', 2015, pp. 62–63.
7. Dikke G. B. Povysheniye effektivnosti lecheniya zhenshchin s narusheniem reproduktivnoy funktsii pri ispol'zovanii lechebnykh gryazey mertvogo morya vo vnekurortnykh usloviyakh [Enhancing the efficiency of treatment in women with reproductive dysfunction in the use of dead sea medicinal muds under extra-resort conditions]. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology], 2015, no. 12, pp. 31–38.
8. Evseeva M. M. Peloidoterapiya v sovremennoy ginekologicheskoy praktike [Peloidotherapy in modern gynecological practice]. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny [Journal of Regenerative Medicine], 2008, no. 1, pp. 54–59.
9. Zharkin N. A., Shchetinina T. A., Simonyan A. V. Novyy kompleksnyy metod lecheniya tservitsitov s ispol'zovaniem bal'neologicheskogo sredstva “El'ton” [New complex method of treatment of cervicitis using balneotherapeutic medication “Elton”]. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University], 2007, no. 4, pp. 15–17.
10. Karagulov Kh. G., Evseeva S. B. Kosmeticheskie sredstva na osnove lechebnykh gryazey: sostav i tekhnologicheskie osobennosti [Cosmetics on the basis of therapeutic mud: composition and technological features]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education], 2015, no. 1–1, pp. 1849–1850.

11. Karagulov Kh. G. Sovremennyye podkhody k polucheniyu preparatov lechebnykh gryazey (peloidov) [Modern approaches to obtaining drugs of therapeutic muds (peloids)]. Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk [Actual Problems of Humanitarian and Natural Sciences], 2015, no. 4–2, pp. 215–219.
12. Karomatov I. D. Solodka, lakrichnik, lakritsa – primenenie v meditsine [Licorice – application in medicine]. Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk [Actual Problems of Humanitarian and Natural Sciences], 2013, no. 11–2, pp. 230–235.
13. Kira E. F., Artyukov N. V., Kondrat'eva T. A. Effektivnost' i bezopasnost' intravaginal'nogo primeneniya gelya, izgotovlennogo na osnove gryazi mertvogo morya, u zhenshchin s nedostatochnost'yu lyuteinovoy fazy [Efficacy and safety of the intravaginal gel prepared on the basis of the dead sea peloid in women with luteal phase deficiency]. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney [Journal of Obstetrics and Women's Diseases], 2010, no. 4, pp. 24–29.
14. Kozhamzharova L. S., Kim Yu. V., Ogurtsova O. N. Toksichnost' i protivoopukhlevaya aktivnost' ekstraktov nadzemnoy i podzemnoy chasti vidov roda Glycyrrhiza l [Toxicity and antitumor activity of extracts of aerial and underground parts of species of the genus Glycyrrhiza L.]. Materialy Mezhdunarodnogo elektronnoy Simpoziuma Nauka vchera, segodnya, zavtra: teoriya i praktika. Makhachkala, 18-20 fevralya 2015 [Materials of the International Electronic Symposium “Science yesterday, today, tomorrow: theory and practice”. Makhachkala, February 18-20, 2015]. Makhachkala, 2015, pp. 7–15.
15. Korepanov S. V., Openko T. G. Primenenie lekarstvennykh rasteniy s immunomoduliruyushchimi svoystvami v onkologii [The use of medicinal plants with immunomodulating properties in oncology]. Rossiyskiy bioterapevicheskiy zhurnal [The Russian Biotherapeutic Journal], 2012, no. 4, pp. 15–20.
16. Makarov K. Yu., Sokolova T. M., Karabintseva N. O., Yakimova A. V., Mukhamedshina V. R., Folyak E. V. Kliniko-ekonomicheskiy analiz effektivnosti peloidoterapii u ginekologicheskikh bol'nykh [Clinical and economic analysis of the effectiveness of peloidotherapy in gynecologic patients]. Meditsina i obrazovanie v Sibiri [Medicine and Education in Siberia], 2012, no. 6, p. 59.
17. Mamatkhanova M. A., Abdurakhmanov B. A., Nigmatullaev B. A., Sotimov G. B., Khalilov R. M., Mamatkhanov A. U. Izuchenie nadzemnoy chasti Glycyrrhiza glabra v kachestve perspektivnogo syr'ya dlya proizvodstva preparatov na osnove flavonoidov [The study of the aerial parts of Glycyrrhiza glabra as a promising raw materials for the production of drugs based on flavonoids]. Khimiya rastitel'nogo syr'ya [Chemistry of Plant Raw Material], 2016, no. 1, pp. 171–176.
18. Muradov S. V. Mikrobiologicheskie svoystva i biomeditsinskoe testirovanie peloidnykh preparatov iz aktivirovannoy lechebnoy gryazi [Microbiological properties and biological testing of peloid drugs from activated mud]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2013, no. 4, pp. 38–41.
19. Nikipelova O. M., Nikolenko S. I., Solodova L. B. Pro proekt pokazateley bezopasnosti lechebnykh gryazey (peloidov) [About the project of the safety performance of therapeutic muds (peloids)]. Trudy Odesskogo politekhnicheskogo universiteta [Works of the Odessa Polytechnic University], 2013, no. 2 (41), pp. 205–208.
20. 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.
21. Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P., Chernikina O. G., Tsurigova Z. A., El'derova K. S., Muradkhanova N. A. Izmeneniya mikrobnogo peyzazha vlagalishcha na fone primeneniya peloidoterapii v kompleksnom lechenii patsientok s bakterial'nym vaginozom [Changes the microbial landscape of vagina with the use of peloidotherapy in the complex treatment for patients with bacterial vaginosis]. Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik [Tavricheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik], 2016, no. 2, pp. 144–150.
22. Stupnikova N. A. Preparaty lechebnykh gryazey [Peloid medical materials]. Vestnik Dal'nevostochnogo otdeleniya Rossiyskoy akademii nauk [Bulletin of the Far East Branch of the Russian Academy of Sciences], 2006, no. 5, pp. 95–100.
23. Tasova A. N., Maletina V. A. Solevoy sostav lechebnykh gryazey Astrakhanskoy oblasti [The salt composition of therapeutic mud in the Astrakhan region]. Teoreticheskie i prikladnye aspekty sovremennoy nauki. [Theoretical and Applied Aspects of Modern Science], 2015, no. 8–1, pp. 95–97.
24. Tsibizova A. A., Bryntseva I. A., Samotrueva M. A., Timoshin S. A., Voynova V. I. Razrabotka sostava rektal'nykh suppozitoriev s maslyanym ekstraktom sul'fidno-illovoy gryazi “Tinakskaya” [Formulation development of rectal suppositories with oil extract of the “Tinakskaya” sulfide-silt mud]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 4, pp. 110–118.
25. Tsurigova Z. A., Chernikina O. G., El'derova K. S., Stepanyan L. V., Sinchikhin S.P. Vliyanie gryazi “Tinakskaya” na gormonal'nyy status zhenshchin s khronicheskimi vospalitel'nymi zabollevaniyami organov malogo taza [Influence of mud “Tinakskaya” on the hormonal status of women with chronic inflammatory diseases of pelvic organs]. Vrach-aspirant [Postgraduate Doctor], 2015, no. 5, pp. 95–99.
26. Tsurigova Z. A., Chernikina O. G., El'derova K. S., Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P. Ispol'zovanie gryazi “Tinakskaya” v meditsine [The use of mud “Tinakskaya” in medicine (literature review)]. Issledovaniya i praktika v meditsine [Research'n Practical Medicine Journal], 2015, no. 4, pp. 123–127.
27. Tsurigova Z. A., Stepanyan L. V., Sinchikhin S. P. Noveye podkhody k lecheniyu klimaktericheskogo sindroma [New approaches to the treatment of climacteric syndrome]. Put' nauki [The Way of Science], 2015, no. 11 (21), pp. 179–182.

28. Chernikina O. G., El'derova K. S., Tsurigova Z. M., Sinchikhin S. P., Mamiev O. B., Voynova V. I., Adamadze K. B., Rubal'skaya E. E. "Tinaxskaya" gryaz' i perspektivy ee primeneniya v ginekologicheskoy praktike [Mud "Tinaxskaya" and the prospects of its use in gynecological practice]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal], 2016, no. 1, pp. 48–55.

29. Gaston-Johansson F., Albert M., Fagan E., Zimmerman L. Similarities in pain descriptors of four different ethnic-cultural groups. *Journal of Pain and Symptom Management*, 1990, no. 5, pp. 94–100.

ФРАКЦИЯ ФИБРОЗА МИОКАРДА И СТРУКТУРНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

Мясоедова Екатерина Игоревна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, ГБУЗ АО «Приволжская РБ», 414018, г. Астрахань, ул. Александрова, д. 9, тел.: 8-917-179-09-76, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

Обследовано 80 мужчин (средний возраст – $57,4 \pm 1,9$ лет) с ишемической кардиомиопатией. Трансторакальную эхокардиографию проводили по общепринятой методике, объемную фракцию интерстициального коллагена рассчитывали по формуле J. Shirani и соавторов (1992). В обследованной группе больных выявлено повышение объемной фракции интерстициального коллагена по сравнению с группой контроля (10,2 [5,4; 14,3] % и 2,2 [0,9; 2,8] %, $p < 0,01$). Показано, что у больных ишемической кардиомиопатией процентное содержание интерстициального коллагена тесно взаимосвязано с эхокардиографическими структурными параметрами сердца – фракцией изгнания, конечно-диастолическим и конечно-систолическим объемом левого желудочка, размерами левого предсердия, толщиной стенок левого желудочка. Деадаптивное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией характеризуется снижением содержания коллагена в интерстициальном матриксе.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, объемная фракция интерстициального коллагена, ремоделирование левых отделов сердца.

THE FRACTION OF MYOCARDIAL FIBROSIS AND STRUCTURAL REMODELING OF THE LEFT HEART IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

Myasoedova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), ultrasonic medical investigation specialist, Volga Region District Hospital, 9 Alexandrov St., Astrakhan, 414018, Russia, tel.: 8-917-179-09-76, e-mail: k.kopnina@yandex.ru.

We examined 80 men (mean age $57,4 \pm 1,9$ years) with ischemic cardiomyopathy. Transthoracic echocardiography was performed by the standard technique; volume fraction of interstitial collagen was calculated by the formula of J. Shirani et al. (1992). The examined group of patients showed an increased volume fraction of interstitial collagen as compared with the control group (10,2 [5,4; 14,3] % and 2,2 [0,9; 2,8] %, $p < 0,01$). It was demonstrated that in patients with ischemic cardiomyopathy, the percentage content of interstitial collagen is closely correlated with echocardiographic structural parameters of the heart (exile fraction, enddiastolic and endsystolic volumes of the left ventricle, left atrial dimensions, thickness of the wall of the left ventricle). Maladaptive remodeling of the left heart in patients with ischemic cardiomyopathy is characterized by a decrease of collagen content in the interstitial matrix.

Key words: ischemic cardiomyopathy, volume fraction of interstitial collagen, remodeling of the left heart.

Введение. Сердечная мышца состоит из двух компонентов – кардиомиоцитов, которые составляют примерно 70–75 % общего объема, и внеклеточного пространства, на долю которого приходится 25–30 % [1, 3, 8, 17].

К настоящему времени установлено, что структурно-функциональная организация внеклеточного матрикса не только в значительной мере определяет характер пространственной кардиоваскулярной цитоархитектоники, но и обеспечивает и регулирует межклеточное взаимодействие [5, 16]. Следовательно, своеобразие процессов ремоделирования сердца и сосудов является в равной мере атрибутом клеточных и внеклеточных регуляторных процессов [4, 10, 11, 12, 13, 14].

В физиологических условиях существует равновесие между синтезом и распадом коллагена, предотвращающее развитие фиброза во внеклеточном матриксе, а также избыточное разрушение коллагеновых волокон. Любое изменение структуры внеклеточного матрикса означает нарушение устойчивого баланса между скоростями синтеза и деградации его белков [2, 6, 7, 15, 18, 19, 20].

Данные литературы о степени вовлеченности экстрацеллюлярного матрикса и роли коллагенообразования в условиях ишемии весьма противоречивы и носят фрагментарный характер,

что не позволяет составить целостного представления о механизмах ишемического ремоделирования миокарда.

Цель: оценить содержание интерстициального миокардиального коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и выявить связь со структурно-функциональными показателями левых отделов сердца по данным двухмерной эхокардиографии.

Материалы и методы исследования. Обследовано 80 пациентов мужского пола (средний возраст – $57,4 \pm 1,9$ лет) с ишемической кардиомиопатией, которые проходили лечение в кардиологическом отделении ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» в 2013–2014 гг. Диагноз «Ишемическая кардиомиопатия» (ИКМП) выставляли на основании жалоб, анамнеза заболевания, физикального обследования, инструментальных (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХОКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), коронарографии и др.) и лабораторных данных согласно Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронической ишемической болезни сердца МЗРФ 2013 г. и формулировали по Международной классификации болезней (X пересмотра) [9].

Трансторакальную ЭХОКГ проводили на аппарате MyLab 70 («ESAOTE», Италия) по общепринятой методике. Основными исследуемыми параметрами стали конечно-диастолические и конечно-систолические размеры левого желудочка, объемы и индексы к ним, передне-задний размер левого предсердия, толщина межжелудочковой перегородки, толщина задней стенки левого желудочка. Фракцию выброса определяли по методу Симпсона (J.S. Simpson, 1989), фракцию укорочения волокон миокарда, массу миокарда левого желудочка и индекс к ней рассчитывали по формуле R. Devereux (1987) в соответствии с Пенсильванским соглашением [17]. Кроме того, производили исследование вариантов ремоделирования левого желудочка у больных в общей группе с учетом индекса массы миокарда левого желудочка и относительной толщины его стенки. При этом учитывали следующие критерии вариантов ремоделирования:

- 1 – нормальная геометрия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка не более 115 г/м^2 , относительная толщина стенки левого желудочка $\leq 0,42$);
- 2 – концентрическая гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка более 115 г/м^2 , относительная толщина стенки левого желудочка $\geq 0,42$);
- 3 – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка более 115 г/м^2 , относительная толщина стенки левого желудочка $\leq 0,42$);
- 4 – концентрическое ремоделирование левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка не более 115 г/м^2 , относительная толщина стенки левого желудочка $> 0,42$) [17].

Путем сопоставления результатов ЭКГ и ЭХОКГ производили расчет объемной фракции интерстициального коллагена (ОФИК) по методике J. Shirani и соавторов [21] на основании общего вольтажа комплекса QRS в 12 стандартных отведениях, роста, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ):

$$\text{ОФИК (\%)} = \left(1 - 1,3 \times \frac{\text{общий QRS (мм)} \times \text{рост (м)}}{\text{ММЛЖ (г)}} \right) \times 100$$

Группу контроля составили 25 соматически здоровых и сопоставимых по возрасту мужчин (средний возраст – $54,0 \pm 2,1$ лет). Обследование больных проводили при синусовом ритме, частота сердечных сокращений в сравниваемых группах достоверно не различалась. Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 11.0 («StatSoft, Inc.», США). Проверку нормальности распределения осуществляли с помощью статистического критерия (теста Колмогорова-Смирнова). Поскольку в исследуемых группах признаки имели отличное от нормального распределение, для каждого показателя вычисляли: медиану, 5 и 95 перцентили, а для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух независимых групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведение прижизненной биопсии миокарда с определением объемной фракции интерстициального коллагена миокарда, безусловно, является золотым стандартом в диагностике миокардиального фиброза, но этот травматичный метод диагностики с большим количеством противопоказаний не может широко использоваться в клинической практике. В настоящее время для суждения о величине объемной фракции интерстициального коллагена применяется методика косвенной оценки с помощью формулы, предложенной J. Shirani и соавторами (1992) [21].

У всех лиц, включенных в исследование, определены индивидуальные значения показателя объемной фракции интерстициального коллагена миокарда и проведено сравнение его содержания в миокарде у лиц контрольной группы и пациентов с ИКМП. Содержание коллагена в экстрацеллюлярном матриксе у больных с ИКМП составило 10,2 [5,4; 14,3] %, в то время как у лиц контрольной группы этот показатель составил 2,2 [0,9; 2,8] %, различие данного параметра имело статистическую значимость ($p < 0,003$) (рис. 1).

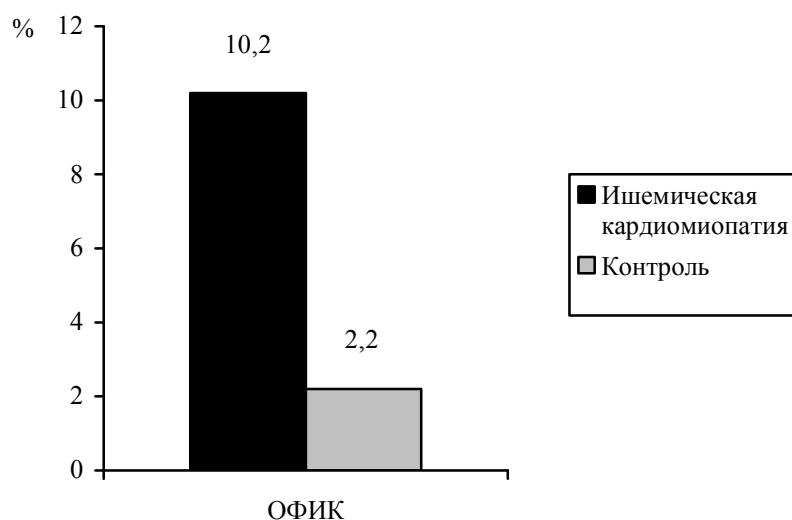


Рис. 1. Показатели объемной фракции интерстициального коллагена у пациентов с ишемической кардиомиопатией и группы контроля

Термин «структурное ремоделирование» обозначает процесс изменения формы, объема, толщины стенок левого желудочка [9]. У больных ИКМП отмечалось статистически значимое увеличение линейных размеров и объемных показателей левого предсердия и левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки, толщины задней стенки левого желудочка с увеличением массы миокарда, относительной толщины стенок левого желудочка, а также статистически значимое снижение фракции выброса и фракции укорочения по сравнению с данными показателями в контрольной группе ($p < 0,001$), что говорит о структурном изменении левых отделов сердца при данной патологии (табл.).

Таблица

Структурно-геометрические и функциональные показатели левого предсердия и левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией и группы контроля

Показатель	Группа контроля	Пациенты с ишемической кардиомиопатией
1	2	3
Передне-задний размер левого предсердия (см)	3,1 [2,8; 3,5]	4,3 [3,7; 4,7] $p_1 < 0,001$
Верхне-нижний размер левого предсердия (см)	3,4 [3,1; 3,6]	5,2 [3,5; 7,1] $p_1 < 0,001$
Медиально-латеральный размер левого предсердия (см)	3,5 [3,1; 3,7]	5,0 [4,4; 6,0] $p_1 < 0,001$
Конечный диастолический размер (см)	4,7 [3,8; 5,4]	6,2 [5,6; 7,2] $p_1 < 0,001$
Конечный диастолический объем (мл)	103 [62; 140]	200 [153; 272] $p_1 < 0,001$
Конечный систолический размер (см)	3,2 [2,4; 3,9]	4,9 [4,2; 6,5] $p_1 < 0,001$
Конечный систолический объем (мл)	44,5 [25; 66]	117,8 [78; 205] $p_1 < 0,001$
Толщина межжелудочковой перегородки (см)	0,9 [0,8; 1,0]	1,1 [0,8; 1,5] $p_1 = 0,034$

1	2	3
Толщина задней стенки левого желудочка (см)	0,9 [0,8; 1,0]	1,2 [0,9; 1,6] $p_1 < 0,029$
Относительная толщина стенки левого желудочка	0,44 [0,41; 0,44]	0,38 [0,32; 0,43] $p_1 = 0,046$
Масса миокарда левого желудочка (г)	253 [167; 370]	347 [217; 498] $p_1 < 0,001$
Фракция выброса (%)	56 [52; 63]	39,7 [31; 45] $p_1 < 0,001$
Фракция укорочения (%)	35 [30; 39]	19,8 [11; 24] $p_1 < 0,001$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с группой контроля, (тест Манна-Уитни)

Результаты проведенного исследования выявили, что показатели объемной фракции интерстициального коллагена статистически значимо различались у пациентов с ИКМП в зависимости от размеров, объемов левых отделов сердца и сократительной функции левого желудочка.

Распределение пациентов на группы в зависимости от эхокардиографических показателей систолической дисфункции левого желудочка было следующим: I группа – 51 (64 %) пациент с умеренно сниженной фракцией выброса (35–45 %) ($ФВ_{ср.} - 40,2 \pm 2,1$ %) и II группа – 29 (36 %) пациентов с выраженным снижением фракции выброса (25–35 %) ($ФВ_{ср.} - 29,4 \pm 1,8$ %). Пациентов с резко сниженной фракцией выброса (< 25 %) выявлено не было. Значения объемной фракции интерстициального коллагена в первой группе были статистически значимо выше, чем во второй и составили 11,9 [9,3; 14,3] % и 8,1 [5,4; 10,1] %, соответственно, $p < 0,05$.

У больных ИКМП с нормальными линейными показателями левого предсердия процентное содержание коллагена было статистически значимо выше, чем у пациентов с дилатированным левым предсердием (9,9 [8,6; 14,3] % и 7,4 [5,4; 9,8] %, соответственно, $p < 0,05$).

Сравнительный анализ показателя объемной фракции интерстициального коллагена в группах пациентов с различными линейными и объемными показателями левого желудочка обнаружил, что у больных с легким (12,1 [10,6; 15,1] %) и умеренным (10,4 [8,4; 11,5] %) увеличением левого желудочка содержание фиброзной ткани в интерстиции миокарда было статистически значимо выше, чем у пациентов с выраженным увеличением левого желудочка (7,2 [5,1; 7,8] %), $p < 0,05$.

У больных ИКМП и гипертрофированными стенками левого желудочка интерстициальный фиброз миокарда был значительно выражен и показатель объемной фракции коллагена составил 11,9 [7,6; 15,1] %, что статистически значимо превышало изучаемый показатель в у пациентов с ИКМП и нормальными показателями толщины стенок левого желудочка – 8,3 [5,1; 10,6] %, $p < 0,05$.

Определение типа геометрической модели миокарда левого желудочка выявило, что преобладающим вариантом перестройки левого желудочка у пациентов с ИКМП является ремоделирование с формированием гипертрофии левого желудочка, преимущественно с развитием ее эксцентрического варианта (62 (78 %) человек), а также за счет увеличения объема полости левого желудочка. У остальных 18 (22 %) человек выявлена концентрическая гипертрофия левого желудочка. При анализе показателей объемной фракции интерстициального коллагена в группах больных ИКМП с различным типом геометрии левого желудочка было установлено, что статистически значимое большее его значение наблюдалось у пациентов с концентрической гипертрофией левого желудочка (13,4 [9,5; 15,1] %), чем у пациентов с эксцентрической гипертрофией – 8,8 [5,4; 9,9] %, $p < 0,05$.

Заключение. Выявлено, что показатели объемной фракции интерстициального коллагена в миокарде пациентов с ишемической кардиомиопатией достоверно ($p < 0,003$) превышали нормальные показатели. Дезадаптивное ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с ишемической кардиомиопатией характеризуется снижением содержания интерстициального коллагена в экстрацеллюлярном матриксе миокарда. Информация о фиброобразовании у данной категории больных может стать значимой в диагностике и оценке прогноза заболевания.

Список литературы

1. Бершова, Т. В. Роль внеклеточного матрикса миокарда в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы / Т. В. Бершова. – М. : Медицина, 2012. – 202 с.
2. Волкова, И. И. Ремоделирование сердца и сосудов при ишемической болезни сердца / И. И. Волкова // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 4. – С. 96–98.

3. Гасанов, А. Г. Роль изменений внеклеточного матрикса в сердечно-сосудистых заболеваниях / А. Г. Гасанов, Т. В. Бершова // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, № 2. – С. 155–168.
4. Драпкина, О. М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О. М. Драпкина, Ю. В. Дуболазова // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12, № 6. – С. 364–372.
5. Драпкина, О. М. Фиброз и активность ренин-ангиотензиновой-альдостероной системы. Реалии и перспективы / О. М. Драпкина, Ю. С. Драпкина // Артериальная гипертензия. – 2012. – Т. 18, № 5. – С. 449–458.
6. Закирова, А. Н. Маркеры фиброза миокарда и ремоделирование левого желудочка у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом / А. Н. Закирова, Е. З. Фаткуллина, Н. Э. Закирова // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 43–49.
7. Калинин, М. Н. Матриксные металлопротеиназы и их роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний / М. Н. Калинин, В. А. Соловьев, Т. В. Шинкаренко, Е. Н. Егорова, Е. С. Мазур // Вестник Тверского государственного университета. Серия : Биология и экология. – 2011. – № 22. – С. 64–76.
8. Копица, Н. П. Методы диагностики миокардиального фиброза у больных артериальной гипертензией / Н. П. Копица, Н. И. Белая, Н. В. Титаренко // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 39–42.
9. Ларина, В. Н. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г.) / В. Н. Ларина, И. И. Чукаева // Лечебное дело. – 2016. – № 3. – С. 37–48.
10. Медведев, Н. В. Апоптоз и интерстициальный фиброз в развитии ремоделирования миокарда у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией / Н. В. Медведев, Н. К. Горшунова // Успехи геронтологии. – 2013. – Т. 26, № 2. – С. 326–330.
11. Митрохина, Д. С. Ремоделирование левых отделов сердца при артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и при их сочетании / Д. С. Митрохина, Е. А. Полунина, О. С. Полунина, Г. Ю. Масляева, И. С. Белякова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 31–38.
12. Нечесова, Т. А. Ремоделирование левого желудочка : патогенез и методы оценки / Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, Н. И. Кузнецова // Медицинские новости. – 2008. – № 11. – С. 7–13.
13. Полунина, Е. А. Варианты гипертрофии левого желудочка при сочетании артериальной гипертензии и стенокардии напряжения / Е. А. Полунина, Д. С. Тарасочкина, И. В. Севостьянова, И. Н. Полунин, Н. Ю. Перова, Л. В. Заклякова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 79–85.
14. Полунина, Е. А. Анализ структурно-функциональных показателей левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Е. А. Полунина, Л. П. Воронина, И. В. Севостьянова, Д. С. Тарасочкина, О. С. Полунина // Естественные науки. – 2015. – № 1 (50). – С. 67–72.
15. Сафарова, А. Ф. Роль миокардиального фиброза в развитии ремоделирования левого желудочка и современные методы его оценки / А. Ф. Сафарова, Р. Е. Ахметов, А. С. Клименко, С. В. Виллевалде, Ю. В. Котовская // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 3 – С. 71–74.
16. Турна, А. А. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания / А. А. Турна, Р. Т. Тогузов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 532–538.
17. Шиллер, Н. Клиническая эхокардиография / Н. Шиллер, М. А. Осипов. – М. : Практика, 2005. – 344 с.
18. Järveläinen, H. Extracellular matrix molecules : potential targets in pharmacotherapy / H. Järveläinen, A. Sainio, M. Koulu, T. N. Wight, R. Penttinen // Pharmacol. Rev. – 2009. – Vol. 61, № 2. – P. 198–223.
19. Kwong, R. Y. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging : are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling / R. Y. Kwong, M. A. Pfeffer // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30, № 12. – P. 1431–1433.
20. Lehmann, S. Mechanical strain and the aortic valve : influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis / S. Lehmann, T. Walther, J. Kempfert, A. Rastan, J. Garbade, S. Dhein, F. W. Mohr // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88, № 5. – P. 1476–1483.
21. Shirani, J. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure / J. Shirani, R. Pick, Y. Quo // Am. J. Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 1502.

References

1. Bershova T. V. Rol' vnekletochno go matriksa miokarda v razvitii zabolevaniy serdechno-sosudistoy sistemy [Role of the extracellular matrix of the myocardium in the development of diseases of the cardiovascular system]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2012, 202 p.
2. Volkova I.I. Remodelirovanie serdtsa i sudov pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Remodeling of the heart and vessels in ischemic heart disease]. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya [Circulation Pathology and Cardiac Surgery], 2010, no. 4. pp. 96–98.
3. Gasanov A. G., Bershova T. V. Rol' izmeneniy vnekletochno go matriksa v serdechno-sosudistyx zabolevaniyakh [The role of changes of matrix metalloproteinase in cardiovascular diseases]. Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]. 2009, vol. 55, no. 2. pp. 155–168.

4. Drapkina O. M., Dubolazova Yu. V. Primenenie biologicheskikh markerov v diagnostike diastolicheskoy serdechnoy nedostatochnosti [The use of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure]. Zhurnal Serdechnaya nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal], 2011, vol. 12, no. 6, pp. 364–372.
5. Drapkina O. M., Drapkina Yu. S. Fibroz i aktivnost' renin-angiotenzinoy-al'dosteronoy sistemy [Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system activity. Reality and future prospects] Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension], 2012, vol. 18, no. 5, pp. 449–458.
6. Zakirova A. N., Fatkullina E. Z., Zakirova N. E. Markery fibroza miokarda i remodelirovanie levogo zheludochka u zhenshchin s arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom [Markers of myocardial fibrosis and left ventricular remodeling in women with arterial hypertension and metabolic syndrome]. Problemy Zhenskogo Zdorov'ya [Problems of Women's Health], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 43–49.
7. Kalinkin M. N., Solov'ev V. A., Shinkarenko T. V., Egorova E. N., Mazur E. S. Matriksnye metalloproteinazy I ikh rol' v patogeneze serdechno-sosudistyykh zabolevaniy [Matrix metalloproteinases and their role in pathogenesis of cardiovascular diseases]. Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Biologiya i ekologiya [Herald of Tver State University. Series: Biology and Ecology], 2011, no. 22, pp. 64–76.
8. Kopitsa N. P., Belaya N. I., Titarenko N. V. Metody diagnostiki miokardial'nogo fibroza u bol'nykh arterial'noy gipertoniey [Methods of diagnostics of myocardial fibrosis in hypertensive patients] Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension], 2008, vol. 14, no. 2, pp. 39–42.
9. Larina V. N., Chukaeva I. I. Diagnostika i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (po rekomendatsiyam Evropeyskogo obshchestva kardiologov po diagnostike i lecheniyu ostroy i khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti 2016 g.) [Diagnosis and treatment of chronic heart failure (based on 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure)]. Lechebnoe delo [General Medicine], 2016, no. 3, pp. 37–48.
10. Medvedev N. V., Gorshunova N. K. Apoptoz i interstitsial'nyy fibroz v razvitii remodelirovaniya miokarda u bol'nykh pozhilogo vozrasta s arterial'noy gipertoniey [Apoptosis and interstitial fibrosis in the development of myocardial remodeling in elderly patients with arterial hypertension] Uspekhi gerontologii [Advances in Gerontology], 2013, vol. 26, no. 2, pp. 326–330.
11. Mitrokhina D. S., Polunina E. A., Polunina O. S., Maslyayeva G. Yu., Belyakova I. S. Remodelirovanie razmerov levykh otdelov serdtsa pri arterial'noy gipertenzii, stenokardii napryazheniya i pri ikh sochetanii [Size remodeling of the left heart sections in arterial hypertension, angina pectoris tension and their combination]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 3, pp. 31–38.
12. Nechesova T. A., Korobko I. Yu., Kuznetsova N. I. Remodelirovanie levogo zheludochka: patogeneza i metody otsenki [Remodeling of the left ventricle: pathogenesis and evaluation methods] Meditsinskie novosti [Medical News], 2008, no. 11, pp. 7–13.
13. Polunina E. A., Tarasochkina D. S., Sevost'yanova I. V., Polunin I. N., Perova N. Yu., Zaklyakova L. V. Varianty gipertrofii levogo zheludochka pri sochetanii arterial'noy gipertenzii i stenokardii napryazheniya [Variants of left ventricular hypertrophy at the combination of arterial hypertension and exertional angina]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 2, pp. 79–85.
14. Polunina E. A., Voronina L. P., Sevost'yanova I. V., Tarasochkina D. S., Polunina O. S. Analiz strukturno-funktsional'nykh pokazateley levogo zheludochka u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [The analysis of structurally functional indicators of the left ventricle at the patients with the chronic heart insufficiency]. Estestvennye nauki [Natural Sciences], 2015, no. 1 (50), pp. 67–72.
15. Safarova A. F., Akhmetov R. E., Klimentov A. S., Villeval'de S. V., Kotovskaya Yu. V. Rol' miokardial'nogo fibroza v razvitii remodelirovaniya levogo zheludochka i sovremennyye metody ego otsenki [The role and noninvasive diagnosis of myocardial fibrosis]. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy], 2011, vol. 20, no. 3, pp. 71–74.
16. Turna A. A., Toguzov R. T. Matriksnye metalloproteinazy i serdechno-sosudistyye zabolevaniya [Matrix metalloproteinases and cardiovascular diseases]. Arterial'naya Gipertenziya [Arterial Hypertension], 2009, vol. 15, no. 5, pp. 532–538.
17. Shiller N., Osipov M. A. Klinicheskaya ekhokardiografiya [Clinical echocardiography]. Moscow, Praktika [Practice], 2005, 344 p.
18. Järveläinen H., Sainio A., Koulu M., Wight T. N., Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. Pharmacol. Rev., 2009, vol. 61, no. 2, pp. 198–223.
19. Kwong R. Y., Pfeffer M. A. Infarct haemorrhage detected by cardiac magnetic resonance imaging: are we seeing the latest culprit in adverse left ventricular remodeling. Eur. Heart J., 2009, vol. 30, no. 12, pp. 1431–1433.
20. Lehmann S., Walther T., Kempfert J., Rastan A., Garbade J., Dhein S., Mohr F. W. Mechanical strain and the aortic valve: influence on fibroblasts, extracellular matrix, and potential stenosis. Ann. Thorac. Surg., 2009, vol. 88, no. 5, pp. 1476–1483.
21. Shirani J., Pick R., Quo Y. Usefulness of the Electrocardiogram and Echocardiogram in predicting the amount of patients with chronic heart failure. Am. J. Cardiol., 1992, vol. 69, pp. 1502.

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ АЛГОРИТМОВ У СУБФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН С ВИСКОЗИПАТИЕЙ И АСТЕНОЗОСПЕРМИЕЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ

Сеидов Кафлан Султанович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kaflanseidov@yandex.ru.

Асфандияров Фаик Растямович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии, 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.

Мирошников Валентин Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии, 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.

Выборнов Сергей Владимирович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры урологии, 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.

Ляшенко Владимир Владимирович, заведующий урологическим отделением, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» Минздрава России, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, к. 5, тел.: (8512) 21-01-65, e-mail: dr_vladimir_77@mail.ru.

Степанович Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист-нефролог министерства здравоохранения Астраханской области, ассистент кафедры урологии, 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.

Обследовано 57 субфертильных мужчин с хроническим простатитом от 24 до 42 лет, состоящих в бесплодном браке более 1 года. Пациентам первой группы (31 человек) проводили комплексную терапию с использованием электрических биполярных стимулирующих импульсов и низкоинтенсивного лазерного излучения на предстательную железу. Вторая группа (26 мужчин) получала общепринятую медикаментозную терапию. Всем больным проведено комплексное обследование предстательной железы, включавшее в себя ультразвуковое исследование, исследование ее секрета и эякулята до и через 2 недели после лечения. Установлено, что применение электростимуляции предстательной железы в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением у пациентов с вискозитацией позволяет улучшить параметры спермограммы и оплодотворяющую способность сперматозоидов за счет обеспечения противовоспалительного эффекта, стимуляции мышц тазового дна, улучшения кров- и лимфотока, нормализации вязкости спермы, а также ликвидации застойных явлений в предстательной железе.

Ключевые слова: заболевания предстательной железы, бесплодный брак, хронический простатит, мужское бесплодие, секрет предстательной железы, спермограмма, вискозитация.

OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC ALGORITHMS IN SUBFERTILE MEN WITH VISCOSIPATHY AND ASTHENOZOOSPERMIA CAUSED BY CHRONIC PROSTATITIS

Seidov Kaflan S., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414024, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kaflanseidov@yandex.ru.

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

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

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

Lyashenko Vladimir V., Head of the Urology Department, “Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital” of the Ministry of Health of Russia, 2 building 5 Tatischeva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: (8512) 21-01-65, e-mail: dr_vladimir_77@mail.ru.

Stepanovich Olga V., Cand. Sci. (Med.), Chief independent specialist in nephrology of the Ministry of Health of the Astrakhan region, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512)52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

In the study, we examined 57 subfertile men with chronic prostatitis between the ages of 24-42 who had been in an infertile marriage for more than 1 year. 31 patients of the 1st group underwent complex therapy with the use of electric bipolar stimulating impulses and low-level laser radiation (LLLr) on the prostate. 26 men in the second group received only conventional medication. All the patients had a complete examination of the prostate gland including an ultrasound study, the study of prostatic secretion and its ejaculate before and 2 weeks after the treatment. It has been established that the application of electrostimulation of the prostate gland along with LLLr among the patients with viscosopathy, improves spermogram parameters and male fertility by providing anti-inflammatory effect, pelvic floor muscles stimulation, improving blood and lymph flow, normalizing sperm viscosity and decongestion in the prostate gland.

Key words: *prostate diseases, infertile marriage, chronic prostatitis, male infertility, prostatic secretion, semen analysis, viscosopathy.*

Введение. Бесплодным называется брак, в котором отсутствует беременность у женщины в сексуально активной паре в течение 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции (определение Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)) [24, 26]. Бесплодие является серьезной проблемой как в медицинском, так и социальном аспектах [12, 14, 20]. Частота бесплодных браков достигает в мире 25 % [4, 17]. По данным ВОЗ, в общей структуре бесплодного брака на долю мужского фактора приходится около половины случаев [26, 27]. В настоящее время около 70 % мужчин, обратившихся за помощью по поводу бесплодия, имеют астенозооспермию [15, 16]. Мужское бесплодие является многофакторным заболеванием, обусловленным нарушением генеративной и копулятивной функции и классифицируемым как инфертильное состояние [2, 3, 6, 7]. У половины супружеских пар бесплодие связано с нарушением репродуктивной функции мужчины, возникающим, в частности, в результате заболеваний предстательной железы [8, 13, 25].

Заболевания предстательной железы являются наиболее частой урологической патологией и встречаются практически во всех возрастных категориях [1, 9, 11]. Среди них ведущее место занимает хронический простатит (ХП), который имеет чрезвычайно большое общемедицинское и социальное значение [10, 22]. Эта патология наиболее часто регистрируется у лиц 20–40 лет, то есть ею страдают мужчины наиболее активного в сексуальном и трудовом отношениях возраста [19].

Наиболее частыми осложнениями ХП являются нарушения половой функции и мужское бесплодие, существенно влияющие на семейные взаимоотношения и нередко приводящие к их распаду, нанося непоправимый морально-психологический вред как пациенту, так и обществу в целом, в том числе за счет больших материальных затрат на трудоемкое и длительное лечение [5, 21, 23]. Изучение причин мужского бесплодия в каждом конкретном случае важно для выбора необходимой терапии и прогнозирования наступления беременности [18]. Секрет предстательной железы (СПЖ) является составной частью спермы, обеспечивающей нормальную оплодотворяющую способность сперматозоидов. Считается, что химический и биологический состав секрета предстательной железы, содержащий 30 % семенной жидкости, необходим для поддержания двигательной активности и жизнеспособности сперматозоидов вне организма мужчины. Логично предположить, что изменения характеристик секреторной активности простаты могут приводить к изменениям фертильности.

Такой диагноз, как синдром вязкой спермы, или вискозипатия эякулята, достаточно распространен и устанавливается в том случае, если у пациентов эякулят образует нить более 2 см [26]. Данная патология является одной из причин бесплодия у мужчин, поскольку сперматозоиды не могут активно перемещаться в вязкой среде и, как правило, сопутствует астенозооспермии.

Одной из основных причин развития вискозипатии являются инфекционно-воспалительные заболевания мужских половых органов, и прежде всего, ХП. Кроме того, предрасполагающим фактором нарушения вязкости спермы определяют малоподвижный и сидячий образ жизни, венозный застой в органах малого таза на фоне нерегулярной половой жизни.

Цель: оценить клиническую эффективность комплексного воздействия электростимуляции в сочетании с низкоинтенсивным лазерным излучением на предстательную железу у пациентов с нарушением вязкости спермы и снижением количества активно подвижных форм сперматозоидов.

Материалы и методы исследования. За период 2015–2016 гг. в условиях урологической клиники ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» на базе ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» обследовано 57 субфертильных мужчин с ХП от 24 до 42 лет, состоящих в бесплодном браке более 1 года. Средний возраст пациентов составил $33,0 \pm 4,2$ года.

Критериями отбора и включения пациентов в исследование являлось нарушение вязкости и времени разжижения эякулята, а также отсутствие тяжелых соматических заболеваний. При оценке объективного статуса исключались больные с варикоцеле, острыми заболеваниями органов мошонки (орхит, эпидидимит), аномалиями развития мочеиспускательного канала и органов мошонки. Пациенты с избыточным индексом массы тела и ожирением, генетическими аномалиями, гипогонадизмом и гиперпролактинемией в исследование не вошли. Кроме того, критериями исключения служили иммунологическое бесплодие и неврологические заболевания мочевого пузыря. На основании полученных анамнестических данных и проведенного анкетирования установлено, что жены всех обследованных мужчин признаны фертильными.

Пациенты были разделены на две группы. Пациентам 1 группы (31 мужчина) проводили комплексную терапию с использованием электрических биполярных стимулирующих импульсов и низкоинтенсивного лазерного излучения на предстательную железу (ПЖ). В процессе работы был использован аппарат лазерной терапии «Матрикс» (ООО Научно исследовательский центр «Матрикс», Россия) с длиной волны 0,63 мкм и мощностью излучения 10 мВт. Воздействие лазером осуществляли с помощью ректальной проктологической насадки с 90-градусным поворотным зеркалом, фокусирующим луч непосредственно на ткань предстательной железы. Комбинированную электростимуляцию и лазерную терапию семенного бугорка, простатической части уретры и мышц тазового дна проводили при помощи уретрального электрода-катетера с частотой 5 Гц до появления у больного сокращений и вибрации зоны предстательной железы, увеличивая частоту до 40–50 Гц на аппарате АЭЛТИС-СИНХРО-02 «Яровит» (ООО «Яровит-Ярь», Россия). Воздействие красного полупроводникового лазера с длиной волны 0,67 мкм обеспечивал световод, проведенный через уретральный катетер-электрод. Лечение осуществляли ежедневно в течение 10 дней, продолжительность сеанса лазеротерапии составляла 5 мин, электростимуляции – 12 мин.

Включенные во 2 группу больные (26 мужчин) получали общепринятую медикаментозную терапию.

Все пациенты прошли обследование, включавшее в себя спермограмму в соответствии с протоколом ВОЗ, пальцевое ректальное исследование ПЖ, трансректальное ультразвуковое исследование ПЖ (ТРУЗИ), микроскопическое исследование секрета простаты, общий анализ крови и мочи, ПЦР-диагностику заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), тестирование пациентов опросниками IPSS (оценка качества мочеиспускания) и NIH-CPSI (шкала симптомов хронического простатита и синдрома тазовых болей у мужчин).

Всем больным проведено контрольное исследование спермы через 2 недели после лечения.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 12.0 («StatSoft, Inc.», США) с использованием методов вариационной статистики. Результаты представлены в виде $P \pm m$, анализ полученных результатов проведен при помощи t-критерия Стьюдента. Различия принимались за статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным спермограммы, у всех исследуемых пациентов отмечалось снижение количества активно подвижных сперматозоидов (астенозооспермия): категории А – с $14 \pm 3,2\%$ до $2 \pm 0,3\%$, категории А + В – $< 40 \pm 5,2\%$ ($t = 4,2$). Также выявлено нарушение вязкости спермы – длина нити более 2 см и увеличение времени разжижения – более 60 мин (вискозипатия). Остальные показатели спермограммы у обследованных мужчин были в пределах допустимой нормы (табл. 1). Нормальные значения спермограммы, приведенные в таблице, соответствуют рекомендациям ВОЗ 2010 г. В общих анализах крови и мочи патологических изменений также не обнаружено.

Средние показатели спермограммы у исследуемых мужчин до лечения

Наименование исследования	Результат	Средние показатели	Нормальные значения
Время разжижения, мин	более 60	–	менее 60
Цвет	серовато-белый	–	–
Мутность	мутная	–	–
Консистенция	вязкая	–	–
Вязкость–длина нити, см	от 2,0–5,8	3,9	0,1–2,0
pH	7,0–8,2	7,6	7,2–8,0
Объем, мл	2,4–4,4	3,4	2–6
Активноподвижные (А), %	2 ± 0,3 – 14 ± 3,2	8 ± 2,1	a > 25
Малоподвижные (В), %	10 ± 3,4 – 28 ± 5,1	19 ± 4,3	a + b > 50
Подвижные без поступательного движения, %	8 ± 2,5 – 10 ± 2,8	9 ± 2,6	0–10
Неподвижные, %	80 ± 4,8 – 48 ± 3,6	64 ± 4,4	< 50

По данным пальцевого ректального исследования у 48 (84,2 ± 4,3 %) пациентов отмечалась умеренная болезненность и пастозность простаты, у 3 (5,2 ± 1,6 %) больных – резкая болезненность ПЖ, а у 6 (10,5 ± 2,5 %) человек – простата была интактна. В СПЖ у 41 (71,9 ± 3,8 %) мужчины было выявлено повышенное количество лейкоцитов – от 12 до 40 в поле зрения. При этом содержание лецитиновых зерен колебалось от «малого» до «умеренного» и ни у одного пациента не было «высоким». Возбудителей ЗППП с применением метода ПЦР у всех исследуемых больных не выявлено, хотя в анамнезе у 7 (12,0 ± 2,6 %) пациентов отмечено наличие в прошлом одного из ЗППП. У 39 (68,4 ± 4,6 %) мужчин в СПЖ была выявлена кокковая флора в умеренном количестве.

По данным ТРУЗИ объем ПЖ обследованных пациентов колебался от 22 до 31 см³, умеренная неоднородность структуры выявлена у 32 (56,1 ± 1,8 %) мужчин, у 28 (49,1 ± 1,6 %) человек определялись единичные кальцинаты размером 0,4–1,8 мм.

Индекс IPSS у 22 (38,5 ± 1,7 %) человек составил 0 баллов (расстройства мочеиспускания отсутствуют), у 30 (52,6 ± 1,8 %) пациентов – от 1 до 6 (слабо выраженные) и у 5 (8,7 ± 0,7 %) мужчин – от 8 до 10 баллов (умеренная симптоматика). Индекс NIH-CPSI у 39 (68,4 ± 3,7 %) наблюдавшихся мужчин колебался от 1 до 8 (незначительно выраженные симптомы), у 18 (31,5 ± 2,8 %) – 0 (симптомы отсутствуют).

Всем пациентам было назначено медикаментозное лечение, включающее в себя альфа-1-адреноблокаторы «Алфузозин» («Алфупрост МР», «Ranbaxy Laboratories Ltd.», Индия) по 10 мг/сут., протеолитические ферменты «Гиалуронидаза + Азоксимен» («Лонгидаза», «Петровакс фарм НПО», Россия) внутримышечно по 3 тыс. МЕ/сут., антибиотики «Левифлоксацин» («Леволет», «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.», Индия) по 500 мг/сут., «Простаты экстракт» в суппозиториях («Простатилен», «Цитомед медико-биологический НПК», Россия).

Нормализация вязкости спермы (рис. 1) и повышение количества активно подвижных сперматозоидов при контрольном исследовании спермограммы наблюдались у 28 (90,0 ± 4,2 %) пациентов из 1 группы (p < 0,05). Во 2 группе улучшение вязкости спермы и подвижности сперматозоидов отмечалось у 11 (42,3 %) пациентов (p < 0,05). Средние показатели спермограммы после лечения в 1 группе составили: категория А – 24,4 ± 3,7 % (p ≤ 0,05), категория А + В – 45,7 ± 4,2 % (p < 0,05). Во 2 группе эти показатели были следующими: А – 15,2 ± 2,6 % (p < 0,05), А + В – 33,3 ± 4,7 % (p < 0,05) (рис. 2).

Критерием эффективности проводимой терапии стало улучшение параметров спермограммы и в последующем наступление беременности у партнерши.

Телефонный опрос наблюдавшихся мужчин, проведенный через 2–5 месяцев после окончания лечения, показал, что у партнерш 14 (45 %) пациентов из 1 группы наступила беременность. Беременность партнерш из 2 группы обследованных наступила у 6 (23 %) пациентов.

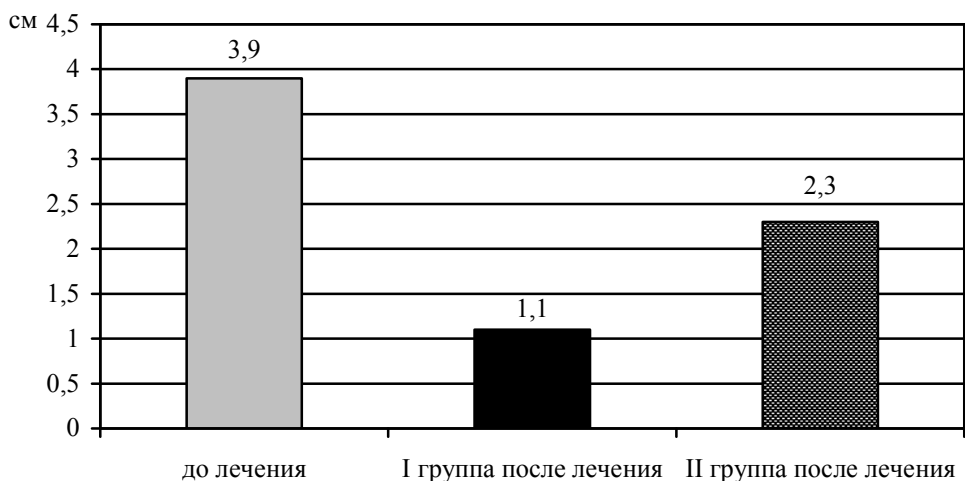


Рис. 1. Динамика изменения вязкости эякулята до и после лечения

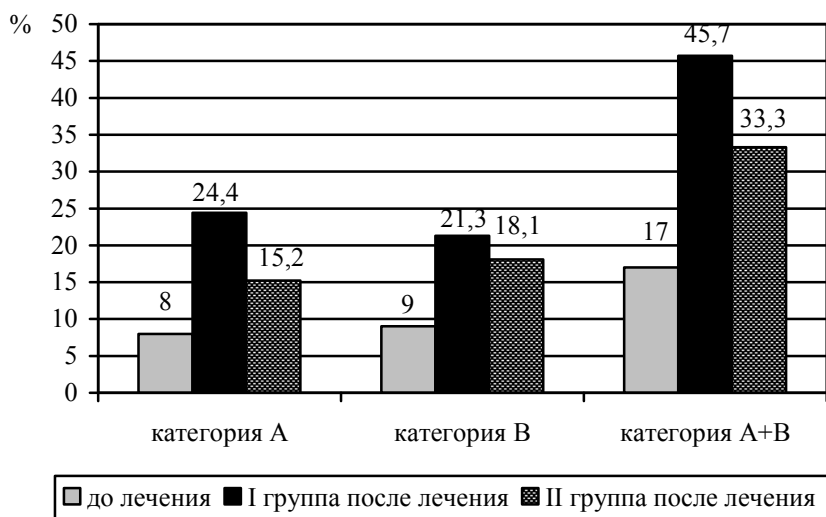


Рис. 2. Средние показатели подвижности сперматозоидов до и после лечения

Заключение. Проведенное исследование показало, что у мужчин с хроническим простатитом, сопровождающимся вискозитацией и астенозооспермией, коррекция субфертильности может быть достигнута сочетанием электростимуляции и непрерывного излучения красного и инфракрасного лазера. Комплексное воздействие электростимуляции и низкоинтенсивного лазерного излучения позволяет значительно улучшить параметры спермограммы и оплодотворяющую способность сперматозоидов за счет обеспечения противовоспалительного эффекта, стимуляции мышц тазового дна, улучшения крово- и лимфотока, нормализации вязкости спермы, а также ликвидации застойных явлений в предстательной железе.

Список литературы

1. Вовк, Е. И. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы как возрастная проблема / Е. И. Вовк, А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, О. П. Мишутченко // Архив патологии. – 2008. – № 2. – С. 55–59.
2. Выборнов, С. В. Опыт применения аппаратно-програмного комплекса АЭЛТИС-СИНХРО-02 в лечении мужского идиопатического бесплодия / С. В. Выборнов // Тезисы научных трудов Всероссийского Конгресса по андрологии (г. Сочи, 27–29 апреля 2007 г.). – М, 2007. – С. 48.
3. Гамидов, С. И. Роль микроэлементов в лечении мужского бесплодия / С. И. Гамидов, А. В. Вирысов, Д. В. Щербаков, Р. А. Тхагапсоева // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2009. – № 2. – С. 22–25.

4. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика мужского бесплодия / В. В. Долгов, С. А. Луговская, Н. Д. Фанченко, И. И. Миронова, Е. К. Назарова, Н. Г. Ракова, С. С. Раков, Т. О. Селиванов, А. М. Щелочков. – М.; Тверь : Триада, 2006. – 145 с.
5. Калинина, С. Н. Лечение хронического простатита, обусловленного хламидийной и уреоплазменной инфекцией и осложненного мужским бесплодием / С. Н. Калинина, О. Л. Тиктинский // Урология. – 2010. – № 3. – С. 52–56.
6. Лопаткин, Н. А. Оптимизация ранней диагностики заболеваний предстательной железы в условиях мегаполиса / Н. А. Лопаткин, В. А. Максимов, Л. А. Ходырева, Е. Н. Давыдова // Урология. – 2009. – № 5. – С. 50–54.
7. Мирошников, В. М. Простагландины и белки реактивности при заболеваниях предстательной железы / В. М. Мирошников, Д. М. Никулина, К. С. Сеидов, М. В. Мельман. – Астрахань : Изд-во АГМА, 2010. – 258 с.
8. Молочков, В. А. Хронический уретрогенный простатит / В. А. Молочков, И. И. Ильин. – М. : Медицина, 2004. – 288 с.
9. Пушкарь, Д. Ю. Современный алгоритм обследования и лечения больных аденомой предстательной железы / Д. Ю. Пушкарь, П. И. Раснер // Урология. – 2007. – № 3. – С. 87–93.
10. Сеидов, К. С. Влияние сочетанного воздействия вакуумлазеротерапии с аудио-визуальной стимуляцией на показатели спермограммы у больных с олигоастенозооспермией на фоне хронического абактериального простатита / К. С. Сеидов, П. Г. Матвеев // Актуальные вопросы современной урологии : сборник научных работ, посвященный 40-летию Астраханского областного научно-практического общества урологов / под ред. проф. В. М. Мирошникова). – Астрахань, 2007. – С. 322–325.
11. Сеидов, К. С. Содержание сывороточного простагландина E₂ при доброкачественной гиперплазии предстательной железы / К. С. Сеидов, В. М. Мирошников, Д. М. Никулина, П. А. Иванов // Мужское здоровье : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (г. Москва, 19–21 ноября 2003 г.). – М., 2003. – С. 90.
12. Сухих, Г. Т. Мужское бесплодие / Г. Т. Сухих, В. А. Божедомов. – М. : Эксмо, 2009. – 240 с.
13. Тиктинский, О. Л. Андрология / О. Л. Тиктинский, С. Н. Калинина, В. В. Михайличенко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2010. – 576 с.
14. Шилла, В. Б. Клиническая андрология / В. Б. Шилла, Ф. Комхаира, Т. Харгрива; пер. с англ. Д. А. Бедретдиновой, Т. Н. Гармановой; под ред. О. И. Аполихина, И. И. Абдуллина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 800 с.
15. Brahem, S. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia : comparison between polymorphic and monomorphic forms / S. Brahem, H. Elghezal, H. Ghedir // Urology. – 2011. – Vol. 78. – P. 1313–1319.
16. Durak, A. B. Exploring the relationship between the severity of oligozoospermia and the frequencies of sperm chromosome aneuploidies / A. B. Durak, I. Aras, C. Can, C. Toprak, E. Dikoglu, G. Bademci, M. Ozdemir, O. Cilingir, S. Artan // Andrologia. – 2012. – Vol. 44, № 6. – P. 416–422.
17. Harton, G. L. Chromosomal disorders and male infertility / G. L. Harton, H. G. Tempest // Asian Journal of Andrology. – 2012. – Vol. 14, № 1. – P. 32–39.
18. Jungwirth, A. Male Infertility Guideline / A. Jungwirth, T. Diemer, G. R. Dohle, A. Giwercman, Z. Kopa, C. Krausz, H. Tournaye. – EAU, 2012. – 64 p.
19. Lee, S. W. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome : role of alpha blocker therapy / S. W. Lee, M. L. Liong, K. H. Yuen, Y. V. Liong, J. N. Krieger // Urol. Int. – 2007. – Vol. 78, № 2. – P. 97–105.
20. Mehdi, M. Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with severe teratozoospermia / M. Mehdi, A. Gmidene, S. Brahem, J. F. Guerin, H. Elghezal, A. Saad // Andrologia. – 2012. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. 139–143.
21. Nili, H. A. Impact of DNA damage on the frequency of sperm chromosomal aneuploidy in normal and subfertile men / H. A. Nili, H. Mozda-rani, F. Pellestor // Iran. Biomed. J. – 2011. – Vol. 15, № 4. – P. 122–129.
22. Schaeffer, A. J. Epidemiology and demographics of prostatitis / A. J. Schaeffer // Andrologia. – 2003. – Vol. 35, № 5. – P. 252–257.
23. Simon, L. Clinical significance of sperm DNA damage in assistant reproduction outcome / L. Simon, G. Brunborg, M. Stevenson, D. Lutton, J. McManus, S. E. Lewis // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25, № 7. – P. 1594–1608.
24. Vayena, E. Current practices and controversies in assisted reproduction / E. Vayena, P. J. Rowe, P. D. Griffin. – Geneva : World Health Organization, 2002. – 404 p.
25. Weidner, W. Common organisms in urogenital infections with special impact on prostatitis / W. Weidner, M. Ludvig // Eur. Urol. Suppl. – 2003. – Vol. 2. – P. 15–18.
26. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. – Geneva : World Health Organization, 2010. – 271 p.
27. Wong, W. Y. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors / W. Y. Wong, C. M. G. Thomas, J. M. Merkus, G. A. Zielhuis, R. P. Steegers-Theunissen // Fertil Steril. – 2000. – Vol. 73. – P. 435–442.

References

1. Vovk E. I., Vertkin A. L., Zayratyants O. V., Mishutchenko O. P. Dobrokachestvennaya giperplaziya predstatel'noy zhelezy kak vozrastnaya problema [Benign prostate hyperplasia as an age-related problem]. Arkhiv patologii [Archive of Pathology], 2008, no. 2, pp. 55–59.

2. Vybornov S. V. Opyt primeneniya apparatno-programnogo kompleksa AELTIS-SYNCHRO-02 v lechenii muzhskogo idiopaticeskogo besplodiya [Experience in the application of the hardware and software system AELTIS-SYNCHRO-02 in the treatment of idiopathic male infertility]. Tezisy nauchnykh trudov Vserossiiskogo kongressa po andrologii [Abstracts of scientific works of the All-Russian Congress on Andrology]. Moscow, 2007, p. 48.
3. Gamidov S. I., Veresov A. V., Shcherbakov D. V., Thagapsoeva R. A. Rol microelementov v lechenii muzhskogo besplodiya [Trace elements role in treatment of male infertility]. Kremlevskaya medicina. Clinichesky vestnik [Kremlin Medicine. Clinical Bulletin]. Moscow, 2009, no. 2, pp. 22–25.
4. Dolgov V. V., Lugovskaya S. A., Fanchenko N. D., Mironova I. I., Nazarova E. K., Rakova N. G., Rakov S. S., Selivanov T. O., Shelokov A. M. Laboratornaya diagnostika muzhskogo besplodiya [Laboratory diagnosis of male infertility]. Moscow, Tver, Publishing house “Triada”, 2006. 145 p.
5. Kalinina S. N., Tiktinskiy O. L. Lechenie khronicheskogo prostatita, obuslovlennogo khlamidiynoy i ureaplazmennoy infektsiei i oslozhnennogo muzhskim besplodiem [Treatment of chronic prostatitis caused by chlamydial and ureaplasma infection and complicated with male infertility]. Urologiya [Urology], 2010, no. 3, pp. 52–56.
6. Lopatkin N. A., Maksimov V. A., Khodyreva L. A., Davydova E. N. Optimizatsiya ranney diagnostiki zabolevaniy predstatel'noy zhelezy v usloviyakh megapolisa [Optimization of early diagnosis of diseases of the prostate gland in a metropolis]. Urologiya [Urology], 2009, no. 5, pp. 50–54.
7. Miroshnikov V. M., Nikulina D. M., Seidov K. S., Mel'man M. V. Prostaglandiny i belki reaktivnosti pri zabolevaniyakh predstatel'noy zhelezy [Prostaglandins and reactivity proteins in prostate diseases]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2010, 258 p.
8. Molochkov V. A., Ilin I. I. Khronicheskiiy uretrogennyi prostatit [Chronic urethrogenic prostatitis]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2004, 288 p.
9. Pushkar' D. Yu., Rasner P. I. Sovremennyy algoritm obsledovaniya i lecheniya bol'nykh adenomoy predstatel'noy zhelezy [The modern algorithm of examination and treatment of patients with prostatic adenoma]. Urologiya [Urology], 2007, no. 3, pp. 87–93.
10. Seidov K. S., Matveev P. G. Vliyanie sochetannogo vozdeystviya vakuumlazeroterapii s audio-vizual'noy stimulyatsiei na pokazateli spermogrammy u bol'nykh s oligoastenozoospermiei na fone khronicheskogo abakterial'nogo prostatita [Influence of the effect of vacuum laser therapy combined with audio-visual stimulation on the spermogram parameters in patients with oligo asthenozoospermia on the background of chronic abacterial prostatitis]. Sbornik nauchnykh rabot, posvyashchenny 40-letiyu Astrakhanskogo oblastnogo nauchno-prakticheskogo obshchestva urologov Aktualnye voprosy sovremennoy urologii [Collection of scientific works dedicated to the 40th anniversary of the Astrakhan Regional Scientific and Practical Society of Urology. Actual problems of modern urology]. Ed. V.M. Miroshnikov, Astrakhan, 2007, pp. 322–325.
11. Seidov K. S., Miroshnikov V. M., Nikulina D. M., Ivanov P. A. Soderzhanie syvorotochnogo prostaglandina E₂ pri dobrokachestvennoy giperplazii predstatel'noy zhelezy [The content of serum prostaglandin E₂ for benign prostatic hyperplasia]. Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Muzhskoe zdorov'e” [Materials of the Russian Scientific and Practical Conference “Men's Health”]. Moscow, 2003, p. 90.
12. Sukhikh G. T., Bozhedomov V. A. Muzhskoe besplodie [Male infertility]. Moscow, Eksmo, 2009, 240 p.
13. Tiktinskii O. L., Kalinina S. N., Mikhailichenko V. V. Andrologiya [Andrology]. Moscow, Medical Information Agency, 2010, 576 p.
14. Shilla V. B., Komkhaira F., Khargriva T. Klinicheskaya andrologiya [Clinical andrology]. [Translated from English into Russian by D. A. Bedretinova, T. N. Garmanova; Ed. O. I. Apolikhina, I. I. Abdullina], Moscow, GEOTAR-Media, 2011, 800 p.
15. Brahem S., Elghezal H., Ghedir H. Cytogenetic and molecular aspects of absolute teratozoospermia: comparison between polymorphic and monomorphic forms. Urology, 2011, vol. 78, pp. 1313–1319.
16. Durak A. B., Aras I., Can C., Toprak C., Dikoglu E., Bademci G., Ozdemir M., Cilindir O., Artan S. Exploring the relationship between the severity of oligozoospermia and the frequencies of sperm chromosome aneuploidies. Andrologia, 2012, vol. 44, no. 6, pp. 416–422.
17. Harton G. L., Tempest H. G. Chromosomal disorders and male infertility. Asian Journal of Andrology, 2012, vol. 14, no. 1, pp. 32–39.
18. Jungwirth A., Diemer T., Dohle G. R., Giwercman A., Kopa Z., Krausz C., Tournaye H. Male Infertility Guideline. EAU, 2012, 64 p.
19. Lee S. W., Liang M. L., Yuen K. H., Liang Y. V., Krieger J. N. Chronic prostatitis chronic pelvic pain syndrome: role of alpha blocker therapy. Urol. Int., 2007, vol. 78, no. 2, pp. 97–105.
20. Mehdi M., Gmidene A., Brahem S., Guerin J. F., Elghezal H., Saad A. Aneuploidy rate in spermatozoa of selected men with severe teratozoospermia. Andrologia, 2012, vol. 44, Suppl 1, pp. 139–143.
21. Nili H. A., Mozda-rani H., Pellestor F. Impact of DNA damage on the frequency of sperm chromosomal aneuploidy in normal and subfertile men. Iran. Biomed. J., 2011, vol. 15, no. 4, pp. 122–129.
22. Schaeffer A. J. Epidemiology and demographics of prostatitis. Andrologia, 2003, vol. 35, no. 5, pp. 252–257.
23. Simon L., Brunborg G., Stevenson M., Lutton D., McManus J., Lewis S. E. Clinical significance of sperm DNA damage in assistant reproduction outcome. Human Reproduction, 2010, vol. 25, no. 7, pp. 1594–1608.

24. Vayena E., Rowe P. J., Griffin P. D. Current practices and controversies in assisted reproduction. Geneva, World Health Organization, 2002, 404 p.
25. Weidner W., Ludvig M. Common organisms in urogenital infections with special impact on prostatitis. *Eur. Urol. Suppl.*, 2003, vol. 2, pp. 15–18.
26. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed., Geneva, World Health Organization, 2010, 271 p.
27. Wong W. Y., Thomas C.M.G., Merkus J. M., Zielhuis G. A., Steegers-Theunissen R. P. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertil. Steril.*, 2000, vol. 73, pp. 435–442.

**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 Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy 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 meditsinskoy 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 Rossiyskoy 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

№ 2

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 03.07.2017
Уч. печ. л. – 6,8
Заказ № 4340
Тираж 500 экз. (Первый завод – 105 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121