

**Научно-практический
медицинский
журнал**



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 2
2018**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 13
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2018

***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 13
№ 2

ASTRAKHAN – 2018

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2018 **Том 13** **№ 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

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

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

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

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

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

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

Д.А. КОНОВАЛОВ – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

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)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

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

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

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

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

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

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

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

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКЕРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Т. ОГАНЕСЯН – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

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

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Э.Ф. СТЕПАНОВА – доктор фармацевтических наук, профессор (Пятигорск)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

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

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

М.А. ЧИЧКОВА – доктор 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, 2018

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
2018 **Volume 13** **№ 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

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

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

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

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

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

D.A. KONOVALOV – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

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)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)

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

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

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

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

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

E.A. VOROPAeva – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

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

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

L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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)

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.T. OGANESYAN – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

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

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.F. STEPANOVA – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor (Pyatigorsk)

E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

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

M.A. CHICHKOVA – Doctor 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, 2018

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

<i>Е.В. Голубкина, Б.Н. Левитан, А.Р. Умерова, Н.В. Камнева</i> Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза.....	6
<i>А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Н.Л. Бондаренко, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев, Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, О.Ю. Борисова, Е.Г. Овсянникова, О.В. Рубальский, А.Л. Пылев, С.С. Бочкарева, В.Г. Сердюков, Е.Е. Рубальская, А.Д. Воропаев, Р.С. Махмудов</i> Механизмы приобретения вирулентности условно-патогенными микроорганизмами и формирования пула нозокомиальных штаммов в микробиоценозах слизистых открытых полостей организма.....	17
<i>Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук, О.Е. Данилова, О.В. Терешина, А.С. Шпигель, Т.Ю. Степанова, К.В. Наумова</i> Хронический лимфолейкоз и кардиотоксичность: проблемы и перспективы.....	31
<i>Д.В. Рубан, М.А. Чичкова</i> Современная концепция реваскуляризации миокарда при стенозе ствола левой коронарной артерии.....	46
<i>Л.Г. Сентюрова, Х.М. Галимзянов, Ю.В. Шерышева, Л.К. Хужахметова, Е.М. Берлякова</i> Биологические ритмы организма млекопитающих и человека.....	54

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.К. Ажикова, А.А. Цибизова, Б.В. Фельдман, И.В. Пустохайлов, М.А. Самокруева</i> Изучение регенерирующего действия наружного средства на основе экстракта травы Астрагала лисьего (<i>Astragalus vulpinus</i> Willd).....	65
<i>У.И. Арсанукаев, М.А. Чичкова, А.М. Дутаева, Н.В. Коваленко, А.М. Чичков</i> Острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки как предиктор неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца.....	73
<i>А.Г. Курегян, Э.Ф. Степанова, С.В. Печинский, Э.Т. Оганесян</i> Методология изучения каротиноидов и создания лекарственных средств на их основе в нотации IDEF0.....	80
<i>О.С. Полунина, Т.А. Уклистая, Е.А. Полунина</i> Распространенность коморбидного сочетания хронической обструктивной болезни легких и сердечно-сосудистой патологии по данным ретроспективного анализа.....	90
<i>Л.В. Стаховская, О.А. Клочихина, И.А. Короткевич, О.С. Полунина</i> Анализ прогностических показателей-предикторов летального исхода у больных инсультом.....	97
<i>Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова</i> Анализ показателей фармакологической пробы с ацетилхолином в зависимости от носительства полиморфизма 4 VNTR гена eNOS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.....	103
<i>A. Adjagodo, T.C. Guidi, K.V. Chégnimonhan, M. Agassounon Djikpo Tchiboza, N.C. Kelomè, D. Mata, E. Agbossou, Y. Ateyapoh</i> Ecological monitoring of the quality of natural reservoirs of water in Southern Benin.....	110

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	123
--	-----

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

E.V. Golubkina, B.N. Levitan,

A.R. Umerova, N.V. Kamneva

Some epidemiological aspects of helicobacteriosis.....6

A.V. Karaulov, S.S. Afanas'ev, V.A. Aleshkin, N.L. Bondarenko, E.A. Voropaeva,

M.S. Afanas'ev, Yu.V. Nesvizhskiy, A.V. Aleshkin, O.Yu. Borisova,

E.G. Ovsyannikova, O.V. Rubalsky, A.L. Pylev, S.S. Bochkareva,

V.G. Serdyukov, E.E. Rubalskaya, A.D. Voropaev, R.S. Makhmudov

Mechanisms of virulence acquisition of opportunistic microorganisms
and nosocomial strains pool formation in mucosal microbiocenoses of open cavities of the body.....17

T.P. Kuz'mina, I.L. Davydkin, A.M. Osadchuk, O.E. Danilova,

O.V. Tereshina, A.S. Shpigel', T.U. Stepanova, K.V. Naumova

Chronic lymphocytic leukemia and cardiotoxicity:
problems and prospects.....31

D.V. Ruban, M.A. Chichkova

Moredn concept of myocardial revascularization
in stenosis of the left main coronary artery.....46

L.G. Sentyurova, Kh.M. Galimzyanov, Yu.V. Sherysheva,

L.K. Khuzhakhmetova, E.M. Berlyakova

Biological rhythms of the organism
of mammals and humans.....54

ORIGINAL INVESTIGATIONS

A.K. Azhikova, A.A. Tsibizova, B.V. Fel'dman,

I.V. Pustokhaylov, M.A. Samotrueva

Research of regenerative activity of external agent
on the basis of the extract of *Astragalus vulpinus* Willd.....65

U.I. Arsanukaev, M.A. Chichkova, A.M. Dutaeva,

N.V. Kovalenko, A.M. Chichkov

Acute erosive-ulcerative lesions of the stomach and duodenum
as a predictor of adverse outcome of ischemic heart disease.....73

A.G. Kuregyan, E.F. Stepanova, S.V. Pechinskiy, E.T. Oganesyan

Methodology of studying carotenoids and development
of medicines on their basis in IDEF0 notation.....80

O.S. Polunina, T.A. Uklistaya, E.A. Polunina

The prevalence of comorbid combinations of chronic obstructive pulmonary disease
and cardiovascular pathology, according to a retrospective analysis.....90

L.V. Stakhovskaya, O.A. Klochikhina,

I.A. Korotkevich, O.S. Polunina

Analysis of prognostic indicators-predictors
of death in stroke patients.....97

D.S. Tarasochkina, L.P. Voronina, E.A. Polunina,

Kh.M. Galimzyanov, B.I. Kantemirova

Analysis of indicators of pharmacological test with acetylcholine depending
on 4 VNTR polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in chronic heart failure.....103

A. Adjagodo, T.C. Guidi, K. V. Chégnimonhan, M. Agassounon Djikpo Tchibozo,

N.C. Kelomè, D. Mama, E. Agbossou, Y. Ameyapoh

Ecological monitoring of the quality of natural reservoirs
of water in Southern Benin.....110

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES.....123

НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

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.

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская д. 121, тел. (8512) 52-41-43, e-mail: bolev@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.

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.

Проводимые в разных странах мира интенсивные эпидемиологические исследования показывают, что носителем *Helicobacter pylori* является почти каждый второй человек, передача микроорганизма осуществляется от человека к человеку, существование резервуара инфекции среди животных не доказано. Пути передачи – в семье и вне семьи, в обоих случаях – через предметы быта и пищу. Уровень инфицированности зависит от социально-экономического статуса населения. Фекально-оральный путь передачи инфекции *Helicobacter pylori* реализуется в основном у детей, а также при очень низких гигиенических навыках у восприимчивых к инфекции лиц. Что касается орально-орального пути передачи, то сведения о нем остаются неоднозначными, а механизмы изучены недостаточно полно.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, эпидемиология хеликобактериоза, гастродуоденальная патология.

SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF HELICOBACTERIOSIS

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.

Levitán Boleslav 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: bolev@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.

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.

Intensive epidemiological studies conducted around the world show that almost every second person is the carrier of *Helicobacter pylori* and the transfer of the microorganism is from person to person, the existence of a reservoir of infection among animals has not been proven. Ways of transmission, in the family and outside the family, are in both cases through household items and food. The level of infection depends on the socio-economic status of the population. The fecal-oral route of transmission of *Helicobacter pylori* infection is realized mainly in children and at very low hygienic skills in susceptible individuals. As to the oral-oral route of transmission, the information about it remains ambiguous, and the mechanisms are not fully understood.

Key words: *Helicobacter pylori*, epidemiology of helicobacteriosis, gastroduodenal pathology.

Изучение эпидемиологии хеликобактерной инфекции показало, что данный микроорганизм широко распространен в мире [1, 3, 4, 6, 15, 27, 51]. В наши дни общепринята точка зрения, согласно которой *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) является главным фактором риска формирования хронического гастрита и триггером, запускающим в желудке острый воспалительный процесс. При формировании хронического гастрита обсемененность хеликобактериями определяется в 60–80 % случаев. Данный процесс в дальнейшем может привести к раку желудка через стадии атрофии, метаплазии и дисплазии. Хеликобактерная инфекция – это самая распространенная инфекция человека, она встречается у половины мировой популяции. Эта инфекция варьирует в зависимости от возраста, расы, экономического и социального статуса ее носителя, географической зоны его проживания.

Примечательны результаты исследований об этнических закономерностях течения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний. Инфицирование хеликобактериозом народов земного шара происходило в течение длительного времени, подчиняясь закономерностям передвижения различных групп населения, включая и группы лиц определенных национальностей. Об этом свидетельствуют результаты генетических исследований штаммов хеликобактерий из различных районов мира. Так, штаммы *H. pylori* из Латинской Америки близки к испанским [35], индийские схожи с европейскими и из Юго-Восточной Азии, но штаммы из Юго-Восточной Азии имеют значительные отличия от подобных, выявляемых в европейских странах [42]. Таким образом, распространенность *H. pylori* в различных популяциях отличается. Например, Южная Америка является территорией с очень высокой инфицированностью населения *H. pylori*. Распространенность хеликобактерной инфекции среди населения Венесуэлы составляет 75,5 % [24], Чили – 78,0 % [45]. По данным ряда исследователей, значительная распространенность хеликобактериоза в африканских странах ассоциируется с ранней инфицированностью и составляет 94,5 % [18, 19].

Довольно высокая распространенность инфекции с ранним инфицированием отмечается у жителей стран Азии. В частности, *H. pylori*-позитивные лица взрослого населения южных территорий Китая составляют 71,7 % [63], Ирана – 67,1 % [31].

Этнические аспекты эпидемиологии *H. pylori* изучаются и в России, главным образом исследование этого направления осуществляется на территории российской Азии.

Как отмечалось, хеликобактерная инфекция имеет широкое распространение в азиатских странах, а учитывая ее онкогенность, интерес к этнической проблеме хеликобактериоза вполне оправдан. Определена высокая инфицированность как пришлого населения – европеоидов (86,45 %), так и коренного – монголоидов (88,6 %) [10]. В Хакасии хеликобактерная инфекция определяется у пришлого населения в 85,6 % случаев, у коренного – в 85,4 % наблюдений [11].

В Тыве 86,4 % коренного населения признаны *H. pylori*-позитивными [2]. Известно, что бактерия является главным фактором риска формирования хронического процесса в желудке. Атрофический гастрит встречается в 2 раза чаще у якутов, чем у пришлого населения, причем у якутов он развивается значительно раньше, чем у европеоидов [7].

Низкая инфицированность населения наблюдается в Северной Америке, где только 30 % жителей являются *H. pylori*-позитивными [19]. Но даже там – на территории с низкой инфицированностью *H. pylori* – распространенность бактерии среди азиатских американцев, афроамериканцев и выходцев из Латинской Америки аналогична уровню инфицирования населения развивающихся стран [12]. В большинстве европейских стран эти показатели также не превышают 40,0 % [16, 32], для Европы характерно и более позднее инфицирование *H. pylori*.

К наиболее изученным факторам распространенности данного возбудителя можно отнести экономические, так как такая распространенность отражает уровень развития общества. Установлено, что средний доход на душу населения является основным фактором, определяющим инфицированность хеликобактериями той или иной группы населения. И это оправданно, так как средний доход на душу населения является наилучшим показателем экономического развития общества. Так, хеликобактериями были инфицированы рекруты из афро-американского (44 %), латино-американского (38 %) и белого населения США (14 %); лица с меньшим доходом внутри данных этнических групп были инфицированы *H. pylori* значительно чаще [55].

Экономические факторы являются причиной различий в показателях заболеваемости хеликобактериозом между развитыми и развивающимися странами. Страны с развивающейся экономикой отличаются низким уровнем гигиены населения, что и является причиной высокой заболеваемости хеликобактериозом на данных территориях. Так, если происходит миграция людей из развитых в развивающиеся страны, то сероконверсия *H. pylori* у них приближается к показателям местного населения. Что касается туристов, временно пребывающих в странах с развивающейся экономикой,

то уровень их заболеваемости хеликобактериозом не меняется, а остается в пределах популяции страны постоянного проживания. Обратная миграция из стран с развивающейся экономикой в развитые страны не уменьшает заболеваемость хеликобактериозом среди мигрантов. Если эти показатели с течением времени и уменьшаются, то остаются значительно выше, чем у местного населения развитых стран. Сложившаяся ситуация объясняется более низкими доходами мигрантов и влиянием таких социальных факторов, как особенности профессии, уровень образования, численный состав семьи, бытовые и жизненные условия [4].

Профессиональная принадлежность носителя *H. pylori* также может служить важным фактором, способствующим инфицированию этим микроорганизмом. Группу риска должны составить те, кто по роду профессиональной деятельности мог чаще соприкасаться с местом обитания микроба – содержимым желудка. Согласно данным отдельных исследований, более высокий риск инфицирования *H. pylori*, по сравнению с контрольной популяцией, имеют именно гастроэнтерологи, эндоскописты, а также медицинские сестры отделений интенсивной терапии, однако частота инфицированности зависит от стажа работы эндоскописта и количества выполняемых эндоскопий [23]. Однако уточняется, что многие исследования, цель которых – подтвердить данную информацию, методически выполняются некорректно, поэтому наличие такой взаимосвязи отрицается. Из-за методических ошибок из мета-анализов исключается более 40 % исследований [23].

Неоднозначно выглядит ситуация с инфицированностью стоматологов: в одних работах сообщается, что риск инфицирования *H. pylori* у них выше, чем в контрольной популяции [33], а в других трудах, наоборот, что он не отличается [39]. Исследователи задавались вопросом: подвержены ли медицинские работники в целом более высокому риску зараженности хеликобактериозом? Однако единого мнения до сих пор не сформировано. В некоторых странах Европы, где отмечалась более высокая инфицированность хеликобактериозом, медицинские работники были заражены реже, чем остальные лица, а эндоскописты – чаще. В других западных странах риск инфицирования хеликобактериозом медработников был незначительно выше, чем других лиц, а выполнение эндоскопических процедур не повышало риска инфицированности.

Уровень заболеваемости хеликобактериозом зависит и от образования пациентов. Так, в Мексике различия в инфицированности *H. pylori* лиц с разным уровнем образования были выражены более, чем в два раза. В Аргентине весомым фактором, влияющим на показатель инфицированности хеликобактериозом, также является уровень образования [44]. В России в 90-х гг. XX в. разница в инфицированности детей *H. pylori* установлена практически в два раза с учетом среднего или высшего образования матери ребенка.

Существует два пути инфицирования *H. pylori*. Первый характерен для развивающихся стран Азии и Африки, где инфицирование *H. pylori* у большинства лиц популяции приобретает в детстве, продолжается во взрослой жизни и охватывает 80–90 % населения [20, 27, 58]. Второй путь распространения инфекции характерен для развитых стран Европы и Северной Америки. Здесь фиксируется инфицированность небольшого количества детей, а распространенность инфекции увеличивается пропорционально возрасту в течение жизни и составляет, по данным разных авторов, от 20 до 40 % [27, 58]. Однако данное обстоятельство не является свидетельством того, что у всех лиц, зараженных *H. pylori*, будет развиваться клиническая картина заболеваний, ассоциированных с хеликобактериозом.

Хронический хеликобактерный гастрит у большинства инфицированных формируется в детском и подростковом возрасте [9]. Клинические проявления поражения желудка у детей, связанные с инфицированием *H. pylori*, не отличаются от клинической картины у больных без хеликобактериоза. Границы между периодами обострений и ремиссий не определяются, отсутствует четкая локализация болей, носящих упорный характер, отмечается повышенная кислотообразующая функция желудка. В детском возрасте существуют некоторые особенности поражения слизистой оболочки: в процесс вовлечены антральный отдел, тело и свод желудка; фиксируется преимущественно легкая или средняя степень воспаления; наиболее часто выявляются язвенные повреждения дуоденальной слизистой; заболевание носит прогрессирующий характер.

Хеликобактерная инфекция имеет и сезонное распространение. В мае и ноябре регистрируется более высокий уровень инфицированности хеликобактериями, что соответствует сезонным рецидивам язвенной болезни. Данный факт указывает на ассоциацию язвенной болезни с *H. pylori*. Обычно заболевание, вызванное хеликобактерной инфекцией, не излечивается без проведения антихеликобактерной терапии. Тем не менее в детском возрасте часто фиксируются случаи спонтанной элиминации *H. pylori*, которые происходят на фоне приема антибиотиков, назначенных для лечения сопутствующей патологии.

Инфицирование нередко происходит уже в первые годы жизни [20, 26, 41], однако связи между распространенностью хеликобактерной инфекции у детей и грудным вскармливанием не обнаружено. Напротив, грудное вскармливание дольше 6 месяцев сопровождается снижением частоты серопозитивности [17, 43]. Известно, что раннее приобретение хеликобактерной инфекции способствует более частому развитию ее серьезных последствий.

Зараженность *H. pylori* нарастает по мере взросления. У 5–6-летних детей в Москве и Московской области хеликобактерная инфекция диагностируется в 40–45 % случаев, у 14–15-летних – уже в 65–70 % случаев. При обследовании работающего населения Москвы хеликобактерная инфекция была обнаружена в 88 % случаев [3], в Сибири – в 71–81 % наблюдений, причем среди детей в возрасте 5–10 лет *H. pylori* инфицировано 29 % (причем дети в возрасте 5–10 лет были инфицированы в 29 % случаев), а в возрасте 11–14 лет – в 56 % случаев; у взрослого населения показатель зараженности хеликобактериями варьирует в пределах 70–92 % [5, 48]. В подобных границах инфицировано взрослое население и в других регионах России [49].

Для профилактики хеликобактерной инфекции необходимо знание ее резервуаров и путей передачи, которые до настоящего времени окончательно не установлены. Сегодня основным природным резервуаром хеликобактерий является человек, но когда-то микроб попал в его организм из окружающей среды. Историческим примером может служить первое животное, которое предположительно рассматривалось как возможный резервуар *H. pylori* – свинья. Еще в конце 80-х гг. XX в. из желудка лабораторной свиньи был выделен микроорганизм, похожий на кампилобактер. При изучении гистологических препаратов из желудка свиней удалось выявить спиралевидные бактерии [59]. Обнаружилось, что рабочие скотобоен были чаще инфицированы *H. pylori*, чем служащие вспомогательных подразделений тех же скотобоен. Позже удалось показать, что выявленные бактерии принадлежат к другому виду *Helicobacter*, их назвали *candidatus Helicobacter suis* [22]. Скорее всего, свиньи не являются резервуаром *H. pylori*, источником же штамма, выделенного от этого животного, был человек. Более высокая распространенность хеликобактерий у лиц, работающих на забое скота, по сравнению со служащими, может быть объяснена различиями в социально-экономическом статусе этих двух групп [4].

Существует два вида передачи инфекции от человека к человеку [38, 47]. В первом случае – это распространение инфекции *в семье*, причем брак не является самостоятельным фактором повышенного риска инфицирования [62]. Передача микроба от супруга к супругу – медленный процесс, заражение тем вероятнее, чем дольше они живут совместно [37]. Тем не менее наличие в семье одного из супругов, инфицированного *H. pylori*, является важным фактором риска заражения других членов семьи [4]. Заражение происходит от старшего к младшему или от матери к ребенку. Среди членов одной семьи циркулирует один и тот же штамм *H. pylori*. Главный фактор риска заражения детей – это инфицированная мать: более 50 % изолятов *H. pylori* в семье идентичны «материнскому» штамму [37, 40]. В семьях, имеющих двоих и более детей, распространенность хеликобактерной инфекции и степень зараженности значительно выше, а добиться стойкой эрадикации можно лишь в том случае, если антихеликобактерную терапию проводить всем членам семьи. В большинстве стран четко показано влияние образовательного уровня матери – чем он ниже, тем выше инфицированность детей [29, 40].

Другой путь передачи инфекции – *вне семьи* от человека к человеку. Члены семьи, имеющие общий штамм хеликобактерии, вполне могут приобрести *H. pylori* от какого-либо внешнего источника, возможно, общего для них [47], – употребление немытых овощей, пищи из уличных торговых точек, питье воды из открытых водоемов и т.д. [14]. В некоторых развивающихся странах было выявлено присутствие жизнеспособных *H. pylori* в очищенной водопроводной воде [15]. В таком случае возможно обнаружение в семье разных штаммов бактерии, если заражение происходит от объектов среды обитания [52]. Один человек может быть инфицирован двумя и более штаммами *H. pylori*, они могут быть переданы другим членам семьи.

Первый тип передачи инфекции преобладает в экономически развитых странах, где более жестко выполняются гигиенические нормы, имеется благоустроенное жилье, контакты вне семьи ограничены. Второй тип доминирует в развивающихся странах, где существуют большие семьи с низким уровнем гигиены, а также у лиц, проживающих в сельской местности [60].

Кроме вышперечисленных (*в семье* и *вне семьи*), пути передачи хеликобактерной инфекции можно классифицировать на *фекально-оральный* и *орально-оральный*.

Фекально-оральный путь передачи возбудителя хеликобактериоза реализуется только при тесных контактах и очень низких гигиенических навыках у восприимчивых к инфекции лиц [4]. ДНК *H. pylori* часто обнаруживается в фекалиях инфицированных субъектов [46, 53], но культивировать

бактерию из фекалий – трудная задача [25, 26]. При пассаже по кишечнику она трансформируется в кокковидную форму, при этом у нее утрачивается репродуктивная способность, но повышается устойчивость к неблагоприятным внешним воздействиям, что позволяет ей выжить при транзите через кишечник и сохраниться во внешней среде [9, 34, 36]. Фекально-оральный путь передачи присущ, в первую очередь, маленьким детям, у которых гигиенические навыки развиты слабо. Так, реинфекция *H. pylori* после успешной эрадикации у детей младше 5 лет наступает в несколько раз чаще, чем у детей старше 5 лет, и эта разница не зависит от социально-экономического статуса и других эпидемиологических показателей [50].

Изучалась и распространенность хеликобактерной инфекции у лиц, имеющих и не имеющих контакт с системой канализации. Были обследованы работники со сходным возрастом и социально-экономическим статусом.

По данным одних авторов, лица, работающие со сточными водами, оказались в большем проценте Нр-положительными, причем выделялись обследованные, жившие в детстве в сельской местности в домах без канализации [3]. Другие ученые, проводившие аналогичные исследования, не подтверждают выводы о том, что работники очистных сооружений имеют повышенный риск инфицирования хеликобактериозом [61].

Таким образом, основными факторами риска заражения у взрослых являются пренебрежение правилами личной гигиены и плохие санитарные условия (скученность населения, отсутствие в местах проживания канализации и водопровода). Главным путем инфицирования является фекально-оральный.

Орально-оральный путь передачи инфекции. Известно, что *H. pylori* может выживать во взятом у инфицированного больного желудочном соке в течение некоторого времени: в 62 % случаев в течение 2 часов после желудочного зондирования и до 10 % случаев в течение 24 часов после желудочного зондирования [28]. Источником хеликобактерной инфекции могут служить рвотные массы. Причем в 30 % случаев рвотные массы больных с гастродуоденальной патологией являются *saA*- и *vacA*-позитивными [51]. Возможным источником инфекции является также слюна. Отдельные исследователи определяли ДНК *H. pylori* в слюне, зубном налете и камнях [56]. Существуют сведения о том, что если у пациента присутствуют болезни пародонта, то пародонтальный карман может служить природным резервуаром хеликобактерной инфекции, так как в данном случае имеются микроаэробные условия, необходимые для роста микроорганизма. К тому же отмечено, что у пациентов с *H. pylori*-ассоциированной патологией желудочно-кишечного тракта чаще встречаются хронический генерализованный катаральный гингивит, пародонтит, глоссит, которые имеют более тяжелое течение [8, 13]. Другие авторы сообщают о безуспешных попытках выделить *H. pylori* из зубного налета, слюны, зубных камней у пациентов с положительной культурой, полученной из гастробиоптата [21, 54, 56]. Неоднозначность результатов можно объяснить использованием разных праймеров [57] и обширной микрофлорой ротовой полости, где могут присутствовать родственные *H. pylori* микроорганизмы. Исследования по определению *H. pylori* в ротовой полости выявляют фрагменты генома только у 3 % инфицированных лиц [30]. Аргументом против орально-орального пути передачи *H. pylori* выступает частое несходство подтипов бактерий у семейных пар [60], но это противоречит другим сообщениям о сходстве штаммов у супругов [38]. Таким образом, можно заключить, что орально-оральный путь передачи хеликобактерий требует дальнейшего изучения.

Хеликобактериоз относится к инфекции, поражающей органы-мишени – желудок и двенадцатиперстную кишку, и характеризуется как инфекция «медленного» типа. Заражению подвергаются лишь те лица, которые наиболее чувствительны к данному микроорганизму, поэтому клинические формы болезни развиваются не у всех инфицированных. У части лиц, инфицированных вирулентными штаммами, по мере взросления происходит хронизация процесса, появляются диспепсические жалобы и спонтанного выздоровления почти не наблюдается. Формирование язвенной болезни также значительно чаще формируется у пациентов с вирулентными штаммами хеликобактерий. Считается, что новые случаи инфицирования происходят при прямом контакте человека с человеком или, возможно, при заражении среды обитания. Минимальная инфекционная доза у человека не установлена.

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. Гаркун, О. Л. Клинико-морфологические особенности патологии верхнего отдела пищеварительного тракта у коренного сельского населения Тывы : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / О. Л. Гаркун. – Красноярск, 2002. – 24 с.
3. Герман, С. В. Распространенность инфекции *H. pylori* среди населения Москвы / С. В. Герман, И. Е. Зыкова, А. В. Модестова, Н. В. Ермаков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 2. – С. 25–30.
4. Исаков, В. А. Хеликобактериоз / В. А. Исаков, И. В. Домарадский. – М. : Медпрактика-М, 2003. – 411 с.
5. Курилович, С. А. Некоторые итоги и перспективы изучения *Helicobacter pylori*-инфекции в Западной Сибири / С. А. Курилович, О. В. Решетников, Л. Г. Шлыкова // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2002. – Т. 81, № S2. – С. 65–71.
6. Лазебник, Л. Б. *Helicobacter pylori* : распространенность, диагностика, лечение / Л. Б. Лазебник, Ю. В. Васильев, П. Л. Щербаков, С. Г. Хомерики, А. А. Машарова, Д. С. Бордин, В. И. Касьяненко, Е. А. Дубцова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 2. – С. 3–7.
7. Лоскутова, К. С. Этнические особенности структурных изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка при *Helicobacter pylori*-ассоциированном гастрите у взрослого населения Республики Саха (Якутия) / К. С. Лоскутова // Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири : мат-лы научно-практической конференции (г. Кызыл, 24–25 июня 2008 г.) / под ред. В. Т. Манчука, С. В. Смирновой. – Красноярск, 2007. – С. 35–37.
8. Цимбалистов, А. В. Пародонтологический статус *Helicobacter pylori*-инфицированных больных язвенной болезнью / А. В. Цимбалистов, Н. С. Робакидзе // Труды IV съезда стоматологических ассоциаций России (г. Екатеринбург, 16–17 ноября 2000 г.). – М., 2000. – С. 255–257.
9. Циммерман, Я. С. Гастроэнтерология : руководство / Я. С. Циммерман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 800 с.
10. Цуканов, В. В. Распространенность *CagA*-штаммов *Helicobacter Pylori* и язвенная болезнь у населения Восточной Сибири / В. В. Цуканов, С. В. Баркалов, Ю. Л. Тонких, О. В. Штыгашева, А. Е. Бармаков, Е. П. Бронникова, О. С. Амельчугова // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 15–18.
11. Штыгашева, О. В. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* и частота диспептических жалоб у населения Хакасии / О. В. Штыгашева, В. В. Цуканов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. – Т. 14, № 1. – С. 33–36.
12. Ables, A. Update on *Helicobacter pylori* treatment / A. Z. Ables, D. Pharm, I. Simon, E. R. Melton // American Family Physician. – 2007. – Vol. 75, № 3. – P. 351–358.
13. Anand, P. S. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? / P. S. Anand, K. Nandakumar, K. T. Shenoy // Journal of Periodontology. – 2006. – Vol. 77, № 4. – P. 692–698.
14. Aziz, R. K. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection : A review / R. K. Aziz, M. M. Khalifa, R. R. Sharaf // Journal of Advanced Research. – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 539–547. doi: 10.1016/j.jare.2013.07.007.
15. Bahramy, A. R. Detection of *Helicobacter pylori* in city water, dental units' water and bottled mineral water in Isfahan, Iran / A. R. Bahramy, E. Rahimy, H. Ghesemian Safaen // Scientific World Journal. – 2013. – Vol. 2. – P. 805–810.
16. Bauer, S. Influence of sociodemographic factors on *Helicobacter pylori* prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study / S. Bauer, P. Krumbiegel, M. Richter, T. Richter, S. Röder, U. Rolle-Kampczyk, O. Herbarth // Central European Journal of Public Health. – 2011. – Vol. 19, № 1. – P. 42–45.
17. Braga, A. B. *Helicobacter pylori* colonization among children up to 6 years : results of a community-based study from Northeastern Brazil / A. B. Braga, A. M. Fialho, M. N. Rodrigues, D. M. Queiroz, A. M. Rocha, L. L. Braga // Journal of Tropical Pediatrics. – 2007. – Vol. 53, № 6. – P. 393–397.
18. Carrilho, C. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and intestinal metaplasia in Mozambican dyspeptic patients / C. Carrilho, P. Modcoicar, L. Cunha, M. Ismail, A. Guisseve, C. Lorenzoni, F. Fernandes, B. Peleteiro, R. Almeida, C. Figueiredo, L. David, N. Lunet // Virchows Archiv. – 2009. – Vol. 454, № 2. – P. 153–160.
19. Ciortescu, I. *Helicobacter pylori* – friend or foe? / I. Ciortescu, M. Stan // Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi. – 2010. – Vol. 114, № 3. – P. 619–624.
20. Dattoli, V. C. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children / V. C. Dattoli, R. V. Veiga, S. S. da Cunha, L. C. Pontes-de-Carvalho, M. L. Barreto, N. M. Alcantara-neves // Helicobacter. – 2010. – Vol. 15, № 4 – P. 273–278.
21. De, S. L. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes // S. L. De, L. Vasquez, J. Velasco, D. Parlapiano // Investigation Clinica. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 109–116.
22. De Groote, D. «Candidatus *Helicobacter suis*», a gastric helicobacter from pig and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla // D. De Groote, L. J. van Doorn, R. Ducatelle, A. Verschuuren, F. Haesebrouck, W. G. Quint, K. Jalava, P. Vandamme // International journal of systems in bacteriology. – 1999. – Vol. 49, № 4. – P. 1769–1777.

23. De Schryver, A. A. Helicobacter pylori infection epidemiology and occupational risk for health care workers / A. A. De Schryver, M. A. Van Winckel // *Ann. Acad. Med. Singapore*. – 2001. – Vol. 30, № 5. – P. 457–463.
24. De Sousa, L. Isolation of Helicobacter pylori in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes / L. De Sousa, L. Vásquez, J. Velasco, D. Parlapiano // *Journal of Clinical Investigation*. – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 109–116.
25. Dore, M. P. Characterization of a culture method to recover Helicobacter pylori from the feces of infected patients / M. P. Dore, M. S. Osato, H. M. Malaty, D. Y. Graham // *Helicobacter*. – 2000. – Vol. 5, № 3. – P. 165–168.
26. Falsafi, T. Culture of Helicobacter pylori from stool samples in children // *Canadian Journal of Microbiology*. – 2007. – Vol. 53. – P. 411–416.
27. Ford, A. S. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications / A. S. Ford, A. T. Axon // *Helicobacter*. – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 1–6.
28. Galal, G. Isolation of H. pylori from gastric juice / G. Galal, V. Wharburton, A. West // *Gut*. – 1997. – Vol. 41, № 1. – P. 40–41.
29. Go, M. Review article : natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection / M. Go // *Aliment. pharmacol. therapeutics*. – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 3–15.
30. Goosen, C. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of Helicobacter pylori in saliva and dental plaque / C. Goosen, J. Theron, M. Ntsala, F. F. Maree, A. Olckers, S. J. Botha, A. J. Lastovica, S. W. van der Merwe // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2002. – Vol. 40, № 1. – P. 205–209.
31. Hashemi, M. H. pylori infection among 1000 southern Iranian dyspeptic patients / M. R. Hashemi, M. Rahnavardi, B. Bikhdeli, M. D. Zahedani // *World Journal of Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 12, № 34. – P. 5479–5482.
32. Hoepfer, W. Gastric phenotype in children with Helicobacter pylori infection undergoing upper endoscopy / W. Hoepfer, K. Hammer, J. Hammer // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46, № 3. – P. 293–298.
33. Honda, K. High risk of Helicobacter pylori infection in young Japanese dentists / K. Honda, T. Ohkusa, I. Takashimizu, M. Watanabe, M. Amagasa // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2001. – Vol. 16, № 8. – P. 862–865.
34. Kabir, S. Detection of Helicobacter pylori in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay / S. Kabir // *Journal of Medical Microbiology*. – 2001. – Vol. 50, № 12. – P. 1021–1029.
35. Kersulyte, D. Differences in genotypes of Helicobacter pylori from different human population / D. Kersulyte, A. K. Mukhopadhyay, B. Velapatiño, W. Su, Z. Pan, C. Garcia, V. Hernandez, Y. Valdez, R. S. Mistry, R. H. Gilman, Y. Yuan, H. Gao, T. Alarcón, M. López-Brea, G. Balakrish Nair, A. Chowdhury, S. Datta, M. Shirai, T. Nakazawa, R. Ally, I. Segal, B. C. Wong, S. K. Lam, F. O. Olfat, T. Borén, L. Engstrand, O. Torres, R. Schneider, J. E. Thomas, S. Czinn, D. E. Berg // *Journal of Bacteriology*. – 2000. – Vol. 182, № 11. – P. 3210–3218.
36. Kim, D. H. Culture and polymerase chain reaction of Helicobacter pylori from rectal and terminal ileal fluid after polyethylene glycol ingestion in healthy adults with positive urea breath test / D. H. Kim, H. M. Jung, Y. J. Hwang, Y. S. Ahn, J. S. Mun, B. H. Myoung, H. Park, E. J. Jeong, Y. M. Im, H. M. Oh, H. Y. Jeong, C. Park, H. R. Kim, E. H. Cho, H. D. Kim, Y. D. Jun // *Korean Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 56. – P. 27–32.
37. Kivi, M. Concordance of Helicobacter pylori strains within families / M. Kivi, Y. Tyndberg, M. Sorberg, T. H. Casswall, R. Befrits, P. M. Hellstrom, C. Bengtsson, L. Engstrand, M. Granstrom // *Journal Clinical Microbiology*. – 2003. – Vol. 47. – P. 5604–5608.
38. Kivi, M. Helicobacter pylori occurrence and transmission : a family affair / M. Kivi, Y. Tindberg // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 36. – P. 407–417.
39. Lin, S. K. The prevalence of Helicobacter pylori infection in practicing dental staff and dental students // S. K. Lin, J. R. Lambert, M. A. Schembri, L. Nicholson, I. H. Johnson // *Australian Dental Journal*. – 1998. – Vol. 43, № 1. – P. 35–39.
40. Malaty, H. M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection / H. M. Malaty, O. Nyren // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8, Suppl 1. – P. 8–12.
41. Mourad-Baars, P. Helicobacter pylori infection and chailhood / P. Mourad-Baars, S. Hussey, N. L. Jones // *Helicobacter*. – 2010. – Vol. 15, Suppl 1. – P. 53–59.
42. Mukhopadhyay, A. K. Distinctiveness of genotypes of Helicobacter pylori in Calcutta, India / A. K. Mukhopadhyay, D. Kersulyte, J. Y. Jeong, S. Datta, Y. Ito, A. Chowdhury // *Indian Journal Bacteriology*. – 2000. – Vol. 182, № 11. – P. 3219–3227.
43. Nguyen, B. V. Prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children in the north of Vietnam / B. V. Nguyen, K. G. Nguyen, C. D. Phung, O. Kremp, N. Kalach, C. Dupont, J. Raymond, G. Vidal-Trecan // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. – 2006. – Vol. 74, № 4. – P. 536–539.
44. Olmos, J. A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Argentina : results of a nationwide epidemiologic study. Argentinean Hp Epidemicologic Study Group / J. A. Olmos, H. Rios, R. Higa // *Journal of Clinical Gastroenterology*. – 2000. – Vol. 3, № 1. – P. 33–37.
45. Ortega, J. Helicobacter pylori infection in symptomatic patients with benign gastroduodenal diseases : analysis of 5.664 cases / J. P. Ortega, A. Espino, B. A. Calvo, P. Verdugo, M. Pruyas, E. Nilsen, L. Villarroel, O. Padilla, A. Riquelme, A. Rollán // *Revista Medica De Chile*. – 2010. – Vol. 138, № 5. – P. 529–535.

46. Queralt, N. Detection of *Helicobacter pylori* DNA in human faces and water with different levels of faecal population in the north-east of Spain / N. Queralt, R. Bartolomo, R. Araujo // *Journal of Bacteriology*. – 2005. – Vol. 98, № 4. – P. 889–895.
47. Raymond, J. Using macro-arrays to study routes of infection of *Helicobacter pylori* in three families / J. Raymond, J. M. Thiberge, N. Kalach, M. Bergeret, C. Dupont, A. Labigne, C. Dauga // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. e2259.
48. Reshetnikov, O. V. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia / O. V. Reshetnikov, V. M. Haiva, C. Granberg, S. A. Kurilovich, V. P. Babin // *Helicobacter*. – 2001. – Vol. 6, № 4. – P. 331–336.
49. Reshetnikov, O. V. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Asian part of Russia / O. V. Reshetnikov, S. A. Kurilovich, C. Granberg, V. M. Haiva // *International Journal Circumpolar Health*. – 2001. – Vol. 60, № 2. – P. 249–252.
50. Rowland, M. Low rates of *Helicobacter pylori* infection in children // M. Rowland, D. Kumar, L. Daly, P. O'Connor, D. Vaughan, B. Drumm // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 117, № 2. – P. 336–341.
51. Samra, Z. Q. PCR assay targeting virulence genes of *Helicobacter pylori* isolated from drinking water and clinical samples in Lahore metropolitan, Pakistan / Z. Q. Samra, U. Javaid, S. Ghafoor, A. Batool, N. Dar, M. A. Athar // *Journal of Water and Health*. – 2011. – Vol. 9, № 1, – P. 208–216.
52. Schwartz, S. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori* / S. Schwartz, G. Morelli, B. Kusecek, A. Manica, F. Balloux, R. J. Owen, D. Y. Graham, S. van der Merwe, M. Achtman, S. Suerbaum // *PLoS Pathogens*. – 2008. – Vol. 4, № 10. – P. e1000180.
53. Sen, N. Detection of *Helicobacter pylori* DNA by a simple stool PCR method in adult dyspeptic patients / N. Sen, O. Yilmaz, I. Simsek, A. A. Küpelioglu, H. Ellidokuz // *Helicobacter*. – 2005. – Vol. 10, № 4. – P. 353–359.
54. Silva, D. G. *Helicobacter pylori* transiently in the mouth may participate in the transmission of infection / D. G. Silva, E. M. Tinoco, G. A. Rocha, A. M. Rocha, J. B. Guerra, I. E. Saraiva, D. M. Queiroz // *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. – 2010. – Vol. 105, № 5. – P. 657–660.
55. Smoak, B. L. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohort of US Army of recruits / B. L. Smoak, P. W. Kelley, D. N. Taylor // *American Journal of Epidemiology*. – 1994. – Vol. 139, № 5. – P. 513–519.
56. Souto, R. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva on non-dyspeptic periodontal patients / R. Souto, A. P. Colombo // *Journal of Periodontology*. – 2008. – Vol. 79, № 1. – P. 97–103.
57. Sugimoto, M. Unreliability of results of PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical and environmental samples / M. Sugimoto, J. Y. Wu, S. Abudayyeh, J. Hoffman, H. Brahem, K. Al-Khatib, Y. Yamaoka, D. Y. Graham // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2009. – Vol. 47, № 3. – P. 738–742.
58. Tonkic, A. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A. Tonkic, M. Tonkic, P. Lehours, F. Megraud // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, Suppl 1. – P. 1–8.
59. Vaira, D. Detection of *Helicobacter pylori*-like organisms in the stomach of some food-source animals using a monoclonal antibody / D. Vaira, P. Ferron, R. Negrini, L. Cavazzini, J. Holton, C. Ainley, M. Londei, M. Vergura, R. Dei, A. Colecchia // *Italian Journal of Gastroenterology*. – 1992. – Vol. 24, № 4. – P. 181–184.
60. Vale, F. F. Transmission pathway of *Helicobacter pylori* : does food play a role in rural and urban areas? / F. F. Vale, J. M. Vitor // *International Journal of Food Microbiology*. – 2010. – Vol. 138, № 1–2. – P. 1–12.
61. Van Hooste, W. Work-related *Helicobacter pylori* infection among sewage workers in municipal wastewater treatment plants in Belgium / W. Van Hooste, A. M. Charlier, P. Rotsaert, S. Bulterys, G. Moens, M. van Sprundel, A. De Schryver // *Occupational and Environmental Medicine*. – 2010. – Vol. 67, № 2. – P. 91–97.
62. Woodward, M. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection / M. Woodward, C. Morrison, K. McColl // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2000. – Vol. 53, № 2. – P. 175–181.
63. Zou, D. *Helicobacter pylori* infection and gastritis : the Systematic Investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC) / D. Zou, J. He, X. Ma, W. Liu, J. Chen, X. Shi, P. Ye, Y. Gong, Y. Zhao, R. Wang, X. Yan, X. Man, L. Gao, J. Dent, J. Sung, B. Wernersson, S. Johansson, Z. Li // *Journal of Gastroenterology & Hepatology*. – 2011. – Vol. 26, № 5. – P. 908–915.

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 condition of the tone of the autonomic nervous system and the infection of *Helicobacter pylori*, as risk factors for the formation of gastroduodenal ulcers] *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2008, vol. 3, no. 3, pp. 36–40.
2. Garkun O. L. Kliniko-morfologicheskie osobennosti patologii verkhnego otdela pishchevaritel'nogo trakta u korenno sel'skogo naseleniya Tyvy. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and morphological features of the pathology of the upper part of the digestive tract in the indigenous rural population of Tyva. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Krasnoyarsk, 2002, pp. 24.

3. German S. V., Zykova I. E., Modestova A. V., Ermakov N. V. Rasprostranennost' infektsii *Helicobacter pylori* sredi naseleniya Moskvy [The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among the population of Moscow]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2010, vol. 20, no. 2, pp. 25–30.
4. Isakov V. A., Domaradskiy I. V. *Khelikobakterioz* [Helicobacteriosis]. Moscow, Medpraktika-M [Medical Practice-M], 2003, 411 p.
5. Kurilovich S. A., Reshetnikov O. V., Shlykova L. G. Nekotorye itogi i perspektivy izucheniya *Helicobacter pylori*-infektsii v Zapadnoy Sibiri [Some results and perspectives of the study of *Helicobacter pylori* infection in Western Siberia]. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Journal "Pediatrya" named after G.N. Speransky]. 2002, vol. 81, no. S2, pp. 65–71.
6. Lazebnik L. B., Vasil'ev Yu. V., Shcherbakov P. L., Lazebnik L. B., Vasil'ev Yu. V., Shcherbakov P. L., Khomeriki S. G., Masharova A. A., Bordin D. S., Kas'yanenko V. I., Dubtsova E. A. *Helicobacter pylori*: rasprostranennost', diagnostika, lechenie. [Helicobacter pylori: prevalence, diagnosis, treatment] *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. [Experimental and Clinical Gastroenterology] 2009, vol. 2, pp. 3–7.
7. Loskutova K. S. Etnicheskie osobennosti strukturnykh izmeneniy slizistoy obolochki antral'nogo otdela zheludka pri *Helicobacter pylori* assotsirovannom gastrite u vzroslogo naseleniya Respubliki Sakha (Yakutiya) [Ethnic peculiarities of structural changes in the mucous membrane of the antrum of the stomach with *Helicobacter pylori* associated gastritis in the adult population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Voprosy sokhraneniya i razvitiya zdorov'ya naseleniya Severa i Sibiri"* [Materials of Scientific-Practical Conference "Issues of preservation and development of health of the population of the North and Siberia". Kyzyl, 24–25 June 2008]. Krasnoyarsk, 2007, pp. 35–37.
8. Tsimbalistov A. V., Robakidze N. S. Parodontologicheskiy status *Helicobacter pylori*-infitsirovannykh bol'nykh yazvennoy bolezn'yu [Periodontological status of *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcer]. *Trudy IV s"ezda stomatologicheskikh assotsiatsiy Rossii* [Proceedings of the IV Congress of Dental Associations of Russia. Ekaterinburg, 16–17 November 2000]. Moscow 2000, pp. 255–257.
9. Tsimmerman Ya. S. *Gastroenterologiya: rukovodstvo* [Gastroenterology: guidance]. Moscow: GEOTAR-Media, 2012, 800 p.
10. Tsukanov V. V., Barkalov S. V., Tonkikh Yu. L., Shtygasheva O. V., Barmakov A. E., Bronnikova E. P., Amelchugova O. S. Rasprostranennost' CagA-shtammov *Helicobacter Pylori* i yazvennaya bolezn' u naseleniya Vostochnoy Sibiri [Prevalence of CagA-strains of *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease in the population of Eastern Siberia]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive], 2007, vol. 72, no. 2, pp. 15–18.
11. Shtygasheva O. V., Tsukanov V. V. Rasprostranennost' infektsii *Helicobacter pylori* i chastota dispepticheskikh zhalob u naseleniya Khakasii [The prevalence of *Helicobacter pylori* infection and the incidence of dyspeptic complaints among the population of Khakassia]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2004, vol. 14, no. 1, pp. 33–36.
12. Ables A. Z., Pharm D., Simon I., Melton E. R. Update on *Helicobacter pylori* treatment. *American Family Physician.*, 2007, vol. 75, no. 3, pp. 351–358.
13. Anand P. S., Nandakumar K., Shenoy K. T. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *Journal of Periodontology*, 2006, vol. 77, no. 4, pp. 692–698.
14. Aziz R. K., Khalifa M. M., Sharaf R. R. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection : A review. *Journal of Advanced Research*, 2015, vol. 6, no. 4, pp. 539–547. doi: 10.1016/j.jare.2013.07.007
15. Bahramy A. R., Rahimy E., Ghesemian Safaen H. Detection of *Helicobacter pylori* in city water, dental units' water and bottled mineral water in Isfahan, Iran. *Scientific World Journal*, 2013, vol. 2, pp. 805–810.
16. Bauer S., Krumbiegel P., Richter M., Richter T., Röder S., Rolle-Kampczyk U., Herbarth O. Influence of sociodemographic factors on *Helicobacter pylori* prevalence variability among schoolchildren in Leipzig, Germany. A long-term follow-up study. *Central European Journal of Public Health*, 2011, vol. 19, no. 1, pp. 42–45.
17. Braga A. B., Fialho A. M., Rodrigues M. N., Queiroz D. M., Rocha A. M., Braga L. L. *Helicobacter pylori* colonization among children up to 6 years: results of a community-based study from Northeastern Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2007, vol. 53, no. 6, pp. 393–397.
18. Carrilho C., Modcoicar P., Cunha L., Ismail M., Guisseve A., Lorenzoni C., Fernandes F., Peleteiro B., Almeida R., Figueiredo C., David L., Lunet N. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and intestinal metaplasia in Mozambican dyspeptic patients. *Virchows Arch.*, 2009, vol. 454, no. 2, pp. 153–160.
19. Ciortescu I., Stan M. *Helicobacter pylori* – friend or foe? *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 2010, vol. 114, no. 3, pp. 619–624.
20. Dattoli V. C., Veiga R. V., da Cunha S. S., Pontes-de-Carvalho L. C., Barreto M. L., Alcantara-neves N. M. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, no. 4, pp. 273–278.
21. De S., Vásquez L, Velasco J, Parlapiano D. Isolation of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, vol. 47, no. 2, pp. 109–116.
22. De Groote D., van Doorn L. J., Ducatelle R., Verschuuren A., Haesebrouck F., Quint W. G., Jalava K., Vandamme P. "Candidatus *Helicobacter suis*", a gastric helicobacter from pig and its phylogenetic relatedness to other gastrospirilla. *International journal of systems in bacteriology*, 1999, vol. 49, no. 4, pp. 1769–1777.

23. De Schryver A. A., Van Winckel M. A. Helicobacter pylori infection epidemiology and occupational risk for health care workers. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 2001, vol. 30, no. 5, pp. 457–463.
24. De Sousa L., Vásquez L., Velasco J., Parlapiano D. Isolation of Helicobacter pylori in gastric mucosa, dental plaque and saliva in a population from the Venezuelan Andes. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, vol. 47, no. 2, pp. 109–116.
25. Dore M. P., Osato M. S., Malaty H. M., Graham D. Y. Characterization of a culture method to recover Helicobacter pylori from the feces of infected patients. *Helicobacter*, 2000, vol. 5, no. 3, pp. 165–168.
26. Falsafi, T. Culture of Helicobacter pylori from stool samples in children. *Canadian Journal of Microbiology*, 2007, vol. 53, pp. 411–416.
27. Ford A. S., Axon A. T. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 1–6.
28. Galal G., Wharburton V., West A. Isolation of H. pylori from gastric juice. *Gut*, 1997, vol. 41, no. 1, pp. 40–41.
29. Go M. Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Aliment pharmacol therapeutics*, 2002, vol. 16, no. 1, pp. 3–15.
30. Goosen C., Theron J., Ntsala M., Maree F. F., Olckers A., Botha S. J., Lastovica A. J., van der Merwe S. W. Evaluation of a novel heminested PCR assay based on the phosphoglucosamine mutase gene for detection of Helicobacter pylori in saliva and dental. *Journal of Clinical Microbiology*, 2002, vol. 40, no. 1, pp. 205–209.
31. Hashemi M. R., Rahnavardi M., Bikdeli B., Zahedani M. D. Helicobacter pylori infection among 1000 southern Iranian dyspeptic patients. *World Journal of Gastroenterology*, 2006, vol. 12, no. 34, pp. 5479–5482.
32. Hoepfer W., Hammer K., Hammer J. Gastric phenotype in children with Helicobacter pylori infection undergoing upper endoscopy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2011, vol. 46, no. 3, pp. 293–298.
33. Honda K., Ohkusa T., Takashimizu I., Watanabe M., Amagasa M. High risk of Helicobacter pylori infection in young Japanese dentists. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2001, vol. 16, no. 8, pp. 862–865.
34. Kabir S. Detection of Helicobacter pylori in faeces by culture, PCR and enzyme immunoassay. *Journal of Medical Microbiology*, 2001, vol. 50, no. 12, pp. 1021–1029.
35. Kersulyte D., Mukhopadhyay A. K., Velapatiño B., Su W., Pan Z., Garcia C., Hernandez V., Valdez Y., Mistry R. S., Gilman R. H., Yuan Y., Gao H., Alarcón T., López-Brea M., Balakrish Nair G., Chowdhury A., Datta S., Shirai M., Nakazawa T., Ally R., Segal I., Wong B. C., Lam S. K., Olfat F. O., Borén T., Engstrand L., Torres O., Schneider R., Thomas J. E., Czinn S., Berg D. E. Differences in genotypes of Helicobacter pylori from different human population. *Journal of Bacteriology*, 2000, vol. 182, no. 11, pp. 3210–3218.
36. Kim D. H., Jung H. M., Hwang Y. J., Ahn Y. S., Mun J. S., Myoung B. H., Park H., Jeong E. J., Im Y. M., Oh H. M., Jeong H. Y., Park C., Kim H. R., Cho E. H., Kim H. D., Jun Y. D. Culture and polymerase chain reaction of Helicobacter pylori from rectal and terminal ileal fluid after polyethylene glycol ingestion in healthy adults with positive urea breath test. *Korean Journal of Gastroenterology*, 2010, vol. 56, no. 1, pp. 27–32.
37. Kivi M., Tyndberg Y., Sorberg M., Casswall T. H., Befrits R., Hellstrom P. M., Bengtsson C., Engstrand L., Granstrom M. Concordance of Helicobacter pylori strains within families. *Journal Clinical Microbiologies*, 2003, vol. 47, pp. 5604–5608.
38. Kivi M., Tindberg Y. Helicobacter pylori occurrence and transmission: a family affair. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2006, vol. 36, pp. 407–417.
39. Lin S. K., Lambert J. R., Schembri M. A., Nicholson L., Johnson I. H. The prevalence of Helicobacter pylori in practicing dental staff and dental students. *Australian Dental Journal*, 1998, vol. 43, no. 1, pp. 35–39.
40. Malaty H. M., Nyren O. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 2003, vol. 8, suppl 1, pp. 8–12.
41. Mourad Baars P., Hussey S., Jones N. L. Helicobacter pylori infection and childhood. *Helicobacter*, 2010, vol. 15, no. 1, pp. 53–59.
42. Mukhopadhyay A. K., Kersulyte D., Jeong J. Y., Datta S., Ito Y, Chowdhury A. Distinctiveness of genotypes of Helicobacter pylori in Calcutta, *Indian Journal Bacteriology*, 2000, vol. 182, no. 11, pp. 3219–3227.
43. Nguyen B. V., Nguyen K. G., Phung C. D., Kremp O., Kalach N., Dupont C., Raymond J., Vidal-Trecan G. Prevalence of and factors associated with Helicobacter pylori infection in children in the north of Vietnam. *American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, vol. 74, no. 4, pp. 536–539.
44. Olmos J. A., Rios H., Higa R. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Argentina: results of a nationwide epidemiologic study. Argentinean Hp Epidemiologic Study Group. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2000, vol. 3, no. 1, pp. 33–37.
45. Ortega J. P., Espino A., Calvo B. A., Verdugo P., Pruyas M., Nilsen E., Villarroel L., Padilla O., Riquelme A., Rollán A. Helicobacter pylori infection in symptomatic patients with benign gastroduodenal diseases: analysis of 5.664 cases. *Revista médica de Chile*, 2010, vol. 138, no. 5, pp. 529–535.
46. Queralt N., Bartolomeo R., Araujo R. Detection of Helicobacter pylori DNA in human faces and water with different levels of faecal population in the north-east of Spain. *Journal of Applied Microbiology*, 2005, vol. 98, no. 4, pp. 889–895.
47. Raymond J., Thiberge J. M., Kalach N., Bergeret M., Dupont C., Labigne A., Dauga C. Using macro-arrays to study routes of infection of Helicobacter pylori in three families. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 5, pp. e2259.

48. Reshetnikov O. V., Haiva V. M., Granberg C., Kurilovich S. A., Babin V. P. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia [Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia]. *Helicobacter* [Helicobacter], 2001, vol. 6, no. 4, pp. 331–336.
49. Reshetnikov O. V., Kurilovich S. A., Granberg C., Haiva V. M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Asian part of Russia [Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the Asian part of Russia]. *International Journal Circumpolar Health* [International Journal Circumpolar Health], 2001, vol. 60, no. 2, pp. 249–252.
50. Rowland M., Kumar D., Daly L., O'Connor P., Vaughan D., Drumm B. Low rates of *Helicobacter pylori* infection in children. *Gastroenterology*, 1999, vol. 117, no. 2, pp. 336–341.
51. Samra Z. Q., Javaid U., Ghafoor S., Batool A., Dar N., Athar M. A. PCR assay targeting virulence genes of *Helicobacter pylori* isolated from drinking water and clinical samples in Lahore metropolitan, Pakistan. *Journal of Water and Health*, 2011, vol. 9, no. 1, pp. 208–216.
52. Schwartz S., Morelli G., Kusecek B., Manica A., Balloux F., Owen R. J., Graham D. Y., van der Merwe S., Achtman M., Suerbaum S. Horizontal versus familial transmission of *Helicobacter pylori*. *PLoS Pathogens*, 2008, vol. 4, no. 10, pp. e1000180.
53. Sen N., Yilmaz O., Simşek I., Küpeliöglü A. A., Ellidokuz H. Detection of *Helicobacter pylori* DNA by a simple stool PCR method in adult dyspeptic patients. *Helicobacter*, 2005, vol. 10, no. 4, pp. 353–359.
54. Silva D. G., Tinoco E. M., Rocha G. A., Rocha A. M., Guerra J. B., Saraiva I. E., Queiroz D. M. *Helicobacter pylori* transiently in the mouth may participate in the transmission of infection. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 2010, vol. 105, no. 5, pp. 657–660.
55. Smoak B. L., Kelley P. W., Tailor D. N. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in cohort of US Army recruits. *American Journal of Epidemiology*, 1994, vol. 139, no. 5, pp. 513–519.
56. Souto R., Colombo A. P. Detection of *Helicobacter pylori* by polymerase chain reaction in the subgingival biofilm and saliva of non-dyspeptic periodontal patients. *Journal of Periodontology*, 2008, vol. 79, no. 1, pp. 97–103.
57. Sugimoto M., Wu J. Y., Abudayyeh S., Hoffman J., Brahem H., Al-Khatib K., Yamaoka Y., Graham D. Y. Unreliability of results of PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical and environmental samples. *Journal of Clinical Microbiology*, 2009, vol. 47, no. 3, pp. 738–742.
58. Tonkic A., Tonkic M., Lehours P., Megraud F. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2012, vol. 17, suppl. 1, pp. 1–8.
59. Vaira D., Ferron P., Negrini R., Cavazzini L., Holton J., Ainley C., Londei M., Vergura M., Dei R., Colecchia A. Detection of *Helicobacter pylori*-like organisms in the stomach of some food-source animals using a monoclonal antibody. *Italian Journal of Gastroenterology*, 1992, vol. 24, no. 4, pp. 181–184.
60. Vale F. F., Vitor J. M. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *International Journal of Food Microbiology*, 2010, vol. 138, no. 1–2, pp. 1–12.
61. Van Hooste W., Charlier A. M., Rotsaert P., Bulterys S., Moens G., van Sprundel M., De Schryver A. Work-related *Helicobacter pylori* infection among sewage workers in municipal wastewater treatment plants in Belgium. *Occupational and Environmental Medicine*, 2010, vol. 67, no. 2, pp. 91–97.
62. Woodward M., Morrison C., McColl K. An investigation into factors associated with *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2000, vol. 53, no. 2, pp. 175–181.
63. Zou D. He J., Ma X., Liu W., Chen J., Shi X., Ye P., Gong Y., Zhao Y., Wang R., Yan X., Man X., Gao L., Dent J., Sung J., Wernersson B., Johansson S., Li Z. *Helicobacter pylori* infection and gastritis: the Systematic Investigation of gastrointestinal diseases in China (SILC). *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2011, vol. 26, no. 5, pp. 908–915.

© А.В. Караулов, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин,
Н.Л. Бондаренко, Е.А. Воропаева, М.С. Афанасьев,
Ю.В. Несвижский, А.В. Алешкин, О.Ю. Борисова,
Е.Г. Овсянникова, О.В. Рубальский, А.Л. Пылев,
С.С. Бочкарева, В.Г. Сердюков, Е.Е. Рубальская,
А.Д. Воропаев, Р.С. Махмудов, 2018

**МЕХАНИЗМЫ ПРИОБРЕТЕНИЯ ВИРУЛЕНТНОСТИ
УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ МИКРООРГАНИЗМАМИ
И ФОРМИРОВАНИЯ ПУЛА НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ШТАММОВ
В МИКРОБИОЦЕНОЗАХ СЛИЗИСТЫХ ОТКРЫТЫХ ПОЛОСТЕЙ ОРГАНИЗМА**

Караулов Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой клинической аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-515-71-36, e-mail: drkaraulov@mail.ru.

Афанасьев Станислав Степанович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

Алешкин Владимир Андрианович, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.com.

Бондаренко Наталья Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-731-75-58, e-mail: bondarenkomed@yandex.ru.

Воропаева Елена Александровна, доктор биологических наук, и.о. заместителя директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-532-03-22, e-mail: voropaeva2011@gmail.com.

Афанасьев Максим Станиславович, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии, ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Несвижский Юрий Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, декан медико-профилактического факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, тел.: 8-903-557-50-51, e-mail: nesviz@mail.ru.

Алешкин Андрей Владимирович, доктор биологических наук, руководитель лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-964-646-43-79, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.

Борисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-147-19-60, e-mail: olgaborisova@mail.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8927)284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Рубальский Олег Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: rubalsky.innovation@gmail.com.

Пылев Андрей Львович, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ООО «Центр инновационных медицинских технологий» (Европейская Клиника), Россия, 115191, г. Москва, пер. Духовской, д. 22Б, тел.: 8-903-199-19-30, e-mail: mafa78@inbox.ru.

Бочкарева Светлана Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: cip1989@gmail.com.

Сердюков Василий Гаврилович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-63, e-mail: vgs5701@gmail.com.

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

Воропаев Александр Дмитриевич, младший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-916-598-14-12, e-mail: advoropaev@gmail.com.

Махмудов Раджаб Сейфулахович, студент V курса медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-996-305-39-05, e-mail: strong.ma93.93@mail.ru.

Впервые приведены и обобщены результаты собственных исследований и данные литературы, вскрывающие механизмы воссоздания патогенных агентов и нозокомиальных штаммов из условно-патогенных и индигенных микроорганизмов и возможной их реверсии в исходные формы в микробиоценозах слизистых. Установлено, что в макроорганизме под воздействием внешней окружающей среды, его общей физиологической и общей иммунологической реактивностей, в том числе мукозального иммунитета, а также при непосредственном участии горизонтального переноса генов происходит формирование или потеря патогенных и вирулентных свойств у микроорганизмов. Вновь возникшие микробные патогены вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. Однако в случае выздоровления приобретенные факторы патогенности ими же теряются. Пластичность генофондов микроорганизмов и макроорганизма позволяет им адекватно реагировать на изменения внешней и внутренней среды организма, совершенствоваться и повышать общую и иммунологическую реактивности макроорганизма в онтогенезе. С учетом вновь приобретаемых или теряемых факторов патогенности и вирулентности, а также формирования у микроорганизмов новых фенотипов или генотипов пластичность генофондов позволяет формировать оптимальные для конкретных ситуаций симбиотические или антагонистические отношения между микробиотой и макроорганизмом. Горизонтальный генетический перенос – процесс движения генетической информации, который возможен во всех направлениях: между прокариотическими (межродовой и межвидовой перенос) и эукариотическими клетками, а также внутри одной клетки.

Ключевые слова: *внешняя среда, мукозальный иммунитет, микробиоценоз, пластичность генов, генотипические и фенотипические свойства микроорганизмов.*

MECHANISMS OF VIRULENCE ACQUISITION OF OPPORTUNISTIC MICROORGANISMS AND NOSOCOMIAL STRAINS POOL FORMATION IN MUCOSAL MICROBIOCENOSSES OF OPEN CAVITIES OF THE BODY

Karaulov Alexander 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.

Afanas'ev Stanislav S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the RF, 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 of the RF, 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.com.

Bondarenko Natal'ya 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.), Acting Deputy Director, 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.com.

Afanas'ev Maksim 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.

Nesvizhskiy Yuriy V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Dean of the Faculty of 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.

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.

Borisova Ol'ga Yu., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Laboratory for Diphtheria and Pertussis Infections Diagnostics, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-147-19-60, e-mail: olgborisova@mail.ru.

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

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 for 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.

Bochkareva Svetlana S., Cand. Sci. (Biol.), Senior Scientist, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: (495) 452-18-16, e-mail: cip1989@gmail.com.

Serdyukov Vasilii G., Dr. Sci. (Biol.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-63, e-mail: vgs5701@gmail.com.

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.

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

Makhmudov Radzhab S., fifth-year student, Faculty for Preventive Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-996-305-39-05, e-mail: strong.ma93.93@mail.ru.

The results of original research and literature data revealing the mechanisms of recreation of pathogenic agents and nosocomial strains from opportunistic and indigenous microorganisms and their possible reversion to the initial forms in microbiocenoses of mucosae are shown and summarized for the first time in the review. It is defined that pathogenicity and virulence of microorganisms can be formed or lost due to the influence of their surrounding environment, their general physiological and general immunological reactivity, including mucosal immunity, and with the direct horizontal gene transfer involvement as well. Newly arised microbial pathogens cause infectious-inflammatory diseases. However in case of recovery the microbes lose the acquired factors of pathogenicity. Gene pools plasticity of microorganisms and the macroorganism allows them adequately responding to changes in the external environment and internal environment of the body, improving and enhancing the macroorganism's general and immunological reactivity in the ontogenesis. Taking into account newly acquired or lost factors of pathogenicity and virulence as well as

formation of new pheno- or genotypes of microorganisms the gene pools plasticity allows to create symbiotic or antagonistic relationships between microbiota and the macroorganism optimal for specific situations. Horizontal gene transfer is the process of genetic information motion which is possible in all directions: between prokaryotic (intergeneric and interspecies transfer) and eukaryotic cells, as well as inside a single cell.

Key words: *external environment, mucosal immunity, microbiocenosis, plasticity of genes, genotypic and phenotypic properties of microorganisms.*

Этиологическая структура инфекций значительно изменилась в связи с постоянным эволюционным процессом у бактерий, в результате которых в патологические процессы вовлекаются условно-патогенные микроорганизмы (УПМ) индигенной микрофлоры. В обычных условиях они безвредны для макроорганизма, постоянно присутствуют в организме в качестве комменсалов и в окружающей его среде, способны становиться этиопатогенами при определенных эндогенных и экзогенных воздействиях. Заметно выросла встречаемость дисбиотических нарушений микробиоценозов слизистых открытых полостей организма, одним из проявлений которых является верификация индикаторных штаммов микроорганизмов с разнообразным набором факторов патогенности. При нормализации клинических проявлений дисбиозов индикаторные штаммы освобождаются от этих факторов [1].

Микробное разнообразие, контакт с непатогенными и патогенными микробами и общение с разными людьми и животными являются важными факторами в обучении реактивности организма и иммунитета в онтогенезе. Однако пребывание микроорганизмов на слизистых открытых полостях и коже макроорганизма на фоне влияния на генофонды макро- и микроорганизмов благоприятных и/или неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, генетической предуготовленности макро- и микроорганизмов может сопровождаться обменом факторами патогенности и вирулентности между прокариотами и эукариотами, родами и видами прокариотов. Это может привести к появлению новых патогенных агентов, а также потере инфекционными агентами патогенности и вирулентности [1].

На основе собственных исследований и данных литературы обобщены механизмы динамического воссоздания патогенных агентов из условно-патогенных и индигенных микроорганизмов с последующей возможной их реверсией в исходные формы в микробиоценозах слизистых.

Внешняя среда через модуляцию реактивности макроорганизма оказывает существенное влияние на патогенность и вирулентность микробного агента инфекционного процесса. В обычных условиях микроорганизмы находятся в определенных симбиотических отношениях с организмом человека. Но при появлении экзогенных неблагоприятных факторов внешней среды и генетической предрасположенности, а также в результате ослабления макроорганизма они способны к перестройке своего метаболизма, в результате которого у них фенотипически появляются факторы патогенности, и они вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. У носителей УПМ фактором риска возникновения инфекционного процесса является колонизация этими микроорганизмами различных биотопов организма, которая может быть причиной развития внебольничных и нозокомиальных инфекционных заболеваний. Климатогеографические и экологические факторы, в том числе обусловленное урбанизацией ухудшение техногенной обстановки, могут одновременно снижать иммунореактивность человека, а также воздействовать на микроорганизмы микробиоценозов индивидуума. При этом изменения в составе микрофлоры слизистых происходят значительно раньше, чем появляются клинические симптомы, поэтому их можно считать предвестниками обусловленных УПМ патологических процессов. Действие таких факторов окружающей среды, как атмосферное давление, температура, влажность и солнечная радиация, способно влиять на развитие инфекционного процесса. Под их воздействием могут происходить изменения и устойчивости, и сроков выживаемости микроорганизмов во внешней среде, и резистентности макроорганизма. Наряду с 200 видами «классических» патогенных бактерий, описано несколько десятков новых патогенных прокариот, главным образом оппортунистических, которые вызывают заболевания у ослабленных людей (при врожденном и приобретенном дефиците иммунитета, инфицировании ВИЧ и развитии СПИД, онкологических заболеваниях, в период новорожденности и грудном возрасте, у пожилых людей, больных, получающих гемодиализ) [1, 19].

Микроорганизмы в лечебно-профилактических учреждениях могут стать «госпитальными» штаммами и вызывать внутрибольничные инфекции. Они отличаются повышенной устойчивостью к дезинфицирующим средствам и антимикробным, УФ-лучам. Значительный рост доли резистентных к антибиотикам штаммов среди возбудителей как нозокомиальных, так и негоспитальных инфекций объясняется сложностью путей циркуляции генов резистентности в популяциях микроорганизмов. Множество факторов вносит свой вклад в распространение антибиотикоустойчивых бактерий: селективное давление, возникающее из-за широкого использования в клинической практике антибиотиков

и пробиотических штаммов микроорганизмов с естественно приобретенной или искусственно наведенной антибиотикорезистентностью; движение генов устойчивости к антибиотикам в биосфере, происходящее в условиях влияния на микрофлору человека ветеринарных антибиотиков, поступающих в организм с пищей, ксенобиотиков внешней среды, находящихся в почве и воде, медицинских антибиотиков, применяемых при различных заболеваниях. Доказана роль УПМ, особенно кишечной палочки и протей, и индигенной микрофлоры в возникновении пищевых токсикоинфекций у людей (токсикоинфекцию вызывают только те штаммы, которые приобрели и имеют известную степень патогенности). УПМ могут стать источником эндогенных инфекций в результате активации или проникновения УПМ нормальной микрофлоры соответствующих биотопов полостей человеческого тела во внутреннюю среду организма. Особенностью эндогенных инфекций является отсутствие инкубационного периода. Кроме того, развиваются относящиеся к эндогенным инфекциям аутоинфекции, возникающие в результате самозаражения при переносе возбудителя (чаще самим больным) из его собственного биотопа в чужой [1, 2, 9].

УПМ за счет биологической и экологической пластичности могут широко распространяться во внешней среде, а также длительно персистировать в организме человека, вызывая продолжительное, в том числе хроническое, течение инфекций [1, 3, 9, 20, 22, 35].

УПМ являются причиной многих заболеваний. Приобретение штаммами УПМ повышенной патогенности сопровождается изменением ими фенотипических свойств, повышением высеваемости и приобретением ими факторов патогенности, в том числе различных признаков вирулентности [1, 4]. Следовательно, объективным критерием участия УПМ в инфекционном процессе наряду с титром высеваемости может выступать и наличие или отсутствие факторов патогенности и вирулентности.

Реактивность макроорганизма играет существенную роль в формировании патогенного потенциала возбудителей. Сапрофиты и УПМ становятся патогенными, когда они формируют в восприимчивом организме под действием внешних факторов и факторов внутренней среды генетически определяемый видоспецифический комплекс факторов патогенности и за счет этого проявляют как особое свойство свою патогенность – способность вызывать инфекционный процесс у людей и животных, часто реализующийся как инфекционное заболевание или отравление. При этом микроорганизмы в разных условиях существования не могут иметь постоянного одинакового уровня патогенности или одинакового комплекса факторов патогенности. Мерой патогенности выступает вирулентность изолятов и штаммов микроорганизмов, колеблющаяся в широких пределах. Микробы обладают универсальным механизмом, обеспечивающим контроль активности генов вирулентности, который может действовать наряду с генетически закрепленной клонированностью, перетасовкой генов, приобретением и потерей подвижных генов, мутациями и другими приспособительными механизмами. В результате включения и выключения этих генов появляются более или менее агрессивные клоны как отражение реакции микроорганизма на особенности среды их обитания (влажность, температуру, pH, концентрацию кислорода и другие факторы). Эти клоны могут вызывать как у людей, так и у животных инфекционные заболевания при сочетании с постоянным физическим и умственным переутомлением, авитаминозом, переохлаждением, стрессовыми ситуациями, радиоактивным облучением, белковым истощением и другими воздействиями [1, 2, 9]. Таким образом, состояние макроорганизма играет важную роль при возникновении и развитии инфекционного процесса.

Собственные исследования показали, что среди факторов, определяющих резистентность организма, большое значение имеет состояние рецепторов врожденного иммунитета. Их представляют толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), которые при взаимодействии макроорганизма и патогенных или УПМ и их ассоциаций обуславливают инициацию инфекционного процесса. TLR-2 и TLR-4 реагируют в основном на бактериальных возбудителей (более высокий уровень экспрессии TLR-4 наблюдается при взаимодействии с грамотрицательными микроорганизмами, TLR-2 – при взаимодействии с грамположительными микроорганизмами), TLR-3 и TLR-8 – на вирусы. Наибольшую экспрессию генов этих рецепторов стимулируют микстинфекция и высокая степень обсемененности и инфекционной нагрузки, что объясняется перекрестным действием лигандов (интенсивность раздражителя суммируется), и коррелируют с выраженностью клинических проявлений. На индигенную микрофлору развивается слабая реакция. Активация TLR обязательно сопровождается увеличением в очаге поражения защитной реакции.

Также важна для реактивности организма активность цитокинов и их соотношение. Цитокины как вещества с интермедиаторными свойствами не только регулируют состояние нейро-иммунно-эндокринной системы при инфекционном процессе, но и определяют чувствительность микроорганизмов к антибиотикам и обладают антибактериальным действием как *in vitro*, так и *in vivo*.

При динамическом равновесии между макроорганизмом, заселяющими его микроорганизмами и окружающей средой возникает состояние эубиоза, обуславливающее оптимальный уровень здоровья макроорганизма. Взаимозависимую агрессию макроорганизма и его микроорганизмов провоцируют воздействия, неблагоприятные для макроорганизма (например, различные стрессорные факторы) или его микробиоты (например, антибактериальная терапия). В качестве примеров этой взаимной агрессии можно привести такие типичные для макроорганизма реакции, как миграция в эпителий активированных фагоцитов (нейтрофилов) и усиление выработки эпителием бактериостатических и бактерицидных ферментов (лактоферрина, лизоцима), а для микроорганизмов – активацию ферментов бактерий (например, гиалуронидазы и нейраминидазы), выброс эндотоксинов [1, 2, 4, 9, 19].

Развитие дисбактериозов, связанных с нарушением баланса микроорганизмов нормальной микрофлоры, не только увеличивает возможность заражения микроорганизмами с явными патогенными свойствами, но и сопровождается возникновением инфекционных заболеваний, вызываемых микробами, входящими в состав самой факультативной и облигатной нормальной микрофлоры. Любое заболевание развивается как результат нарушений гомеостаза. Дисбиотические процессы как нарушения микробиологического гомеостаза появляются значительно раньше, чем клинические проявления болезни, и отражают изменения иммунологической реактивности макроорганизма (иммунного дисбаланса, иммунодефицита). Они сопровождаются появлением на слизистых УПМ с повышенным содержанием факторов патогенности и вирулентности (особенно регистрируемых у индикаторных штаммов). После восстановления нормального состояния микробиоценозов индикаторные штаммы теряют эти факторы. Триада, состоящая из нарушений индигенной микрофлоры (дисбактериоза), изменений иммунного статуса и проявлений заболевания, должна рассматриваться в сочетании этих процессов. В каждом конкретном случае роль инициатора – пускового механизма – может играть любой компонент триады, который сопровождает заболевания как инфекционной, так и неинфекционной этиологии.

Неограниченная интенсивная колонизация макроорганизма любыми бактериями, выживающими в организме-хозяине, может обуславливать развитие патологии даже при отсутствии явного разграничения между условно-патогенными бактериями и комменсалами. При этом ведущая роль принадлежит состоянию иммунитета макроорганизма (например, у иммунокомпрометированных лиц), а не вирулентности возбудителя [1, 26, 36].

Восприимчивость макроорганизма к микроорганизму – патогену – является важным фактором для развития инфекционного процесса. Интерес представляет тот факт, что при инфицировании отдельными видами микроорганизмов у макроорганизма формируется повышенная восприимчивость к гетерологичным патогенам. Восприимчивыми к инфекционному агенту становятся иммунокомпрометированные пациенты. При попадании микроба в резистентный организм инфекция не развивается в результате отсутствия условий для размножения микроорганизма и его гибели, вызванной защитными силами макроорганизма.

Стрессовый агент влияет на процесс репликации ДНК и благоприятствует снижению резистентности макроорганизма к инфекционному патогену. Стресс стимулирует перемещение мобильных генетических элементов, тем самым активируя блочные перестройки. Решающее значение во влиянии на микроорганизм, в возникновении и исходе инфекционного процесса имеет состояние макроорганизма, в том числе активность его иммунной системы, а свойства микроорганизма определяют специфичность этого процесса. Следовательно, факторы реактивности организма и иммунологической системы в ряде случаев могут играть роль триггеров инфекционного процесса [1, 5, 6, 11, 12].

Микробиоценозы слизистых открытых полостей организма и мукозальный иммунитет составляют среду, в которой формируются и поддерживаются генофонды микроорганизмов и макроорганизма. Бактерии в макроорганизме составляют популяции, локализующиеся в биотопах слизистых оболочек открытых полостей организма, и участвуют в функционировании микробиоценозов слизистых (полость рта, просвет кишки, урогенитальный тракт). Микробиоценозы слизистых оболочек организма – динамическая самообучающаяся микрoэкологическая система, неотъемлемая часть хозяина (макроорганизма), которая включает в себя бактерии, грибы, бактериофаги, микоплазмы, хламидии, риккетсии и вирусы. Организму свойственен только ему присущий микрoэкологический гомеостаз. Совокупность типичных для определенных биологических видов и конкретных биотопов ассоциаций микроорганизмов – это микрофлора – компонент микробиоценоза – дополнительный орган, создающий окружающую среду слизистых оболочек, отличающийся единством и способностью к саморегуляции. Микробиоценозы – интегральная составляющая мукозального иммунитета. Другой компонент микробиоценоза – местный мукозальный иммунитет – самообучающийся и обучающий в онтогенезе

макроорганизма комплекс (система) клеточных и секреторных неспецифических и специфических реакций. Способность микроорганизмов к межклеточным взаимодействиям – примитивная форма коллективного поведения – дает возможность координировать их совместную активность и играет важную роль в патогенезе заболеваний, а также в симбиотических взаимоотношениях с организмом-хозяином [26, 35, 36].

Резистом микроорганизмов (совокупность факторов, обеспечивающих устойчивость к антибактериальным средствам у данного штамма, вида микроорганизмов или сообщества бактерий) формируется как из факторов внутренней, присущей данному виду резистентности, так и из факторов, привнесенных в результате горизонтального переноса генов или возникновения мутаций. Внутренний резистом – эволюционно древний фенотип, присущий всем видам бактерий. Резистом включает в себя все гены резистентности, в том числе: генетические элементы резистентности бактерий-продуцентов антибиотиков и патогенных бактерий, а также криптические (скрытые, не обязательно экспрессирующиеся) гены резистентности бактериальных хромосом или плазмид. Резистом также включает в себя гены, которые могут эволюционировать в эффективные гены резистентности. Эволюция резистентных форм бактерий зачастую связана с эволюцией белков резистентности [35, 36].

Нормофлора является хранилищем и источником плазмид антибиотикорезистентности [1, 5, 29].

Антибиотики являются сигналами обмена информацией между микроорганизмами, заменяющими им оружие, проявляют субингибирующие эффекты на подвижность бактерий, способность к образованию биопленок, секрецию III типа [26]. Антибиотический стресс может также индуцировать у бактерий трансформабельность, то есть состояние компетентности для поглощения ДНК [28].

Другими сигнальными молекулами, с помощью которых передается информация между микроорганизмами, являются кворум сенсины. Эти молекулы служат для передачи сигнала о достижении критической плотности популяции микроорганизмов в занимаемой ими экологической нише с последующей активацией соответствующих генов, обеспечивающих успешное выживание популяции. Кроме того, кворум сенсины необходимы для контроля продукции факторов вирулентности, антибиотиков, пигментов, флуоресцирующих веществ, процессов образования и созревания биопленок, коллективных взаимоотношений между микроорганизмами в биопленках.

Биопленки, образуемые в макроорганизме, обычно включают в себя разные виды микроорганизмов, прикрепленных к поверхности эпителия или других тканей благодаря полимерному (полисахаридному) матриксу, продуцируемому частью бактерий. В биопленках молодые микроколонии дифференцируются в зрелые колонии. Через каналы полисахаридного матрикса биопленки к микроорганизмам поступают нутриенты, кислород и выводятся продукты метаболизма. В биопленках создаются оптимальные условия для конъюгации микроорганизмов. На периферии биопленок находятся микроорганизмы с быстрым ростом, требующие более высокой концентрации нутриентов и кислорода, а медленно растущие микробы располагаются глубже. Нахождение микроорганизмов в биопленках сказывается на выраженности у них патогенных и вирулентных свойств, а также на их устойчивости к лекарственным препаратам. Образование биопленок связано с развитием персистенцией микроорганизмов и хронизацией инфекций.

С учетом вышеизложенного изучение кворум сенсинов необходимо для разработки новых противомикробных средств, подавляющих вирулентные и патогенные свойства микроорганизмов [1, 5].

Генофондом бактериальной популяции, представляющей собой совокупность всех генотипов ее микробных клеток, определяется ее выживаемость и стабильность. В микробной популяции обязательно появляются клоны микроорганизмов с измененными признаками, гетерогенные по свойствам, отличающиеся по этим свойствам от большинства микроорганизмов популяции. Повышение гетерогенности бактериальной популяции увеличивает ее жизнеспособность. При этом генофонд популяции может меняться в связи с накоплением гетерогенных особей, обладающих селективными преимуществами перед исходными клетками. Изменения генофонда микробной популяции могут быть фенотипическими (модификационная изменчивость) и генотипическими (мутационная и рекомбинационная изменчивость). Модификационный тип изменчивости обусловлен постоянно действующими механизмами репрессии и индукции структурных генов, не сопровождающимися перестройкой этих генов. Мутационно-рекомбинационная изменчивость связана с образованием в микробной популяции микроорганизмов с измененными генотипами, постоянно появляющихся в результате мутаций, рекомбинаций, внесения внешней информации с транспозлируемыми элементами [1, 7, 32].

При внедрении в среду хозяина (в восприимчивый организм) микроорганизмы определенного вида могут вызывать развитие инфекции. Это наследуемый качественный признак любых представителей одного биологического вида – эволюционно выработанная патогенность. Патогенные свойства

микроорганизмов (их патогенность) проявляются как признак в отношении конкретного хозяина. На основе наличия и величины патогенного потенциала выделяют три группы видов микроорганизмов: непатогенные микроорганизмы, условно-патогенные (потенциально-патогенные, оппортунистические) и патогенные (безусловно-патогенные). Патогенность бактерий определяют гены, находящиеся в составе хромосомных генетических элементов и мобильных генетических элементов, в число которых входят плазмиды, транспозоны, умеренные бактериофаги. Патогенное действие характеризуется специфичностью (один возбудитель – одна болезнь). Различные факторы могут стать причиной существенных различий патогенности у разных групп микроорганизмов одного вида (штаммов или серотипов). Патогенностью обладают патогены, резиденты и гетеробионты. Штаммы или клоны патогенных и условно-патогенных микроорганизмов отличаются степенью выраженности патогенного потенциала – индивидуальной вирулентностью – изменяющейся под воздействием различных факторов. Вирулентность – качественный, фенотипический, индивидуальный признак конкретного штамма – это степень (мера) патогенности, то есть может определяться как количественный показатель. Патогенность и вирулентность штаммов микроорганизмов в биоматериале более выражены в сопоставлении со свойствами штаммов, сохраняемых *in vitro*. Поэтому верификацию патогена с установлением его рода, вида, биологических свойств целесообразно проводить, используя биоматериал от пациентов и минуя культуральную стадию их верификации.

Мутации, рекомбинации, утеря наследственных внехромосомных факторов (транспозонов, вставочных (IS-) последовательностей, плазмид) являются причиной генотипического уменьшения вирулентности. Неблагоприятные для возбудителя условия способны фенотипически снижать вирулентность. К таким неблагоприятным условиям, создаваемым *in vitro*, относятся неблагоприятный режим культивирования, воздействие селективных неблагоприятных факторов, неподходящий для эффективного размножения микроорганизмов состав питательной среды или культуры клеток, а также обработка бактериальной популяции гомологичной антисывороткой. *In vivo* снижают вирулентность микроорганизмов такие неблагоприятные условия, как селекция маловирулентных штаммов в гетерогенной популяции возбудителя при введении антимикробных препаратов, при применении экзогенных факторов как специфической, так и неспецифической резистентности и стимулировании их эндогенной продукции, при использовании других селекционирующих факторов. После селекции в таких неблагоприятных условиях популяция приобретает устойчивость к соответствующим селекционирующим факторам, но лишается своих патогенных свойств или снижает их (например, при утере хромосомных или плазмидных генов патогенности). Вирулентность бактерий может быть усилена, ослаблена и даже совсем утрачена с появлением авирулентности. Выявление в микроорганизме наличия генов факторов патогенности и вирулентности целесообразно дополнять определением степени активности этих генов с помощью методов транскриптомики, так как не всегда наличие гена совпадает с проявлением его активности. Это важно, в том числе, при установлении полноценного излечения заболевания. Вирулентность является штаммовым признаком и определяется метаболической активностью бактериальных клеток, их компонентов и продуктов, которые подавляют защитные механизмы хозяина. Экспрессия генов вирулентности не является конститутивной. Например, показано, что в определенных условиях происходит модуляция и замолкание генов антибиотикорезистентности, внезапное исчезновение или появление резистентности в результате «включения» и «выключения» генов резистентности [13, 16].

Индукцированная резистентность может проявиться во время терапии и стать причиной неудачного лечения [25].

Большой вклад в развитие резистентности вносит криптическая резистентность, зависящая от ряда факторов, среди которых особое значение имеют условия внешней среды, том числе ее температура, вне- или внутриклеточное расположение микроорганизмов и другие.

Типичным для генов вирулентности является их «включение» в организме хозяина и «выключение» при переходе микроба во внешнюю среду. Например, максимальных значений вирулентность достигает при высокой температуре в разгар инфекционной болезни, при включении генетической системы «теплового шока» с активизацией таких факторов вирулентности, как адгезивность, инвазия, токсинообразование, капсулообразование, продукция агрессивных веществ. Изменение патогенных и вирулентных свойств нормофлоры (повышение или снижение вирулентности и патогенности) в результате внешних (экологических) и внутренних (в том числе продромальный и начальный период заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, стрессы и другие) воздействий и обуславливает выраженность дисбиотических нарушений микробиоценозов слизистых открытых оболочек полостей организма (типов и степени). Причем эти процессы сопровождаются приобретением или потерей

УПМ-факторов патогенности (особенно широкий набор этих факторов имеет место при дисбиотических нарушениях у индикаторного штамма) [1, 7, 8, 27].

Модификация и формирование патогенности и вирулентности штаммов микроорганизмов обеспечивается горизонтальным переносом генов (horizontal gene transfer – HGT), заключающимся в передаче генов от одного генома к другому между одновременно существующими взрослыми организмами (в особенности между разными видами), в отличие от вертикального переноса генов от родителей к потомству. Патогенность новых возбудителей определяется модификациями их генетических характеристик, связанными с горизонтальным переносом генов с использованием микроорганизмами различных каналов генетической коммуникации: процессов трансдукции, рекомбинации, трансформации, конъюгации; переноса генов, включенных в такие векторы, как вирусы (умеренные бактериофаги), плазмиды, островки патогенности, мобильные элементы, бактериальные хромосомы. Экстенсивный горизонтальный перенос генов (чаще – действующих непосредственно, реже – системных, отвечающих за трансляцию, транскрипцию) является важным фактором процесса эволюции прокариот [15, 18, 33].

Горизонтальный перенос генов ограничивает система CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats – кластеризованные регулярные промежуточные короткие палиндромные повторы) в виде специфического механизма защиты генома бактерий от чужеродной информации, которая препятствует поглощению бактериальной клеткой чужеродной ДНК как аналог системы иммунитета высших организмов. CRISPR-Cas – это система адаптивного иммунитета у бактерий, своеобразная база данных, в которой хранится информация обо всех встреченных бактерией вирусах, благодаря которой у бактерий вырабатывается устойчивость к вирусам, передающаяся потомкам бактериальных клеток. CRISPR – это участки цепи ДНК бактерий, в которых одинаковые последовательности чередуются с уникальными. Cas – это ферменты, которые с помощью CRISPR распознают и разрушают чужеродные гены. В данную систему включены короткие нуклеотидные последовательности (спейсеры), имеющие плазмидное, вирусное или хромосомное происхождение. Их иммунность создается за счет синтеза на их основе коротких интерферирующих последовательностей РНК (crRNAs), способных узнавать комплементарные им последовательности инородных ДНК. CRISPR-система влияет на эволюцию патогенных свойств бактерий, от нее зависит приспособляемость бактериальных клеток. Установлено, что широкое использование антибиотиков вызывает уменьшение количества CRISPR в бактериальных популяциях, в связи с чем происходит повышение уровня мобилизации ДНК механизмами HGT, поэтому существует обратная зависимость между количеством CRISPR и уровнем мультирезистентности к антибиотикам в популяциях бактерий. С CRISPR также связана ступенчатая взаимная эволюция бактериофагов и их бактерий-хозяев: фаги за счет новых мутаций своего генома в протоспейсерной области (PAM) преодолевают CRISPR-систему хозяина, а хозяин генерирует в CRISPR новые спейсеры [1].

Наличие способности к трансформации обнаружено у 40 различных представителей царства бактерий [14, 24, 34].

Горизонтальный генетический перенос может происходить как от прокариотических к эукариотическим клеткам, так и от эукариотических к прокариотическим, а также в пределах только прокариотических или эукариотических клеток. При этом горизонтальным путем передаются информационные гены, а передача оперативных генов затруднена. Горизонтальный перенос генов эукариотических клеток в прокариотические клетки происходит при наличии челночных векторных переносчиков и в условиях тесного контакта эукариотических и прокариотических клеток в симбиотических или паразитических системах.

Например, около 20 эукариотических генов выявлено в геномах патогенных риккетсий и хламидий. Среди данных эукариотических генов этих представителей семейства *Rickettsiaceae* имеются гены, кодирующие транспортные АТФ- и ФДФ-связывающие белки, обеспечивающие получение риккетсиями и хламидиями энергии из клеток хозяина.

Примерами приобретенных условно-патогенными и патогенными бактериями эукариотических генов являются гены ингибиторов иммунного ответа, ферментов протеолиза, рецепторных белков, которые обеспечивают получившим их бактериям «атаки» на клетки хозяина.

Основной механизм конверсии свободно живущих микроорганизмов в патогены представляет собой встраивание несущих гены вирулентности профагов в бактерии из разных таксонов: *Betaproteobacteria* (*Burkholderia*), *Firmicutes* (*Bacillus*) и *Gammaproteobacteria* (*Pseudomonas*, *Escherichia*).

Путем горизонтального переноса передаются блоки генов, целые гены и фрагменты генов с отдельными доменами, обеспечивающие разные функции кодируемых ими белков или их участков.

В случаях последующей элиминации из клеток-реципиентов, полученных ими в результате горизонтального переноса донорских генов, домены последних могут стать сегментами других имеющихся в этих клетках генов или участвуют в образовании новых генов в результате происходящих рекомбинационных событий. Для клетки-реципиента результатом встраивания донорского домена может быть изменение локализации белкового продукта, узнавания и передачи сигналов, а также других показателей, которые влияют на физиологическую функцию гена. После межвидового переноса генов слияние донорских доменов горизонтально перенесенных генов с резидентными генами происходит даже у филогенетически отдаленных микроорганизмов – реципиентов, имеющих выраженные видовые генетические отличия от микроорганизмов-доноров [14, 18, 21, 34].

Для горизонтального переноса необходимы такие факторы, как: некий посредник для «транспортировки» генетической информации между организмами и клетками (например, инфекционный агент в виде плазмиды); молекулярный механизм для встраивания чужеродных кусков ДНК в хозяйский геном. Наличие горизонтального переноса генов устанавливается на основе ряда показателей: нуклеотидного состава ДНК (содержание гуанидина и цитозина – ГЦ), являющегося видоспецифичным признаком; частоты встречаемости определенных кодонов в гене, набор которых ограничен в генах каждого вида; существенного отличия положения анализируемого гена на филогенетическом дереве от положений большинства других генов.

Описано три варианта переноса генов:

а) получение нового гена, не имеющего гомолога в собственном геноме и в геномах филогенетически родственных организмов; появление принципиально новых качеств у микроорганизмов, например, нового пути биосинтеза или катаболизма, повышения антибиотикорезистентности, устойчивости к патогенам, токсинам, подавляющим рост клеток данного вида; получение типичных для патогенных микроорганизмов генов «агрессии»; увеличение резистентности к ингибиторам, термоустойчивости, оптимизация кинетических характеристик белка, интеграция в сложные комплексы; появление дублирующих генов, страхующих организм от последствий повреждения своего собственного гена мутацией или нарушений в системах регуляции, вызывающих «молчание» собственного гена;

б) получение генетически отдаленно родственного, структурно похожего (паралогичного) гена, обеспечивающего увеличение функционального разнообразия белков в клетке;

в) включение гена-ксенолога, замещающего функционально свой собственный ген, который, как правило, элиминируется.

Активный перенос генов может происходить в симбиотических, ассоциативных или паразитарных системах при наличии непосредственного контакта клеток-доноров и клеток-реципиентов микроорганизмов.

Указанные механизмы переноса генов могут быть и причиной утери факторов патогенности.

УПМ обладают перечнем факторов патогенности, аналогичным перечню этих факторов у большинства патогенных микроорганизмов. Однако биологические свойства УПМ зависят от нозологической формы инфекции, ее входных ворот, течения заболевания, типа стационара (при формировании госпитальных штаммов), масштабов использования антимикробных препаратов, особенностей медицинских вмешательств, [1, 10, 17, 21, 23, 30, 31, 37].

Таким образом, в макроорганизме под воздействием окружающей внешней среды, его общей физиологической и иммунологической реактивностей, мукозального иммунитета, а также при непосредственном участии горизонтального переноса генов происходит формирование/или потеря у микроорганизмов патогенных и вирулентных свойств. Вновь созданные микробные патогены вызывают инфекционно-воспалительные заболевания. Однако при выздоровлении приобретенные факторы патогенности ими же теряются. Пластичность генофондов макроорганизма и микроорганизмов позволяет обладателям генофондов адекватно реагировать на изменения внешней и внутренней среды организма, совершенствоваться и повышать общую и иммунологическую реактивности макроорганизма в онтогенезе, формировать оптимальные для конкретных ситуаций симбиотические или антагонистические отношения с учетом вновь приобретаемых или теряемых факторов патогенности и вирулентности и формирования у микроорганизмов новых фенотипических или генотипических свойств. На проявление последних оказывает существенное влияние активное или пассивное состояние контролирующих их генов. Факторы патогенности и вирулентности микроорганизмов через мукозальный иммунитет обеспечивают поддержание общей физиологической и иммунологической реактивности макроорганизма в онтогенезе. Изменения состава нормальной микрофлоры, нарушения системы иммунитета и симптомы заболевания должны рассматриваться в их сочетании, несмотря на то, что пусковым механизмом может стать любой из компонентов этой триады, так как ведущую

роль играет состояние иммунологической реактивности макроорганизма, а не вирулентность возбудителя. Состояние макроорганизма, в том числе активность его системы иммунитета, имеет определяющее значение при возникновении и исходе инфекционного процесса, а специфичность этого процесса связана со свойствами микроорганизма. Макроорганизм через микробиоценозы слизистых оболочек открытых полостей, которые выступают как дополнительный орган, и мукозальный иммунитет поддерживают и регулируют микробный генофонд как необходимый компонент регуляции постоянства его гомеостаза. Прimitивные формы коллективного поведения микроорганизмов, проявляющиеся координацией совместной активности через межклеточные взаимодействия, имеют большое значение как в симбиотических отношениях с макроорганизмом, так и в патогенезе заболеваний. Биопленки могут рассматриваться как одна из форм существования микробиоценозов. Постоянное образование генотипов микроорганизмов, измененных мутациями, рекомбинациями или внесением генетической информации с транспозируемыми элементами, поддерживает необходимую для обеспечения жизнеспособности микробной популяции ее гетерогенность. Патогенность бактерий определяют гены, находящиеся в составе хромосомных генетических элементов и мобильных генетических элементов, в число которых входят плазмиды, транспозоны, умеренные бактериофаги. Патогенность может значительно различаться у разных групп одного вида микроорганизма (штаммов или серотипов) под влиянием различных факторов. Вирулентность является качественным, фенотипическим, индивидуальным признаком конкретного штамма – это степень (мера) патогенности. Вирулентность бактерий может быть усиленной, ослабленной и даже совсем потерянной (авирулентность). Экспрессия генов, определяющих вирулентность, не является конститутивной. На нее влияют условия внешней среды, например, ее температура, вне- или внутриклеточное расположение микроорганизмов и другие факторы. Гены вирулентности «выключаются» при переходе микроорганизма во внешнюю среду и «включаются» в организме хозяина. Горизонтальному переносу генетического материала отводится ведущая роль в модификации и формировании патогенности и вирулентности штаммов микроорганизмов. Горизонтальный генетический перенос может происходить как от прокариотических к эукариотическим клеткам, так и от эукариотических к прокариотическим, а также в пределах только прокариотических или эукариотических клеток. Горизонтальным путем передаются информационные гены, а передача оперативных генов затруднена. Приобретение «чужих» генов изменяет фенотип микроорганизма, его способность к адаптации в экологическом сообществе. Как активный перенос генов, так и их потеря в симбиотических, ассоциативных или паразитарных системах могут происходить при непосредственном контакте обменивающихся генетической информацией клеток-доноров и клеток-реципиентов.

Список литературы

1. Алешкин, В. А. Микробиоценозы и здоровье человека / В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, А. В. Караулов, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, А. В. Алешкин, Ю. В. Несвижский, В. К. Гостищев, И. А. Дятлов, И. В. Евсегнеева, В. В. Фирстова, Л. А. Леванова, Л. И. Кафарская, А. М. Амерханова, О. В. Макаров, О. Ю. Борисова, Е. П. Селькова, В. М. Лахтин, И. Г. Шемякин, Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, О. В. Калужин, О. Н. Ершова, Х. М. Галимзянов, О. В. Рубальский, Э. А. Светоч, Т. Н. Савченко, А. А. Терентьев, С. Ю. Пчелинцев, Б. А. Ефимов, А. В. Куяров, А. Г. Лютов, В. В. Решетник, А. Л. Байракова, О. Г. Гречишникова, О. Г. Жиленкова, В. А. Метельская, Ю. В. Захарова, Т. Н. Гренкова, Э. А. Есян, Углеша Станоевич, Е. А. Егорова, Н. В. Воложанцев, А. М. Затевалов, Ю. М. Голубцова, Н. К. Фурсова, Ю. Н. Урбан, О. А. Воронина, Е. О. Рубальский, М. В. Лахтин, О. М. Кострова, А. Д. Воропаев, А. А. Калмыков, Е. Е. Рубальская, В. Б. Бондаренко, Д. Д. Воропаев, А. Н. Оганесян, Н. Л. Бондаренко / под ред. В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, А. В. Караулова. – М. : Династия, 2015. – 548 с.
2. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клиничко-лабораторный синдром : современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 300 с.
3. Бухарин, О. В. Проблемы персистенции патогенов в инфектологии / О. В. Бухарин // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 4–8.
4. Караулов, А. В. Хламидийная инфекция. Новые аспекты патогенеза, иммунологии, верификации и лечения инфекции у человека и приматов / А. В. Караулов, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Б. А. Лапин, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, В. В. Слободенюк, А. В. Алешкин, А. Л. Байракова, О. Г. Гречишникова, И. А. Дятлов, Х. М. Галимзянов, И. В. Евсегнеева, Э. К. Джикидзе, О. В. Рубальский, Ю. В. Несвижский, А. Ю. Миронов, О. Г. Фогиади, Л. И. Кафарская, О. М. Кострова, А. П. Топтыгина, Н. С. Матвеевская, Д. С. Афанасьев, Е. О. Рубальский, Э. А. Светоч, С. Ю. Пчелинцев, О. В. Логунов, Л. И. Новикова, В. Ф. Ликов; под ред. А. В. Караулова, С. С. Афанасьева, В. А. Алешкина, Б. А. Лапина. – М. : Изд-во Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 2012. – 256 с.

5. Караулов, А. В. Новое в физиологии мукозального иммунитета / А. В. Караулов, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Ю. В. Несвижский, М. С. Афанасьев, Е. А. Воропаева, А. В. Алешкин, И. В. Евсегнеева, Н. Л. Бондаренко, О. Ю. Борисова, В. М. Лахтин, В. И. Кочеровец, О. В. Калюжин, Т. Н. Савченко, А. Л. Байракова, В. А. Метельская, О. Г. Гречишникова, Е. А. Егорова, Е. О. Рубальский, М. В. Лахтин, О. М. Кострова, А. Д. Воропаев, А. Н. Оганесян, Т. С. Грачева, Е. С. Толстова, М. Ю. Несвижская; под ред. А. В. Караулова, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, Ю. В. Несвижского. – М. : Изд-во Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, 2015. – 168 с.
6. Маев, И. В. Гастроудоденальная форма болезни Крона / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 5–9.
7. *Медицинская микробиология* / под ред. О. К. Поздеева, В. И. Покровского. – М. : Гэотар-Мед, 2001 – 761 с.
8. Миндлин, С. З. Происхождение, эволюция и миграция генов лекарственной устойчивости / С. З. Миндлин, М. А. Петрова, И. А. Басс, Ж. М. Горленко // *Генетика*. – 2006. – Т. 42, № 11. – С. 1495–1511.
9. Alverdy, J. C. The re-emerging role of the intestinal microflora in clinical illness and inflammation : why the hypothesis of syndrome will not go away / J. C. Alverdy, E. B. Chang. – *Journal of Leukocyte Biology*. – 2007. – Vol. 83, № 3. – P. 461–466.
10. Andam, C. P. Natural taxonomy in light of horizontal gene transfer / C. P. Andam, D. Williams, J. P. Gogarten // *Biology & Philosophy*. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 589–602.
11. Baumgart, M. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum / M. Baumgart, B. Dogan, M. Rishniw, G. Weitzman, B. Bosworth, R. Yantiss, R. H. Orsi, M. Wiedmann, P. McDonough, S. G. Kim, D. Berg, Y. Schukken, E. Scherl, K. W. Simpson // *ISME Journal*. – 2007. – Vol. 1, № 5. – P. 403–418.
12. Carrière, J. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease / J. Carrière, A. Darfeuille-Michaud, H. T. Nguyen // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 20, № 34. – P. 12102–12117.
13. Depardieu, F. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression / F. Depardieu, I. Podglajen, R. Leclercq, E. Collatz, P. Courvalin // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 1. – P. 79–114.
14. Dobrindt, U. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms / U. Dobrindt, B. Hochhut, U. Hentschel, J. Hacker // *Nature Reviews Microbiology*. – 2004. – Vol. 2, № 5. – P. 414–424.
15. Eisen, J. A. Horizontal gene transfer among microbial genomes : new insights from complete genome analysis / J. A. Eisen // *Current Opinion in Genetics & Development*. – 2000. – Vol. 10, № 6. – P. 606–611.
16. Enne, V. I. Evidence of antibiotic resistance gene silencing in *Escherichia coli* / V. I. Enne, A. A. Delsol, J. M. Roe, P. M. Bennett // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2006. – Vol. 50, № 9. – P. 3003–3010.
17. Gilbert, C. Horizontal transfer and evolution of prokaryote transposable elements in eukaryotes / C. Gilbert, R. Cordaux // *Genome Biology and Evolution*. – 2013. – Vol. 5, № 5. – P. 822–832.
18. Gogarten, J. P. Prokaryotic evolution in light of gene transfer / J. P. Gogarten, W. F. Doolittle, J. G. Lawrence // *Molecular Biology and Evolution*. – 2002. – Vol. 19, № 12. – P. 2226–2338.
19. Hawkey, P. M. The changing epidemiology of resistance / P. M. Hawkey, A. M. Jones // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2009. – Vol. 64, Suppl 1. – P. i3–i10.
20. Hayshi, T. Microbiology : Breaking the barrier between commensalisms and pathogenicity / T. Hayshi. – *Science*. – 2006. – Vol. 313, № 5788. – P. 772–773.
21. Jain, R. Horizontal gene transfer accelerates genome innovation and evolution / R. Jain, M. C. Rivera, J. E. Moore, J. A. Lake // *Molecular Biology and Evolution*. – 2003. – Vol. 20, № 10. – P. 1598–1602.
22. Kanno, T. Gastric acid reduction leads to a alteration in lowell intestinal microflora / T. Kanno, T. Matsuki, M. Oka, H. Utsunomiya, K. Inada, H. Magari, I. Inoue, T. Maekita, K. Ueda, S. Enomoto, M. Iguchi, K. Yanaoka, H. Tamai, S. Akimoto, K. Nomoto, R. Tanaka, M. Ichinose // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2009. – Vol. 381, № 4 – P. 666–670.
23. Katz, L. A. Recent events dominate interdomain lateral gene transfers between prokaryotes and eukaryotes and, with the exception of endosymbiotic gene transfers, few ancient transfer events persist / L. A. Katz // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*. – 2015. – Vol. 370, № 1678. – P. 20140324. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0324>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 28.03.2018.
24. Koning, A. P. Lateral gene transfer and metabolic adaptation in the human parasite *Trichomonas vaginalis* / A. P. Koning, F. S. Brinkman, S. J. Jones, P. J. Keeling // *Molecular Biology and Evolution*. – 2000. – Vol. 17, № 11. – P. 1769–1773.
25. Levin, B. R. Non-inherited antibiotic resistance / B. R. Levin, D. E. Rozen // *Nature Reviews Microbiology*. – 2006. – Vol. 4, № 7. – P. 556–562.
26. Linares, J. F. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons / J. F. Linares, I. Gustafsson, F. Baquero, J. L. Martinez // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2006. – Vol. 103, № 51. – P. 19484–19489.
27. *Manual of clinical microbiology. 9th Edition* / ed. by P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, M. A. Pfaller. – Washington, DC : ASM Press, 2007. – 2488 p.

28. Prudhomme, M. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae* / M. Prudhomme, L. Attaiech, G. Sanchez, B. Martin, J. P. Claverys // *Science*. – 2006. – Vol. 313, № 5783. – P. 89–92.
29. Riesenfeld, C. S. Metagenomics : genomic analysis of microbial communities / C. S. Riesenfeld, P. D. Schloss, J. Handelsman // *Annual Review of Genetics*. – 2004. – Vol. 38, № 1. – P. 525–552.
30. Schaack, S. Promiscuous DNA : horizontal transfer of transposable elements and why it matters for eukaryotic evolution // S. Schaack, C. Gilbert, C. Feschotte // *Trends in Ecology & Evolution*. – 2010. – Vol. 25, № 9. – P. 537–546.
31. Schulte, R. D. Host-parasite coevolution favours parasite genetic diversity and horizontal gene transfer / R. D. Schulte, C. Makus, H. Schulenburg // *Journal of Evolutionary Biology*. – 2013. – Vol. 26, № 8. – P. 1836–1840.
32. Townsend, J. P. Horizontal acquisition of divergent chromosomal DNA in bacteria : effects of mutator phenotypes / J. P. Townsend, K. M. Nielsen, D. S. Fisher, D. L. Hartl // *Genetics*. – 2003. – Vol. 164, № 1. – P. 13–21.
33. Trappe, K. Detecting horizontal gene transfer by mapping sequencing reads across species boundaries / K. Trappe, T. Marschall, B. Y. Renard // *Bioinformatics*. – 2016. – Vol. 32, № 17. – P. i595–i604.
34. Wisecaver, J. H. Horizontal gene transfer is a significant driver of genome innovation in dinoflagellates / J. H. Wisecaver, M. L. Brosnahan, J.D. Hackett // *Genome Biology and Evolution*. – 2013. – Vol. 5, № 12. – P. 2368–2381.
35. Wright, G. D. The antibiotic resistome : the nexus of chemical and genetic diversity / G. D. Wright // *Nature Reviews Microbiology*. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 175–186.
36. Wright, G. D. Q&A : Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? / G. D. Wright // *BMC Biology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 123.
37. Yabuki, A. Lateral transfer of eukaryotic ribosomal RNA genes : an emerging concern for molecular ecology of microbial eukaryotes / A. Yabuki, T. Toyofuku, K. Takishita // *The ISME Journal*. – 2014. – Vol. 8, № 7. – P. 1544–1547.

References

1. Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Karaulov A. V., Voropaeva E. A., Afanas'ev M. S., Aleshkin A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Gostishchev V. K., Dyatlov I. A., Evsegneeva I. V., Firstova V. V., Levanova L. A., Kafarskaya L. I., Amerkhanova A. M., Makarov O. V., Borisova O. Yu., Sel'kova E. P., Lakhtin V. M., Shemyakin I. G., Feklisova L. V., Meskina E. R., Kalyuzhin O. V., Ershova O. N., Galimzyanov Kh. M., Rubal'skiy O. V., Svetoch E. A., Savchenko T. N., Terent'ev A. A., Pchelintsev S. Yu., Efimov B. A., Kuyarov A. V., Lyutov A. G., Reshetnik V. V., Bayrakova A. L., Grechishnikova O. G., Zhilenkova O. G., Metel'skaya V. A., Zakharov Yu. V., Grenkova T. N., Esayan E. A., Stanoevich Uglesha, Egorova E. A., Volozhantsev N. V., Zatevalov A. M., Golubtsova Yu. M., Fursova N. K., Urban Yu. N., Voronina O. A., Rubal'skiy E. O., Lakhtin M. V., Kostrova O. M., Voropaev A. D., Kalmykov A. A., Rubal'skaya E. E., Bondarenko V. B., Voropaev D. D., Oganessian A. N., Bondarenko N. L. Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka [Microbiocenosis and human health]. Ed. V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, A. V. Karaulov. Moscow, Dinastiya, 2015, 548 p.
2. Bondarenko V. M., Matsulevich T. V. Disbakterioz kishchnika kak kliniko-laboratornyy sindrom : sovremennoe sostoyanie problemy [Dysbacteriosis of the intestine as a clinical and laboratory syndrome: the current state of the problem]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007, 300 p.
3. Bukharin O. V. Problemy persistentzii patogenov v infektologii [Problems of persistence of pathogens in infectology]. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2006, no. 4, pp. 4–8.
4. Karaulov A. V., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Lapin B. A., Voropaeva E. A., Afanas'ev M. S., Slobodenyuk V. V., Aleshkin A. V., Bayrakova A. L., Grechishnikova O. G., Dyatlov I. A., Galimzyanov Kh. M., Evsegneeva I. V., Dzhikidze E. K., Rubal'skiy O. V., Nesvizhskiy Yu. V., Mironov A. Yu., Fotiadi O. G., Kafarskaya L. I., Kostrova O. M., Toptygina A. P., Matveevskaya N. S., Afanas'ev D. S., Rubal'skiy E. O., Svetoch E. A., Pchelintsev S. Yu., Logunov O. V., Novikova L. I., Likov V. F. Khlamidiynaya infektsiya. Noveye aspekty patogeneza, immunologii, verifikatsii i lecheniya infektsii u cheloveka i primatov [Chlamydial infection. New aspects of pathogenesis, immunology, verification and treatment of infection in humans and primates]. Ed. A. V. Karaulov, S. S. Afanas'ev, V. A. Aleshkin, B. A. Lapin. Moscow, Publishing house of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenova, 2012, 256 p.
5. Karaulov A. V., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Nesvizhskiy Yu. V., Afanas'ev M. S., Voropaeva E. A., Aleshkin A. V., Evsegneeva I. V., Bondarenko N. L., Borisova O. Yu., Lakhtin V. M., Kocherovets V. I., Kalyuzhin O. V., Savchenko T. N., Bayrakova A. L., Metel'skaya V. A., Grechishnikova O. G., Egorova E. A., Rubal'skiy E. O., Lakhtin M. V., Kostrova O. M., Voropaev A. D., Oganessian A. N., Gracheva T. S., Tolstova E. S., Nesvizhskaya M. Yu. Novee v fiziologii mukozal'nogo immuniteta [New in the physiology of mucosal immunity]. Ed. A. V. Karaulov, V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, Yu. V. Nesvizhskiy. Moscow, Publishing house of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, 2015, 168 p.

6. Maev I. V., Andreev D. N., Kucheryavyy Yu. A. Gastroduodenal'naya forma bolezni Krona [Gastroduodenal form of Crohn's disease]. *Rosciyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2016, vol. 25, no. 5, pp. 5–9.
7. *Meditsinskaya mikrobiologiya* [Medical Microbiology]. Ed. O. K. Pozdeev, V. I. Pokrovskiy. Moscow, Geotar-Med, 2001, 761 p.
8. Mindlin S. Z., Petrova M. A., Bass I. A., Gorlenko Zh. M. Proiskhozhdenie, evolyutsiya i migratsiya genov lekarstvennoy ustoychivosti [The origin, evolution and migration of drug resistance genes]. *Genetika* [Russian Journal of Genetics], 2006, vol. 42, no. 11, pp. 1495–1511.
9. Alverdy J. C., Chang E. B. The re-emerging role of the intestinal microflora in clinical illness and inflammation : why the hypothesis of syndrome will not go away – *Journal of Leukocyte Biology*, 2007, vol. 83, no. 3, pp. 461–466.
10. Andam C. P., Williams D., Gogarten J. P. Natural taxonomy in light of horizontal gene transfer. *Biology & Philosophy*, 2010, vol. 25, no. 4, pp. 589–602.
11. Baumgart M., Dogan B., Rishniw M., Weitzman G., Bosworth B., Yantiss R., Orsi R. H., Wiedmann M., McDonough P., Kim S. G., Berg D., Schukken Y., Scherl E., Simpson K. W. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME Journal*, 2007, vol. 1, no. 5, pp. 403–418.
12. Carrière J., Darfeuille-Michaud A., Nguyen H. T. Infectious etiopathogenesis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 2014, vol. 20, no. 34, pp. 12102–12117.
13. Depardieu F., Podglajen I., Leclercq R., Collatz E., Courvalin P. Modes and modulations of antibiotic resistance gene expression. *Clinical Microbiology Reviews*, 2007, vol. 20, no. 1, pp. 79–114.
14. Dobrindt U., Hochhut B., Hentschel U., Hacker J. Genomic islands in pathogenic and environmental microorganisms. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, vol. 2, no. 5, pp. 414–424.
15. Eisen J. A. Horizontal gene transfer among microbial genomes : new insights from complete genome analysis. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2000, vol. 10, no. 6, pp. 606–611.
16. Enne V. I., Delsol A. A., Roe J. M., Bennett P. M. Evidence of antibiotic resistance gene silencing in *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 9, pp. 3003–3010.
17. Gilbert C., Cordaux R. Horizontal transfer and evolution of prokaryote transposable elements in eukaryotes. *Genome Biology and Evolution*, 2013, vol. 5, no. 5, pp. 822–832.
18. Gogarten J. P., Doolittle W. F., Lawrence J. G. Prokaryotic evolution in light of gene transfer. *Molecular Biology and Evolution*, 2002, vol. 19, no. 12, pp. 2226–2338.
19. Hawkey P. M., Jones A. M. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2009, vol. 64, Supp 1, pp. i3–i10.
20. Hayshi, T. Microbiology: Breaking the barrier between commensalisms and pathogenicity. *Science*, 2006, vol. 313, no. 5788, pp. 772–773.
21. Jain R., Rivera M. C., Moore J. E., Lake J. A. Horizontal gene transfer accelerates genome innovation and evolution. *Molecular Biology and Evolution*, 2003, vol. 20, no. 10, pp. 1598–1602.
22. Kanno T., Matsuki T., Oka M., Utsunomiya H., Inada K., Magari H., Inoue I., Maekita T., Ueda K., Enomoto S., Iguchi M., Yanaoka K., Tamai H., Akimoto S., Nomoto K., Tanaka R., Ichinose M. Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2009, vol. 381, no. 4, pp. 666–670.
23. Katz, L. A. Recent events dominate interdomain lateral gene transfers between prokaryotes and eukaryotes and, with the exception of endosymbiotic gene transfers, few ancient transfer events persist / L. A. Katz // *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 2015, vol. 370, no. 1678, 20140324, Available: <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0324> (accessed 28 March 2018).
24. Koning A. P., Brinkman F. S., Jones S. J., Keeling P. J. Lateral gene transfer and metabolic adaptation in the human parasite *Trichomonas vaginalis*. *Molecular Biology and Evolution*, 2000, vol. 17, no. 11, pp. 1769–1773.
25. Levin B. R., Rozen D. E. Non-inherited antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 2006, vol. 4, no. 7, pp. 556–562.
26. Linares J. F., Gustafsson I., Baquero F., Martinez J. L. Antibiotics as intermicrobial signaling agents instead of weapons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, vol. 103, no. 51, pp. 19484–19489.
27. *Manual of clinical microbiology*. 9th Edition. Ed. by P. R. Murray, E. J. Baron, J. H. Jorgensen, M. L. Landry, M. A. Pfaller. Washington, DC, ASM Press, 2007, 2488 p.
28. Prudhomme M., Attaiech L., Sanchez G., Martin B., Claverys J. P. Antibiotic stress induces genetic transformability in the human pathogen *Streptococcus pneumoniae*. *Science*, 2006, vol. 313, no. 5783, pp. 89–92.
29. Riesenfeld C. S., Schloss P. D., Handelsman J. Metagenomics : genomic analysis of microbial communities. *Annual Review of Genetics*, 2004, vol. 38, no. 1, pp. 525–552.
30. Schaack S., Gilbert C., Feschotte C. Promiscuous DNA : horizontal transfer of transposable elements and why it matters for eukaryotic evolution. *Trends in Ecology & Evolution*, 2010, vol. 25, no. 9, pp. 537–546.
31. Schulte R. D., Makus C., Schulenburg H. Host-parasite coevolution favours parasite genetic diversity and horizontal gene transfer. *Journal of Evolutionary Biology*, 2013, vol. 26, no. 8, pp. 1836–1840.

32. Townsend J. P., Nielsen K. M., Fisher D. S., Hartl D. L. Horizontal acquisition of divergent chromosomal DNA in bacteria : effects of mutator phenotypes. *Genetics*, 2003, vol. 164, no. 1, pp. 13–21.
33. Trappe K., Marschall T., Renard B. Y. Detecting horizontal gene transfer by mapping sequencing reads across species boundaries. *Bioinformatics*, 2016, vol. 32, no. 17, pp. i595–i604.
34. Wisecaver J. H., Brosnahan M. L., Hackett J. D. Horizontal gene transfer is a significant driver of genome innovation in dinoflagellates. *Genome Biology and Evolution*, 2013, vol. 5, no. 12, pp. 2368–2381.
35. Wright G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. *Nature Reviews Microbiology*, 2007, vol. 5, no. 3, pp. 175–186.
36. Wright, G. D. Q&A : Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 2010, vol. 8, pp. 123.
37. Yabuki A., Toyofuku T., Takishita K. Lateral transfer of eukaryotic ribosomal RNA genes: an emerging concern for molecular ecology of microbial eukaryotes. *The ISME Journal*, 2014, vol. 8, no. 7, pp. 1544–1547.

УДК 616.155.615.065.392.2-036.12:616-018.74-008]-036
DOI 10.17021/2018.13.2.31.46

14.01.00 – Клиническая медицина

© Т.П. Кузьмина, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук,
О.Е. Данилова, О.В. Терешина, А.С. Шпигель,
Т.Ю. Степанова, К.В. Наумова, 2018

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ И КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Кузьмина Татьяна Павловна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7-927-749-64-47, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru.

Давыдкин Игорь Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 333-61-35, e-mail: dagi2006@ Rambler.ru.

Осадчук Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: +7-927-606-09-40, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

Данилова Олеся Евгеньевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, заведующая отделением гематологии № 2, клиника, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б, тел.: (846) 276-78-45, e-mail: dani29051978@yandex.ru.

Терешина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением ультразвуковой и функциональной диагностики, клиника, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, д. 165Б, тел.: (846) 276-78-23, e-mail: ovpis@yandex.ru.

Шпигель Александр Семенович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой доказательной медицины и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 333-71-44, e-mail: ashpigel@yandex.ru.

Степанова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-203-70-39, e-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru.

Наумова Ксения Викторовна, аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-303-12-08, e-mail: senechka.naumova@ Rambler.ru.

Показано современное представление о кардиотоксичности химиотерапии у пациентов с онкопатологией и главным образом хроническим лимфолейкозом. Углубление понимания патофизиологии, кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией, необходимо для определения тактики ведения пациента и повышения качества его жизни. На современном уровне развития медицинской науки описаны проблемы и перспективы выявления и профилактики кардиотоксичности у пациентов с хроническим лимфолейкозом. Введение в обследование методов (эхокардиография с определением глобальной продольной деформации миокарда, стресс-эхокардиография, определение биомаркеров), направленных на обнаружение кардиотоксических эффектов, является необходимым и позволит сократить смертность в данной группе пациентов от негематологических причин. Учитывая пожилой возраст пациентов с хроническим лимфолейкозом, высокую коморбидность и, как следствие, избыточный риск сердечно-сосудистых заболеваний, следует проводить обязательную стратификацию риска и мониторинг нежелательных явлений и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, химиотерапевтическое лечение, кардиотоксичность, систолическая дисфункция миокарда, эндотелиальная дисфункция.

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA AND CARDIOTOXICITY: PROBLEMS AND PROSPECTS

Kuz'mina Tat'yana P., resident, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: +7-927-749-64-47, e-mail: tatyana_kuzmina_91@bk.ru.

Davydkin Igor' L., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 333-61-35, e-mail: dagi2006@rambler.ru.

Osadchuk Aleksey M., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: +7-927-606-09-40, e-mail: maxlife2004@mail.ru.

Danilova Olesya E., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Head of the Department of Hematology № 2, Clinic, Samara State Medical University, 165B K. Marksa Prospekt, Samara, 443079, Russia, tel.: +7 (846) 276-78-45, e-mail: dani29051978@yandex.ru.

Tereshina Ol'ga V., Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Clinic, Samara State Medical University, 165B K. Marksa Prospekt, Samara, 443079, Russia, tel.: (846) 276-78-23, e-mail: ovpis@yandex.ru.

Shpigel' Aleksandr S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 333-71-44, e-mail: ashpigel@yandex.ru.

Stepanova Tat'yana U., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-203-70-39, e-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru.

Naumova Kseniya V., post-graduate student, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-905-303-12-08, e-mail: senechka.naumova@rambler.ru.

The article is devoted to the modern conception of cardiotoxicity of chemotherapy in patients with oncopathology and mainly chronic lymphocytic leukemia. Deepening the understanding of pathophysiology, cardiotoxicity, induced chemotherapy is necessary to determine the tactics of management of the patient and improving the quality of his life.

The purpose of the review. At the current level of development of medical science to present the problems and prospects of detection and prevention of cardiotoxicity in patients with chronic lymphocytic leukemia.

Introduction of methods (echocardiography with determination of global longitudinal deformation of myocardium, stress echocardiography, determination of biomarkers) aimed at detection of cardiotoxic effects into examination is necessary and will allow to reduce mortality in this group of patients from nonhematological reasons. Taking into account the old age, high comorbidity and, as a consequence, excessive risk of cardiovascular diseases in patients with chronic lymphocytic leukemia, mandatory stratification of risk and monitoring of adverse events and possible complications from the cardiovascular system should be carried out.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, chemotherapy, cardiotoxicity, systolic dysfunction of the myocardium, impaired vessel regulation function of endothelium.

В Российской Федерации каждый год диагностируется более чем 3,7 тыс. случаев лейкозов у взрослого населения, хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – самый частый вид лейкозов у взрослых. В европейских странах его частота составляет 4 случая на 100 тыс. населения в год и непосредственно связана с увеличением возраста. Более 70 % пациентов заболевает в старшей возрастной группе, средний возраст заболевших составляет 65–69 лет. У лиц старше 80 лет заболеваемость ХЛЛ

составляет более 30 случаев на 100 тыс. населения в год. В Российской Федерации ХЛЛ выявляется реже, и медиана возраста на момент установления диагноза составляет 62 года [3].

Поскольку уровень заболеваемости увеличивается с возрастом, распространенность ХЛЛ и смертность от данной нозологии, вероятно, будут возрастать из-за демографических изменений в обществе в предстоящие десятилетия [45]. Доказано, что в данной группе пациентов имеет место статистически значимое снижение показателей качества жизни до начала химиотерапевтического лечения [2]. Стратегия лечения ХЛЛ во многом зависит от возраста больного, числа и тяжести сопутствующих заболеваний.

Многие пациенты с ХЛЛ находятся в старшей возрастной группе и, как правило, имеют большее количество коморбидных состояний [39]. Общеизвестно, что пожилые люди переносят химиотерапию хуже, чем молодые. Это связано с наличием коморбидных состояний, сопутствующей терапией (лекарственная идиосинкразия), снижением репаративных процессов. У пожилых людей чаще наблюдаются миелотоксичность, мукозит, кардиальные и неврологические осложнения [12].

В ходе массы многоцентровых клинических исследований (CLL8, CLL-208, LRF CLL-4) доказано, что назначение более интенсивных режимов (FCR) обеспечивает более высокий уровень общего ответа по сравнению с использованием других схем лечения, но при этом сопровождается более выраженной токсичностью, в том числе и по отношению к сердечно-сосудистой системе. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), распространенность которых растет с возрастом, увеличивают вероятность феномена кардиотоксичности, нередко являющимся причиной летального исхода у пациентов с ХЛЛ. В основе кардиотоксичности лежит апоптоз кардиомиоцитов. Поскольку апоптоз кардиомиоцитов является высокорегулируемым процессом, фармакологическое вмешательство в регуляцию апоптоза может представлять собой перспективную терапевтическую стратегию для профилактики и лечения сердечно-сосудистых расстройств, связанных с кардиотоксичностью химиотерапии. Для профилактики кардиотоксичности необходимо выявлять субклиническое поражение сердца, что может повлиять на выбор схемы химиотерапии, назначение кардиопротекторов, увеличение кратности контрольных визитов (при бессимптомной дисфункции левого желудочка (ЛЖ)) [1]. Несмотря на наличие множества индексов коморбидности, например, индекса M. Charlson, индекса сопутствующих болезней, индекса Kaplan-Feinstein и кумулятивного индекса коморбидности, шкалы CIRS, данные ни одного из них не могут быть определяющими при выборе тактики лечения пациентов с ХЛЛ и практически не используются в клинической практике. В немногочисленных исследованиях предложены шкалы для оценки риска кардиотоксичности у различных групп онкологических больных [1]. Однако ни одна из этих шкал не была проверена проспективно, и степень доказательности этих методик ограничена. Благодаря новым лекарственным препаратам и более агрессивным протоколам лечения пациентов с ХЛЛ продолжительность жизни данной категории больных увеличилась, однако распространенность отсроченных кардиологических эффектов от лечения также возросла. Было показано, что побочные эффекты химиотерапевтических препаратов на сердечно-сосудистую систему оказывают влияние на качество и продолжительность жизни пациентов независимо от прогноза, связанного с онкологическим заболеванием. Фактически риск смерти от патологии сердечно-сосудистой системы может стать выше, чем риск летального исхода в результате рецидива или прогрессии опухоли [73].

В связи с вышесказанным изучение кардиотоксичности является одним из актуальных направлений в онкологии и онкогематологии в настоящее время.

Цель: на современном уровне развития медицинской науки представить проблемы и перспективы выявления и профилактики кардиотоксичности у пациентов с хроническим лимфолейкозом.

Понятие и патогенез кардиотоксичности. Кардиотоксичность – термин, включающий в себя различные нежелательные явления, связанные с сердечно-сосудистой системой, на фоне лекарственной терапии онкологических больных. Впервые кардиотоксичность была диагностирована в 1979 г. D.D. Von Hoff и соавторами, в среднем она встречалась у 2,2 % пациентов, получавших доксорубин с кумулятивной доза-зависимой частотой развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) 3, 7 и 18 % при 400, 550 и 700 мг/м² доксорубина, соответственно [71]. Кардиотоксичность, впервые наблюдаемая у больных онкологическими заболеваниями взрослых, клинически проявлялась симптомами застойной сердечной недостаточности, отека легких, перегрузки объемом. Наиболее общепринятым определением кардиотоксичности в настоящее время является абсолютное снижение фракции выброса ЛЖ на 10 % или более по сравнению с исходным уровнем или снижение фракции выброса менее 50 % по сравнению с исходным уровнем на фоне химиотерапии [51].

Предложены различные классификации кардиотоксичности. Первая классификация фокусируется на патофизиологии и отличает необратимые повреждения миокарда, вызванные нарушением микроструктуры кардиомиоцитов, приводящим к гибели клеток посредством некроза или апоптоза (тип 1), от обратимой дисфункции кардиомиоцитов без микроструктурных повреждений (тип 2) [28]. Второй подход основан на временном характере кардиотоксичности. При этом выделяются: 1) острая кардиотоксичность (от момента введения химиопрепарата до 1 недели), 2) подострая кардиотоксичность (до 2 недель после завершения химиотерапии), проявляющаяся аритмиями, острым коронарным синдромом, перикардитом, миокардитом, 3) хроническая кардиотоксичность (по истечении двух недель), подразделяющаяся на раннюю и позднюю (более 1 года после окончания лечения).

Хроническая кардиотоксичность проявляется бессимптомной систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ и застойной сердечной недостаточностью [23]. Поздняя хроническая кардиотоксичность может возникнуть после первого года, она может развиться даже через 6–20 лет после химиотерапии, и неясно, есть ли какие-либо временные ограничения для ее развития. Гистологическая патофизиология кардиотоксичности, индуцированной антрациклином, характеризуется повреждением миокарда вследствие активации протеолиза, некроза, апоптоза и фиброза. Протеолиз – относительно острый ответ на лечение антрациклином [44]. Широко изучен молекулярный механизм кардиотоксичности, обусловленный образованием реакционноспособных видов кислорода, связанных с окислительным стрессом (ОС). Данный момент интересен и тем, что ОС лежит в основе эндотелиальной дисфункции. Таким образом, процессы токсичности в отношении кардиомиоцитов и в отношении эндотелия сосудов схожи [59]. Благодаря достижениям патофизиологических исследований доказано, что континуум ССЗ начинается с факторов риска, лежащих в основе активации ОС, сопровождающегося повреждением ткани. Патофизиологический континуум, помимо ОС, воспаления и ремоделирования сосудов, включает в себя эндотелиальную дисфункцию [24]. Во время метаболизма антрациклинов неспаренные электроны могут быстро переноситься на молекулу кислорода, приводящую к генерации реакционноспособных видов кислорода [60]. Генерация супероксидных анионов в ходе метаболизма антрациклинов может привести к последующему клеточному повреждению вследствие деградации саркомера, дисфункции митохондрий и повреждения ДНК [42, 46]. Накопление токсичных метаболитов ингибирует обмен кальция и натрия в митохондриальной мембране, вызывает нарушение ионного обмена в миокарде и в конечном итоге систолическую дисфункцию [53]. Антрациклины также могут изменять обмен железа путем создания комплексов железо-антрациклин, впоследствии продуцирующих возникновение реакционноспособных видов кислорода [47]. Антрациклины могут способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов путем стимулирования макрофагов [62], играющих важную роль в развитии кардиотоксичности. Экспрессия интерлейкина-1 β и интерлейкина-6 увеличивается в клетках, подвергшихся воздействию доксорубина, без изменения экспрессии фактора некроза опухоли. Эти цитокины в основном модулируют апоптоз через рецепторы фактора некроза опухоли, на функцию которых влияет доксорубин [19]. Недавно предложенный первичный маркер для выявления кардиотоксичности, индуцированной действием антрациклинов, топоизомераза 2 β , является необходимым медиатором для активации белка p53 в ответ на повреждение ДНК, вызванное антрациклином, в кардиомиоцитах и также уменьшает транскрипцию гена антиоксидантного фермента и индуцирует продукцию реакционноспособных видов кислорода [76]. Раннее поколение антрациклиновых соединений, таких как даунорубин и доксорубин, может вызвать фатальную сердечную недостаточность [70]. Следующие поколения антрациклинов (идарубин, эпирубин и митоксантрон) менее кардиотоксичны, чем препараты более раннего поколения, но их кардиотоксичность все еще трудно поддается коррекции. Частота кардиотоксичности антрациклинов возрастает в соответствии с кумулятивной дозой [8]. Сообщается о развитии субклинической кардиотоксичности при кумулятивной дозе доксорубина менее 300 мг/м² [21]. Недостаточно данных для определения частоты поздней кардиотоксичности [74], определяемой как развитие сердечных событий более чем через 1 год после завершения лечения препаратами из группы антрациклинов. Сообщалось о значительно более высокой распространенности сердечно-сосудистых факторов риска (гипертония, диабет, дислипидемия и ожирение) у лиц, переживших онкологическое заболевание в детстве, и эти факторы могут играть определенную роль в развитии поздней кардиотоксичности [10]. Выявлены факторы, связанные с повышенным риском развития антрациклин-индуцированной кардиотоксичности: возраст более 65 лет, женский пол, гипертоническая болезнь, сопутствующие ССЗ, комбинация лечения с циклофосфамидом, паклитакселом или трастузумабом, кумулятивная доза антрациклина, более высокие индивидуальные дозы антрациклина [13]. Эти факторы необходимо учитывать при лечении антрациклинами и при их наличии более тщательно

отслеживать проявления кардиотоксичности для своевременной профилактики и лечения.

Патогенез и клинические проявления кардиотоксичности химиотерапии при ХЛЛ. В настоящее время золотым стандартом первой линии терапии для лечения большинства больных ХЛЛ является комбинированная терапия флударабином с циклофосфамидом и ритуксимабом (FCR). Эта рекомендация основывается на результатах исследований, показавших превосходство режима FC (флударабин, циклофосфамид) над монотерапией флударабином, а также на рандомизированном исследовании CLL8, в котором впервые в истории ХЛЛ показано увеличение общей выживаемости больных [25, 28, 32, 52]. Данные ряда клинических исследований свидетельствуют о том, что режим FCR связан с чрезмерной токсичностью, что ассоциируется с цитопениями и повышенной восприимчивостью к инфекциям [36, 66]. Механизм кардиотоксического действия препаратов, применяемых для лечения ХЛЛ, недостаточно изучен. Однако существуют данные, подтверждающие возникновение кардиотоксичности в процессе терапии пациентов, страдающих ХЛЛ.

Ритуксимаб – противоопухолевое средство из группы моноклональных антител. Представляет собой синтетические (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20 антигену, обнаруживаемому на поверхности нормальных и малигнизированных В-лимфоцитов. Действие ритуксимаба связывают с разнообразным спектром побочных эффектов [30, 37]. Кардиотоксичность в виде нарушений ритма была зарегистрирована у 8 % пациентов, получавших лечение ритуксимабом [30]. Они включали в себя мономорфную желудочковую тахикардию, суправентрикулярную тахикардию, экстрасистолию [9]. Патопатология кардиотоксичности при применении ритуксимаба остается предметом дискуссий. Большинство исследователей считает, что основным патопатологическим механизмом кардиотоксичности являются изменение нейрогормональной активации и, как следствие, избыточная симпатическая стимуляция, что, в свою очередь, приводит к микрососудистой дисфункции на уровне коронарных артерий, вызывая преходящее нарушение кровоснабжения миокарда [72]. Однако появляется все больше доказательств, что патопатология кардиотоксического эффекта при лечении ритуксимабом может быть более сложной и может включать прямое повреждение миокарда. Сообщается о снижении сократимости миокарда после инфузии ритуксимаба. Так, после введения ритуксимаба в кардиомиоцитах наблюдается диффузное увеличение количества ретикулиновых волокон наряду с увеличением в сыворотке крови уровня трансформирующего фактора роста- β , сопровождающееся снижением сократимости миокарда и ухудшением проводимости [35].

Циклофосфамид относится к группе цитостатических противоопухолевых лекарственных средств, обладающих алкилирующим типом действия. Алкилирующие агенты представляют собой старейший класс противоопухолевых агентов. Они оказывают свое действие посредством связывания с отрицательно заряженными участками ДНК, вызывая разрывы нитей ДНК и их сшивание [26]. Алкилирующие агенты действуют на все стадии клеточного цикла, их действие зависит исключительно от дозы препарата [40]. Высокие дозы циклофосфамида связаны с кардиотоксичностью и обратимым снижением систолической функции. Циклофосфамид-индуцированные клинические проявления кардиотоксичности включают в себя перикардальные выпоты, миоперикардит и сердечную недостаточность. Примечательно, что у 25 % пациентов, получавших дозы циклофосфамида $\geq 1,55$ г/м²/сутки, наблюдалась необратимая сердечная недостаточность. У больных, получающих дозы циклофосфамида более 50 мг/кг, присоединяются проявления антидиуретического эффекта, усугубляющего выраженность сердечной недостаточности. Сочетание низких доз циклофосфамида с другими алкилирующими агентами часто ассоциируется с развитием кардиотоксичности и кардиомагнии. Увеличение риска развития сердечно-сосудистой патологии на фоне применения циклофосфамида ассоциируется с возрастом более 50 лет и предшествующей терапией адриамицином. Механизм кардиотоксичности циклофосфамида, вероятно, связан с повреждением эндотелия сосудистых клеток и кардиомиоцитов токсическим метаболитом циклофосфамида с последующим интерстициальным кровоизлиянием и отеком. Кардиотоксичность может быть инициирована образованием внутрикапиллярных микроэмболов [73]. Выявлено, что из 179 пациентов, имеющих легочную гипертензию, только у 27 (15 %) человек она индуцирована химиотерапией, а именно – алкилирующими (84 %) агентами (в 43 % случаев циклофосфамидом) [58].

Доксорубин относится к группе антрациклинов и используется в терапии пациентов с рецидивами ХЛЛ. Механизмы терапевтического воздействия доксорубина на опухолевые клетки включают генерацию реактивных форм кислорода, приводящую к угнетению синтеза макромолекул, повреждению ДНК и индукции апоптоза путем ингибирования топоизомеразы II [5, 65]. Механизм кардиотоксичности доксорубина заключается в усилении ОС, связанного с повышением уровня

активных форм кислорода и активации перекисного окисления липидов [65]. Доксорубин вызывает токсическое повреждение митохондрий миокарда и нарушение их функции посредством образования активных форм кислорода, увеличения образования супероксида путем повышения синтеза оксида азота эндотелиоцитами. Митохондриальная недостаточность приводит к изменениям обмена кальция и, следовательно, к ухудшению сократительной функции. Митохондриальное повреждение может объяснить первичное обнаружение диастолической дисфункции на фоне терапии доксорубицином [43]. Другими предлагаемыми механизмами кардиотоксичности являются снижение уровня антиоксидантов и сульфгидрильных групп, ингибирование синтеза нуклеиновых кислот и белка, изменение адренергической функции и т.д. [65]. Частота развития острой кардиотоксичности на фоне применения доксорубина достигает от < 1 до 11 % [64] и возникает в течение 2–3 дней от начала введения препарата. Клинически данное состояние проявляется болью в груди по причине возникновения перикардита и/или появлением сердцебиения вследствие синусовой тахикардии, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии и/или ощущением перебоев в работе сердца из-за предсердных и желудочковых экстрасистол и дисфункции синусового узла. Механизмы острых изменений неясны, но считается, что они обусловлены доксорубин-индуцированным обратимым отеком миокарда [27, 65], возникающим вследствие острой воспалительной реакции. Кардиотоксичность доксорубина увеличивается в долгосрочной перспективе после достижения ремиссии с 2 % через 2 года до 5 % через 15 лет. Именно этот аспект актуален для взрослых, получавших лечение доксорубицином в детском возрасте. До 65 % пациентов, получавших доксорубин в детском возрасте, могут иметь эхокардиографические доказательства контрактильных нарушений ЛЖ [48].

Современные методы выявления кардиотоксичности. Важными этапами диагностики кардиотоксичности являются оценка жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование и проведение дифференциальной диагностики по ведущему синдрому. Пациентов могут беспокоить одышка, ортопноэ, общая слабость, боль в груди, сердцебиение и другие неспецифические симптомы [4, 7]. Необходимо дифференцировать данную симптоматику для выявления поражения сердечно-сосудистой системы с проявлениями основного заболевания и его осложнениями. Следует произвести регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ), оценку рентгенографии органов грудной клетки, эхокардиографию, выполнение анализа крови на биомаркеры. Оценка базовой сердечной функции перед началом химиотерапии является первым этапом мониторинга пациентов. Золотым стандартом для оценки систолической функции миокарда является фракция выброса. Этот показатель используется для оценки функции миокарда в норме и при применении химиотерапии и, несомненно, является центральным показателем в оценке кардиотоксичности. В настоящее время должны использоваться методы, минимизирующие погрешность измерения для определения фракции выброса ЛЖ, например, метод определения фракции выброса путем построения 3D модели, однако основным методом в рутинной практике остается метод Симпсона [41]. Снижение фракции выброса ЛЖ по сравнению с исходным уровнем является наиболее существенным этапом в диагностике кардиотоксичности. Многоходовая артериография и эхокардиография являются самыми изученными методами измерения фракции выброса ЛЖ [6]. Эхокардиография обладает преимуществами в оценке диастолической дисфункции, возникающей раньше систолической. Несмотря на то, что фракция выброса ЛЖ является краеугольным камнем в определении кардиотоксичности, следует отметить, что изменение сократимости ЛЖ может быть пропущено из-за снижения качества изображения, связанного с ожирением или заболеваниями легких [57]. Глобальная продольная деформация миокарда и скорость деформации визуализируются в 3D-режиме эхокардиографии и могут обнаруживать ранние субклинические изменения функции миокарда [68, 69]. Эти параметры отражают внутреннюю сократимость миокарда и в норме находятся в пределах от -18 % до -22 %, относительное снижение более чем на 15 % по сравнению с исходным уровнем, вероятно, будет представлять клиническое значение, в то время как снижение < 8 % – нет [55]. Снижение миокардиальной системной функции при лечении антрациклинами может быть задокументировано уже через 2 часа после первой дозы препарата [31]. Так, у пациентов, получивших препарат трастузумаберцептин, на 3 месяце приема наблюдалось снижение глобальной продольной и поперечной деформации, но фракция выброса ЛЖ оставалась прежней, впоследствии у данных пациентов развилась кардиотоксичность [29]. Эхокардиография рассматривается в качестве стандартного метода визуализации для выявления кардиотоксичности и по рекомендациям ESMO должна выполняться исходно, через 3, 12 и 18 месяцев после начала лечения [22]. Определение глобальной продольной деформации миокарда является очень перспективным методом, позволяющим выявлять субклиническую дисфункцию миокарда [13]. Стресс-эхокардиография является важной методикой для выявления ишемии и субклинической сердечной дисфункции у пациентов, полу-

чающих химиотерапевтическое лечение. В исследовании было зафиксировано снижение фракции выброса при стресс-эхокардиографии у 10 из 23 пациентов, получавших антрациклины в детском возрасте. Эти пациенты были обследованы в среднем через 21 год после ремиссии, в то время как 12 здоровых человек в контрольной группе не имели снижения фракции выброса [33]. В последнее время магнитно-резонансная томография сердца все чаще используется для оценки кардиотоксичности из-за ее точности при измерении объема желудочков и фракции выброса ЛЖ [56]. С помощью данной методики можно обнаружить воспалительные процессы в миокарде на ранних стадиях повреждения и наличие фиброза миокарда [67]. Ограничение использования магнитно-резонансной томографии для мониторинга сердечной функции заключается в том, что она не является экономически выгодным методом обследования, в частности, при возникновении необходимости повторных оценок. Для оценки кардиотоксичности перспективным методом является оценка уровня сердечных биомаркеров [20, 63]. Тропонин наиболее широко изучен как биомаркер для выявления кардиотоксичности. Рекомендуется, чтобы уровни тропонина оценивались до начала, в процессе и после завершения химиотерапии [22]. Раннее повышение уровня тропонина, а именно – в течение 72 часов после завершения курса химиотерапии, и устойчивое повышение (то есть сохраняющееся через 1 месяц после курса лечения) указывают на самую высокую частоту прогнозируемых сердечно-сосудистых осложнений [17]. Увеличение тропонина I и натрийуретического пептида (BNP) во время проведения химиотерапии связано с высоким риском сердечных осложнений [75]. По данным нескольких исследований выявлена корреляционная взаимосвязь между концентрацией BNP в начале исследования и через 72 часа с уменьшением фракции выброса ЛЖ через 12 месяцев [61]. В соответствии с рекомендациями ESMO, следует осуществлять контроль уровней BNP и тропонинов T и I до начала лечения, после 24 часов, 72 часов и 30 дней после завершения курса химиотерапии (уровень доказательств III) [22].

Нами был разработан алгоритм диагностики кардиотоксичности и субклинической дисфункции миокарда у получающих химиотерапевтическое лечение пациентов, схема которого впервые приводится на рисунке 1.



Рис. 1. Алгоритм диагностики кардиотоксичности

У всех пациентов перед началом химиотерапии и в процессе проведения следует оценивать риск развития ССЗ. Необходимо регистрировать ЭКГ, проводить рентгенографию органов грудной клетки перед началом каждого курса лечения. С помощью ЭКГ можно выявить неспецифические изменения в сегменте ST-T, а иногда и низковольтные комплексы QRS, рентгенография может быть полезна для оценки кардиомегалии и признаков легочного венозного застоя. Если отмечается наличие изменений по результатам ЭКГ, рентгенографии, то следует направить пациента на эхокардиографию для определения фракции выброса ЛЖ. Если фракция выброса снизилась на 10 % по сравнению с исходным значением или стала менее 50 %, диагностируется кардиотоксичность, то необходимо назначить лечение в соответствии с рекомендациями. Если подобных изменений фракции выброса не наблюдается, необходимо назначить дообследование для обнаружения субклинической дисфункции миокарда. При определении глобальной продольной деформации миокарда ЛЖ необходимо обратить внимание на относительное снижение данного параметра по сравнению с исходными значениями. Если оно составляет менее 8 %, то это не является клинически значимым изменением, пациента следует наблюдать в динамике. Однако если данный показатель снизился на 15 % и более, то необходимо определить уровень биомаркеров (повышение уровней тропонина Т или I указывает на повреждение миокарда), провести стресс-эхокардиографию для определения контрактильного резерва и на основании полученных результатов решить вопрос о назначении кардиопротективной терапии.

Стратегии профилактики и лечения кардиотоксичности. В настоящее время выделяют первичную и вторичную профилактику кардиотоксичности [38]. Первичная профилактика кардиотоксичности включает в себя непрерывную инфузию препарата, использование липосомального доксорубина и кардиозащитного агента декстразоксана. Возможности профилактики кардиотоксичности, вызванной антрациклином [18], до сих пор ограничены [54]. Стратегии вторичной профилактики включают в себя раннее выявление и лечение дисфункции ЛЖ. Предлагается дополнительное назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина и бета-блокаторов [22]. Профилактика кардиотоксичности должна включать в себя: оценку соотношения потенциального преимущества лечения и потенциального риска для сердечно-сосудистой системы, ограничение кумулятивной дозы доксорубина менее 450 мг/м^2 , применение антиоксидантных средств, бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента даже при бессимптомном снижении фракции выброса ЛЖ, мониторинг повреждения миокарда через 3, 6 и 9 месяцев после проведения химиотерапии [13]. Учитывая, что основные механизмы кардиотоксичности включают в себя образование свободных радикалов в кардиомиоцитах, приводящих к апоптозу, уменьшение этого экзогенного ОС может уменьшить проявления кардиотоксичности. Эта цель может быть достигнута с помощью различных механизмов. Среди бета-блокаторов карведилол зарекомендовал себя в качестве препарата, уменьшающего миокардиальное повреждение на фоне терапии доксорубином, в том числе посредством своей антиоксидантной активности. У пациентов, получавших большие дозы доксорубина ($> 500 \text{ мг/м}^2$) одновременно с карведилолом, не было зафиксировано снижения фракции выброса ЛЖ [50]. Продемонстрировано, что профилактическое лечение бета-блокаторами у пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение, предотвращало снижение функции ЛЖ [34]. Аналогичным образом введение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента уменьшало проявления кардиотоксичности у пациентов с высоким риском [16]. D. Cardinale с соавторами в широком проспективном когортном исследовании 2 625 пациентов, подвергшихся химиотерапии антрациклинами, оценивал фракцию выброса ЛЖ с помощью серийной эхокардиографии с медианой наблюдения в 5,2 года. Кардиотоксичность, определяемая как уменьшение фракции выброса ЛЖ от $\geq 10 \%$ до $< 50 \%$, наблюдалась у 226 (9 %) пациентов. У подавляющего большинства пациентов (98 %) снижение фракции выброса ЛЖ произошло в течение первых 12 месяцев, со средним временем развития 3,5 месяца после завершения химиотерапевтического лечения. Раннее включение в терапию эналаприла и карведилола ($n = 186$) или только эналаприла ($n = 40$) во время диагностики кардиотоксичности приводило к полному восстановлению фракции выброса ЛЖ, верифицируемому как возвращение к исходному уровню, у 25 (11 %) обследованных. Частичное восстановление, диагностируемое как увеличение фракции выброса ЛЖ, было выявлено у $\geq 5 \%$, у 160 (71 %) пациентов [15]. Хотя стартовая терапия для лечения кардиотоксичности рекомендуется при обнаружении дисфункции ЛЖ, многие пациенты, достигшие ремиссии, не получают лечения в соответствии с рекомендациями по терапии сердечной недостаточности [75]. Было обнаружено, что индуцированная циклофосфамидом кардиотоксичность ослабляется антиоксидантами, включая альфа-липоевую кислоту [49], пробукол [11] и витамин Е. Несмотря на то, что антиоксиданты обладают кардиопротективным эффектом на фоне терапии доксорубином, они лишены данного эффекта при комбинации

доксорубицина с циклофосфамидом [14]. Тем не менее результаты вышеописанных исследований обладают низкой категорией доказательности. Используемые в современной клинической практике препараты для профилактики и лечения кардиотоксичности (дексэзасоксан, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина) не оказывают достаточного кардиопротективного действия при развитии кардиотоксичности, вызванной антрациклином. Учитывая актуальность данной мультидисциплинарной проблемы, онкологи и гематологи должны сосредоточиться на проблеме мониторинга сердечно-сосудистых патологий в процессе химиотерапии, а кардиологи должны уделить внимание правильному лечению кардиотоксичности.

Заключение. Данные, опубликованные сегодня в медицинской литературе, свидетельствуют о том, что проявления кардиотоксичности у пациентов с хроническим лимфолейкозом, получающих химиотерапию, недостаточно исследованы. Предложен алгоритм, позволяющий своевременно диагностировать проявления кардиотоксичности у пациентов с хроническим лимфолейкозом на фоне проведения различных схем химиотерапии. Введение в обследование методов (эхокардиография с определением глобальной продольной деформации миокарда, стресс-эхокардиография, определение биомаркеров), направленных на обнаружение кардиотоксических эффектов, является необходимым и позволит сократить смертность в данной группе пациентов от негематологических причин. Учитывая пожилой возраст пациентов с хроническим лимфолейкозом, высокую коморбидность и, как следствие, избыточный риск сердечно-сосудистых заболеваний, следует проводить обязательную стратификацию риска и мониторинг нежелательных явлений и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Углубление понимания патогенеза кардиотоксичности будет иметь решающее значение для разработки будущих профилактических стратегий.

Список литературы

1. Меморандум ESC по лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016 // Российский кардиологический журнал. – 2017, № 3 (143). – С. 105–139.
2. Пospelова, Т. И. Оценка качества жизни у больных с опухолями кроветворной и лимфоидной тканей / Т. И. Пospelова, И. Н. Нечунаева, А. В. Мишенин, Г. С. Солдатова, Л. Н. Грицай // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 358–359.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфолифопролиферативных заболеваний / под рук. проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. Российская медицинская академия последипломного образования МЗ РФ. Российское профессиональное общество онкогематологов. Национальное гематологическое общество, 2016. – 419 с.
4. Abidov, A. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing / A. Abidov, A. Rozanski, R. Nachamovitch, S. W. Hayes, F. Aboul-Enein, I. Cohen, J. D. Friedman, G. Germano, D. S. Berman // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 353, № 18. – P. 1889–1898.
5. Abu-Khalaf, M. M. Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and – intense sequential doxorubicin (A) paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer / M. M. Abu-Khalaf // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2007. – Vol. 104, № 3. – P. 341–349.
6. Altena, R. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment : strategies for early detection / R. Altena, P. J. Perik, D. J. van Veldhuisen, E. G. de Vries, J. A. Gietema // *Lancet Oncol.* – 2009. – Vol. 10, № 4. – P. 391–399.
7. American thoracic society consensus. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management : a consensus statement. American Thoracic Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159, № 1. – P. 321–340.
8. Angsutararux, P. Chemotherapy-induced cardiotoxicity : overview of the roles of oxidative stress / P. Angsutararux, S. Luanpitpong, S. Issaragrisil // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–39.
9. Arai, Y. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma / Y. Arai, J. Tadokoro, K. Mitani // *Am. J. Hematol.* – 2005. – Vol. 78, № 4. – P. 317–318.
10. Armstrong, G. T. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer / G. T. Armstrong, K. C. Oeffinger, Y. Chen, T. Kawashima, Y. Yasui, W. Leisenring, M. Stovall, E. J. Chow, C. A. Sklar, D. A. Mulrooney, A. C. Mertens, W. Border, J. B. Durand, L. L. Robison, L. R. Meacham // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31, № 29. – P. 3673–3680.
11. Asiri, Y. A. Probuocol attenuates cyclophosphamide-induced oxidative apoptosis, p53 and Bax signal expression in rat cardiac tissues / Y. A. Asiri // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2010. – Vol. 3. – P. 308–316.
12. Balducci, L. Management of cancer in the older person : a practical approach / L. Balducci, M. Extermann // *Oncologist.* – 2000. – Vol. 5, № 3. – P. 224–237.
13. Baron-Esquivias, G. Cardiac Management of Oncology Patients : Clinical Handbook for Cardio-Oncology / G. Baron-Esquivias, R. Asteggiano. – Springer, 2015. – 259 p.

14. Bjelogrić, S. K. Activity of d,l-alpha-tocopherol (vitamin E) against cardiotoxicity induced by doxorubicin and doxorubicin with cyclophosphamide in mice / S. K. Bjelogrić, J. Radic, V. Jovic, S. Radulovic // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – Vol. 97, № 5. – P. 311–319.
15. Cardinale, D. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy / D. Cardinale, A. Colombo, G. Bacchiani, I. Tedeschi, C. A. Meroni, F. Veglia, M. Civelli, G. Lamantia, N. Colombo, G. Curigliano, C. Fiorentini, C. M. Cipolla // *Circulation.* – 2015. – Vol. 131. – P. 1981–1988.
16. Cardinale, D. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition / D. Cardinale, A. Colombo, M. T. Sandri, G. Lamantia, N. Colombo, M. Civelli, G. Martinelli, F. Veglia, C. Fiorentini, C. M. Cipolla // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 23. – P. 2474–2481.
17. Cardinale, D. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy / D. Cardinale, M. T. Sandri, A. Colombo, N. Colombo, M. Boeri, G. Lamantia, M. Civelli, F. Peccatori, G. Martinelli, C. Fiorentini, C. M. Cipolla // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2749–2754.
18. Cardinale, D. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients / D. Cardinale, G. Bacchiani, M. Beggiato, A. Colombo, C. M. Cipolla // *Semin. Oncol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 186–198.
19. Chiosi, E. Change in TNF-alpha receptor expression is a relevant event in doxorubicin-induced H9c2 cardiomyocyte cell death / E. Chiosi, A. Spina, A. Sorrentino, M. Romano, L. Sorvillo, G. Senatore, R. D'Auria, A. Abbruzzese, M. Caraglia, S. Naviglio, G. Illiano // *J. Interferon Cytokine Res.* – 2007. – Vol. 27. – P. 589–597.
20. Christenson, E. S. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity / E. S. Christenson, T. James, V. Agrawal, B. H. Park // *Clin. Biochem.* – 2015. – Vol. 48. – P. 223–235.
21. Chung, W. B. Early cardiac function monitoring for detection of subclinical doxorubicin cardiotoxicity in young adult patients with breast cancer / W. Chung, J. Yi, J. Y. Jin, Y. Choi, C. S. Park, W. Park, B. J. Song, H. Youn // *J. Breast Cancer.* – 2013. – Vol. 16. – P. 178–183.
22. Curigliano, G. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy : ESMO Clinical Practice Guidelines / G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter, G. Plataniotis, E. de Azambuja, M. T. Sandri, C. Criscitiello, A. Goldhirsch, C. Cipolla, F. Roila // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 155–166.
23. Dolci, A. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity : systematic review of the literature and recommendations for use / A. Dolci, R. Dominici, D. Cardinale, M. T. Sandri, M. Panteghini // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 130, № 5. – P. 688–695.
24. Dzau, V. J. The cardiovascular disease continuum validated : clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence risk factors through stable coronary artery disease / V. J. Dzau, E. M. Antman, H. R. Black, D. L. Hayes, J. E. Manson, J. Plutzky, J. J. Popma, W. Stevenson // *Circulation.* – 2006. – Vol. 114, № 25. – P. 2850–2870.
25. Eichhorst, B. Chronic lymphocytic leukaemia : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat, P. Ghia, P. Hillmen, M. Hallek, C. Buske // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 78–84.
26. Espinosa, E. Classification of anticancer drugs – a new system based on therapeutic targets / E. Espinosa, P. Zamora, J. Feliu, M. González Barón // *Cancer Treatment Reviews.* – 2003. – Vol. 29. – P. 515–523.
27. Ewer, M. S. Cardiac safety of liposomal anthracyclines / M. S. Ewer // *Semin. Oncol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 161–181.
28. Ewer, M. S. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction : time to recognize a new entity / M. S. Ewer, S. M. Lippman // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 13. – P. 2900–2902.
29. Fallah-Rad, N. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy / N. Fallah-Rad, J. R. Walker, A. Wassef, M. Lytwyn, S. Bohonis, T. Fang, G. Tian, I. D. Kirkpatrick, P. K. Singal, M. Krahn, D. Grenier, D. S. Jassal // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57, № 22. – P. 2263–2270.
30. Foran, J. M. European Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma and previously treated mantle cell lymphoma, immunocytoma, and small B lymphocytic lymphoma / J. M. Foran, A. Z. Rohatiner, D. Cunningham, R. A. Popescu, P. Solal-Celigny, M. Ghielmini, B. Coiffier, P. W. Johnson, C. Gisselbrecht, F. Reyes, J. A. Radford, E. M. Bessell, B. Souleau, A. Benzohra, T. A. Lister // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18, № 9. – P. 317–324.
31. Ganame, J. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients / J. Ganame, P. Claus, A. Uyttebroeck, M. Renard, J. D'hooge, B. Bijmens, G. R. Sutherland, B. Eyskens, L. Mertens // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2007. – Vol. 20. – P. 1351–1358.
32. Hallek, M. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia : a randomised, open-label, phase 3 trial / M. Hallek, K. Fischer, G. Fingerle-Rowson, A. M. Fink, R. Busch, J. Mayer, M. Hensel, G. Hopfinger, G. Hess, U. von Grünhagen, M. Bergmann, J. Catalano, P. L. Zinzani, F. Caligaris-Cappio, J. F. Seymour, A. Berrebi, U. Jäger, B. Cazin, M. Trnecny, A. Westermann, C. M. Wendtner, B. F. Eichhorst, P. Staib, A. Bühler, D. Winkler, T. Zenz, S. Böttcher, M. Ritgen, M. Mendila, M. Kneba, H. Döhner, S. Stilgenbauer, International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376, № 9747. – P. 1164–1174.

33. Jarfelt, M. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia / M. Jarfelt, V. Kujacic, D. Holmgren, R. Bjarnason, B. Lannering // *Pediatr. Blood Cancer*. – 2007. – Vol. 49. – P. 835–840.
34. Kalay, N. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy / N. Kalay, E. Basar, I. Ozdogru, O. Er, Y. Cetinkaya, A. Dogan, A. Oguzhan, N. K. Eryol, R. Topsakal, A. Ergin, T. Inanc // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2006. – Vol. 48, № 11. – P. 2258–2262.
35. Kanamori, H. Delayed reduction in left ventricular function following treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and rituximab, unrelated to acute infusion reaction / H. Kanamori, Y. Tsutsumi, A. Mori, T. Kawamura, S. Obara, N. Shimoyama, J. Tanaka, M. Asaka, M. Imamura, N. Masauzi // *Cardiology*. – 2006. – Vol. 105. – P. 184–187.
36. Keating, M. J. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia / M. J. Keating, S. O'Brien, M. Albitar, S. Lerner, W. Plunkett, F. Giles, M. Andreeff, J. Cortes, S. Faderl, D. Thomas, C. Koller, W. Wierda, M. A. Detry, A. Lynn, H. Kantarjian // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, № 18. – P. 4079–4088.
37. Killickap, S. Addition of rituximab to chop does not increase the risk of cardiotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma / S. Killickap, B. Yavuz, S. Aksoy, L. Sahiner, M. Dincer, H. Harputluoglu, M. Erman, K. Aytemir, L. Tokgozoglu, I. Barista // *Med. Oncol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 437–442.
38. Kim, S. M. A case of severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy / S. M. Kim, C. H. Kwak, B. Lee, S. B. Kim, J. J. Sir, W. H. Cho, S. K. Choi // *Korean J. Intern. Med.* – 2012. – Vol. 27, № 3. – P. 342–345.
39. Knauf, W. Chronic lymphocytic leukemia : raising expectations in the treatment of elderly patients / W. Knauf, D. Re // *J. Leuk.* – 2015. – Vol. 3, № 2. – P. 1–8.
40. Kufe, D. W. Alkylating agents Holland-Frei cancer medicine. 6th edition / D. W. Kufe, R. E. Pollock, R. R. Weichselbaum, R. C. Bast, T. S. Gansler, J. F. Holland, E. Frei. – Hamilton : BC Decker, 2003. – 178 p.
41. Lang, R. M. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines, Standards Committee, and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology / R. M. Lang, V. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. S. Shanewise, S. D. Solomon, K. T. Spencer, M. S. Sutton, W. J. Stewart; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2005. – Vol. 18, № 12. – P. 1440–1463.
42. L'Ecuyer, T. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death / T. L'Ecuyer, S. Sanjeev, R. Thomas, R. Novak, L. Das, W. Campbell, R. V. Heide // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1273–1280.
43. Lefrak, E. A. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity / E. A. Lefrak, J. Pitha, S. Rosenheim, J. A. Gottlieb // *Cancer*. – 1973. – Vol. 32. – P. 302–314.
44. Lim, C. C. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes / C. C. Lim, C. Zuppinger, X. Guo, G. M. Kuster, M. Helmes, H. M. Eppenberger, T. M. Suter, R. Liao, D. B. Sawyer // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 8290–8299.
45. Mauro, F. R. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients : a single institution study of 204 cases / F. R. Mauro, R. Foa, D. Giannarelli, I. Cordone, S. Crescenzi, E. Pescarmona, R. Sala, R. Cerretti, F. Mandelli // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 448–454.
46. Minotti, G. Anthracyclines : molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity / G. Minotti, P. Menna, E. Salvatorelli, G. Cairo, L. Gianni // *Pharmacol. Rev.* – 2004. – Vol. 56. – P. 185–229.
47. Minotti, G. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes : evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy / G. Minotti, R. Ronchi, E. Salvatorelli, P. Menna, G. Cairo // *Cancer Res.* – 2001. – Vol. 61. – P. 8422–8428.
48. Mulrooney, D. A. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort / D. A. Mulrooney, M. W. Yeazel, T. Kawashima, A. C. Mertens, P. Mitby, M. Stovall, S. S. Donaldson, D. M. Green, C. A. Sklar, L. L. Robison, W. M. Leisenring // *BMJ*. – 2009. – Vol. 339. – P. 4606–4607.
49. Mythili, Y. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide induced hyperlipidemic cardiomyopathy / Y. Mythili, P. T. Sudharsan, V. Sudhahar, P. Varalakshmi // *Eur. J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 543. – P. 92–96.
50. Nagla, A. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia / A. Nagla, O. A. Tolba, M. R. El-Shanshory, E. E. El-Hawary // *J. Card. Fail.* – 2012. – Vol. 18. – P. 607–613.
51. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. – Режим доступа : http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 02.04.2018.

52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's lymphoma. Version 1.2016. – Режим доступа : http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 29.03.2018.
53. Octavia, Y. Doxorubicin-induced cardiomyopathy : from molecular mechanisms to therapeutic strategies / Y. Octavia, C. G. Tocchetti, K. L. Gabrielson, S. Janssens, H. J. Crijns, A. L. Moens // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2012. – Vol. 52. – P. 1213–1225.
54. Plana, J. C. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy : A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / J. S. Plana, M. Galderisi, A. Barac, M. S. Ewer, B. Ky, M. Scherrer-Crosbie, J. Ganame, I. A. Sebag, D. A. Agler, L. P. Badano, J. Banchs, D. Cardinale, J. Carver, M. Cerqueira, J. M. De Cara, T. Edvardsen, S. D. Flamm, T. Force, B. P. Griffin, G. Jerusalem, J. E. Liu, A. Magalhães, T. Marwick, L. Y. Sanchez, R. Sicari, H. R. Villarraga, P. Lancellotti // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27, № 9. – P. 911–939.
55. Park, C. S. Cardioprotective effect of IGF-1 in mouse with adriamycin induced cardiomyopathy / C. S. Park, H. J. Youn, E. J. Cho // *Korean Circ. J.* – 2002. – Vol. 32. – P. 1116–1123.
56. Poulin, F. Cardiotoxicity due to chemotherapy : role of cardiac imaging / F. Poulin, P. Thavendiranathan // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2015. – Vol. 17, № 3. – P. 564–567.
57. Rai, K. R. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia / K. R. Rai, A. Sawitsky, E. P. Cronkite, A. D. Chanana, R. N. Levy, B. S. Pasternack // *Blood.* – 1975. – Vol. 46, № 2. – P. 219–234.
58. Ranchoux, B. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension : role of alkylating agents / B. Ranchoux, S. Gunther, R. Quarck, M. C. Chaumais, P. Dorfmueller, F. Antigny, S. J. Dumas, N. Raymond, E. Lau, L. Savale, X. Jaïs, O. Sitbon, G. Simonneau, K. Stenmark, S. Cohen-Kaminsky, M. Humbert, D. Montani, F. Perros // *Am. J. Pathol.* – 2015. – Vol. 185, № 2. – P. 356–371.
59. Rochette, L. Anthracyclines/trastuzumab : new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms / L. Rochette, C. Guenancia, A. Gudjoncik, O. Hachet, M. Zeller, Y. Cottin, C. Vergely // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 36, № 6. – P. 326–348.
60. Salazar-Mendiguchia, J. Anthracycline-mediated cardiomyopathy : basic molecular knowledge for the cardiologist / J. Salazar-Mendiguchia, J. Gonzalez-Costello, J. Roca, A. Ariza-Sole, N. Manito, A. Cequier // *Arch. Cardiol. Mex.* – 2014. – Vol. 84. – P. 218–223.
61. Sandri, M. T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy : a marker predictive of cardiac dysfunction / M. T. Sandri, M. Salvatici, D. Cardinale, L. Zorzino, R. Passerini, P. Lentati, M. Leon, M. Civelli, G. Martinelli, C. M. Cipolla // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51, № 8. – P. 1405–1410.
62. Schubert, C. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review / C. Schubert, S. Hong, L. Natarajan, P. J. Mills, J. E. Dimsdale // *Brain Behav. Immun.* – 2007. – Vol. 21. – P. 413–427.
63. Singh, D. Utilizing cardiac biomarkers to detect and prevent chemotherapy-induced cardiomyopathy / D. Singh, A. Thakur, W. H. Tang // *Curr. Heart Fail. Rep.* – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 255–262.
64. Swain, S. M. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin : a retrospective analysis of three trials / S. M. Swain, F. S. Whaley, M. S. Ewer // *Cancer.* – 2003. – Vol. 97. – P. 2869–2879.
65. Takemura, G. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management / G. Takemura, H. Fujiwara // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 2007. – Vol. 49. – P. 330–352.
66. Tam, C. S. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia / C. S. Tam, S. O'Brien, W. Wierda, H. Kantarjian, S. Wen, K. A. Do, D. A. Thomas, J. Cortes, S. Lerner, M. J. Keating // *Blood.* – 2008. – Vol. 112, № 4. – P. 975–980.
67. Tamene, A. M. Cardiovascular MR imaging in cardio-oncology / A. M. Tamene, C. Masri, S. H. Konety // *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 105–116.
68. Tarr, A. Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy / A. Tarr, S. Stoebe, J. Tuennemann // *Echo Res. Pract.* – 2015. – Vol. 2. – P. 81–88.
69. Thavendiranathan, P. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy : a systematic review / P. Thavendiranathan, F. Poulin, K. D. Lim, J. C. Plana, A. Woo, T. H. Marwick // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 2751–2768.
70. Vejjongsas, P. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities / P. Vejjongsas, E. T. Yeh // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 64, № 9. – P. 938–945.
71. Von Hoff, D. D. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure / D. D. Von Hoff, M. W. Layard, P. Basa, H. L. Jr. Davis, A. L. Von Hoff, M. Rozenzweig, F. M. Muggia // *Ann. Intern. Med.* – 1979. – Vol. 91, № 5. – P. 710–717.
72. Wittstein, I. S. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress / I. S. Wittstein, D. R. Thieman, J. A. Lima, K. L. Baughman, S. P. Schulman, G. Gerstenblith, K. C. Wu, J. J. Rade, T. J. Bivalacqua, H. C. Champion // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352, № 6. – P. 539–548.
73. Yeh, E. T. Cardiovascular complications of cancer therapy : incidence, pathogenesis, diagnosis, and management / E. T. Yeh, C. L. Bickford // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 53, № 24. – P. 2231–2247.
74. Yeh, E. T. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy / E. T. Yeh // *Annu. Rev. Med.* – 2006. – Vol. 57. – P. 485–498.

75. Yoon, G. J. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally / G. J. Yoon, M. L. Telli, D. P. Kao, K. Y. Matsuda, R. W. Carlson, R. M. Witteles // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – P. 1644–1650.

76. Zhang, S. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity / S. Zhang, X. Liu, T. Bawa-Khalfe, L. S. Lu, Y. L. Lyu, L. F. Liu, E. T. Yeh // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 1639–1642.

References

1. Memorandum ESC po lecheniyu onkologicheskikh zabolevaniy i serdechno-sosudistoy toksichnosti, razrabotannyy pod egidoy komiteta po praktike ESC 2016 [The ESC Memorandum on the Treatment of Cancer and Cardiovascular Toxicity, developed under the auspices of the ESC 2016 Committee of Practice]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2017, no. 3 (143), pp. 105–139.

2. Pospelova T. I., Nechunaeva I. N., Mishenin A. V., Soldatova G. S., Gritsay L. N. Otsenka kachestva zhizni u bol'nykh s opukholyami krovetvornoy i limfoidnoy tkaney [Evaluation of quality of life in patients with hematological malignancies]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice]*, 2016. vol. 9, no. 3, pp. 358–359.

3. Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases]. Pod rukovodstvom prof. I. V. Poddubnoy, prof. V. G. Savchenko. Rossiyskaya meditsinskaya akademiya poslediplomnogo obrazovaniya MZ RF. Rossiyskoe professional'noe obshchestvo onkogematologov. Natsional'noe gematologicheskoe obshchestvo [Under the supervision of Prof. I. V. Poddubnaya, prof. V. G. Savchenko. Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Professional Society of Oncohematologists. National Hematological Society], 2016. 419 c.

4. Abidov A., Rozanski A., Hachamovitch R., Hayes S. W., Aboul-Enein F., Cohen I., Friedman J. D., Germano G., Berman D. S. Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 353, no. 18, pp. 1889–1898.

5. Abu-Khalaf M. M. Long-term assessment of cardiac function after dose-dense and – intense sequential doxorubicin (A) paclitaxel (T) and cyclophosphamide (C) as adjuvant therapy for high risk breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2007, vol. 104, no. 3, pp. 341–349.

6. Altena R., Perik P. J., Veldhuisen D. J., de Vries E. G., Gietema J. A. Cardiovascular toxicity caused by cancer treatment: strategies for early detection. *Lancet Oncol.*, 2009, vol. 10, no. 4, pp. 391–399.

7. American thoracic society consensus. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *American Thoracic Society. Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, vol. 159, no. 1, pp. 321–340.

8. Angsutararux P., Luanpitpong S., Issaragrisil S. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: overview of the roles of oxidative stress. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2015, vol. 2015, pp. 1–39.

9. Arai Y., Tadokoro J., Mitani K. Ventricular tachycardia associated with infusion of rituximab in mantle cell lymphoma. *Am. J. Hematol.*, 2005, vol. 78, no. 4, pp. 317–318.

10. Armstrong G. T., Oeffinger K. C., Chen Y., Kawashima T., Yasui Y., Leisenring W., Stovall M., Chow E. J., Sklar C. A., Mulrooney D. A., Mertens A. C., Border W., Durand J. B., Robison L. L., Meacham L. R. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2013, vol. 31, no. 29, pp. 3673–3680.

11. Asiri Y. A. Probuocol attenuates cyclophosphamide-induced oxidative apoptosis, p53 and Bax signal expression in rat cardiac tissues. *Oxid. Med. Cell Longev.*, 2010, vol. 3, pp. 308–316.

12. Balducci L., Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist.*, 2000, vol. 5, no. 3, pp. 224–237.

13. Baron-Esquivias G., Asteggiano R. *Cardiac Management of Oncology Patients: Clinical Handbook for Cardio-Oncology*. Springer, 2015, 259 p.

14. Bjelogrić S. K., Radic J., Jovic V., Radulovic S. Activity of d,l-alpha-tocopherol (vitamin E) against cardiotoxicity induced by doxorubicin and doxorubicin with cyclophosphamide in mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, 2005, vol. 97, no. 5, pp. 311–319.

15. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G., Tedeschi I., Meroni C. A., Veglia F., Civelli M., Lamantia G., Colombo N., Curigliano G., Fiorentini C., Cipolla C. M. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*, 2015, vol. 131, pp. 1981–1988.

16. Cardinale D., Colombo A., Sandri M. T., Lamantia G., Colombo N., Civelli M., Martinelli G., Veglia F., Fiorentini C., Cipolla C. M. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 2, pp. 2474–2481.

17. Cardinale D., Sandri M. T., Colombo A., Colombo N., Boeri M., Lamantia G., Civelli M., Peccatori F., Martinelli G., Fiorentini C., Cipolla C. M. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*, 2004, vol. 109, pp. 2749–2754.

18. Cardinale D., Bacchiani G., Beggiato M., Colombo A., Cipolla C. M. Strategies to prevent and treat cardiovascular risk in cancer patients. *Semin Oncol.*, 2013, vol. 40, pp. 186–198.

19. Chiosi E., Spina A., Sorrentino A., Romano M., Sorvillo L., Senatore G., D'Auria R., Abbruzzese A., Caraglia M., Naviglio S., Illiano G. Change in TNF-alpha receptor expression is a relevant event in doxorubicin-induced H9c2 cardiomyocyte cell death. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2007, vol. 27, pp. 589–597.
20. Christenson E. S., James T., Agrawal V., Park B. H. Use of biomarkers for the assessment of chemotherapy-induced cardiac toxicity. *Clin. Biochem.*, 2015, vol. 48, pp. 223–235.
21. Chung W. B., Yi J., Jin J. Y., Choi Y., Park C. S., Park W., Song B. J., Youn H. Early cardiac function monitoring for detection of subclinical doxorubicin cardiotoxicity in young adult patients with breast cancer. *J. Breast Cancer*, 2013, vol. 16, pp. 178–183.
22. Curigliano G., Cardinale D., Suter T., Plataniotis G., de Azambuja E., Sandri M. T., Criscitiello C., Goldhirsch A., Cipolla C., Roila F. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.*, 2012, vol. 23, pp. 155–166.
23. Dolci A., Dominici R., Cardinale D., Sandri M. T., Panteghini M. Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use. *Am. J. Clin. Pathol.*, 2008, vol. 130, no. 5, pp. 688–695.
24. Dzau V. J., Antman E.M., Black H. R., Hayes D. L., Manson J. E., Plutzky J., Popma J. J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: pathophysiology and clinical trial evidence risk factors through stable coronary artery disease. *Circulation*, 2006, vol. 114, no. 25, pp. 2850–2870.
25. Eichhorst B., Robak T., Montserrat E., Ghia P., Hillmen P., Hallek M., Buske C. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*, 2015, vol. 26, pp. 78–84.
26. Espinosa E., Zamora P., Feliu J., González Barón M. Classification of anticancer drugs - a new system based on therapeutic targets. *Cancer Treatment Reviews*, 2003, vol. 29, pp. 515–523.
27. Ewer M. S. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol.*, 2004, vol. 31, pp. 161–181.
28. Ewer M. S., Lippman S. M. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J. Clin. Oncol.*, 2005, vol. 23, no. 13, pp. 2900–2902.
29. Fallah-Rad N., Walker J. R., Wassef A., Lytwyn M., Bohonis S., Fang T., Tian G., Kirkpatrick I. D., Singal P. K., Krahn M., Grenier D., Jassal D. S. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2011, vol. 57, no. 22, pp. 2263–2270.
30. Foran J. M., Rohatiner A. Z., Cunningham D., Popescu R. A., Solal-Celigny P., Ghielmini M., Coiffier B., Johnson P. W., Gisselbrecht C., Reyes F., Radford J. A., Bessell E. M., Souleau B., Benzohra A., Lister T. A. European Phase II study of rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) for patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma and previously treated mantle cell lymphoma, immunocytoma, and small B lymphocytic lymphoma. *J. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 18, no. 9, pp. 317–324.
31. Ganame J., Claus P., Uytendaele A., Renard M., D'hooge J., Bijmens B., Sutherland G. R., Eyskens B., Mertens L. Myocardial dysfunction late after low-dose anthracycline treatment in asymptomatic pediatric patients. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2007, vol. 20, pp. 1351–1358.
32. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., Fink A. M., Busch R., Mayer J., Hensel M., Hopfinger G., Hess G., von Grünhagen U., Bergmann M., Catalano J., Zinzani P. L., Caligaris-Cappio F., Seymour J. F., Berrebi A., Jäger U., Cazin B., Trnecny M., Westermann A., Wendtner C. M., Eichhorst B. F., Staib P., Bühler A., Winkler D., Zenz T., Böttcher S., Ritgen M., Mendila M., Kneba M., Döhner H., Stilgenbauer S., International Group of Investigators, German Chronic Lymphocytic Leukaemia Study Group. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2010, vol. 376, no. 9747, pp. 1164–1174.
33. Jarfelt M., Kujacic V., Holmgren D., Bjarnason R., Lannering B. Exercise echocardiography reveals subclinical cardiac dysfunction in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Blood Cancer*, 2007, vol. 49, pp. 835–840.
34. Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Oguzhan A., Eryol N. K., Topsakal R., Ergin A., Inanc T. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*, 2006, vol. 48, no. 11, pp. 2258–2262.
35. Kanamori H., Tsutsumi Y., Mori A., Kawamura T., Obara S., Shimoyama N., Tanaka J., Asaka M., Imamura M., Masauzi N. Delayed reduction in left ventricular function following treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and rituximab, unrelated to acute infusion reaction. *Cardiology*, 2006, vol. 105, pp. 184–187.
36. Keating M. J., O'Brien S., Albitar M., Lerner S., Plunkett W., Giles F., Andreeff M., Cortes J., Faderl S., Thomas D., Koller C., Wierda W., Detry M. A., Lynn A., Kantarjian H. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2005, vol. 23, no. 18, pp. 4079–4088.
37. Killickap S., Yavuz B., Aksoy S., Sahiner L., Dincer M., Harputluoglu H., Erman M., Aytemir K., Tokgozlu L., Barista I. Addition of rituximab to chop does not increase the risk of cardiotoxicity in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Med. Oncol.*, 2008, vol. 25, pp. 437–442.

38. Kim S. M., Kwak C. H., Lee B., Kim S. B., Sir J. J., Cho W. H., Choi S. K. A case of severe coronary spasm associated with 5-fluorouracil chemotherapy. *Korean J. Intern Med.*, 2012, vol. 27, no. 3, pp. 342–345.
39. Knauf W., Re D. Chronic lymphocytic leukemia: raising expectations in the treatment of elderly patients. *J. Leuk.*, 2015, vol. 3, no. 2, pp. 1–8.
40. Kufe D. W., Pollock R. E., Weichselbaum R. R., Bast R. C., Gansler T. S., Holland J. F., Frei E. Alkylating agents Holland-Frei cancer medicine. 6-th edition. Hamilton, BC Decker, 2003, 178 p.
41. Lang R. M., Bierig V., Devereux R. B., Flachskampf F. A., Foster E., Pellikka P. A., Picard M. H., Roman M. J., Seward J., Shanewise J. S., Solomon S. D., Spencer K. T., Sutton M. S., Stewart W. J., Chamber Quantification Writing Group, American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee, European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines, Standards Committee, and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2005, vol. 18, no. 12, pp. 1440–1463.
42. L'Ecuyer T., Sanjeev S., Thomas R., Novak R., Das L., Campbell W., Heide R. V. DNA damage is an early event in doxorubicin-induced cardiac myocyte death. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, 2006, vol. 29, pp. 1273–1280.
43. Lefrak E. A., Pitha J., Rosenheim S., Gottlieb J. A. A clinicopathologic analysis of Adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, 1973, vol. 32, pp. 302–314.
44. Lim C. C., Zuppinger C., Guo X., Kuster G. M., Helmes M., Eppenberger H. M., Suter T. M., Liao R., Sawyer D. B. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, pp. 8290–8299.
45. Mauro F. R., Giannarelli D., Cordone I., Crescenzi S., Pescarmona E., Sala R., Cerretti R., Mandelli F. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*, 1999, vol. 94, pp. 448–454.
46. Minotti G., Menna P., Salvatorelli E., Cairo G., Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.*, 2004, vol. 56, pp. 185–229.
47. Minotti G., Ronchi R., Salvatorelli E., Menna P., Cairo G. Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy. *Cancer Res.*, 2001, vol. 61, pp. 8422–8428.
48. Mulrooney D. A., Yeazel M. W., Kawashima T., Mertens A. C., Mitby P., Stovall M., Donaldson S. S., Green D. M., Sklar C. A., Robison L. L., Leisenring W. M. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ*, 2009, vol. 339, p. 4606–4607.
49. Mythili Y., Sudharsan P. T., Sudhahar V., Varalakshmi P. Protective effect of DL-alpha-lipoic acid on cyclophosphamide induced hyperlipidemic cardiomyopathy. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 543, pp. 92–96.
50. Nagla A., Tolba O. A., El-Shanshory M. R., El-Hawary E. E. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Card. Fail.*, 2012, vol. 18, pp. 607–613.
51. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (accessed 02 April 2018).
52. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-Hodgkin's Lymphoma. Version 1.2016. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (accessed 29 March 2018).
53. Octavia Y., Tocchetti C. G., Gabrielson K. L., Janssens S., Crijns H. J., Moens A. L. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2012, vol. 52, pp. 1213–1225.
54. Plana J. C., Galderisi M., Barac A., Ewer M. S., Ky B., Scherrer-Crosbie M., Ganame J., Sebag I. A., Agler D. A., Badano L. P., Banchs J., Cardinale D., Carver J., Cerqueira M., DeCara J. M., Edvardsen T., Flamm S. D., Force T., Griffin B. P., Jerusalem G., Liu J. E., Magalhães A., Marwick T., Sanchez L. Y., Sicari R., Villarraga H. R., Lancellotti P. Expert Consensus for Multimodality Imaging Evaluation of Adult Patients during and after Cancer Therapy: A Report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 2014, vol. 27, no. 9, pp. 911–939.
55. Park C. S., Youn H. J., Cho E. J. Cardioprotective effect of IGF-1 in mouse with adriamycin induced cardiomyopathy. *Korean Circ. J.*, 2002, vol. 32, pp. 1116–1123.
56. Poulin F., Thavendiranathan P. Cardiotoxicity due to chemotherapy: role of cardiac imaging. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2015, vol. 17, no. 3, pp. 564–567.
57. Rai K. R., Sawitsky A., Cronkite E. P., Chanana A. D., Levy R. N., Pasternack B. S. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 1975, vol. 46, no. 2, pp. 219–234.
58. Ranchoux B., Gunther S., Quarek R., Chaumais M. C., Dorfmueller P., Antigny F., Dumas S. J., Raymond N., Lau E., Savale L., Jaïs X., Sitbon O., Simonneau G., Stenmark K., Cohen-Kaminsky S., Humbert M., Montani D., Perros F. Chemotherapy-induced pulmonary hypertension: role of alkylating agents. *Am. J. Pathol.*, 2015, vol. 185, no. 2, pp. 356–371.

59. Rochette L., Guenancia C., Gudjoncik A., Hachet O., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.*, 2015, vol. 36, no. 6, pp. 326–348.
60. Salazar-Mendiguchia J., Gonzalez-Costello J., Roca J., Ariza-Sole A., Manito N., Cequier A. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: basic molecular knowledge for the cardiologist. *Arch Cardiol Mex.*, 2014, vol. 84, pp. 218–223.
61. Sandri M. T., Salvatici M., Cardinale D., Zorzino L., Passerini R., Lentati P., Leon M., Civelli M., Martinelli G., Cipolla C. M. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide after high-dose chemotherapy: a marker predictive of cardiac dysfunction. *Clin. Chem.*, 2005, vol. 51, no. 8, pp. 1405–1410.
62. Schubert C., Hong S., Natarajan L., Mills P. J., Dimsdale J. E. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review. *Brain Behav Immun.*, 2007, vol. 21, pp. 413–427.
63. Singh D., Thakur A., Tang W. H. Utilizing cardiac biomarkers to detect and prevent chemotherapy-induced cardiomyopathy. *Curr. Heart. Fail. Rep.*, 2015, vol. 12, no. 3, pp. 255–262.
64. Swain S. M., Whaley F. S., Ewer M. S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003, vol. 97, pp. 2869–2879.
65. Takemura G., Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis.*, 2007, vol. 49, pp. 330–352.
66. Tam C. S., O'Brien S., Wierda W., Kantarjian H., Wen S., Do K. A., Thomas D. A., Cortes J., Lerner S., Keating M. J. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008, vol. 112, no. 4, pp. 975–980.
67. Tamene A. M., Masri C., Konety S. H. Cardiovascular MR imaging in cardio-oncology. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.*, 2015, vol. 23, no. 1, pp. 105–116.
68. Tarr A., Stoebe S., Tuennemann J. Early detection of cardiotoxicity by 2D and 3D deformation imaging in patients receiving chemotherapy. *Echo. Res. Pract.*, 2015, vol. 2, pp. 81–88.
69. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K. D., Plana J. C., Woo A., Marwick T. H. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 63, pp. 2751–2768.
70. Vejpongsa P., Yeh E. T. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2014, vol. 64, no. 9, pp. 938–945.
71. Von Hoff D. D., Layard M. W., Basa P., Davis H. L. Jr., Von Hoff A. L., Rozenzweig M., Muggia F. M. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.*, 1979, vol. 91, no. 5, pp. 710–717.
72. Wittstein I. S., Thiemann D. R., Lima J. A., Baughman K. L., Schulman S. P., Gerstenblith G., Wu K. C., Rade J. J., Bivalacqua T. J., Champion H. C. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N. Engl. J. Med.*, 2005, vol. 352, no. 6, pp. 539–548.
73. Yeh E. T., Bickford C. L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2009, vol. 53, no. 24, pp. 2231–2247.
74. Yeh E. T. Cardiotoxicity induced by chemotherapy and antibody therapy. *Annu. Rev. Med.*, 2006, vol. 57, pp. 485–498.
75. Yoon G. J., Telli M. L., Kao D. P., Matsuda K. Y., Carlson R. W., Witteles R. M. Left ventricular dysfunction in patients receiving cardiotoxic cancer therapies are clinicians responding optimally. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2010, vol. 56, pp. 1644–1650.
76. Zhang S., Liu X., Bawa-Khalife T., Lu L. S., Lyu Y. L., Liu L. F., Yeh E. T. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat. Med.*, 2012, vol. 18, no. 11, pp. 1639–1642.

УДК 616.13-007.271-089

14.01.00 – Клиническая медицина

DOI 10.17021/2018.13.2.46.53

© Д.В. Рубан, М.А. Чичкова, 2018

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ СТЕНОЗЕ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Рубан Дмитрий Валерьевич, аспирант кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43; врач-сердечно-сосудистый хирург, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 21-01-99, e-mail: dmirub@mail.ru.

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета 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: m.chichkova@mail.ru.

Представлен всесторонний анализ литературы, посвященный ишемической болезни сердца при стенозе ствола левой коронарной артерии. Затронуты вопросы анатомии и частоты встречаемости атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии, патогенеза и течения болезни при данной патологии. Приведены новейшие данные о возможностях хирургического лечения.

Ключевые слова: *реваскуляризация миокарда, аортокоронарное шунтирование, ствол левой коронарной артерии.*

MOREDN CONCEPT OF MYOCARDIAL REVASCULARIZATION IN STENOSIS OF THE LEFT MAIN CORONARY ARTERY

Ruban Dmitriy V., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-41-43, cardiovascular surgeon, Alexandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel: (8512) 21-01-99, e-mail: dmirub@mail.ru.

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

The article presents a comprehensive analysis of literature devoted to ischemic heart disease in stenosis of the left main coronary artery. The questions of anatomy and frequency of occurrence of atherosclerotic lesion of the left main coronary artery, pathogenesis and course of the left main coronary artery disease were touched upon. The latest data on the possibilities of surgical treatment of this pathology are published.

Key words: *myocardial revascularization, coronary artery bypass grafting, left main coronary artery.*

Частота встречаемости атеросклеротического поражения ствола левой коронарной артерии (СЛКА). Наиболее часто встречаемой патологией СЛКА является ее атеросклеротическое поражение. Зарубежные эксперты утверждают, что гемодинамически значимым стенозом СЛКА является ее сужение более чем на 50 % [4]. В регистре Coronary Artery Surgery Study (CASS) гемодинамически значимый стеноз СЛКА был выявлен у 1 477 (7,33 %) из 20 137 пациентов, из них 53 (3,6 %) обследованных имели асимптомное течение заболевания [33]. Кроме стенозирующего поражения, крайне редко выявляют окклюзию СЛКА. По результатам коронарографии только в 0,01–0,7 % случаев обнаруживают полную закупорку [3, 10]. Изолированный стеноз СЛКА выявляют в 1,5–13 % случаях [2, 13, 27]. Замечено, что у пациентов без каротидного стеноза стеноз СЛКА выявляется в 5 % случаев, в то время как у пациентов с мультифокальным атеросклерозом и поражением каротидных артерий – в 40 % случаев [21].

Таким образом, своевременное выполнение коронарографии позволяет установить поражение СЛКА и с определенной точностью оценить анатомию артерий коронарного русла, в частности, СЛКА.

Анатомическое строение СЛКА. Опубликованное в 2017 г. китайское исследование выявило, что средний диаметр СЛКА равен $4,12 \pm 0,68$ мм [38]. При этом не было отмечено существенных гендерных различий. Результаты данного исследования продемонстрировали, что диаметры коронарных артерий достоверно обратно пропорциональны ангиографической тяжести ишемической болезни сердца (ИБС), а диаметры коронарных артерий могут быть независимым предиктором риска ИБС. По мнению авторов, необходимо провести дальнейшие исследования для подтверждения и развития данной гипотезы. В свою очередь, достоверно известно, что длина СЛКА бывает весьма различной и варьирует от 2 до 44 мм [17]. Более короткий СЛКА ассоциируется с наличием двухстворчатого аортального клапана [19]. Анатомически СЛКА делится на устье, средний и дистальный отделы [12]. СЛКА относится к проксимальному сегменту левой коронарной артерии и отходит от левого аортального синуса ниже синотубулярного соединения и продолжается до бифуркации на переднюю нисходящую и огибающую артерии. СЛКА отвечает за обеспечение 75 % крови миокарда при правом или сбалансированном типе кровоснабжения и в 100 % при левом типе кровоснабжения. Серьезное нарушение кровоснабжения СЛКА приводит к уменьшению притока крови к большей части миокарда, что повышает риск формирования дисфункции левого желудочка и способствует возникновению жизнеугрожающих аритмий [20].

Вышеперечисленные сведения необходимо учитывать при изучении патогенеза и прогноза заболевания.

Патогенез и прогноз течения ИБС при поражении СЛКА. Анализ обзора литературы, посвященного прогнозу данного заболевания, показал, что при естественном течении ИБС у пациентов с поражением СЛКА отмечается крайне высокий риск скорострительной смерти. Внезапная сердечная смерть в группе пациентов с поражением СЛКА встречается в 3–4 раза чаще по сравнению с пациентами, имеющими поражение коронарных артерий другой локализации [31]. Половина пациентов с поражением СЛКА погибает к концу двух с половиной лет наблюдения, при этом годовая летальность составляет 18,8 % [9]. При применении консервативной стратегии лечения у пациентов с поражением СЛКА пятилетняя летальность равна 51 % [23]. В патогенезе заболевания наблюдается постоянное вовлечение коронарных артерий в атеросклеротический процесс посредством развития атеромы от дистальной части СЛКА к проксимальной части передней нисходящей артерии [17]. Вследствие дальнейшего распространения данного патологического процесса для большинства пациентов со стенозом ствола характерно многосудистое атеросклеротическое поражение коронарного русла. Исследование A.R. Khan и соавторов, опубликованное в 2017 г., кумулятивно отразило популяцию СЛКА с дистальным поражением в 68 % и многосудистого поражения коронарного русла в 64 % [22].

С учетом вышеизложенного следует обязательно принимать во внимание современные возможности при лечении пациентов с поражением СЛКА.

Новейшие данные по реваскуляризации миокарда при поражении СЛКА. В клинической практике продолжают оставаться актуальными две ключевые стратегии реваскуляризации миокарда при стенозе СЛКА: чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аортокоронарное шунтирование (АКШ). Необходимо сравнить данные способы лечения для оценки их безопасности и наибольшей эффективности с помощью клинических исследований и метаанализов в мировой литературе.

В 2016 г. авторами исследований EXCEL (Evaluation of the Xience Everolimus Eluting Stent Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) и NOBLE (Nordic-Baltic-British Left Main Revascularisation Study) были опубликованы два новых масштабных сравнения ЧКВ и АКШ при стенозе СЛКА, которые вызвали споры среди исследователей вследствие противоречивости их результатов. Авторы исследования EXCEL пришли к выводу о том, что ЧКВ не уступает АКШ у пациентов со стенозом СЛКА [32]. В свою очередь, исследование NOBLE продемонстрировало, что АКШ эффективнее, чем ЧКВ у данных пациентов [25]. В исследовании NOBLE сообщалось о совокупной смертности от всех причин, периоперационном инфаркте миокарда, повторной реваскуляризации и инсульте в качестве первичной конечной точки больших неблагоприятных кардиальных и цереброваскулярных событий (Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Event (MACCE)). Тогда как в исследовании EXCEL в качестве первичной и конечной точки были выбраны только составные показатели смертности, инсульта или инфаркта миокарда без учета частоты повторной реваскуляризации пораженной области сосуда, то есть частоты устранения рестеноза. Время наблюдения в исследовании EXCEL составило 3 года, в NOBLE – 5 лет. В EXCEL использовались эверолимус-элюирующие стенты «второго поколения», в исследовании NOBLE в 88 % случаев применялись биолимус-элюирующие стенты «третьего поколения» [8]. Наряду с испытанием EXCEL была дана оценка качества жизни после реваскуляризации миокарда у пациентов с поражением СЛКА. Через 1 месяц после реваскуляризации ЧКВ у пациентов были отмечены лучшие показатели качества жизни, чем после АКШ. Однако к 12 месяцам различия в показателях качества жизни были в значительной мере уменьшены, а к 36 месяцам существенных различий не отмечалось [6]. X.L. Zhang продемонстрировал анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований и 22 сопоставимых исследований, включавших в себя 22 487 и 90 167 пациентов, соответственно. Получено подтверждение схожих результатов по эффективности и безопасности ЧКВ и АКШ при лечении пациентов со стенозом СЛКА, при этом риск повторных вмешательств после ЧКВ остается выше [37]. В другом метаанализе, осуществленном в 2017 г., был сделан вывод о том, что ЧКВ у пациентов с поражением СЛКА не уступает АКШ в краткосрочном периоде наблюдения, но в долгосрочном периоде АКШ более безопасно и эффективно, чем ЧКВ [15]. N.S. Vajaj и соавторы опубликовали результаты нового метаанализа, в котором была дана оценка результатам ЧКВ и АКШ у пациентов с поражением СЛКА. Объединенный анализ шести рандомизированных контролируемых исследований (SYNTAX, NOBLE, PRECOMBAT, EXCEL, LEIPZIG, LEMANS) продемонстрировал статистически значимый 21 % риск развития MACCE в долгосрочном периоде у пациентов, перенесших ЧКВ по сравнению с АКШ (относительный риск (ОР) 1,21; доверительный интервал (ДИ) 95 % 1,05–1,40). Этот риск был обусловлен более высокой частотой повторной реваскуляризации у пациентов, которым выполнено ЧКВ (ОР 1,61, ДИ 95 % 1,34–1,95). Напротив, 30-дневные показатели MACCE были ниже при ЧКВ по сравнению с АКШ (ОР 0,55, ДИ 95 % 0,39–0,76), что было обусловлено более

низкой частотой развития инсульта при ЧКВ (ОР 0,41, ДИ 95 % 0,17–0,98). В течение 1 года более низкая частота развития инсульта (ОР 0,21, ДИ 95 % 0,08–0,59) при ЧКВ была сбалансирована более высокой частотой повторной реваскуляризации у пациентов, перенесших ЧКВ (ОР 1,78, ДИ 95 % 1,33–2,37), что привело к уравниванию показателей МАССЕ между двумя стратегиями реваскуляризации [5]. Сравнение АКШ на работающем сердце и чрескожного коронарного вмешательства при СЛКА показало, что свобода от МАССЕ была значительно выше в группе АКШ на работающем сердце. Эта разница в основном была обусловлена более высоким риском развития инфаркта миокарда и более высокой частотой повторной реваскуляризации в группе чрескожного коронарного вмешательства [18].

Эффективность и безопасность АКШ при поражении СЛКА. J.F. Sabik сообщил о 20-летнем периоде наблюдения за пациентами, прооперированными в объеме АКШ между 1971 и 1998 гг. В работе отмечено, что для 3 803 пациентов с поражением СЛКА 30-дневная выживаемость составила 97,6 %, через 1 год – 93,6 % и через 5 лет – 83 %, десятилетняя выживаемость – 64 % [30]. В российской печати имеются сведения о результатах АКШ с проходимостью шунтов после 20 лет хирургического вмешательства при СЛКА [1].

Сегодня продолжают споры о выборе оптимального метода АКШ с применением искусственного кровообращения или отказа от него. Одни авторы отмечают у пациентов с поражением СЛКА благоприятные результаты АКШ на работающем сердце [16, 28, 36]. Другие авторы, напротив, считают, что АКШ при искусственном кровообращении приводит к снижению таких осложнений, как развития острой сердечной недостаточности и летальности [14, 35]. Другие авторы не смогли выявить достоверной разницы между этими методами оперативных вмешательств у пациентов с поражением СЛКА [24, 29]. А.М. Calafiore отметил, что боковое отжатие аорты обеспечивает такой же риск инсульта, как и канюляция аорты при использовании искусственного кровообращения с наложением поперечного зажима на аорту [7]. Т.М. Dewey сравнил результаты исследований у 100 пациентов после операции АКШ на работающем сердце и у 723 пациентов, которым операция АКШ была выполнена традиционным способом с применением искусственного кровообращения. Госпитальная летальность статистически не отличалась между группами и составляла: 1 % и 4,7 %, соответственно. После применения статистического метода логистической регрессии было выявлено, что возраст пациента, ожирение, гендерные особенности и использование искусственного кровообращения идентифицируются как независимые факторы риска смерти в раннем послеоперационном периоде [11]. Другой вопрос состоит в степени реваскуляризации при АКШ. М. Yeatman выявил статистически значимое различие в количестве имплантируемых шунтов, продемонстрированных при АКШ на работающем сердце и АКШ с применением искусственного кровообращения. Пациенты с поражением СЛКА, которым выполнялось АКШ с применением искусственного кровообращения, получали в среднем на 0,5 больше шунтов по сравнению с пациентами, которым проводилось АКШ на работающем сердце без использования искусственного кровообращения [36]. Подобный низкий индекс реваскуляризации при АКШ на работающем сердце был подтвержден М. Murzi [26]. Эта особенность была также отмечена S.S. Virani и соавторами: среднее количество шунтов было 3,1 в группе АКШ на работающем сердце без искусственного кровообращения и 4,1 в группе АКШ традиционным способом с использованием искусственного кровообращения ($p = 0,004$) [34]. Однако это может быть связано с тем, что большинство пациентов в группе АКШ на работающем сердце фактически имело меньшее поражение коронарного русла по сравнению с другой группой, либо неполная реваскуляризация могла включать в себя менее важную коронарную артерию для достижения этих результатов.

Заключение. В настоящее время множество вопросов по ведению пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии являются открытыми. В ранних исследованиях подобное поражение считалось относительным противопоказанием для аортокоронарного шунтирования на работающем сердце без использования искусственного кровообращения из-за гемодинамических нарушений, происходящих с изменением положения и вертикализации сердца во время шунтирования. Сегодня использование стабилизаторов для укрепления сердца и внутрик коронарных шунтов позволяет продолжить перфузию миокарда при анастомозировании и способствует благоприятным результатам без применения искусственного кровообращения. Интраоперационное использование эпиаортальной ультразвуковой диагностики атеросклероза перед наложением зажима на аорту позволяет снизить частоту нарушений мозгового кровообращения и эмболических осложнений. За последние 20 лет улучшение технологий реваскуляризации миокарда привело к увеличению количества отчетов о результатах чрескожного коронарного вмешательства при поражении ствола левой коронарной артерии. Новейшие данные,

сравнивающие эффективность и безопасность чрескожного коронарного вмешательства и аортокоронарного шунтирования, показали схожие результаты с точки зрения безопасности, но меньшей потребности повторной реваскуляризации при шунтировании коронарной артерии.

Список литературы

1. Чичкова, М. А. Пример продолжительной выживаемости после аортокоронарного шунтирования при стенозе ствола левой коронарной артерии и постинфарктном кардиосклерозе / М. А. Чичкова, Д. В. Рубан // Астраханский медицинский журнал – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 82–88.
2. Andersen, K. Can left main or proximal left anterior descending coronary artery disease be assessed by non-invasive means? / K. Andersen, H. Vik-Mo, P. Omvik // Acta Med. Scand. – 1982. – Vol. 212, № 6. – P. 361–365.
3. Aoki, J. Sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusion of the left main coronary artery / J. Aoki, A. Hoye, A. V. Staferov, B. G. Alekryan, P. W. Serruys // J. Interv. Cardiol. – 2005. – Vol. 18, № 1. – P. 65–69.
4. Authors/Task Force members. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / Authors/Task Force members, S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso, J. Collet, J. Cremer, V. Falk, G. Filippatos, C. Hamm, S. J. Head, P. Jüni, A. P. Kappetein, A. Kastrati, J. Knuuti, U. Landmesser, G. Laufer, F. J. Neumann, D. J. Richter, P. Schauer, M. Sousa Uva, G. G. Stefanini, D. P. Taggart, L. Torracca, M. Valgimigli, W. Wijns, A. Witkowski // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, № 37. – P. 2541–2619.
5. Bajaj, N. S. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass grafting for left main revascularization : an updated meta-analysis / N. S. Bajaj, N. Patel, R. Kalra, P. Marogil, A. Bhardwaj, G. Arora, P. Arora // Eur. Heart. J. Qual. Care Clin. Outcomes. – 2017. – Vol. 3, № 3. – P. 173–182.
6. Baron, S. J. Quality-of-Life after everolimus-eluting stents or bypass surgery for left-main disease : results from the EXCEL trial / S. J. Baron, K. Chinnakondapalli, E. A. Magnuson, D. E. Kandzari, J. D. Puskas, O. Ben-Yehuda, G. A. van Es, D. P. Taggart, M. C. Morice, N. J. Lembo, W. M. 3rd Brown, A. Banning, C. A. Simonton, A. P. Kappetein, J. F. Sabik, P. W. Serruys, G. W. Stone, D. J. Cohen; EXCEL Investigators. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – Vol. 70, № 25. – P. 3113–3122.
7. Calafiore, A. M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization / A. M. Calafiore, M. Di Mauro, G. Teodori, G. Di Giammarco, S. Cirmeni, M. Contini, A. L. Iaco, M. Pano // The Annals of Thoracic Surgery. – 2002. – Vol. 73, № 5. – P. 1387–1393.
8. Capodanno, D. Revascularization of unprotected left main coronary artery disease : implications of evolving data on clinical practice / D. Capodanno, T. A. Bass // Circulation. Cardiovascular Interventions. – 2016. – Vol. 9, № 12. – pii: e004782 – Режим доступа: <http://circinterventions.ahajournals.org/content/9/12/e004782>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.04.2018.
9. Cohen, M. V. Main left coronary artery disease : clinical experience from 1964–1973 / M. V. Cohen, R. Gorlin // Circulation. – 1975. – Vol. 52, № 2. – P. 275–285.
10. Dacosta, A. Left main coronary artery disease / A. Dacosta, B. Tardy, J. P. Favre, J. M. Guy, F. Ratchet, M. Lamaud, X. Barral, H. Verneyre // Arch. Mal. Coeur. Vaiss. – 1994. – Vol. 87, № 9. – P. 1225–1232.
11. Dewey, T. M. Off-pump bypass grafting is safe in patients with left main coronary disease / T. M. Dewey, M. J. Magee, J. R. Edgerton, M. Mathison, D. Tennison, M. J. Mack // The Annals of Thoracic Surgery. – 2001. – Vol. 72, № 3. – P. 788–792.
12. Farinha, J. B. Disease of the left main coronary artery. Surgical treatment and long-term follow up in 267 patients / J. B. Farinha, M. A. Kaplan, C. N. Harris, E. F. Dunne, R. A. Carlisle, J. H. Kay, S. Brooks // American Journal of Cardiology. – 1978. – Vol. 42, № 1. – P. 124–128.
13. Fassa, A. A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease : a long-term follow-up study / A. A. Fassa, K. Wagatsuma, S. T. Higano, V. Mathew, G. W. Barsness, R. J. Lennon, D. R. Jr. Holmes, A. Lerman // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 45, № 2. – P. 204–211.
14. Gan, H. L. Ostial left main coronary artery stenosis as an additional risk factor in off-pump coronary artery bypass grafting / H. L. Gan, J. Q. Zhang, W. Xiao, S. Zhao, F. J. Huang, C. X. Gu, C. S. Lu, P. S. Wang // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2012. – Vol. 143, № 1. – P. 103–110.
15. Gao, L. Percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease an updated meta-analysis of randomized clinical trials / L. Gao, Y. Liu, Z. Sun // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8, № 39. – P. 66449–66457.
16. Hirose, H. Off-pump coronary artery bypass grafting for patients with left main disease / H. Hirose // Cardiology. – 2004. – Vol. 101, № 4. – P. 194–198.
17. James, T. N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease / T. N. James // Circulation. – 1965. – Vol. 32, № 6. – P. 1020–1033.
18. Jeong, D. S. Revascularization in left main coronary artery disease : comparison of off-pump coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention / D. S. Jeong, Y. T. Lee, S. R. Chung, J. H. Jeong, W. S. Kim, K. Sung, P. W. Park // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 718–724.

19. Johnson, A. D. Left coronary artery anatomy in patients with bicuspid aortic valves / A. D. Johnson, J. H. Detwiler, C. B. Higgins // *Br. Heart J.* – 1978. – Vol. 40, № 5. – P. 489–493.
20. Kalbfleisch, H. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem / H. Kalbfleisch, W. Hort // *Am. Heart J.* – 1977. – Vol. 94, № 2. – P. 183–188.
21. Kallikazaros, I. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain / I. Kallikazaros, C. Tsioufis, S. Sideris, C. Stefanadis, P. Toutouzas // *Stroke.* – 1999. – Vol. 30, № 5. – P. 1002–1007.
22. Khan, A. R. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease / A. R. Khan, H. Golwala, A. Tripathi, H. Riaz, A. Kumar, M. P. Flaherty, D. L. Bhatt // *American Journal of Cardiology.* – 2017. – Vol. 119, № 12. – P. 1949–1956.
23. Lim, J. S. Left main coronary arterial obstruction : long term follow-up of 141 non-surgical cases / J. S. Lim, W. L. Proudfit, F. M. Jr. Sones // *Am. J. Cardiol.* – 1975. – Vol. 36, № 2. – P. 131–135.
24. Lu, J. C. On-pump versus offpump surgical revascularization for left main stem stenosis : risk adjusted outcomes / J. C. Lu, A. D. Grayson, D. M. Pullan // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2005. – Vol. 80, № 1. – P. 136–142.
25. Makikallio, T. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE) : a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial / T. Makikallio, N. R. Holm, M. Lindsay, M. S. Spence, A. Erglis, I. B. Menown, T. Trovik, M. Eskola, H. Romppanen, T. Kellerth, J. Ravkilde, L. O. Jensen, G. Kalinauskas, R. B. Linder, M. Pentikainen, A. Hervold, A. Banning, A. Zaman, J. Cotton, E. Eriksen, S. Margus, H. T. Sørensen, P. H. Nielsen, M. Niemelä, K. Kervinen, J. F. Lassen, M. Maeng, K. Oldroyd, G. Berg, S. J. Walsh, C. G. Hanratty, I. Kumsars, P. Stradins, T. K. Steigen, O. Fröbert, A. N. Graham, P. C. Endresen, M. Corbascio, O. Kajander, U. Trivedi, J. Hartikainen, V. Anttila, D. Hildick-Smith, L. Thuesen, E. H. Christiansen, NOBLE study investigators. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 10061, № 388. – P. 2743–2752.
26. Murzi, M. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease : a propensity score analysis / M. Murzi, M. Caputo, G. Aresu, S. Duggan, A. Miceli, M. Glauber, G. D. Angelini // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2012. – Vol. 143, № 6. – P. 1382–1388.
27. Oviedo, C. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? / C. Oviedo, A. Maehara, G. S. Mintz, H. Araki, S. Y. Choi, K. Tsujita, T. Kubo, H. Doi, B. Templin, A. J. Lansky, G. Dangas, M. B. Leon, R. Mehran, S. J. Tahk, G. W. Stone, M. Ochiai, J. W. Moses // *Circulation : Cardiovascular Interventions.* – 2010. – Vol. 3, № 2. – P. 105–112.
28. Panesar, S. S. Off-pump coronary artery bypass surgery may reduce the incidence of stroke in patients with significant left main stem disease / S. S. Panesar, J. Chikwe, S. B. Mirza, M. S. Rahman, O. Warren, C. Rao, J. Negus, E. Zacharakis, A. Darzi, T. Athanasiou // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2008. – Vol. 56, № 5. – P. 247–255.
29. Saba, D. Off-pump bypass grafting in patients with significant left main coronary artery stenosis / D. Saba, S. Ener, M. Bicer, I. I. Kan Aytac, I. Senkaya, H. Ozkan // *Heart and Vessels.* – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 8–12.
30. Sabik, J. F. A benchmark for evaluating innovative treatment of left main coronary disease / J. F. Sabik, E. H. Blackstone, M. Firstenberg, B. W. Lytle // *Circulation.* – 2007. – Vol. 116. – P. 232–239.
31. Saint-Pierre, A. Significance of atheromatous stenosis of the common trunk of the left coronary artery / A. Saint-Pierre, M. Amiel, C. Jamet, A. Perrin // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 1974. – Vol. 67, № 11. – P. 1305–1315.
32. Stone, G. W. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease / G. W. Stone, J. F. Sabik, P. W. Serruys, C. A. Simonton, P. Généreux, J. Puskas, D. E. Kandzari, M. C. Morice, N. Lembo, W. M. 3rd Brown, D. P. Taggart, A. Banning, B. Merkely, F. Horkay, P. W. Boonstra, A. J. van Boven, I. Ungi, G. Bogáts, S. Mansour, N. Noiseux, M. Sabaté, J. Pomar, M. Hickey, A. Gershlick, P. Buszman, A. Bochenek, E. Schampaert, P. Pagé, O. Dressler, I. Kosmidou, R. Mehran, S. J. Pocock, A. P. Kappetein, EXCEL Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 23. – P. 2223–2235.
33. Taylor, H. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry / H. Taylor, N. Deumite, B. Chaitman, K. Davis, J. Killip, W. Rogers // *Circulation.* – 1989. – Vol. 79, № 6. – P. 1171–1179.
34. Virani, S. S. Off-pump coronary artery grafting in patients with left main coronary artery disease / S. S. Virani, P. Lombardi, H. Tehrani, S. Masroor, S. Yassin, T. Salerno, H. Bolooki, K. Katariya // *Journal of Cardiac Surgery.* – 2005. – Vol. 20, № 6. – P. 537–541.
35. Watters, M. P. Haemodynamic changes during beating heart coronary surgery with the 'Bristol Technique' / M. P. Watters, R. Ascione, I. G. Ryder, F. Ciulli, A. A. Pitsis, G. D. Angelini // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2001. – Vol. 19, № 1. – P. 34–40.
36. Yeatman, M. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease : safety, efficacy and outcome / M. Yeatman, M. Caputo, R. Ascione, F. Ciulli, G. D. Angelini // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2001. – Vol. 19, № 3. – P. 239–244.
37. Zhang, X. L. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis : a systematic review and meta-analysis / X. L. Zhang, Q. Q. Zhu, J. J. Yang, Y. H. Chen, Y. Li, S. H. Zhu, J. Xie, L. Wang, L. N. Kang, B. Xu // *BMC Medicine.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 84.

38. Zhou, F. F. Coronary artery diameter is inversely associated with the severity of coronary lesions in patients undergoing coronary angiography / F. F. Zhou, Y. H. Liu, P. C. Ge, Z. H. Chen, X. Q. Ding, J. Y. Liu, Q. W. Jia, F. H. An, L. H. Li, L. S. Wang, W. Z. Ma, Z. J. Yang, E. Z. Jia // *Cell Physiol Biochem.* –2017. – Vol. 43, № 3. – P. 1247–1257.

References

1. Chichkova M. A., Ruban D. V. Primer prodolzhitel'noy vyzhivaemosti posle aortokoronarnogo shuntirovaniya pri stenoze stvola levoy koronarnoy arterii i postinfarktnom kardioskleroze [Example of a long-term survival after coronary artery bypass grafting with left main coronary artery stenosis and postinfarction atherosclerosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 4, pp. 82–88.
2. Andersen K., Vik-Mo H., Omvik P. Can left main or proximal left anterior descending coronary artery disease be assessed by non-invasive means? *Acta Med. Scand.*, 1982, vol. 212, no. 6, pp. 361–365.
3. Aoki J., Hoyer A., Staferov A. V., Alekyan B. G., Serruys P. W. Sirolimus-eluting stent implantation for chronic total occlusion of the left main coronary artery. *J. Interv. Cardiol.*, 2005, vol. 18, no. 1, pp. 65–69.
4. Authors/Task Force members. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J., Cremer J., Falk V., Filippatos G., Hamm C., Head S. J., Juni P., Kappetein A. P., Kastrati A., Knuuti J., Landmesser U., Laufer G., Neumann F. J., Richter D. J., Schaefer P., Sousa Uva M., Stefanini G. G., Taggart D. P., Torracca L., Valgimigli M., Wijns W., Witkowski A. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur. Heart J.*, 2014, vol. 35, no. 19, pp. 2541–2619.
5. Bajaj N.S., Patel N., Kalra R, Marogil P., Bhardwaj A., Arora G, Arora P. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass grafting for left main revascularization: an updated meta-analysis. *Eur. Heart. J. Qual. Care Clin. Outcomes*, 2017, vol. 3, no. 3, pp. 173–182.
6. Baron S. J., Chinnakondepalli K., Magnuson E. A., Kandzari D. E., Puskas J. D., Ben-Yehuda O., van Es G. A., Taggart D. P., Morice M. C., Lembo N. J., Brown W. M. 3rd, Banning A., Simonton C. A., Kappetein A. P., Sabik J. F., Serruys P. W., Stone G. W., Cohen D. J.; EXCEL Investigators. Quality-of-Life after everolimus-eluting stents or bypass surgery for left-main disease: results from the EXCEL trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, vol. 70, no. 25, pp. 3113–3122.
7. Calafiore A. M., Di Mauro M., Teodori G, Di Giammarco G, Cirmeni S., Contini M., Iaco A. L., Pano M. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2002, vol. 73, no. 5, pp. 1387–1393.
8. Capodanno D., Bass T. A. Revascularization of unprotected left main coronary artery disease: implications of evolving data on clinical practice. *Circulation. Cardiovascular Interventions*, 2016, vol. 9, no. 12, pii: e004782. Available at: <http://circinterventions.ahajournals.org/content/9/12/e004782> (accessed 01 April 2018).
9. Cohen M. V., Gorlin R. Main left coronary artery disease : clinical experience from 1964–1973. *Circulation*, 1975, vol. 52, no. 2, pp. 275–285.
10. Dacosta A., Tardy B., Favre J. P., Guy J. M., Ratchet F., Lamaud M., Barral X., Verneyre H. Left main coronary artery disease. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 1994, vol. 87, no. 9, pp. 1225–1232.
11. Dewey T. M., Magee M. J., Edgerton J. R. Mathison M., Tennison D., Mack M. J. Off-pump bypass grafting is safe in patients with left main coronary disease. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2001, vol. 72, no. 3, pp. 788–792.
12. Farinha J. B., Kaplan M. A., Harris C. N., Dunne E. F., Carlisle R. A., Kay J. H., Brooks S. Disease of the left main coronary artery. Surgical treatment and long-term follow up in 267 patients. *American Journal of Cardiology*, 1978, vol. 42, no. 1, pp. 124–128.
13. Fassa A. A., Wagatsuma K., Higano S. T., Mathew V., Barsness G. W., Lennon R. J., Holmes D. R Jr, Lerman A. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease: a long-term follow-up study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005, vol. 45, no. 2, pp. 204–211.
14. Gan H. L., Zhang J. Q., Xiao W. Zhao S., Huang F. J., Gu C. X., Lu C. S., Wang P. S. Ostial left main coronary artery stenosis as an additional risk factor in offpump coronary artery bypass grafting. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, vol. 143, no. 1, pp. 103–110.
15. Gao L., Liu Y., Sun Z. Percutaneous coronary intervention using drug-eluting stents versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery disease an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*, 2017, vol. 8, no. 39, pp. 66449–66457.
16. Hirose H. Off-pump coronary artery bypass grafting for patients with left main disease. *Cardiology*, 2004, vol. 101, no. 4, pp. 194–198.
17. James T.N. Anatomy of the coronary arteries in health and disease. *Circulation*, 1965, vol. 32, no. 6, pp. 1020–1033.
18. Jeong D. S., Lee Y. T., Chung S. R., Jeong J. H, Kim W. S, Sung K., Park P. W. Revascularization in left main coronary artery disease: comparison of off-pump coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2013, vol. 44, no. 4, pp. 718–724.
19. Johnson A. D., Detwiler J. H., Higgins C. B. Left coronary artery anatomy in patients with bicuspid aortic valves. *Br. Heart J.*, 1978, vol. 40, no. 5, pp. 489–393.

20. Kalbfleisch H, Hort W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *Am. Heart J.*, 1977, vol. 94, no. 2, pp. 183–188.
21. Kallikazaros I., Tsioufis C., Sideris S., Stefanadis C., Toutouzas P. Carotid artery disease as a marker for the presence of severe coronary artery disease in patients evaluated for chest pain. *Stroke*, 1999, vol. 30, no. 5, pp. 1002–1007.
22. Khan A. R., Golwala H., Tripathi A., Riaz H., Kumar A., Flaherty M. P., Bhatt D. L. Meta-analysis of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in left main coronary artery disease. *American Journal of Cardiology*, 2017, vol. 119, no. 12, pp. 1949–1956.
23. Lim J. S., Proudfit W. L., Sones F. M. Jr. Left main coronary arterial obstruction: long term follow-up of 141 non-surgical cases. *Am. J. Cardiol.*, 1975, vol. 36, no. 2, pp. 131–135.
24. Lu J. C., Grayson A. D., Pullan D. M. On-pump versus offpump surgical revascularization for left main stem stenosis: risk adjusted outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2005, vol. 80, no. 1, pp. 136–142.
25. Makikallio T., Holm N. R., Lindsay M., Spence M. S., Erglis A., Menown I. B., Trovik T., Eskola M., Romppanen H., Kellerth T., Ravkilde J., Jensen L. O., Kalinauskas G., Linder R. B., Pentikainen M., Hervold A., Banning A., Zaman A., Cotton J., Eriksen E., Margus S., Sørensen H. T., Nielsen P. H., Niemelä M., Kervinen K., Lassen J. F., Maeng M., Oldroyd K., Berg G., Walsh S. J., Hanratty C. G., Kumsars I., Stradins P., Steigen T. K., Fröbert O., Graham A. N., Endresen P. C., Corbascio M., Kajander O., Trivedi U., Hartikainen J., Anttila V., Hildick-Smith D., Thuesen L., Christiansen E. H., NOBLE study investigators. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*, 2016, vol. 388, no. 10061, pp. 2743–2752.
26. Murzi M., Caputo M., Aresu G., Duggan S., Miceli A., Glauber M., Angelini G. D. On-pump and off-pump coronary artery bypass grafting in patients with left main stem disease : a propensity score analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012, vol. 143, no. 6, pp. 1382–1388.
27. Oviedo C., Maehara A., Mintz G. S., Araki H., Choi S. Y., Tsujita K., Kubo T., Doi H., Templin B., Lansky A. J., Dangas G., Leon M. B., Mehran R., Tahk S. J., Stone G. W., Ochiai M., Moses J. W. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? *Circulation: Cardiovascular Interventions*, 2010, vol. 3, no. 2, pp. 105–112.
28. Panesar S. S., Chikwe J., Mirza S. B., Rahman M. S., Warren O., Rao C., Negus J., Zacharakis E., Darzi A., Athanasiou T. Off-pump coronary artery bypass surgery may reduce the incidence of stroke in patients with significant left main stem disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2008, vol. 56, no. 5, pp. 247–255.
29. Saba D., Ener S., Bicer M., Kan Aytac I. I., Senkaya I., Ozkan H. Off-pump bypass grafting in patients with significant left main coronary artery stenosis. *Heart and Vessels*, 2004, vol. 19, no. 1, pp. 8–12.
30. Sabik J. F., Blackstone E. H., Firstenberg M., Lytle B. W. A benchmark for evaluating innovative treatment of left main coronary disease. *Circulation*, 2007, vol. 116, pp. 232–239.
31. Saint-Pierre A., Amiel M., Jamet C., Perrin A. Significance of atheromatous stenosis of the common trunk of the left coronary artery. *Arch. Mal. Coeur Vaiss*, 1974, vol. 67, no. 11, pp. 1305–1315.
32. Stone G. W., Sabik J. F., Serruys P. W., Simonton C. A., Généreux P., Puskas J., Kandzari D. E., Morice M. C., Lembo N., Brown W. M. 3rd, Taggart D. P., Banning A., Merkely B., Horkay F., Boonstra P. W., van Boven A. J., Ungi I., Bogáts G., Mansour S., Noiseux N., Sabaté M., Pomar J., Hickey M., Gershlick A., Buszman P., Bochenek A., Schampaert E., Pagé P., Dressler O., Kosmidou I., Mehran R., Pocock S. J., Kappetein A. P., EXCEL Trial Investigators. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, no. 23, pp. 2223–2235.
33. Taylor H., Deumite N., Chaitman B., Davis K., Killip J., Rogers W. Asymptomatic left main coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*, 1989, vol. 79, no. 6, pp. 1171–1179.
34. Virani S. S., Lombardi P., Tehrani H., Masroor S., Yassin S., Salerno T., Bolooki H., Katariya K. Off-pump coronary artery grafting in patients with left main coronary artery disease. *Journal of Cardiac Surgery*, 2005, vol. 20, no. 6, pp. 537–541.
35. Watters M. P., Ascione R., Ryder I. G., Ciulli F., Pitsis A. A., Angelini G. D. Haemodynamic changes during beating heart coronary surgery with the 'Bristol Technique'. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2001, vol. 19, no. 1, pp. 34–40.
36. Yeatman M., Caputo M., Ascione R., Ciulli F., Angelini G. D. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2001, vol. 19, no. 3, pp. 239–244.
37. Zhang X. L., Zhu Q. Q., Yang J. J., Chen Y. H., Li Y., Zhu S. H., Xie J., Wang L., Kang L. N., Xu B. Percutaneous intervention versus coronary artery bypass graft surgery in left main coronary artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 2017, vol. 15, no. 1, p. 84.
38. Zhou F. F., Liu Y. H., Ge P. C., Chen Z. H., Ding X. Q., Liu J. Y., Jia Q. W., An F. H., Li L. H., Wang L. S., Ma W. Z., Yang Z. J., Jia E. Z. Coronary artery diameter is inversely associated with the severity of coronary lesions in patients undergoing coronary angiography. *Cell Physiol. Biochem.*, 2017, vol. 43, no. 3, pp. 1247–1257.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ РИТМЫ ОРГАНИЗМА МЛЕКОПИТАЮЩИХ И ЧЕЛОВЕКА

Сентюрова Людмила Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-20-47, e-mail: sentlj2012@yandex.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.

Шерышева Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-281-60-22, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

Хужахметова Лилия Кямилевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-33-55, e-mail: Lika.Kuzhahmetowa@yandex.ru.

Берлякова Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-592-83-40, e-mail: berlelena@yandex.ru.

Представлен обзор хронобиологических исследований органов млекопитающих и человека с целью определения связей ритмических процессов со структурными особенностями. Несмотря на достаточно пристальное внимание ученых к проблемам хронобиологии, многие вопросы остаются неизученными. Практически отсутствуют сведения о метаболизме белка на уровне клеток. Эта проблема наиболее значима для функционирования не только эпифиза, являющегося биологическим центром ритмообразования, но и для центральной нервной системы, в частности, для сосудистых сплетений головного мозга млекопитающих и человека. Не менее важна она и для органа зрения. Именно изучение особенностей функционирования наиболее значимых органов в естественных условиях и при воздействии внешних факторов, таких как нарушение светового режима, воздействие агрессивных поллютантов (сероводородсодержащий газ), позволяет предлагать новые методы коррекции.

Ключевые слова: биологические ритмы организма, млекопитающие, человек, эпифиз, роговица, сетчатка глаза, сосудистые сплетения желудочков головного мозга.

BIOLOGICAL RHYTHMS OF THE ORGANISM OF MAMMALS AND HUMANS

Sentyurova Lyudmila G., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-284-20-47, e-mail: sentlj2012@yandex.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.

Sherysheva Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-281-60-22, e-mail: sentlj2012@yandex.ru.

Khuzhakhmetova Liliya K., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-619-33-55, e-mail: Lika.Kuzhahmetowa@yandex.ru.

Berlyakova Elena M., Cand. Sci. (Med.), Senior teacher, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-592-83-40, e-mail: berlelena@yandex.ru.

The article presents an overview of chronobiological studies of organs of mammals and humans to determine the relations of the rhythmic processes with structural features. Despite considerable attention to the problems of chronobiology many questions remain unstudied. There is practically no information about protein metabolism at the cell level. This problem is most significant for the functioning of not only the epiphysis, which is a biological center of rhythm formation, but of the central nervous system as well, namely, the vascular plexuses of the brain of mammals and humans. It is equally important for the organ of vision. It is the study of the peculiarities of the functioning of the most important organs in natural conditions and under the influence of external factors, such as the violation of the light regime, the impact of aggressive pollutants (hydrogen sulfide gas), that allows us proposing new methods of correction.

Key words: *biological rhythms of the organism, mammals, human, epiphysis, cornea, retina, vascular plexus of the ventricles of the brain.*

Более 100 лет назад русский эмбриолог К. Бэр впервые обратил внимание на связь биологического времени с процессами онтогенеза. Позднее выдающийся русский ученый В.И. Вернадский и другие исследователи научно обосновали биологическое время, под которым подразумевается время, связанное с осуществлением жизненных процессов [33, 35, 36].

Сегодня проблема биологического времени стала междисциплинарной, она решается не только биологами, но и физиологами, генетиками, молекулярными биологами, математиками, философами и другими специалистами [9, 23, 27, 37, 38, 39, 40].

Мнение о наличии собственного времени у биологических систем подтверждается рядом фактов:

- существование у животных и растений так называемых околосоточных (циркадных) биологических ритмов, протекающих в постоянных условиях окружающей среды и являющихся свободнотекущими ритмами. Эти ритмы являются врожденными, эндогенными, обусловленными свойствами самого организма;

- превращение суточного ритма бодрствования и сна у людей, находящихся в пещерах или экранированных бункерах от фотопериодичности и электромагнитного поля Земли, в свободно текущий с периодом иногда значительно больше 24 часов; причем изменения строго индивидуальны;

- наличие у человека так называемой индивидуальной минуты.

В настоящее время эта область науки выделена в хронобиологию, которая исследует периодические (циклические) феномены, протекающие у живых организмов во времени, и их адаптацию к солнечным и лунным ритмам. С этих позиций хронобиологические исследования приобретают особую актуальность, как было отмечено на первом съезде «Хронобиология и хрономедицина», проходившем во Владикавказе в 2009 г. [6].

Проведенные фундаментальные исследования XX в., посвященные биоритмам [7, 8, 24, 25], доказали необходимость дальнейшего развития различных направлений хронобиологии и хрономедицины [1, 7, 14, 15, 16, 22].

В Астраханском государственном медицинском университете исследования в области хронобиологии начали проводиться во второй половине XX в. по инициативе и под руководством заведующего кафедрой биологии, профессора А.Н. Бекчанова [1, 2, 3, 20].

В течение почти 17 лет сотрудники кафедры под руководством профессора Л.Г. Сентюровой выполняют хронобиологические и экологические исследования в области морфологии различных органов и систем животных и человека [12, 13, 16, 18, 19, 21, 28, 30, 31].

Постоянно увеличивается объем полученной в результате исследований информации о естественных и антропогенных (искусственных) факторах, способных вызывать нарушения циркадианного ритма организма, среди которых особенно значимым оказался такой генератор ритмичности, как смена света и темноты [5]. Так, проведенный эксперимент со сменой поясного времени в Астраханской области заставил обратить внимание на особенности течения природных (заложенных в генотипе) ритмов в организме человека и млекопитающих.

В этом плане наибольшее внимание привлекают исследования шишковидной железы (эпифиза), синтезирующей основной медиатор ночи – мелатонин, являющийся сигнальным фактором, инициирующим процессы синхронизации околосоточного ритма синтеза белка [35, 37, 40, 43, 44, 45].

Кроме того, именно эпифизу отводят роль циркадных биологических «часов» наряду с супрахиазматическим ядром гипоталамуса. Поэтому актуальным является исследование эпифиза с целью выяснения морфофункциональных особенностей циркадианного ритма белка в процессе постнатального развития у млекопитающих в зависимости от внешних экологических факторов [5].

Е.М. Берлякова (1994) на основании исследования соотношения светлых (активных) и темных (неактивных) пинеалцитов эпифиза установила, что в процессе постнатального онтогенеза

от новорожденного до 84 суток (12 недель) жизни животного в эпифизе крысят происходят морфофункциональные изменения при различных условиях освещения [5].

Так, при естественном освещении:

- морфогенез эпифиза новорожденных является незавершенным – в паренхиме преобладают темные пинеалоциты; между клетками определяются только простые контакты;
- регистрируется низкий уровень содержания суммарного белка и интенсивности включения меченого предшественника;
- отсутствуют циркадианные ритмы синтеза белка.

К концу первой недели нарастает количество светлых пинеалоцитов, увеличиваются среднесуточные показатели содержания суммарного белка и интенсивности включения меченого предшественника, но циркадианные ритмы по-прежнему не определяются.

К концу второй недели появляются сложные контакты между пинеалоцитами, формируется высокий уровень белкового метаболизма, регистрируется циркадианный ритм.

С учетом того, что в этот период происходит прозревание животного, а морфологический субстрат должен быть как можно лучше подготовлен к выполнению функции, такие изменения становятся понятными. Формируется синхронизация работы пинеалоцитов, о чем свидетельствует не только появление сложных межклеточных контактов, но и околосуточных ритмов содержания суммарного белка и интенсивности включения меченого предшественника.

При анализе особенностей онтогенеза (с начала третьей недели жизни животных до 12 недель) наблюдалось постепенное нарастание количества светлых пинеалоцитов (в условиях естественного освещения), увеличение среднесуточных значений суммарного белка и интенсивности включения меченой аминокислоты, а также структурная перестройка циркадианных колебаний белкового метаболизма.

Таким образом, зрелый эпифиз крыс характеризуется:

- преобладанием в паренхиме светлых пинеалоцитов;
- наличием сложных межклеточных контактов;
- высоким среднесуточным уровнем белкового метаболизма;
- появлением достоверного суточного ритма содержания суммарного белка в пинеалоцитах.

В условиях постоянного освещения становление морфологического субстрата эпифиза животных не страдало, но до возраста 14 суток. После наступления прозревания появились признаки снижения функциональной активности железы. Отмечалось уменьшение количества светлых пинеалоцитов: к 28 суткам – в 1,6 раза, к 56 – в 2,5 раза и к 84 – в 3,0 раза, и увеличение темных, соответственно: к 28 суткам – в 4,2 раза, к 56 – в 43,2 раза, к 84 – в 67,2 раза, снижались среднесуточные показатели.

Появление суточных колебаний у животных в условиях постоянного светового режима свидетельствует о том, что смена света и темноты не является пусковым механизмом для возникновения самих циркадианных ритмов, в частности суммарного белка, после рождения.

Вместе с тем проведенные исследования показали, что имеется сдвиг акрофазы циркадианного ритма содержания суммарного белка в пинеалоцитах, что указывает на то, что структурная стабильность ритмов относительна, то есть является элементом адаптации.

Начиная с 1987 г., с вводом в строй Астраханского газоперерабатывающего завода, появился стационарный источник загрязнения воздушной среды в Астраханской области [4, 10, 11, 23, 28].

Из наиболее токсичных компонентов природного газа Астраханского месторождения можно выделить сероводород, действующий, в первую очередь, на нервную и сосудистые системы. Известно также, что эндокринная система очень чувствительна к составу окружающей среды [41, 42, 43]. Однако недостаточно изучен вопрос о развитии элементов эпифиза млекопитающих при воздействии различных концентраций сероводорода природного газа Астраханского газоконденсатного комплекса (АГКМ).

Существенный вклад в детализацию хронобиологии эпифиза у интактных животных (крыс) и при воздействии различных концентраций сероводорода природного газа АГКМ на постнатальный онтогенез эпифиза внесла Л.К. Хужахметова (1998) [32]. Она показала, что у интактных крысят морфологическая дифференцировка пинеалоцитов завершается к 28 суткам.

Применение Косинор-анализа позволило определить суточный ритм синтеза белка в пинеалоцитах впервые уже у 7-дневных животных. У 14- и 28-дневных интактных крысят он характеризовался монофазностью, расположением активной фазы в вечернее время. Было установлено, что к 28 суткам величина мезора снижается.

Воздействие природным газом АГКМ с концентрацией H_2S 3 мг/м³ на 7, 14 и 21 дни беременности не меняло стадии постнатального развития эпифиза белых крыс. Однако наблюдались изменения

параметров суточных ритмов содержания белка в пинеалоцитах: смещение акрофазы у 7-, 14-, 28-дневных животных, снижение амплитуды у 14-дневных крысят, особенно на этапах раннего онтогенеза.

Повреждающее действие H_2S в концентрации 30 мг/м^3 на первой неделе беременности выражалось у 1-дневных и 7-дневных крысят в менее интенсивной окраске хроматина, в цитоплазме наблюдалось снижение количества связанных рибосом, в митохондриях – уплотнение крист. В отростках пинеалоцитов обнаруживались единичные везикулы.

У 14- и 28-дневных крысят в результате воздействия H_2S ядра имели деформированные контуры. Цитоплазма содержала мало органелл, среди них – набухшие митохондрии с неравномерно распределенным матриксом и вторичные лизосомы. Было характерно снижение числа свободных рибосом и везикул.

Аналогичное воздействие на второй неделе беременности проявлялось у 1- и 7-дневных животных снижением количества светлых пинеалоцитов, деформацией контуров их ядра, уменьшением числа рибосом. В темных пинеалоцитах отмечено наличие крупных митохондрий с уплотненными кристами.

Дальнейшие изменения у 14- и 28-дневных крысят касались структуры ядра: формировался фестончатый край с инвагинациями, ядрышки располагались эксцентрично. В цитоплазме встречались крупные митохондрии с кристами необычной ориентации. Снижалось число свободных рибосом. Канальцы эндоплазматической сети светлых пинеалоцитов были неравномерно расширены. Везикул было меньше, чем в контроле.

При воздействии H_2S в концентрации 30 мг/м^3 на третьей неделе беременности процентное соотношение светлых и темных пинеалоцитов у крысят практически не отличалось от интактных животных, однако отмечались ультраструктурные перестройки.

В эпифизе 1-дневных животных встречались клетки с деформированными ядрами, имеющими инвагинации. В цитоплазме наблюдалось снижение количества митохондрий, везикул, особенно в светлых клетках. Токсическое воздействие на структуру эпифиза 14- и 28-дневных животных выражалось в деформации контуров ядра, неравномерной электронной плотности цитоплазмы, снижении количества рибосом, наличии липидных включений, увеличении количества вторичных лизосом. Изучение суточных ритмов выявило десинхроноз: уменьшение амплитуды, мезора, смещение акрофазы.

Функциональные и морфологические изменения, возникающие у крысят в ответ на действие H_2S в концентрации 300 мг/м^3 , проявлялись в выраженном нарушении баланса светлых и темных пинеалоцитов. Так, после экспозиции H_2S в концентрации 300 мг/м^3 на 7 день беременности крыс у 1-дневных крысят значительно увеличилось число темных (неактивных) пинеалоцитов, что отразилось на циркадном ритме синтеза белка резким снижением амплитуды и мезора, сдвигом акрофазы, который стал близок к инверсному.

На 7 день постнатального онтогенеза у крысят из этой группы количество темных клеток уменьшилось и продолжало уменьшаться в дальнейшем. Но только к 28 дню светлые (активные) пинеалоциты стали преобладающими клеточными элементами.

Кроме того, во всех изученных возрастных периодах были отмечены структурные изменения ядер пинеалоцитов (складчатость оболочки) и набухание митохондрий с деструкцией крист.

После экспозиции H_2S в концентрации 300 мг/м^3 на 14 день беременности крыс структурные и функциональные изменения пинеалоцитов у крысят заключались в изменении формы ядер, структуры митохондрий, снижении количества митохондрий и полисом. Если у однодневных животных деструктивные процессы в ядре и митохондриях были еще малочисленны, то к 28-дневному возрасту наблюдались кариолизис, цитолиз, наличие множественных вакуолей в цитоплазме.

Структурные нарушения пинеалоцитов, как и в предыдущей группе животных, были связаны с изменениями циркадного ритма синтеза белка, которые были менее выраженными, чем в группе крысят, родившихся от самок, получивших H_2S в концентрации 300 мг/м^3 на 7 день беременности.

Если экспозиция H_2S в концентрации 300 мг/м^3 была произведена на 21 день беременности, то наблюдался гиперхроматоз в ядрах однодневных крыс, а также уменьшение размеров диаметра ядра.

Исследования, проведенные Н.Ю. Матасовой (2000) и Е.В. Аношкиной (2001), позволили сравнить степень воздействия сероводородсодержащего газа АГКМ на структуру супрахиазматического ядра гипоталамуса, которое, как и эпифиз, является осциллятором биологических ритмов организма [2, 20]. Результаты этой работы показали, что, несмотря на отсутствие морфологических изменений, воздействие природного газа с концентрацией H_2S 3 мг/м^3 может вызвать десинхроноз суточных ритмов содержания белка (достоверные запаздывания акрофазы у 7-дневных и у 14-дневных крысят по сравнению с животными в контрольной группе).

Концентрация H_2S 30 мг/м^3 вызывала цитологические изменения даже у 1-суточных крысят. Суточные ритмы суммарного белка показывали десинхроноз: уменьшалась амплитуда и мезор, смещалась акрофаза.

Еще более глубокие структурные и функциональные изменения супрахиазматического ядра вызывала экспозиция H_2S в концентрации 300 мг/м^3 . Учитывая, что при воздействии внешнего агрессивного фактора циркадный ритм суммарного белка реагировал в супрахиазматическом ядре раньше, чем в эпифизе, можно предположить большую пластичность клеток супрахиазматического ядра по сравнению с пинеалоцитами.

Таким образом, использование хронобиологического подхода вполне оправданно и позволяет сопоставить структурные нарушения в органе с состоятельностью функции в зависимости от концентрации и времени экспозиции внешнего фактора.

Принципиально важно, что H_2S характеризуется высокой проникающей способностью через биологические мембраны. Образующиеся сульфиды блокируют тканевое дыхание, инициируя гипоксию [16, 17].

С учетом того, что роговица является одним из первых чувствительных биологических барьеров на пути сероводородсодержащего газа, было проведено исследование влияния различных концентраций газа АГКМ на гистогенез и пространственно-временную организацию пролиферацию эпителия роговицы белых крыс [16, 17, 21]. Работа показала отсутствие воздействия сероводородсодержащего газа с концентрацией H_2S 3 мг/м^3 на структурное формирование роговицы. Однако на пролиферативной системе эпителия было выявлено увеличение амплитуды и снижение мезора у 1- и 3-дневных животных и уменьшение амплитуды пролиферативной активности – у 7- и 14-дневных особей.

С увеличением дозы H_2S до 30 мг/м^3 , начиная с 3-дневного возраста крысят, наблюдались структурно-функциональные нарушения эпителиоцитов роговицы, выражающиеся в нарушении контактных межклеточных взаимоотношений, контактов между эпителиоцитом и базальной мембраной, в конденсации хроматина в кариоплазме, увеличении размеров митохондрий, уплотнении их матрикса.

Концентрация H_2S 300 мг/м^3 даже у 1-дневных животных вызывала грубые нарушения структуры эпителия роговицы: деструкцию межклеточных контактов, лизис ядра, фрагментацию митохондрий, появление миелоноподобных структур.

Хронобиологическое исследование действия сероводородсодержащего газа в концентрациях 30 мг/м^3 и 300 мг/м^3 на роговицу установило выраженные изменения параметров суточного ритма пролиферативной активности эпителия в обоих изученных возрастных периодах с десинхронозом, существенным уменьшением мезора, амплитуды, сдвигом фазовых ритмов вплоть до его инверсии.

Таким образом, морфофункциональные изменения роговицы глаза при действии сероводородсодержащего газа зависели от концентрации H_2S в природном газе АГКМ и возраста животного.

Также была исследована степень влияния сероводородсодержащего газа на другой структурный элемент периферического отдела зрительного анализатора – сетчатку.

Л.А. Неваленная (1999) в эксперименте на животных детализировала влияние различных концентраций продуктов АГКМ на разных стадиях эмбрионального развития на постнатальный гистогенез сетчатки, временную организацию белкового метаболизма в ней. Кроме того, исследователь изучила состояние органа зрения детей разного возраста, родившихся от матерей – работниц АГКМ, проживавших в непосредственной близости от предприятия [21]

Экспериментальным путем были установлены основные хронобиологические закономерности суточных ритмов содержания белка ганглиоцитов у 14- и 28-дневных интактных крыс: их монофазность, расположение активной фазы в ночное время суток, возрастные изменения величины мезора и амплитуды, величина амплитуды в разные дни.

Получены данные о том, что при экспозиции природного газа в концентрации H_2S 3 мг/м^3 в условиях эксперимента практически отсутствовали как структурные, так и метаболические нарушения в процессе онтогенеза.

Однако при экспозиции газом АГКМ с концентрацией H_2S 300 мг/м^3 , несмотря на сохранение основных стадий развития сетчатки, наблюдались нарушения в дифференцировке ее структурных элементов (снижение тинкториальных свойств клеток, уменьшение хроматофильного вещества, хроматолиз, изменение структуры и формы ядер нейроцитов, варикозность отростков и другие).

Белковый метаболизм реагировал на применение газа АГКМ с концентрацией H_2S 300 мг/м^3 значительным уменьшением величин мезора, амплитуды, фазовым сдвигом ритма вправо, достигающего почти до его инверсии, и более выраженной посуточной изменчивостью амплитуды.

Таким образом, воздействие газа АГКМ во все изученные сроки беременности у крыс

обуславливало нарушения циркадных ритмов потомства. При этом наиболее выраженные нарушения циркадных ритмов у крысят определялись после использования газа АГКМ с концентрацией H_2S 300 мг/м^3 в 7 и 14 дни беременности.

В связи с тем, что крысы относятся к незрелорождающимся животным, необходимо было исследовать особенности морфофункционального становления сетчатки зрелорождающихся животных. Поэтому был проведен сравнительный анализ особенностей развития элементов сетчатки глаза и временной организации их белкового метаболизма у зрелорождающихся (морская свинка) и незрелорождающихся (крыса) в постнатальном онтогенезе при действии природного газа АГКМ [31].

Детальное изучение проблемы показало, что сетчатка 1-дневной морской свинки является дефинитивно зрелой и по архитектонике не отличается от сетчатки животных более поздних возрастов.

Суточный ритм содержания белка в ганглиоцитах сетчатки впервые регистрируется на 1 день жизни морских свинок, у крыс – обычно начиная с 14 дня.

При действии природного газа с концентрацией H_2S 3 мг/м^3 первоначальное изменение суточных ритмов содержания белка в ганглиоцитах в виде смещения акрофазы выявлено у 1-дневных морских свинок и 7-дневных крыс.

Хронобиологические исследования показали более выраженные изменения параметров суточного ритма содержания белка в ганглиоцитах сетчатки в виде снижения амплитуды и мезора, смещения акрофазы при действии природного газа в концентрации H_2S 300 мг/м^3 в более ранние сроки онтогенеза как у морских свинок, так и у крыс.

Проведенное исследование позволило сделать вывод о том, что морфофункциональные изменения зависят от программы развития (зрело- и незрелорождения).

Особое значение для поддержания гомеостаза организма имеют его физиологические барьеры: аэро-гематический, гематоликворный, фетоплацентарный, которые также имеют циркадные ритмы. Поэтому на основе детализации у крыс гистофизиологических особенностей сосудистых сплетений головного мозга (ССГМ) во временном аспекте было проведено исследование циркадных ритмов ССГМ, имеющих непосредственное отношение к гематоликворному барьеру [19, 26, 29].

Были выявлены особенности формирования циркадианной динамики общего белка в хориоэпителиоцитах ССГМ как боковых, так и третьего и четвертого желудочков.

При сравнении у крысят в постнатальном периоде онтогенеза объемов ядер и цитоплазмы эпителиальных клеток сосудистых сплетений боковых, третьего и четвертого желудочков головного мозга с количеством в них общего белка установлена специфичная для конкретного возрастного периода пространственно-временная организация. Так, у новорожденных крысят наиболее интенсивно синтез белка в эпителиоцитах боковых желудочков циркумвентрикулярной системы мозга происходил в 16 и 24 часа, в третьем желудочке – в 4 и 16 часов, в четвертом желудочке – в 4 и 20 часов.

В процессе дальнейшего онтогенеза была отмечена стабилизация синтетических процессов в хориоэпителиоцитах у крысят во всех желудочках с минимумом в 4 часа и с выраженным максимумом – в 16 часов. Эта особенность наблюдалась до четвертой недели постнатального периода.

На 28 сутки амплитуда циркадианного ритма содержания белка эпителиальных клеток боковых желудочков уменьшилась на 60 %, третьего желудочка – на 20 %, четвертого желудочка – на 50 %.

Очевидно, что более высокие показатели объемов ядер, цитоплазмы, содержания общего белка хориоэпителиоцитов боковых желудочков сосудистых сплетений головного мозга по сравнению с аналогичными клетками сосудистых сплетений третьего и четвертого желудочков подтверждают ведущую роль в ликворообмене именно боковых желудочков, обеспечивающих оптимальные условия для функционирования головного мозга млекопитающих.

Учитывая, что природный газ АГКМ создает предпосылки для формирования в организме состояния гипоксии, важно выяснить степень этого влияния.

Большой объем клинического и биологического материала позволил прогнозировать на основе конкретных морфологических изменений сосудистых сплетений головного мозга последствия перинатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных и детей грудного возраста [30].

Весомое значение имеет характер гипоксии. Если гипоксия острая (кратковременная), то, как правило, глубоких нарушений структуры сосудистых сплетений не наступает. Тогда как при хронической гипоксии у недоношенных и доношенных наблюдается заметное отставание в формировании структур. Это выражается в уменьшении высоты эпителия, темпов образования микроциркуляторных сосудов конечных ворсин. Сами ворсины становятся более короткими и широкими. Кроме того, наблюдается снижение уровня активности сукцинатдегидрогеназы и содержания железа.

Резюмируя приведенные сведения, следует отметить, что они являются только частью общего объема знаний о белках и их пространственно-временной регуляции и требуют дальнейшей детальной проработки.

Список литературы

1. Агаджанян, Н. А. Хроноархитектоника биоритмов и среда обитания / Н. А. Агаджанян, Г. Д. Губин, И. В. Радыш. – М.-Тюмень : Изд-во Тюменского государственного университета, 1998. – 168 с.
2. Аношкина, Е. В. Морфологические функциональные изменения нейроцитов СХЯ гипоталамуса белых крыс в норме и при воздействии продуктами АГКМ в эмбриогенезе / Е. В. Аношкина // Эколого-физиологические проблемы адаптации : мат-лы X международного симпозиума (г. Москва, 29–31 января 2001 г.). – М. : Российский университет дружбы народов, 2001. – С. 31–32.
3. Арушанян, Э. Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения / Э. Б. Арушанян // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 1996. – Т. 46, № 1. – С. 15–22.
4. Бекчанов, А. Н. Влияние различных режимов освещения на строение и окологлобусную белковую ритмику элементов эпифиза в постнатальном онтогенезе крысы / А. Н. Бекчанов, Е. М. Берлякова, Л. К. Хужахметова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Т. 125, № 6. – С. 692–694.
5. Берлякова, Е. М. Влияние различных режимов освещения на строение эпифиза в постнатальном онтогенезе млекопитающего / Е. М. Берлякова // Материалы III Всероссийского съезда анатомов, гистологов и эмбриологов (г. Тюмень, 21–23 июня 1994 г.). – Тюмень, 1994. – С. 25.
6. Беспятовых, А. Ю. Мелатонин : теория и практика / А. Ю. Беспятовых, В. Я. Бродский, О. В. Бурлакова, В. А. Голиченков, Л. А. Вознесенская, Д. Б. Колесников, А. Ю. Молчанов, С. И. Рапопорт / под ред. С. И. Рапопорта, В. А. Голиченкова. – М. : Медпрактика-М, 2009. – 44 с.
7. Бродский, В. Я. Ритм синтеза белка / В. Я. Бродский, Н. В. Нечаева. – М. : Наука, 1988. – 240 с.
8. Бродский, В. Я. Мелатонин усиливает синтез белка и синхронизирует ритм синтеза в культурах гепатоцитов старых крыс / В. Я. Бродский, В. А. Голиченков, Н. Д. Звезда, Т. К. Дубовая, В. И. Фатеева, Л. А. Мальченко, О. В. Бурлакова, А. Ю. Беспятовых // Онтогенез. – 2008. – Т. 39, № 6. – С. 443–447.
9. Бродский, В. Я. Хронобиология и хрономедицина / В. Я. Бродский, С. И. Рапопорт, Т. К. Дубовая, Н. Д. Звезда, В. И. Фатеева, Л. А. Мальченко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2012. – 480 с.
10. Гаврилов, А. Е. Экологические приоритеты в здравоохранении Астраханской области на современном этапе / А. Е. Гаврилов, Ю. С. Чуйков, И. Н. Полунин, А. И. Ковтунов, В. М. Карасева, И. Г. Жданова // Астраханский вестник экологического образования. – 2002. – № 1. – С. 27–29.
11. Галимзянов, Х. М. Экологические проблемы и геоинформационное обеспечение северного Каспия / Х. М. Галимзянов, В. Н. Пекин, И. Н. Полунин, Д. М. Никулина // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 9–13.
12. Ганина, О. Г. Характеристика общего белка в эпителиоцитах нефрона в возрастном аспекте у млекопитающих / О. Г. Ганина, Л. Г. Сентюрова, Л. С. Суркова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 224–225.
13. Зайналова, С. А. Осложнения гестационного периода у женщин, проживающих в экологически неблагоприятных районах / С. А. Зайналова, С. П. Синчихин, Л. В. Степанян // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. – 2014. – Т. 16, № 5–2. – С. 699–701.
14. Карп, В. П. Вычислительные методы анализа в хронобиологии и хрономедицине / В. П. Карп, Г. С. Катинас. – СПб. : Восточная корона, 1997. – 116 с.
15. Комаров, Ф. И. К проблеме управления биоритмами организма / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская // Клиническая медицина. – 1996. – № 8. – С. 4–6.
16. Краморенко, О. В. Пролиферативные возможности роговицы млекопитающих в постнатальном онтогенезе / О. В. Краморенко, Л. Г. Сентюрова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 108–109.
17. Краморенко, О. В. Особенности пространственно-временной организации роговицы крыс в норме и при воздействии сероводородсодержащего газа / О. В. Краморенко, Л. Г. Сентюрова // Успехи современного естествознания. – 2004. – № 12. – С. 54.
18. Крутилова, А. А. Активность некоторых ферментных систем в эндотелиоцитах сосудистых сплетений головного мозга крыс / А. А. Крутилова, Л. Г. Сентюрова // Морфология. – 2009. – Т. 136, № 4. – С. 84–85.
19. Крутилова, А. А. Морфофункциональные особенности сосудистых сплетений головного мозга в онтогенезе / А. А. Крутилова, Л. Г. Сентюрова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 2. – С. 256–257.
20. Матасова, Н. Ю. О некоторых особенностях гистогенеза и морфофункциональной организации супрахиазматического ядра гипоталамуса белых крыс / Н. Ю. Матасова // Естественные науки. – 2000. – № 2. – С. 60–65.

21. Неваленная, Л. А. Эмбриотоксическое влияние природного газа АГКМ на околосуточные ритмы содержания белка в нейронах сетчатки крыс / Л. А. Неваленная, А. И. Плотноков // Эколого-физиологические проблемы адаптации : мат-лы VIII Международного симпозиума (г. Москва, 27–30 января 1998 г.). – М., 1998. – С. 135.
22. Никулина, Д. М. Минорный белок сыворотки крови, связанный с беременностью – альфа₂-гликопротеин : теоретические и практические аспекты : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д. М. Никулина. – М., 2008. – 48 с.
23. Полунин, И. Н. Адаптация к гипоксии в период пренатального развития ребенка / И. Н. Полунин, Н. М. Митрохина, Н. Ю. Мартынюк // Астраханский медицинский журнал. – 2008. – Т. 3, № 3. – С. 40–48.
24. Романов, Ю. А. Хронобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии / Ю. А. Романов // Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М. : Триада-Х, 2000. – С. 9–24.
25. Романов, Ю. А. Пространственно-временная организация биологических систем / Ю. А. Романов. – М. : Изд-во Российского государственного медицинского университета, 2001. – 38 с.
26. Самоделькина, А. А. Структурно-временная организация хориоэпителиоцитов сосудистого сплетения боковых желудочков головного мозга новорожденных крыс / А. А. Самоделькина, Л. Г. Сентюрова, В. А. Шаталин // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 225–227.
27. Сентюрова, Л. Г. Тканевые базофилы сосудистых сплетений боковых желудочков головного мозга у человека и некоторых млекопитающих / Л. Г. Сентюрова, Р. А. Зумеров, В. В. Яглов // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 99, № 8. – С. 44–47.
28. Сентюрова, Л. Г. Оценка влияния сероводорода природного газа на структурную организацию эпифиза млекопитающих / Л. Г. Сентюрова, Л. К. Хужахметова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 115.
29. Сентюрова, Л. Г. Пат. 110976 Рос. Федерация, МПК А61D3/00 Устройство для фиксации мелких лабораторных животных в эксперименте / Л. Г. Сентюрова, С. А. Голубкина, В. С. Красовский, В. В. Дуйко; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2011104213/13; заявл. 07.02.2011; опубл. 10.12.2011. Бюл. № 34.
30. Ткачева, Н. В. Клинико-морфологическая характеристика сосудистых сплетений головного мозга у онтогенезе при гипоксии / Н. В. Ткачева, В. В. Белопасов, Л. Г. Сентюрова, В. А. Шаталин // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 1. – С. 117.
31. Хасанов, Р. И. Сравнительное изучение влияния природного газа АГКМ на постнатальный онтогенез сетчатки глаза зрело- и незрелорождающихся животных : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Р. И. Хасанов. – М., 1999. – 22 с.
32. Хетагурова, Л. Г. Патифизиология десинхронозов / Л. Г. Хетагурова // Владикавказский медико-биологический вестник. – 2005. – Т. 5. – С. 32–40.
33. Bronson, F. H. Seasonal variation in human reproduction : environmental factors / F. H. Bronson // The Quarterly review of biology. – 1995. – Vol. 70, № 2. – P. 141–164.
34. Carrillo-Vico, A. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system / A. Carrillo-Vico, J. M. Guerrero, P. J. Lardone, R. J. Reiter // Endocrine. – 2005. – Vol. 27, № 2. – P. 189–200.
35. Cohen, H. N. Serum immunoreactive melatonin in boys with delayed puberty / H. N. Cohen, I. D. Hay, T. M. Annesley, G. H. Beastall, A. M. Wallace, R. Spooner, J. A. Thomson, P. Eastwold, G. G. Klee // Clinical endocrinology. – 1982. – Vol. 17, № 5. – P. 517–521.
36. Gubin, D. Human blood pressure chronome : chronobiologic gauge of aging / D. Gubin, G. Cornélissen, F. Halberg, G. Gubin, K. Uezono, T. Kawasaki // In vivo (Athens, Greece). – 1997. – Vol. 11, № 6. – P. 485–494.
37. Halberg, F. E. Chronomics / F. E. Halberg, G. Cornélissen, K. Otsuka, O. Schwartzkopff, J. Halberg, E. E. Bakken // Biomédecine & pharmacothérapie. – 2001. – Vol. 55, Suppl. 1. – P. 153s–190s.
38. Halberg, F. Time structures (Chronomes) in us and around us / F. Halberg, S. M. Chibisov, I. V. Radysh, G. Cornélissen, A. A. Bakulin. – М. : PFUR, 2005. – 186 p.
39. Halberg, F. Chronomics and genetics / F. Halberg, G. Cornélissen, G. Katinas, J. Dušek, P. Homolka, Z. Karpíšek, R. P. Sonkowsky, O. Schwartzkopff, B. Fišer, J. Siegelová // Scripta medica. – 2007. – Vol. 80, № 4. – P. 133–150.
40. Katinas, G. Moving least squares spectra scrutinize chronomics in and around us / G. Katinas, S. Nintcheu-Fata, G. Cornélissen, J. Siegelová, J. Dušek, J. Vlèek, M. Mašek, F. Halberg // Scripta medica. – 2005. – Vol. 78, № 2. – P. 115–120.
41. Mayo, J. C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression / J. C. Mayo, R. M. Sainz, I. Antoli, F. Herrera, V. Martin, C. Rodriguez // Cellular and molecular life sciences : CMLS. – 2002. – Vol. 59, № 10. – P. 1706–1713.
42. Romanov, Y. A. Peculiarities of vascular plexus structure in amphibian brain / Y. A. Romanov, L. G. Sentyurova, A. N. Bekchanov // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2000. – Vol. 130, № 8. – P. 731–733.
43. Nakamura, Y. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetal-placental unit during pregnancy / Y. Nakamura, H. Tamura, S. Kashida, H. Takayama, Y. Yamagata, A. Karube, N. Sugino, H. Kato // Journal of pineal research. – 2001. – Vol. 30, № 1. – P. 29–33.

44. Stokkan, K. A. Melatonin rhythms in Arctic urban residents / K. A. Stokkan, R. J. Reiter // *Journal of pineal research*. – 1994. – Vol. 16, № 1. – P. 33–36.
45. Tkacheva, N. V. Structure of vascular plexus of brain ventricles in ontogeny under normal condition and in hypoxia / N. V. Tkacheva, Y. A. Romanov, L. G. Sentyurova, V. V. Belopasov // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2002. – Vol. 133, № 6. – C. 538–539.

References

1. Agadzhanian N. A., Gubin G. D., Radysh I. V. *Khronoarkhitektonika bioritmov i sreda obitaniya* [Chronoarchitectonics of biorhythms and habitat]. Moscow – Tyumen, Tyumen State University, 1998, 168 p.
2. Anoshkina E. V. Morfologicheskie funktsional'nye izmeneniya neyrotsitov suprachiasmaticheskikh yader gipotalamusa belykh krysv v norme i pri vozdeystvii produktami Astrakhanskogo gazokondensatnogo mestorozhdeniya v embriogeneze [Morphological functional changes in neurocytes of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus of white rats in norm and under the influence of Astrakhan gas-condensate deposit products in embryogenesis]. *Materialy X mezhdunarodnogo simpoziuma "Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii"* [Materials of the 10th International Symposium "Ecological and Physiological Problems of Adaptation". Moscow, 29–31 January 2001]. Moscow, 2001, pp. 31–32.
3. Arushanyan E. B. Kompleksnoe vzaimodeystvie suprachiasmaticheskikh yader gipotalamusa s epifizom i polosatym telom – funktsional'no edinaya sistema regulyatsii sutochnykh kolebaniy povedeniya [Complex interaction of suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus with the epiphysis and striatal – a functionally unified system for regulating diurnal behavioral fluctuations]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity], 1996, vol. 46, no. 1, pp. 15–22.
4. Bekchanov A. N., Berlyakova E. M., Khuzhakhmetova L. K., Vliyanie razlichnykh rezhimov osveshcheniya na stroenie i okolochasovuyu belkovuyu ritmiku elementov epifiza v postnatal'nom ontogeneze krysy [Influence of different light regimes on the structure and daily protein rhythm of the epiphysis elements in the postnatal ontogenesis of a rat]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 1998, vol. 125, no. 6, pp. 692–694.
5. Berlyakova E. M. Vliyanie razlichnykh rezhimov osveshcheniya na stroenie epifiza v postnatal'nom ontogeneze mlekopitayushchego [Influence of different light regimes on the structure of the epiphysis in the postnatal ontogenesis of a mammal]. *Materialy III Vserossiyskogo s"ezda anatomov, gistologov i embriologov* [Materials of the III All-Russian Congress of Anatomists, Histologists and Embryologists. Tyumen, 21–23 June 1994]. Tyumen, 1994, pp. 25.
6. Bespyatykh A. Yu., Brodskiy V. Ya., Burlakova O. V., Golichenkov V. A., Voznesenskaya L. A., Kolesnikov D. B., Molchanov A. Yu., Rapoport S. I. *Melatonin: teoriya i praktika* [Melatonin: theory and practice]. Ed. S. I. Rapoport, V. A. Golichenkov, Moscow, Medpraktika-M, 2009, 44 p.
7. Brodskiy V. Ya., Nechaeva N. V. *Ritm sinteza belka* [Rhythm of protein synthesis]. Moscow, Nauka Publishing House, 1988, 240 p.
8. Brodskiy V. Ya., Golichenkov V. A., Zvezdina N. D., Dubovaya T. K., Fateeva V. I., Mal'chenko L. A., Burlakova O. V., Bespyatykh A. Yu. Melatonin usilivaet sintez belka i sinkhroniziruet ritm sinteza v kul'turakh gepatotsitov starykh krysv [Melatonin promotes and synchronizes protein synthesis in hepatocyte culture from old rats]. *Ontogenez* [Russian Journal of Developmental Biology], 2008, vol. 39, no. 6, pp. 443–447.
9. Brodskiy V. Ya., Rapoport S. I., Dubovaya T. K., Zvezdina N. D., Fateeva V. I., Mal'chenko L. A. *Khronobiologiya i khronomeditsina* [Chronobiology and Chronomedicine]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2012, 480 p.
10. Gavrilov A. E., Chuykov Yu. S., Polunin I. N., Kovtunov A. I., Karaseva V. M., Zhdanova I. G. *Ekologicheskie priority v zdavookhraneni Astrakhanskoy oblasti na sovremennom etape* [Environmental priorities in the healthcare of the Astrakhan region at the present stage]. *Astrakhanskiy vestnik ekologicheskogo obrazovaniya* [Astrakhan Bulletin of Ecological Education], 2002, no. 1, pp. 27–29.
11. Galimzyanov Kh. M., Pekin V. N., Polunin I. N., Nikulina D. M. *Ekologicheskie problemy i geoinformatsionnoe obespechenie severnogo Kaspiya* [Ecological problems and geoinformation support of the northern Caspian Sea]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2008, vol. 3, no. 3, pp. 9–13.
12. Ganina O. G., Sentyurova L. G., Surkova L. S. *Kharakteristika obshchego belka v epiteliotsitakh nefrona v vozrastnom aspekte u mlekopitayushchikh* [Characteristic of total protein in nephron epithelial cells in mammals depending on age]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 3, pp. 224–225.
13. Zaynalova S. A., Sinchikhin S. P., Stepanyan L. V. *Oslozhneniya gestatsionnogo perioda u zhenshchin, prozhivayushchikh v ekologicheski neblagopriyatnykh rayonakh* [Complications in gestation period at women living in ecologically adverse regions]. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk. Sotsial'nye, Gumanitarnye, Mediko-Biologicheskie Nauki* [Academic Journal "Izvestiya of the Samara Russian Academy of Sciences Scientific Center. Social, Humanitarian, Medicobiological Sciences"], 2014, vol. 16, no. 5-2, pp. 699–701.
14. Karp V. P., Katinas G. S. *Vychislitel'nye metody analiza v khronobiologii i khronomeditsine* [Computational methods of analysis in chronobiology and chronomedicine]. Saint Petersburg, Vostochnaya korona, 1997, 116 p.

15. Komarov F. I., Rapoport S. I., Malinovskaya N. K. K probleme upravleniya bioritmami organizma [To the problem of controlling biorhythms of an organism]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine], 1996, no. 8, pp. 4–6.
16. Kramorenko O. V., Sentyurova L. G. Proliferativnye vozmozhnosti rogovitsy mlekopitayushchikh v postnatal'nom ontogeneze [Proliferative possibilities of mammalian cornea in postnatal ontogenesis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2004, no. 1, pp. 108–109.
17. Kramorenko O. V., Sentyurova L. G. Osobennosti prostranstvenno-vremennoy organizatsii rogovitsy krysa v norme i pri vozdeystvii serovodorodsoderzhashchego gaza [The peculiarities of the spatial and temporal organization of the cornea in rats in the norm and under the influence of hydrogen sulphide gas]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in Current Natural Sciences], 2004, no. 12, pp. 54.
18. Krutilova A. A., Sentyurova L. G. Aktivnost' nekotorykh fermentnykh sistem v endoteliotsitakh sosudistykh spleteniy golovnoy mozga krysa [The activity of some enzyme systems in endotheliocytes of cerebrovascular plexuses of rats]. *Morfologiya* [Morphology], 2009, vol. 136, no. 4, pp. 84–85.
19. Krutilova A. A., Sentyurova L. G. Morfofunktsional'nye osobennosti sosudistykh spleteniy golovnoy mozga v ontogeneze [Structural-functional features of the brain plexus choroids in ontogenesis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 2, pp. 256–257.
20. Matasova N. Yu. O nekotorykh osobennostyakh gistogeneza i morfofunktsional'noy organizatsii suprakhi-azmaticheskogo yadra gipotalamusa belykh krysov [On some features of histogenesis and morphofunctional organization of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus of white rats]. *Estestvennye nauki* [Natural Sciences], 2000, № 2, pp. 60–65.
21. Nevalennaya L. A., Plotnikov A. I. Embriotoksicheskoe vliyaniye prirodnogo gaza Astrakhanskogo gazokondensatnogo mestorozhdeniya na okolosutochnyye ritmy sodержaniya belka v neyrotsitakh setchatki krysa [The embryotoxic effect of natural gas from the Astrakhan gas condensate deposit on the circadian rhythms of protein content in rat retinal neurocytes]. *Materialy VIII mezhdunarodnogo simpoziuma "Ekologo-fiziologicheskie problemy adaptatsii"* [Materials of the 8th International Symposium "Ecological and physiological problems of adaptation". Moscow, 27–30 January 1998]. Moscow, 1998, pp. 135.
22. Nikulina D. M. Minornyy belok syvorotki krovi, svyazanny s beremennost'yu – al'fa2-glikoprotein: teoreticheskie i prakticheskie aspekty. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Minor protein of blood serum, associated with pregnancy – alpha2-glycoprotein: theoretical and practical aspects. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 48 p.
23. Polunin I. N., Mitrokhina N. M., Martynyuk N. Yu. Adaptatsiya k gipoksii v period prenatal'nogo razvitiya rebenka [Adaptation to hypoxia during prenatal development of the child]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2008, vol. 3, no. 3, pp. 40–48.
24. Romanov Yu. A. Khronobiologiya kak odno iz vazhneyshikh napravleniy sovremennoy teoreticheskoy biologii [Chronobiology as one of the most important trends in modern theoretical biology]. *Khronobiologiya i khronomeditsina* [Chronobiology and Chronomedicine]. Ed. F. I. Komarov, S. I. Rapoport. Moscow, Triada-X, 2000, pp. 9–24.
25. Romanov Yu. A. Prostranstvenno-vremennaya organizatsiya biologicheskikh sistem [Spatial-temporal organization of biological systems]. Moscow, Russian State Medical University, 2001, 38 p.
26. Samodelkina A. A., Sentyurova L. G., Shatalin V. A. Strukturno-vremennaya organizatsiya khorioepiteliotsitov sosudistogo spleteniya bokovykh zheludochkov golovnoy mozga novorozhdennykh krysov [The structure-temporal organisation of chorioepitheliocytes of vascular plexus lateral ventricles in neonate rat brain]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 4, pp. 225–227.
27. Sentyurova L. G., Zumerov R. A., Yaglov V. V. Tkanevye bazofily sosudistykh spleteniy bokovykh zheludochkov golovnoy mozga u cheloveka i nekotorykh mlekopitayushchikh [Tissue basophils of vascular plexuses of the lateral ventricles of the brain in humans and some mammals]. *Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii* [Archive of Anatomy, Histology and Embryology], 1990, vol. 99, no. 8, pp. 44–47.
28. Sentyurova L. G., Khuzhakhmetova L. K. Otsenka vliyaniya serovodoroda prirodnogo gaza na strukturnuyu organizatsiyu epifiza mlekopitayushchikh [Assessment of the influence of natural gas sulphide on the structural organization of the mammalian epiphysis]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2004, no. 1, pp. 115.
29. Sentyurova L. G., Golubkina S. A., Krasovskiy V. S., Duyko V. V. Ustroystvo dlya fiksatsii melkikh laboratornykh zhivotnykh v eksperimente [Device for fixing small laboratory animals in an experiment]. Patent RF, no. 110976, 2011.
30. Tkacheva N. V., Belopasov V. V., Sentyurova L. G., Shatalin V. A. Kliniko-morfologicheskaya kharakteristika sosudistykh spleteniy golovnoy mozga v ontogeneze pri gipoksii [Clinical and morphological characteristics of vascular plexuses of the brain in ontogenesis during hypoxia]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2004, no. 1, pp. 117.
31. Khasanov R. I. Sravnitel'noye izucheniye vliyaniya prirodnogo gaza Astrakhanskogo gazokondensatnogo mestorozhdeniya na postnatal'nyy ontogenez setchatki glaza zrelo- i nezrelorozhdayushchikhsya zhivotnykh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [A comparative study of the effect of natural gas from Astrakhan gas condensate field on the postnatal ontogeny of the retina of mature and immature animals. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 1999, 22 p.

32. Khetagurova L. G. Patofiziologiya desinkhronozov [Pathophysiology of desynchronization]. *Vladikavkazskiy mediko-biologicheskiy vestnik [Vladikavkaz Medico-Biological Bulletin]*, 2005, vol. 5, pp. 32–40.
33. Bronson F. H. Seasonal variation in human reproduction: environmental factors. *The Quarterly review of biology*, 1995, vol. 70, no. 2, pp. 141–164.
34. Carrilo-Vico A., Guerrero J. M., Lardone P. J., Reiter R. J. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. *Endocrine*, 2005, vol. 27, no. 2, pp. 189–200.
35. Cohen H. N., Hay I. D., Annesley T. M., Beastall G. H., Wallace A. M., Spooner R., Thomson J. A., Eastwold P., Klee G. G Serum immunoreactive melatonin in boys with delayed puberty. *Clinical endocrinology*, 1982, vol. 17, no. 5, pp. 517–521.
36. Gubin D., Cornélissen G., Halberg F., Gubin G., Uezono K., Kawasaki T. Human blood pressure chronome : chronobiologic gauge of aging. In vivo (Athens, Greece), 1997, vol. 11, no. 6, pp. 485–494.
37. Halberg F. E., Cornélissen G., Otsuka K., Schwartzkopff O., Halberg J., Bakken E. E. Chronomics. *Biomédecine & pharmacotherapy*, 2001, vol. 55, Suppl. 1, pp. 153s–190s.
38. Halberg F., Chibisov S. M., Radysh I. V., Cornélissen G., Bakulin A. A. Time structures (Chronomes) in us and around us. Moscow, PFUR, 2005, 186 p.
39. Halberg F., Cornélissen G., Katinas G., Dušek J., Homolka P., Karpíšek Z., Sonkowsky R. P., Schwartzkopff O., Fišer B., Siegelová J. Chronomics and genetics. *Scripta medica*, 2007, vol. 80, no. 4, pp. 133–150.
40. Katinas G., Nintcheu-Fata S., Cornélissen G., Siegelová J., Dušek J., Vlček J., Mašek M., Halberg F. Moving least squares spectra scrutinize chronomics in and around us. *Scripta medica*, 2005, vol. 78, no. 2, pp. 115–120.
41. Mayo J. C., Sainz R. M., Antoli I., Herrera F., Martin V., Rodriguez C. Melatonin regulation of antioxidant enzyme gene expression. *Cellular and molecular life sciences, CMLS*, 2002, vol. 59, no. 10, pp. 1706–1713.
42. Romanov Y. A., Sentyurova L. G., Bekchanov A. N. Peculiarities of vascular plexus structure in amphibian brain. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2000, vol. 130, no. 8, pp. 731–733.
43. Nakamura Y., Tamura H., Kashida S., Takayama H., Yamagata Y., Karube A., Sugino N., Kato H. Changes of serum melatonin level and its relationship to fetal-placental unit during pregnancy. *Journal of pineal research*, 2001, vol. 30, no. 1, pp. 29–33.
44. Stokkan K. A., Reiter R. J. Melatonin rhythms in Arctic urban residents. *Journal of pineal research*, 1994, vol. 16, no. 1, pp. 33–36.
45. Tkacheva N. V., Romanov Y. A., Sentyurova L. G., Belopasov V. V. Structure of vascular plexus of brain ventricles in ontogeny under normal condition and in hypoxia. *Bulletin of experimental biology and medicine*, 2002, vol. 133, no. 6, pp. 538–539.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 615.262.1

14.03.00 – Медико-биологические науки

DOI 10.17021/2018.13.2.65.73

14.04.00 – Фармация

© А.К. Ажикова, А.А. Цибизова, Б.В. Фельдман,

И.В. Пустохайлов, М.А. Самотруева, 2018

ИЗУЧЕНИЕ РЕГЕНЕРИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ НАРУЖНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ АСТРАГАЛА ЛИСЬЕГО (*ASTRAGALUS VULPINUS* WILLD)

Ажикова Альфия Кадыровна, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@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.

Фельдман Бронислав Владимирович, доктор биологических наук, заведующий кафедрой биологии и ботаники, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-857-96-81, e-mail: agmafarm@gmail.com.

Пустохайлов Иван Викторович, студент лечебного факультета, 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.

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.

Исследование посвящено экспериментальному изучению регенераторной активности средства для наружного применения на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd) при моделированной термической ожоговой травме. Установлено, что мягкая форма в виде крема на основе жидкого экстракта этой травы оказывает выраженный «хилинг»-эффект, заключающийся в активизации процессов посттравматической репарации кожи. Ежедневные аппликации средства способствовали стимуляции регенерации в поврежденной коже, купированию патологических процессов в ране, коррекции деструктивных изменений в коже, а также сокращали сроки ее восстановления. Результаты гистологических исследований подтвердили более ускоренную эпителизацию поврежденных участков кожи у животных, раны которых обрабатывали аппликациями наружного средства на основе экстракта травы Астрагала лисьего.

Ключевые слова: регенераторная активность, экспериментальный термический ожог, жидкий экстракт, *Astragalus vulpinus* Willd.

RESEARCH OF REGENERATIVE ACTIVITY OF EXTERNAL AGENT ON THE BASIS OF THE EXTRACT OF *ASTRAGALUS VULPINUS* WILLD

Azhikova Al'fiya K., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-909-372-17-66, e-mail: alfia-imacheva@mail.ru.

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

Fel'dman Bronislav V., Dr. Sci. (Biol.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-857-96-81, e-mail: agmafarm@gmail.com.

Pustokhaylov Ivan V., student, Faculty of General Medicine, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: ms1506@mail.ru.

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

The research is devoted to the experimental study of regenerative activity of a remedy for external application on the basis of the liquid extract of *Astragalus vulpinus* Willd herb at a simulated thermal burn trauma. It is established that the semisolid in the form of cream on the basis of the liquid extract of the herb produces an expressed healing effect consisting in activation of processes of post-traumatic skin repair. Daily applications of the drug contributed to the stimulation of regeneration in damaged skin, the cessation of pathological processes in the wound, the correction of destructive changes in the skin, and also reduced skin restoration terms. The results of histologic studies confirmed a more accelerated epithelization of damaged skin in the animals whose wounds were treated with applications of the external agent on the basis of the extract of *Astragalus vulpinus* Willd herb.

Key words: *regenerative activity, experimental thermal burn, liquid extract, Astragalus vulpinus Willd.*

Введение. Актуальность исследований течения раневого процесса в коже обусловлена следствием производственных и бытовых травм, автокатастроф, чрезвычайных ситуаций, зачастую приводящих к серьезным последствиям. Лидирующие позиции в перечне травматизма занимают ожоговые повреждения кожи [5, 11, 18]. Степень ожогового воздействия определяет глубину патологического процесса, характеризующегося структурными изменениями кожных покровов, микроциркуляторной дисфункцией и нарушением иннервации [12, 16]. Патогенез ожоговой травмы обуславливает течение регенераторного процесса и исход ожоговой раны в целом [17, 19]. В условиях ожогового поражения происходят деструктивные преобразования слоев кожи, нарушение кислотно-щелочного равновесия и синтеза белков, что приводит к некрозу тканей, экссудативным реакциям, образованию грануляционной ткани. Морфофункциональные преобразования пораженной ожогом кожи, ее посттравматический репаративный потенциал определяются сложным комплексом регулирующих факторов со стороны нервной, иммунной и эндокринной систем организма. Как правило, термический ожог приводит к нарушению барьерной функции кожи и сопровождается развитием осложнений инфекционно-воспалительного характера [13, 14, 15]. Степень и состояние ожоговой раны во многом определяют последующую динамику изменений ожоговой раны. В связи с этим безотлагательное эффективное лечение ожоговой травмы является актуальной задачей [1, 2, 3, 4, 10].

При всем многообразии способов и средств местного лечения ожоговой раны основной задачей является создание эффективных средств заживления поверхностных ожогов. На фармацевтическом рынке присутствует большое количество лекарственных препаратов для наружного применения (в том числе антисептики и антибиотики), которые используются при ожогах кожи. Как правило, в их состав входят компоненты синтетического происхождения, вызывающие при длительном применении иммунные и нейрорегуляторные нарушения на местном уровне и способствующие замедлению репаративных процессов. Кроме того, у ряда пострадавших развивается гиперчувствительность к компонентам препарата. В этой связи поиск и разработка новых эффективных и безопасных средств коррекции, способствующих ускорению сроков восстановления кожных покровов, является перспективным направлением.

В настоящее время отмечается возрастающий интерес к лекарственным препаратам, созданным на основе растительного сырья [18, 20], что можно объяснить их несомненными преимуществами – широким спектром фармакологической активности и пролонгированностью действия, безопасностью, эффективностью, отсутствием токсичности и побочных эффектов при длительном применении. Кроме того, растения представляют собой доступные и возобновляемые природные ресурсы.

Научный интерес вызывает использование в качестве источника биологически активных веществ и основы для разработки фитопрепаратов растения семейства Бобовые (*Fabaceae*) – Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* Willd), являющегося региональным для Астраханской области. Исследования последних лет доказали, что данное растение обладает уникальным химическим составом, который и определяет широту его фармакологической активности. Доказано, что надземная часть Астрагала лисьего содержит флавоноиды, дубильные вещества, сапонины, алкалоиды, органические и аминокислоты, полисахариды, эфирное масло, а также витамины группы В, С, Е, РР и комплекс микро- и макроэлементов [9]. Экспериментально доказано, что экстракт травы Астрагала лисьего оказывает нейрорегуляторный, иммуномодулирующий, антиоксидантный и стресспротекторный эффекты [7, 8]. Вместе с тем отсутствуют достоверные сведения о регенерирующем действии травы Астрагала лисьего.

Цель: изучить технологические характеристики и регенераторную активность наружного средства, разработанного на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего, на экспериментальной модели ожоговой раны.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования явились экспериментальные образцы разработанной мягкой формы в виде крема, приготовленные на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего. Состав и процентная концентрация крема были подобраны опытным путем. В качестве формообразующих компонентов использовали глицерина стеарат, спирт цетеариловый, альгинат натрия, масло кокосовое. Жидкий экстракт был получен методом турбоэкстракции. Измельченную траву Астрагала лисьего экстрагировали спиртом этиловым 60 % концентрации в соотношении 1 : 1 с последующим отгоном спирта на роторном испарителе. Жидкий экстракт смешивали с водой очищенной, в которой предварительно растворяли натрия альгинат. Для получения крема на водяной бане при температуре не выше 50° С расплавляли стеарат глицерина, спирт цетеариловый в присутствии масла кокосового. Полученную массу смешивали с водной фазой до образования однородной массы. По достижении требуемой консистенции добавляли экогард. В таблице 1 представлены составы исследуемых образцов мягкой формы в виде крема.

Таблица 1

Экспериментальные составы крема на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего

Название компонента крема	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Жидкий экстракт травы Астрагала лисьего	1,0	1,0	1,0	1,0
Стеарат глицерина	–	3,0	–	5,0
Спирт цетеариловый	1,0	–	2,0	5,0
Альгинат натрия	1,0	0,1	0,2	0,5
Масло кокосовое	8,0	8,0	10,0	10,0
Экогард	1,0	1,0	1,0	1,0
Вода очищенная	89,0	86,9	85,8	78,5

После получения мягкой формы все экспериментальные образцы были подвергнуты анализу, согласно ГОСТу 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия», по следующим показателям: внешний вид, однородность, величина водородного показателя, термическая и коллоидная стабильность. Внешний вид мягкой формы определяли путем просмотра пробы, распределенной тонким слоем на предметное стекло. Однородность крема оценивали по отсутствию комков при растирании пробы пальцами. В водном растворе, приготовленном растворением образца крема в воде очищенной в соотношении 1 : 10, измеряли pH среды с помощью pH-метра. С целью определения коллоидной стабильности по 2 пробирки на 2/3 от объема наполняли пробамии крема, термостатировали 20 мин при температуре +45° С и затем центрифугировали в течение 5 мин при вращении 6 000 об/мин. Для определения термической стабильности по 3 пробирки наполняли образцами мягкой формы, исключая возможность появления пузырьков воздуха, и помещали в термостат при температуре +40° С на 24 ч. Стабильными считались те образцы, в которых отсутствовали признаки расслоения мягкой формы.

Исследования регенераторной активности наружного средства на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего проводили в осенне-зимний период на белых беспородных крысах-самцах средней массой тела 220 ± 10 г. Содержание животных и все экспериментальные манипуляции осуществляли в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики». Перед постановкой эксперимента животные находились в карантинном режиме 14 дней. Экспериментальные белые крысы были разделены на 2 группы по 10 особей: первая – контрольная, вторая – опытная. Термическую ожоговую травму моделировали у всех подопытных групп в межлопаточной области спины под эфирным наркозом. На заранее выбритый участок спины накладывали медный предмет диаметром 1,5 см, нагретый в кипящей воде до 100° С, с экспозицией 5 с. У животных контрольной группы заживление ожоговой поверхности проходило естественным путем. Особи опытной группы получали накожные аппликации средства на основе водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего на ожоговую поверхность ежедневно, двукратно.

В ходе эксперимента у животных опытной группы проводили комплексную оценку эффективности аппликаций мягкой лекарственной формы в виде крема, содержащей водно-спиртовой экстракт травы Астрагала лисьего. Ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, оценивали внешний вид и размер раны, характер отделяемого и сроки отхождения струпа, осуществляли макрофотографические съемки раневой поверхности. Площадь ожоговой раны измеряли планиметрическим способом. Для этого на рану накладывали прозрачную пленку, на которую маркером наносили ее контур. Измерение размера ран проводили в первые сутки после моделирования ожоговых ран и затем ежедневно до их полного заживления.

Определив площадь ран у экспериментальных животных, вычисляли процентное уменьшение площади ран от исходного размера (то есть процент заживления раны). Степень заживления ожога рассчитывали в процентах как изменение площади по отношению к исходной по группе. Скорость эпителизации или процентное уменьшение площади раны (ΔS) в процессе лечения определяли по формуле [6]:

$$\Delta S = \frac{S - S_n}{S \times t} \times 100,$$

где: S – величина площади раны при первом измерении (см^2);

S_n – величина площади раны в день последующего измерения (см^2);

t – число суток между измерениями.

Микроморфологические изменения в области ожоговых ран кожи оценивали на 10 сутки эксперимента. Для этого проводили иссечение кожных лоскутов поврежденной кожи животных всех исследуемых групп, фиксацию в 10 % нейтральном забуференном формалине. Материал промывали, проводили по растворам спиртов различной концентрации и ксилола, заливали в парафин, изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм. Для оценки общеморфологического состояния слоев кожи полученные микротомные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование выполняли на световом биологическом микроскопе «Альтами БИО 8» (ООО «Альтами», Россия).

Статистическую обработку результатов проводили методами медико-биологической статистики с определением значимости изменений при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке показателя «внешний вид» было установлено, что исследуемый образец 1 не отвечал требованиям однородности, так как при растирании между пальцами были обнаружены комки массы. Оставшиеся образцы имели вид белой однородной массы без посторонних включений.

При определении водородного показателя получены результаты, свидетельствующие о том, что все образцы крема имели pH в пределах 6,8–7,2, что отвечает требованиям ГОСТа 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия».

Результаты определения термической и коллоидной стабильности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Определение стабильности крема на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего

Показатель	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Термостабильность	–	–	–	+
Коллоидная стабильность	–	–	+	+

Примечание: «+» – отсутствие признаков расслоения образца; «–» – наличие признаков расслоения образца

Результаты, полученные в ходе определения стабильности мягкой формы в виде крема на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего, показали, что составы 1 и 2 не отвечали требованиям коллоидной стабильности и термостабильности, а состав 3 – требованию термостабильности, при этом при определении коллоидной стабильности явления расслоения крема не наблюдалось. Состав 4 по всем показателям был стабилен.

Таким образом, оценивая полученные результаты при определении технологических характеристик исследуемой мягкой формы в виде крема на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего, было установлено, что состав 4 по всем анализируемым параметрам отвечает требованиям ГОСТа 31460-2012 «Кремы косметические. Общие технические условия» и может использоваться для дальнейших исследований.

Результаты проведенных исследований послужили теоретическим обоснованием для экспериментального апробирования средства. При изучении регенераторной активности крема на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего было проведено предварительное изучение возможного местно-раздражающего действия экстракта в соответствии с общепринятыми методиками. Установлено, что используемый экстракт при нанесении на кожу в виде аппликаций не вызывает покраснения, отека, изъязвления кожных покровов и изменений поведенческой активности животных. Изучаемая мягкая форма в виде крема на основе исследуемого экстракта при нанесении на кожные покровы также не вызывает вышеперечисленных патологических изменений. Следовательно, наружное применение средства на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего не оказывает местно-раздражающего действия.

В ходе экспериментального исследования мягкой формы в виде крема на основе водно-спиртового экстракта Астрагала лисьего установлено, что ежедневное ее применение к 10 суткам наблюдений обеспечило снижение площади ожоговой раны на 59,49 %, что соответствовало улучшению степени заживления на 30 % по сравнению с контрольной группой (рис. 1–3). В контрольной группе животных на 3 сутки послеожогового периода наблюдали ожоговую рану кожи в межлопаточной области спины, покрытую струпом желто-коричневого цвета с признаками патологических деструктивных процессов. На 7 сутки эксперимента у этих крыс были выражены деструктивные изменения, вызванные термическим ожогом. К 10 суткам эксперимента у животных контрольной группы сохранялись отечность и воспаление тканей паранекротической зоны, однако в половине наблюдений в периферической зоне раны имели место частичное отторжение струпа и стягивание краев раны.



Рис. 1. Динамика изменений размера ожоговых ран крыс в условиях коррекции аппликациями средства на основе водно-спиртового экстракта Астрагала лисьего



Рис. 2. Динамика изменений скорости эпителизации ожоговых ран в условиях коррекции аппликациями средства на основе водно-спиртового экстракта Астрагала лисьего

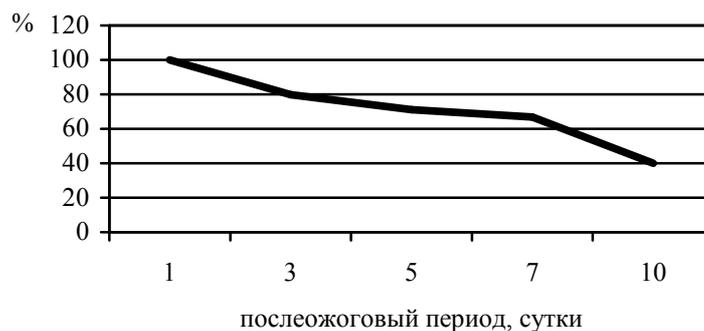


Рис. 3. Динамика изменения площади ожоговых ран у животных опытной группы на фоне применения наружного средства на основе водно-спиртового экстракта травы Астрагала лисьего

В опытной группе животных уже на 3 сутки лечения аппликациями наружного средства на основе жидкого экстракта Астрагала лисьего наблюдалось раннее отторжение струпа, а также сокращение размеров раны. На 5 сутки у 70 % особей из этой группы отмечали полное отторжение струпа, появление зачатков грануляционной ткани. К 8–10 суткам кожа животных опытной группы характеризовалась полным отсутствием струпа на ее поверхности, а также уменьшенной в 1,5 раза площадью ожоговой раны.

Гистопатологическое исследование фрагментов поврежденной кожи, иссеченных на 10 сутки эксперимента, подтвердило эффект, стимулирующий репарацию кожи. В ткани кожи крыс контрольной группы выявлялись признаки деструктивных и дистрофических изменений ее слоев, мелкие кровоизлияния, около-сосудистая инфильтрация, экссудативное воспаление, некротические явления. Многослойный ороговевающий эпидермис был некротизирован, представлен в виде темных пластинок. Межклеточное вещество рыхлой неоформленной соединительной ткани отечно, в связи с чем соединительно-тканые волокна были трудно различимы. В подкожно-жировой клетчатке наблюдались дегенеративные изменения жировых клеток (рис. 4, а).

У крыс опытной группы на фоне применения средства на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего определялась пролиферация клеток, восстанавливалась гистоструктура клеточных элементов эпидермального слоя и дермы. Соединительно-тканые волокна были контурированы, наблюдались делящиеся ядра фибробластических клеток, отсутствовали признаки отека тканей, отмечалось новообразование сосудов, что указывало на активизацию репаративных процессов (рис. 4, б).

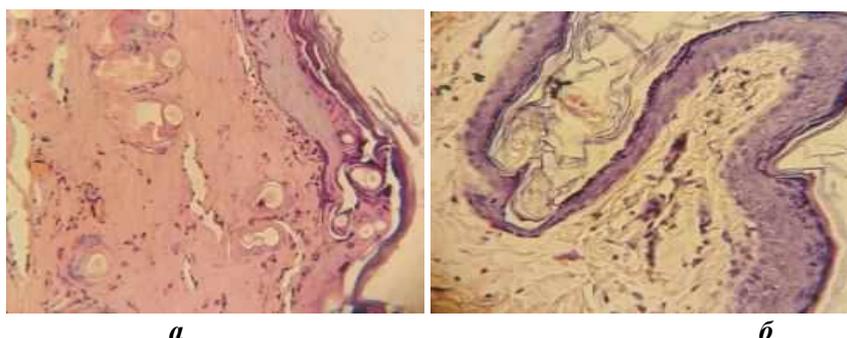


Рис. 4. Микрофотографии кожных ран белых крыс на 10 день после термического ожога. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение объектива: $\times 40$, окуляр $\times 10$.
а) контрольная группа б) опытная группа

Заключение. В результате проведенной экспериментальной оценки влияния средства для наружного применения на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего в условиях моделированного термического ожога была показана его регенераторная активность. В ходе исследования установлено, что накожные аппликации данного наружного средства способствовали стимуляции процессов посттравматической репарации в поврежденной коже, проявляющейся в купировании патологических процессов в ране, коррекции деструктивных изменений в коже, а также ускорении сроков

заживления пораженной ожогом кожи. Таким образом, ранозаживляющий эффект аппликаций средства для наружного применения на основе жидкого экстракта травы Астрагала лисьего в условиях поврежденной термическим ожогом кожи определяет важность разработки безопасных фитопрепаратов, обладающих регенерирующим действием.

Список литературы

1. Алексеев, А. А. Местное консервативное лечение ожогов : рекомендации для врачей / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников. – М. : Медицинское информационное агентство, 2015. – 142 с.
2. Бузлама, А. В. Экспериментальное доклиническое исследование регенераторной активности субстанции растительных полифенолов / А. В. Бузлама, А. И. Сливкин, Ю. Н. Чернов, И. В. Фролова // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2009. – № 1. – С. 101–106.
3. Булоян, С. А. Действие мази Дермафен на регенераторные процессы кожи белых крыс после экспериментального термического ожога / С. А. Булоян // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 10-2. – С. 268–272.
4. Гужва, Н. Н. Использование лекарственных препаратов из астрагалов в качестве иммуномодуляторов / Н. Н. Гужва, Л. Б. Гужва, В. П. Анисимова // Здоровье и образование в XXI веке; Концепции болезней цивилизации : Научные труды VIII Международного конгресса (г. Москва, 14–17 ноября 2007 г.). – М. : Некоммерческое партнерство «Сообщество молодых врачей и организаторов здравоохранения», 2007. – С. 219–220.
5. Пахнова, Л. Р. Пелоидотерапия заболеваний кожи / Л. Р. Пахнова, М. А. Самоутруева, О. А. Башкина, А. А. Цибилова, И. А. Брынцева, Е. С. Авдеева, М. В. Богданьянц // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 8–21.
6. Попов, Н. С. Морфологические изменения в коже крыс при наружном применении экстракта пивавки медицинской при термическом ожоге / Н. С. Попов, М. А. Демидова, В. Г. Шестакова, Т. И. Елисеева, Ю. Г. Казайшвили // Верхневолжский медицинский журнал. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 45–50.
7. Сергалиева, М. У. Антиоксидантные и иммуностропные свойства экстракта травы Астрагала лисьего (*Astragalus vulpinus* willd) / М. У. Сергалиева, А. Л. Ясенявская // Инновации в здоровье нации : мат-лы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Санкт-Петербург, 09–10 ноября 2016 г.). – СПб. : Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, 2016. – С. 169–171.
8. Сергалиева, М. У. Астрагал лисий (*Astragalus vulpinus* willd.) – источник биологически активных веществ / М. У. Сергалиева, Н. А. Барскова // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 56–63.
9. Сергалиева, М. У. Биологическая активность экстрактов растений рода *Astragalus* / М. У. Сергалиева, М. В. Мажитова, М. А. Самоутруева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/128-21809>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 28.05.2018.
10. Сидельская, У. Ю. Сравнительная характеристика способов лечения животных с термическими ожогами / У. Ю. Сидельская // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 8–2 (62). – С. 30–34.
11. Akhoondinasab, M. R. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment / M. R. Akhoondinasab, A. Khodarahmi, M. Akhoondinasab, M. Saberi, M. Iranpour // Burns. – 2015. – Vol. 41, № 1. – P. 125–131. doi:0.1016/j.burns.2014.04.001.
12. Alemdaroglu, C. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor / C. Alemdaroglu, Z. Degim, N. Celebi, F. Zor, S. Oztürk, D. Erdoğan // Burns. – 2006. – Vol. 32, № 3. – P. 319–327.
13. Ashkani-Esfahani, S. The healing effect of arnebia euchroma in second degree burn wounds in rat as an animal model / S. Ashkani-Esfahani, M. H. Imanieh, M. Khoshneviszadeh, A. Meshksar, A. Noorafshan, B. Geramizadeh, S. Ebrahimi, F. Handjani, N. Tanideh // Iran Red Crescent Med. J. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. 70–74.
14. Bejenaru, C. Effect of *Scutellariae herba* extracts in experimental model of skin burns : histological and immunohistochemical assessment / C. Bejenaru, G. D. Mogoşanu, L. E. Bejenaru, A. Biţa, T. A. Balşeanu, F. E. Ionica // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2016. – Vol. 57, № 4. – P. 1285–1294.
15. Fahimi, S. Wound Healing Activity of a Traditionally Used Poly Herbal Product in a Burn Wound Model in Rats / S. Fahimi, M. Abdollahi, S. A. Mortazavi, H. Hajimehdipoor, A. H. Abdolghaffari, M. A. Rezvanfar // Iran. Red. Crescent. Med. J. – 2015. – Vol. 17, № 9. – P. e19960. doi: 10.5812/ircmj.19960.
16. Farzadinia, P. Anti-inflammatory and wound healing activities of aloe vera, honey and milk ointment on second-degree burns in rats / P. Farzadinia, N. Jofreh, S. Khatamsaz, A. Movahed, S. Akbarzadeh, M. Mohammadi, A. Bargahi // Int. J. Low Extrem. Wounds. – 2016. – Vol. 15, № 3. – P. 241–247. doi: 10.1177/1534734616645031.
17. Hosseinimehr, S. J. Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats / S. J. Hosseinimehr, G. Khorasani, M. Azadbakht, P. Zamani, M. Ghasemi, A. Ahmadi // Acta dermatovenerol. Croat. – 2010. – Vol. 18, № 1. – P. 2–7.

18. Mohajeri, G. The effect of dressing with fresh kiwifruit on burn wound healing / G. Mohajeri, H. Masoudpour, M. Heidarpour, E. F. Khademi, S. Ghafghazi, S. Adibi, M. Akbari // *Surgery*. – 2010. – Vol. 148, № 5. – P. 963–968. doi: 10.1016/j.surg.2010.02.013.
19. Nasiri, E. Effect of *Malva sylvestris* cream on burn injury and wounds in rats / E. Nasiri, S. J. Hosseinimehr, M. Azadbakht, J. Akbari, R. Enayati-Fard, S. Azizi // *Avicenna J. Phytomed.* – 2015. – Vol. 5, № 4. – P. 341–354.
20. Pawar, R. S. Wound healing activity of *Sida cordifolia* Linn. in rats / R. S. Pawar, P. K. Chaurasiya, H. Rajak, P. K. Singour, F. A. Toppo, A. Jain // *Indian J. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 45, № 5. – P. 474–478. doi: 10.4103/0253-7613.117759.

References

1. Alekseev A. A., Bobrovnikov A. E. Mestnoe konservativnoe lechenie ozhogov. Rekomendatsii dlya vrachey [Local conservative treatment of burns. Recommendations for doctors]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical News Agency], 2015, 142 p.
2. Buzlama A. V., Slivkin A. I., Chernov Yu. N., Frolova I. V. Eksperimental'noe doklinicheskoe issledovanie regeneratornoj aktivnosti substantsii rastitel'nykh polifenolov [Experimental preclinical study of plant polyphenol's substance regeneratory activity]. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya* [Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy], 2009, no. 1, pp. 101–106.
3. Buloyan S. A. Deystvie mazi Dermafen na regeneratorny protsessy kozhi belykh krysh posle eksperimental'nogo termicheskogo ozhoga [The action of ointment "Dermafen" on regeneration processes of skin after thermal burn in rats]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2015, vol. 10-2, pp. 268–272.
4. Guzhva N. N., Guzhva L. B., Anisimova V. P. Ispol'zovanie lekarstvennykh preparatov iz astragalov v kachestve immunomodulyatorov [Use of medicinal preparations from astragal as immunomodulators]. *Nauchnye trudy VIII Mezhdunarodnogo kongressa "Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke; Kontseptsii bolezney tsivilizatsii"* [Scientific works of the 8th International Congress "Health and Education in the 21st century; Concepts of Diseases of the Civilization", 14–17 November, 2007]. Moscow, 2007, pp. 219–220.
5. Pakhnova L. R., Samotrueva M. A., Bashkina O. A., Tsibizova A. A., Bryntseva I. A., Avdeeva E. S., Bogan'yants M. V. Peloidoterapiya zabollevaniy kozhi [Pelotherapy of skin diseases]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 1, pp. 8–21.
6. Popov N. S., Demidova M. A., Shestakova V. G., Eliseeva T. I., Kazaishvili Yu. G. Morfologicheskie izmeneniya v kozhe krysh pri naruzhnom primenenii ekstrakta piyavki meditsinskoy pri termicheskom ozhoge [Morphological changes in the skin of rats with thermal burns in topical application of medical leeches extract]. *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal* [Upper Volga Medical Journal], 2014, vol. 12, no. 2, pp. 45–50.
7. Sergalieva M. U., Yasenyavskaya A. L. Antioksidantnye i immunotropnye svoystva ekstrakta travy Astragala lis'ego (*Astragalus vulpinus* willd.) [Antioxidant and immunotropic properties of herb extract of *Astragalus vulpinus* willd.]. *Materialy IV Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Innovatsii v zdorov'e natsii"* [Materials of the 4th all-Russian Scientific-Practical Conference with International Participation "Innovations in National Health", 09–10 November 2016]. Saint Petersburg, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical Academy, pp. 169–171.
8. Sergalieva M. U., Barskova N. A. Astragal lisiy (*Astragalus vulpinus* willd.) – istochnik biologicheski aktivnykh veshchestv [Astragal vulpinus Willd. is a source of biologically active agents]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 1, pp. 56–63.
9. Sergalieva M. U., Mazhitova M. V., Samotrueva M. A. Biologicheskaya aktivnost' ekstraktov rasteniy roda *Astragalus* [Biological activity of extracts of plants of the genus *Astragalus*]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2015, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/128-21809> (accessed 28 May 2018).
10. Sidel'skaya U. Yu. Sravnitel'naya kharakteristika sposobov lecheniya zhitovnykh s termicheskimi ozhogami [Comparative characteristics of treatment methods of animals with thermal burns]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal* [International Research Journal], 2017, no. 8-2 (62), pp. 30–34.
11. Akhoondinasab M. R., Khodarahmi A., Akhoondinasab M., Saberi M., Iranpour M. Assessing effect of three herbal medicines in second and third degree burns in rats and comparison with silver sulfadiazine ointment. *Burns*, 2015, vol. 41, no. 1, pp. 125–131. doi:0.1016/j.burns.2014.04.001.
12. Alemdaroglu C., Degim Z., Celebi N., Zor F., Oztürk S., Erdoğan D. An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns*, 2006, vol. 32, no. 3, pp. 319–327.
13. Ashkani-Esfahani S., Imanieh M. H., Khoshneviszadeh M., Meshksar A., Noorafshan A., Geramizadeh B., Ebrahimi S., Handjani F., Tanideh N. The healing effect of arnebia euchroma in second degree burn wounds in rat as an animal model. *Iran Red Crescent Med. J.*, 2012, vol. 14, no. 2, pp. 70–74.

14. Bejenaru C., Mogoşanu G. D., Bejenaru L. E., Biţă A., Bălşeanu T. A., Ionică F. E. Effect of Scutellariae herba extracts in experimental model of skin burns: histological and immunohistochemical assessment. Rom. J. Morphol. Embryol., 2016, vol. 57, no. 4, pp. 1285–1294.
15. Fahimi S., Abdollahi M., Mortazavi S. A., Hajimehdipoor H., Abdolghaffari A. H., Rezvanfar M. A. Wound Healing Activity of a Traditionally Used Poly Herbal Product in a Burn Wound Model in Rats // Iran Red Crescent Med. J., 2015, vol. 17, no. 9, pp. e19960. doi: 10.5812/ircmj.19960.
16. Farzadinia P., Jofreh N., Khatamsaz S., Movahed A., Akbarzadeh S., Mohammadi M., Bargahi A. Anti-inflammatory and wound healing activities of aloe vera, honey and milk ointment on second-degree burns in rats. Int. J. Low Extrem. Wounds, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 241–247. doi: 10.1177/1534734616645031.
17. Hosseinimehr S. J., Khorasani G., Azadbakht M., Zamani P., Ghasemi M., Ahmadi A. Effect of aloe cream versus silver sulfadiazine for healing burn wounds in rats. Acta dermatovenerol Croat, 2010, vol. 18, no. 1, pp. 2–7.
18. Mohajeri G., Masoudpour H., Heidarpour M., Khademi E. F., Ghafghazi S., Adibi S., Akbari M. The effect of dressing with fresh kiwifruit on burn wound healing. Surgery, 2010, vol. 148, no. 5, pp. 963–968. doi: 10.1016/j.surg.2010.02.013.
19. Nasiri E., Hosseinimehr S. J., Azadbakht M., Akbari J., Enayati-Fard R., Azizi S. Effect of Malva sylvestris cream on burn injury and wounds in rats. Avicenna J. Phytomed., 2015, vol. 5, no. 4, pp. 341–354.
20. Pawar R. S., Chaurasiya P. K., Rajak H., Singour P. K., Toppo F. A., Jain A. Wound healing activity of Sida cordifolia Linn. in rats. Indian J. Pharmacol., 2013, vol. 45, no. 5, pp. 474–478. doi: 10.4103/0253-7613.117759.

УДК 616.1 – 005.4 – 06:616.33– 002.44
DOI 10.17021/2018.13.2.73.80

14.01.00 – Клиническая медицина

© У.И. Арсанукаев, М.А. Чичкова, А.М. Дутаева,
Н.В. Коваленко, А.М. Чичков, 2018

ОСТРЫЕ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ КАК ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Арсанукаев Увайс Исаевич, врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда, ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова», Россия 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2; аспирант кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-965-452-49-37, e-mail: zumrat.chr@yandex.ru.

Чичкова Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии факультета 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: m.chichkova@mail.ru.

Дутаева Аминат Магомедовна, врач-кардиолог отделения для больных с острым инфарктом миокарда, врач функциональной диагностики диагностического отделения ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова», Россия 414038, г. Астрахань, ул. Хибинская, д. 2; аспирант кафедры кардиологии факультета последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-079-55-54, e-mail: amina.m.19880901@gmail.com.

Коваленко Наталья Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии факультета 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: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

Чичков Андрей Михайлович, студент 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: agma@astranet.ru.

Проблема сочетания ишемической болезни сердца и острых гастродуоденитов является достаточно актуальной и значимой в наши дни. В различных литературных источниках активно обсуждается интенсивный рост количества больных с сочетанием этих двух патологий, обнаружено множество взаимосвязанных и дополняющих друг друга факторов в патогенезе заболеваний. Проведен комплексный анализ клинических особенностей течения

заболевания, ремоделирования сердца и функционального состояния миокарда, а также выраженности степени атеросклеротического поражения сосудов у больных с хроническими формами ишемической болезни сердца с сохраненной фракцией выброса в зависимости от наличия и тяжести гастродуоденальной патологии. Показано, что сочетание этих патологий влияет на тяжесть течения заболевания, качество жизни пациентов, уменьшает функциональные резервы миокарда и проявляется более выраженным атерогенезом в сосудах.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, гастродуоденопатии.

ACUTE EROSIVE-ULCERATIVE LESIONS OF THE STOMACH AND DUODENUM AS A PREDICTOR OF ADVERSE OUTCOME OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Arsanukaev Uvays I., cardiologist, City Clinical Hospital № 3 named after S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038 Russia; post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7(965) 452-49-37, e-mail: zumrat.chr@yandex.ru.

Chichkova Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department; Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: m.chichkova@mail.ru.

Dutaeva Aminat M., cardiologist, City Clinical Hospital № 3 named after S.M. Kirov, 2 Khibinskaya St., Astrakhan, 414038, Russia; post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7(927) 079-55-54, e-mail: amina.m.19880901@gmail.com.

Kovalenko Natal'ya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kovalenkonatasha1@rambler.ru.

Chichkov Andrey M., student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

The problem of combination of ischemic heart disease and acute gastroduodenopathy is quite relevant and meaningful these days. In different literary sources, intensive growth of the number of patients with a combination of these two pathologies is actively discussed, and many interrelated and complementary factors are found in the pathogenesis of the diseases. In this study we have undertaken a comprehensive analysis of the clinical features of the course of the disease, remodeling of the heart and functional state of the myocardium, as well as the severity of the atherosclerotic vascular lesion in patients with chronic forms of coronary heart disease with a preserved ejection fraction, depending on the presence and severity of gastroduodenal pathology. It is shown that the combination of these pathologies affects the severity of the course of the disease, the quality of life of patients, reduces the functional reserves of the myocardium, and is manifested by a more pronounced atherogenesis in the vessels.

Key words: ischemic heart disease, acute erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum, gastro-duodenopathy.

Введение. Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения (ЭЯГП) являются актуальной проблемой современной медицины [3, 13, 18, 21, 25]. Этиологические факторы ЭЯГП многочисленны, наиболее важные из них включают в себя: применение лекарственных средств из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и кортикостероидов; алкогольную интоксикацию; химические и физические гастродуоденальные поражения; стресс и шок; хронический атрофический гастрит; инфекцию *Helicobacter pylori*. Однако в последние годы увеличилась частота ЭЯГП и желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и, в первую очередь, с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 23, 24]. ЖКК на фоне ЭЯГП могут развиваться при микроциркуляторном нарушении кровообращения гастродуоденальной слизистой оболочки. Нарушение микроциркуляции этой области возникает вследствие реверсивной диффузии H^+ , ацидоза, истощения буферных систем, коллапса и трансформации клеток эпителия [1, 5, 6, 9, 12, 20, 22].

ЭЯГП выявляют у 3–4% больных при диагностической эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). Острые ЭЯГП обычно обнаруживают при обследовании пациентов по поводу выраженных симптомов диспепсии, но чаще – при появлении таких осложнений, как кровотечение или перфорация [17, 19].

По данным аутопсий, ЭЯГП развиваются не менее чем у 10 % больных с первичным инфарктом миокарда (ИМ) и у 54 % – с повторным [15]. Смертность при кровотечении из острых эрозий и язв у пациентов в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) достигает, по данным литературы, 80 % [4, 8, 24]. У 60 % больных не выявляют клинически значимых симптомов ЖКК, при этом кровоте-

ние носит скрытый характер и выявляется лишь при нарушениях гемодинамики [4, 8, 16]. Диагностика неосложненных язв достаточно проблематична. Окончательный диагноз подтверждается после выполнения ЭГДС.

Факторы, способствующие коморбидному течению кардиоваскулярной и гастродуоденальной патологии, изучены недостаточно, что является актуальной проблемой современной медицины, требующей дальнейшего изучения.

Цель: изучить взаимосвязь острых эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки с факторами риска у больных с ишемической болезнью сердца как предиктора его неблагоприятного исхода.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования послужили клинические данные 56 пациентов (30 мужчин и 26 женщин) с ИБС, поступивших в ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 3 имени С.М. Кирова» г. Астрахани в 2015–2017 гг. Средний возраст обследованных составил $65,3 \pm 7,6$ лет.

Критериями включения пациентов в группы исследования явились:

- 1) показатель насосной функции сердца по результатам доплерэхографического исследования – 45–70 % по Teichholz;
- 2) состояние средней тяжести или стабильно тяжелое;
- 3) наличие доказанной ИБС;
- 4) выполнение запланированной коронароангиографии.

Критериями исключения пациентов из исследования стали:

- 1) показатель насосной функции сердца по результатам доплерэхографического исследования – ниже 45 % по Teichholz;
- 2) тяжелая печеночно-почечная патология;
- 3) наличие тяжелой хронической сердечной недостаточности III стадии (по В.Н. Василенко и Н.Д. Стражеско).

Пациенты были разделены на две группы. В 1 группу (исследования) вошли 29 (51,8 %) пациентов с ИБС и ЭЯГП, во 2 группу (сравнения) – 27 (48,2 %) больных с ИБС без ЭЯГП. От всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

В ходе работы была проведена оценка факторов риска, способствующих коморбидному течению ИБС с ЭЯГП; эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой насосной функции и структурно-функционального состояния сердца; определен характер атеросклеротического поражения брахицефальных артерий (БЦА) по данным ультразвуковой доплерографии (УЗДГ); установлен характер коронарного атеросклероза по данным селективной коронароангиографии (КАГ).

Всем пациентам выполнено электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях на многоканальном электрокардиографе Cardiovit AT-101 («Schiller», Швейцария).

ЭхоКГ проведена на аппарате Ангиодин-Соно/П-Ультра («Биосс», Россия). Исследование включало в себя доплерометрию, измерения в М- и В-режимах в стандартных эхокардиографических позициях с оценкой линейных и объемных показателей, оценку насосной функции левого желудочка по Teichholz.

Селективная КАГ осуществлена при помощи ангиографической системы экспертного класса «Philips Allura Xper FD20» («Royal Philips Electronics», Нидерланды) с применением преимущественно трансфеморального доступа.

Оценка состояния церебрального кровотока по данным УЗДГ БЦА реализована на аппарате Ангиодин-Соно/П-Ультра («Биосс», Россия).

Эндоскопическое исследование проведено с помощью гибкого гастродуоденоскопа «Olympus GIF-K» («Olympus Corporation», Япония).

Статистическую обработку данных исследования осуществляли с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистической программы Statistica 8,0 («StatSoft, Inc.», США). Качественные значения показаны в абсолютных числах (n) и процентах (%), которые сравнивали по критерию Пирсона. Критический уровень статистической значимости принимали при $p = 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследуемых группах не было статистически значимой гендерной разницы. При оценке сопутствующей патологии в 1 группе преобладали больные с сахарным диабетом 2 типа, а также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. В анамнезе у 21 (72,41 %) больного из 1 группы исследования выявлен прием ацетилсалициловой кислоты в кишечнорастворимой форме (АСК) («Ацекардол» ОАО «Синтез», Россия) в дозе 100 мг/сутки, а у 25 исследуемых (86,20 %) – злоупотребление курением. В ходе исследования

установлено, что данная когорта больных в 1,5 раза чаще получала ацетилсалициловую кислоту и в 2 раза чаще в анамнезе имела табакокурение, чем пациенты без острых гастродуоденитов. При сравнении показателей липидного спектра (общий холестерин, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды, бета-липопротеиды) у пациентов исследуемых групп достоверных отличий не выявлено.

Также была проведена оценка структурно-функциональных показателей миокарда в исследуемых группах. Существенное различие имелось только при оценке Эхо-параметра «толщины задней стенки левого желудочка», которая имела наибольшие значения в 1 группе (табл. 1).

Таблица 1

Результаты эхокардиографического исследования больных с ишемической болезнью сердца и эрозивно-язвенными поражениями желудка и двенадцатиперстной кишки

Эхокардиографические показатели	1 группа	2 группа
Фракция выброса по Teichholz, %	53,3 ± 2,3	55,1 ± 3,1
Левое предсердие, см	4,3 ± 0,1	4,3 ± 0,3
Конечно-диастолический размер, см	5,6 ± 0,9	5,4 ± 0,1
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,3 ± 0,8	1,2 ± 0,2
Толщина задней стенки левого желудочка, см	1,1 ± 0,7*	0,8 ± 0,9

Примечания: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению со 2 группой

При анализе степени митральной и трикуспидальной регургитации в исследуемых группах гемодинамически значимая митральная (45,01 % в 1 группе и 33,83 % во 2 группе) и трикуспидальная (31,16 % в 1 группе и 13,44 % во 2 группе) регургитации преобладали в 1 группе, что проявляется более выраженной диастолической дисфункцией левого желудочка в 1 группе при сравнении со 2 группой (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность митральной и трикуспидальной регургитации у больных с ишемической болезнью сердца и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны

Митральная регургитация, %			Трикуспидальная регургитация, %		
Степень регургитации	1 группа	2 группа	Степень регургитации	1 группа	2 группа
0	14,12	28,19	0	43,19	68,43
1	40,87	37,98	1	25,65	18,13
2	24,15	21,91	2	19,98	10,35
3	20,86*	11,92	3	11,18	3,09

Примечания: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению со 2 группой

Характер атеросклеротического поражения БЦА в 1 группе исследования при сравнении со 2 группой отличался более тяжелой степенью выраженности (табл. 3).

Таблица 3

Показатели ультразвуковой доплерографии брахицефальных артерий у больных с ишемической болезнью сердца и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны

Показатели	1 группа	2 группа
Стеноз БЦА >50 %, n, %	9* (31 %)	1 (4 %)
Стеноз БЦА 20–50 %, n, %	18 (62 %)	14 (59 %)
Стеноз БЦА < 20 %, n, %	3* (11 %)	9 (33 %)

Примечания: * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению со 2 группой

При анализе коронароангиограмм (табл. 4) диагностировано > 50 % стенозирование в бассейне передней нисходящей ветви левой венечной артерии (ПНА). У пациентов 1 группы выявлено частое мультифокальное поражение венечных артерий (более 2 гемодинамически значимых стеноза), тогда как во 2 группе – локальное стенозирование венечных артерий (не более 2 стенозов).

**Данные коронароангиографии у больных с ишемической болезнью сердца
и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны**

Данные КАГ	1 группа, n (%)	2 группа, n (%)
Окклюзия 100 %, ПНА	6 (21 %)	1 (4 %)
Стеноз ПНА 50–99 %	17 (59 %)	9 (33 %)
Стеноз ПНА < 50 %	5 (17 %)	2 (7 %)
ПНА интактная	3 (10 %)	1 (4 %)
Окклюзия 100 %, ПКА	9 (31 %)	2 (7 %)
Стеноз ПКА 50–99 %	15 (52 %)	4 (15 %)
Стеноз ПКА < 50 %	4 (14 %)	2 (7 %)
ПКА интактная	3 (10 %)	2 (7 %)
Окклюзия 100 %, ОА	6 (21 %)	3 (11 %)
Стеноз ОА 50–99 %	15 (52 %)	7 (26 %)
Стеноз ОА < 50%	7 (24 %)	3 (11 %)
ОА интактная	3 (10 %)	5 (18 %)
Стеноз 0-1-2 сосуда	11* (38 %)	18 (67 %)
Мультифокальный стеноз	18* (62 %)	9 (33 %)

*Примечания: ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия; * – $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению со 2 группой*

Выводы.

1. Ишемическая болезнь сердца с сохраненной фракцией выброса в большей степени ассоциирована с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны.
2. При анализе факторов риска эрозивно-язвенных гастродуоденопатий в группе больных с ишемической болезнью сердца ведущими оказались курение, прием ацетилсалициловой кислоты, сахарный диабет 2 типа, а также наличие в анамнезе язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.
3. В группе больных с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны выявлена более выраженная диастолическая дисфункция левого желудочка, а также тяжелое мультифокальное стенозирующее атеросклеротическое поражение коронарных и брахицефальных артерий ($p < 0,05$).
4. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с кардиоваскулярной патологией требуют создания алгоритма анализа фоновых заболеваний и других факторов коморбидности как предикторов неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца.

Список литературы

1. Антонян, В. В. Особенности вегетативной нервной системы у больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. В. Антонян // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 48–55
2. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В. А. Исаков. – М. : Медицина, 1998. – 496 с.
3. Афендулов, С. А. Лечение прободной язвы / С. А. Афендулов, Г. Ю. Журавлев, Н. А. Краснолуцкий. – М.: ФИНПОЛ, – 2005. – 166 с.
4. Бокерия, Л. А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский, Е. А. Шипова. – М. : Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН, 2004. – 186 с.
5. Верткин, А. Л. Поражение желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с острым коронарным синдромом / А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, Е. И. Вовк // Лечащий врач. – 2006. – № 1. – С. 66–70.
6. Верткин, А. Л. Окончательный диагноз / А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, Е. И. Вовк. – М. : ГЭОТАР-Медиа, – 2008. – 576 с.

7. Гельфанд, Б. В. Профилактика и лечение стресс-повреждений верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях : методические рекомендации / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, О. А. Мамонтова, Ю. В. Василенко, В. А. Гурьянов, И. И. Яковлева, В. С. Прокушев, Н. Ю. Лапшина, О. В. Лукашин; под ред. акад. РАН и РАМН В. С. Савельева. – М., 2010. – 34 с.
8. Гельфанд, Б. В. Профилактика стресс-повреждений желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях / Б. В. Гельфанд, В. А. Гурьянов, А. Н. Мартынов, Т. В. Попов, О. С. Шпилова // *Consilium Medicum*. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 464–471.
9. Голубкина, Е. В. Кислотосупрессивный эффект при проведении поддерживающей терапии у больных язвенной болезнью / Е. В. Голубкина, А. Р. Умерова, Н. В. Камнева, И. А. Метелкин, А. А. Тюрин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 132–134.
10. Гриневич, В. Б. Эрозивные изменения гастродуоденальной слизистой оболочки – предязвенное состояние? / В. Б. Гриневич, Ю. П. Успенский, В. П. Григорьев, А. В. Калинин // *Клиническая медицина*. – 1991. – Т. 69, № 11. – С. 57–59.
11. Гриневич, В. Б. Язвенная болезнь желудка двенадцатиперстной кишки в сочетании с эрозиями / В. Б. Гриневич, Е. И. Ткаченко, Ю. П. Успенский // *Врачебное дело*. – 1991. – № 4. – С. 40–43.
12. Зайратьянц, О. В. Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения у терапевтических и неврологических больных / О. В. Зайратьянц, С. В. Колобов, Е. Е. Хохлова, Е. А. Попутчикова // *Сборник научных работ конференции памяти Ю. Л. Перова* / под ред. акад. РАН и РАМН В. А. Ткачука. – М. : Изд-во МГУ, 2009. – С. 35–43.
13. Затевахин, И. И. Абдоминальная хирургия : национальное руководство / И. И. Затевахин, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 912 с.
14. Ивашкин, В. Т. Эрозивно-язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, обусловленные нестероидными противовоспалительными препаратами / В. Т. Ивашкин, А. А. Шептулин // *Врач*. – 2001. – № 3. – С. 22–23.
15. Колобов, С. В. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений у больных с обострением ИБС / С. В. Колобов, А. Л. Верткин, О. В. Зайратьянц, Е. И. Вовк, М. М. Шамуилова, Т. А. Мельникова, Ю. В. Фролова // *Терапевт*. – 2006. – № 6. – С. 15–28.
16. Кубышкин, В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин, К. В. Шишин // *Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum*. – 2004. – № 1. – С. 29–32.
17. Михайлов, А. П. Острые язвы и эрозии пищеварительного тракта : учебное пособие / А. П. Михайлов, А. М. Данилов, А. Н. Напалков, В. Л. Шульгин. – СПб. : Изд-во Санкт-Петербургского ун-та, 2004. – 96 с.
18. Панцырев, Ю. М. Хирургическое лечение осложненной язвенной болезни // 50 лекций по хирургии : сборник / Ю. М. Панцырев, А. И. Михалев, Е. Д. Федоров, С. А. Чернякевич; под ред. В. С. Савельева. – М. : Медицина, 2003. – С. 248–258 с.
19. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь : руководство для врачей / С. И. Пиманов. – М. : Медицинская книга, 2000. – 378 с.
20. Хохлова, Е. Е. Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения и кровотечения у больных терапевтического и неврологического профиля / Е. Е. Хохлова, С. В. Колобов, О. В. Зайратьянц, Г. О. Зайратьянц // *Сборник трудов III Съезда Российского общества патологоанатомов (Самара, 26-30 мая 2009 г.)*. – Самара : Самарский государственный медицинский университет, 2009. – 325 с.
21. Черноусов, А. Ф. Хирургия язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А. Ф. Черноусов, П. М. Богопольский, Ф. С. Курбанов. – М. : Медицина, 1996. – 253 с.
22. Ярема, И. В. Острые эрозивно-язвенные гастродуоденальные поражения у больных ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными болезнями и хроническими обструктивными болезнями легких / И. В. Ярема, С. В. Колобов, О. В. Зайратьянц, Е. Е. Хохлова, Е. А. Попутчикова // *Хирург*. – 2009. – № 12. – С. 5–13.
23. Al-Mallah, M. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes / M. Al-Mallah, R. N. Bazari, M. Jankowski, M. P. Hudson // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2007. – Vol. 23, № 1. – P. 51–55.
24. Krag, M. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit trial : detailed statistical analysis plan / M. Krag, A. Perner, J. Wetterslev, T. Lange, M. P. Wise, M. Borthwick, S. Bendel, P. Pelosi, F. Keus, A. B. Guttormsen, J. C. Scheföld, T. S. Meyhoff, S. Marker, M. H Møller // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2017. – Vol. 61, № 7. – P. 859–868.
25. Soreide, K. Perforated peptic ulcer / K. Soreide, K. Thorsen, E. M. Harrison, J. Bingener, M. H. Moller, M. Ohene-Yeboah, J. A. Soreide // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386, № 10000. – P. 1288–1298.

References

1. Antonyan V. V. Osobennosti vegetativnoy nervnoy sistemy u bol'nykh yazvennoy bolezniyu organizma zheludka i yazvennoy bolezni [The peculiarities of vegetative nervous system in patients with ulcer disease of stomach and duodenal intestine]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 1, pp. 48–55.
2. Aruin L. I., Kapuller L. L., Isakov V. A. Morfologicheskaya diagnostika bolezney zheludka i kishechnika [Morphological diagnosis of stomach and intestinal diseases]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1998, 496 p.

3. Afendulov S. A., Zhuravlev G. Yu., Krasnolutskiy N. A. Lechenie probodnoi yazvy [Treatment of perforated ulcers]. Moscow, FINPOL, 2005, 166 p.
4. Bokeriya L. A., Yarustovskiy M. B., Shipova Ye. A. Ostrye gastro-duodenal'nyye krovotecheniya v serdechno-sosudistoy khirurgii [Acute gastro-duodenal bleeding in cardiovascular surgery]. Moscow, A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery RAMS 2004. 186 p.
5. Vertkin A. L., Zayrat'yants O. V., Vovk Ye. I. Porazheniye zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u bol'nykh s ostrym koronarnym sindromom [Lesion of the stomach and duodenum in patients with acute coronary syndrome]. Lechashchiy vrach [Therapist], 2006, no. 1, pp. 66–70.
6. Vertkin A. L., Zayrat'yants O. V., Vovk Ye. I. Okonchatel'nyy diagnoz [The final diagnosis]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 576 p.
7. Gel'fand B. V., Gur'yanov V. A., Martynov A. N., Popov T. V., Shipilova O. S. Profilaktika stress-povrezhdeniy zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh [Prevention of stress injuries of the gastrointestinal tract in patients in critical states]. Consilium Medicum, 2005, vol. 7, no. 6, pp. 464–471.
8. Gel'fand B. R., Filimonov M. I., Mamontova O. A., Vasilenko Yu. V., Gur'yanov V. A., Yakovleva I. I., Prokushev B. C., Lapshina N. Yu., Lukashin O. V. Profilaktika i lecheniye stress-povrezhdeniy verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh. Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov po khirurgicheskim infektsiyam (RASKHI), Metodicheskiye rekomendatsii [Prevention and treatment of stress injuries of the upper gastrointestinal tract in patients in critical conditions. Russian Association of Specialists in Surgical Infections (RAAS), Methodological Recommendations]. Ed. Academician of RAS and RAMS B.C. Savel'ev. Moscow, 2010, 34 p.
9. Golubkina Ye. V., Umerova A. R., Kamneva N. V., Metelkin I. A., Tyurin A. A. Kislotosuppressivnyy effekt pri provedenii podderzhivayushchey terapii u bol'nykh yazvennoy boleznyu [Acid-suppressive effect in maintaining therapy for patients with duodenal ulcer]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 2, pp. 132–134.
10. Grinevich V. B., Uspenskiy Yu. P., Grigor'yev V. P., Kalinin A. V. Erozivnyye izmeneniya gastroduodenal'noy slizistoy obolochki – pred'yazvennoye sostoyaniye? [Erosive changes of gastroduodenal mucous membrane – pre-ulcerative state?]. Klinicheskaya meditsina [Clinical Medicine], 1991, vol. 69, no. 11, pp. 57–59.
11. Grinevich V. B., Tkachenko Ye. I., Uspenskiy Yu. P. Yazvennaya bolezny zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki v sochetanii s eroziyami [Peptic ulcer of the stomach and duodenum in combination with erosions], Vrachebnoye delo [Likarska Sprava], 1991, no. 4, pp. 40–43.
12. Zayrat'yants O. V., Kolobov S. V., Polyanko N.I., Khokhlova Ye. Ye. Ostrye erozivno-yazvennyye gastroduodenal'nyye porazheniya u terapevticheskikh i nevrologicheskikh bol'nykh. Sbornik nauchnykh rabot konferentsii pamyati Yu.L. Perova [Acute erosive-ulcerative gastroduodenal lesions in therapeutic and neurological patients. Collection of scientific works of the conference in memory of Yu.L. Perov]. Ed. Academician of the RAN and RAMS V.A. Tkachuk. Moscow, 2009, pp. 35–43.
13. Zatevakhin I. I., Kiriyaenko A. I., Kubyshekin V. A. Abdominal'naya khirurgiya. Natsional'noye rukovodstvo: kratkoye izdaniye [Abdominal surgery. National guidance: brief edition]. Moscow, GEOTAR-Media, 2016, 912 p.
14. Ivashkin V. T., Sheptulin A. A. Erozivno-yazvennyye porazheniya zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki, obuslovlennyye nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Erosive and ulcerative lesions of the stomach and duodenum caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Vrach [The Doctor], 2001, no. 3, pp. 22–23.
15. Kolobov S. V., Vertkin A. L., Zayrat'yants O. V., Vovk Ye. I., Shamuilova M. M., Mel'nikova T. A., Frolova Yu. V. Lecheniye i profilaktika zheludochno-kishechnykh krovotecheniy u bol'nykh s obostreniyem IBS [Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients with exacerbation of IHD]. Terapevt [Therapist], 2006, no. 6, pp. 15–28.
16. Kubyshekin V. A., Shishin K. V. Erozivno-yazvennoye porazheniye verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta v rannem posleoperatsionnom periode [Erosive-ulcerative lesion of the upper gastrointestinal tract in the early postoperative period]. Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum [Consilium Medicum. Surgery], 2004, vol. 1, pp. 29–32.
17. Mikhaylov A. P., Danilov A. M., Napalkov A. N., Shul'gin V. L. Ostrye yazvy i erozii pishchevaritel'nogo trakta: Uchebnoye posobiye [Acute ulcers and erosions of the digestive tract: Textbook]. Saint Petersburg, Publishing house of Saint Petersburg University, 2004, 96 p.
18. Pantsyrev Yu. M., Mikhalev A. I., Fedorov Ye. D., Chernyakevich S. A. Khirurgicheskoye lecheniye oslozhnennoy yazvennoy bolezni [Surgical treatment of a complicated ulcer]. V sbornike: 50 lektsiy po khirurgii. Pod red. V.S.Savel'yeva [In the collection: 50 lectures on surgery. Ed. V.S. Savelyev]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2003, pp. 248–258.
19. Pimanov S. I. Ezofagit, gastrit i yazvennaya bolezny. Rukovodstvo dlya vrachey [Esophagitis, gastritis and peptic ulcer. Manual for doctors]. Moscow, Meditsinskaya kniga [Medical book], 2000, 378 p.
20. Khokhlova Ye. Ye., Kolobov S. V., Zayrat'yants O. V., Zayrat'yants G. O. Ostrye erozivno-yazvennyye gastroduodenal'nyye porazheniya i krovotecheniya u bol'nykh terapevticheskogo i nevrologicheskogo profilya. Sbornik trudov III S"yezda Rossiyskogo obshchestva patologoanatomov [Acute erosive-ulcerative gastroduodenal lesions and bleeding in patients with therapeutic and neurological profile. Collection of works of the III Congress of the Russian Society of Pathologists]. Samara, Samara State Medical University, 2009, 325 p.

21. Chernousov A. F., Bogopol'skiy P. M., Kurbanov F. S. Khirurgiya yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Surgery of peptic ulcer of the stomach and duodenum]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1996, 256 p.
22. Yarema I. V., Kolobov S. V., Zayrat'yants O. V., Khokhlova Ye. Ye., Poputchikova Ye. A. Ostryye erozivno-yazvennyye gastroduodenal'nyye porazheniya u bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdtsa, tserebrovaskulyarnymi boleznyami i khronicheskimi obstruktivnymi boleznyami legkikh [Acute erosive and ulcerative gastroduodenal lesions in patients with ischemic heart disease, cerebrovascular diseases and chronic obstructive pulmonary diseases]. Khirurg [Surgeon], 2009, no. 12, pp. 5–13.
23. Al-Mallah M., Bazari R. N., Jankowski M., Hudson M. P. Predictors and outcomes associated with gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes. J. Thromb Thrombolysis, 2007, vol. 23, no. 1, pp. 51–55.
24. Krag M., Perner A., Wetterslev J., Lange T., Wise M. P., Borthwick M., Bendel S., Pelosi P., Keus F., Gut-tormsen A. B., Schefold J. C., Meyhoff T. S., Marker S., Møller M. H. Stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit trial: detailed statistical analysis plan. Acta Anaesthesiol Scand., 2017, vol. 61, no. 7, pp. 859–868.
25. Soreide K., Thorsen K., Harrison E. M., Bingener J., Moller M. H., Ohene-Yeboah M., Soreide J. A. Perforated peptic ulcer. Lancet, 2015, vol. 386, no. 10000, pp. 1288–1298.

УДК 615.322.:658.2+167/168

DOI 10.17021/2018.13.2.80.89

© А.Г. Курегян, Э.Ф. Степанова,

С.В. Печинский, Э.Т. Оганесян, 2018

14.03.00 – Медико-биологические науки

14.04.00 – Фармация

МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ КАРОТИНОИДОВ И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ИХ ОСНОВЕ В НОТАЦИИ IDEF0

Курегян Анна Гургеновна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11, тел.: 8-928-822-58-91, e-mail: Kooreguan@mail.ru.

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11, тел.: (8793) 9-10-88, e-mail: EFStepanova@yandex.ru.

Печинский Станислав Витальевич, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической и токсикологической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11, тел.: (8793) 9-10-87, e-mail: hplc@yandex.ru.

Оганесян Эдуард Тонилович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11, тел.: (8793) 2-49-37, e-mail: edwardov@mail.ru.

Каротиноиды являются перспективной группой соединений с точки зрения их медико-биологической активности. Для логической организации процесса изучения каротиноидов как объектов фармацевтической деятельности, а также создания лекарственных средств на их основе, необходимо формирование концептуальной системы, объединяющей методы, средства, приемы и подходы, обеспечивающие эффективную реализацию этого процесса. Впервые с целью создания лекарственных средств на основе природных биологически активных веществ в фармацевтической отрасли применен графический язык в нотации Integration definition for function modeling. Предложенная методологическая модель может функционировать как в полном объеме, так и пошагово, то есть отдельные ее разделы – уровни детализации – могут быть применены другими учеными для построения дизайна собственного исследования каротиноидов.

Ключевые слова: каротиноиды, методология, нотация IDEF0, производство лекарственных средств, фармацевтическая технология, фармацевтический анализ.

METHODOLOGY OF STUDYING CAROTENOIDS AND DEVELOPMENT OF MEDICINES ON THEIR BASIS IN IDEF0 NOTATION

Kuregyan Anna G., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk. 357532, Russia, tel.: 8-928-822-58-91, e-mail: Kooreguan@mail.ru.

Stepanova Eleonora F., Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Professor of Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk. 357532, Russia, tel.: (8793) 9-10-88, e-mail: EFStepanova@yandex.ru.

Pechinskiy Stanislav V., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher of the Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk. 357532, Russia, tel.: (8793) 9-10-87, e-mail: hplc @ yandex.ru.

Oganesyan Eduard T., Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Head of the Department, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of Volgograd State Medical University, 11 Kalinina St., Pyatigorsk. 357532, Russia, tel.: (8793) 2-49-37, e-mail: edwardov @ mail.ru.

Carotenoids are a promising group of compounds from the point of view of their medico-biological activity. For the logical organization of the process of studying carotenoids as objects of pharmaceutical activity, as well as creating medicines based on them, it is necessary to create a conceptual system that unites methods, tools, techniques and approaches that ensure the effective implementation of this process. For the first time in the pharmaceutical industry with the aim of creating drugs based on natural biologically active substances, a graphical language is used in the notation of Integration definition for function modeling. The model was constructed using SADT technology, in particular IDEF0 notation. The proposed methodological model can function both in its entirety and in a step-by-step manner; its separate sections - levels of detail - can be applied by researchers to construct a design for their own study of carotenoids.

Key words: *carotenoids, methodology, IDEF0 notation, drug manufacturing, pharmaceutical technology, pharmaceutical analysis.*

Введение. Создание обновленных и эффективных теоретических концепций изучения биологически активных веществ (БАВ) определяется необходимостью дальнейшего развития фармацевтической науки и производства. Разрабатываемые методологические подходы должны обеспечить эффективность научного поиска, что можно рассматривать как минимизацию времени и материально-технических затрат на проведение эксперимента при максимальном практическом результате исследования. Возможность проведения такой результативной работы определяется, как правило, грамотным дизайном исследовательской деятельности, учитывающим особенности научного эксперимента, а также дальнейшее внедрение результатов в практическую и/или производственную деятельность.

Несомненно, лекарственные средства (ЛС) на основе БАВ природного происхождения являются наиболее востребованными препаратами на отечественном фармацевтическом рынке, что можно объяснить опытом многих поколений и ментальностью российского потребителя [5, 12].

Каротиноиды являются перспективной группой БАВ с точки зрения их медико-биологической активности, которую связывают с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых [19], офтальмологических [16], нейродегенеративных заболеваний [15], злокачественных новообразований [17, 20] и А-провитаминным эффектом [18]. Практически все заявленные для каротиноидов фармакологические эффекты прямо или опосредованно реализуются через их влияние на иммунную систему [15, 21].

Для логической организации процесса изучения каротиноидов как объектов фармацевтической деятельности, а также в целях использования методов, средств, приемов и подходов, обеспечивающих его реализацию, необходимо создание концептуальной системы, которую исследователи могли бы использовать на разных этапах своей деятельности.

Если рассматривать процесс изучения группы БАВ, в частности, каротиноидов, или ее конкретных соединений – субстанций каротиноидов, а также процесс разработки, изучения и конструирования ЛС на основе этих соединений, то становится очевидным, что это классическая функциональная производственно ориентированная система.

Технологии IDEF (Integration Definition For Function Modeling) являются результатом совершенствования этой методологии структурного анализа и проектирования – SADT (Structured Analysis and Design Technique) и позволяют проводить моделирование сложных функциональных систем [3, 13]. Нотация IDEF0 – это функциональное моделирование, основанное на структурировании производственных функций фактически любой системы, в том числе и производственной. Основное ее преимущество – это использование графического языка диаграмм, которые логически связаны в соответствии с правилами

стандарта IDEF0, ратифицированного в Российской Федерации [10].

В фармации SADT-технологии используются лишь для оптимизации лекарственного обеспечения населения [4, 6, 9]. Единственной работой, в которой функциональное моделирование в нотации IDEF0 применено непосредственно к технологии получения ЛС, является создание технологической схемы для экстенпоральной мягкой лекарственной формы (ЛФ) [1]. Авторы этой статьи сделали вывод о рациональности применения метода IDEF0 с целью построения технологических схем для аптеки, выполняющей производственные функции.

Цель: логическое структурирование методов, средств, приемов и подходов к процессу изучения каротиноидов, созданию ЛС на их основе и разработка соответствующей методологии.

Материалы и методы исследования. Построение логической концепции деятельности, связанной с исследованием каротиноидов и созданием ЛС на их основе, проводили с применением технологии SADT (structured analysis and design technique), в частности, нотации IDEF0 [3, 10]. Технология SADT разработана для моделирования многокомпонентных систем и основана на гармоничном применении естественного и графического языков. Как правило, понятие «система» рассматривают как совокупность объектов и взаимосвязи между ними. Сложность эмпирического описания многих функциональных систем определяется тем, что невозможно экспериментально предопределить все ее компоненты и их логическую связь. Системное проектирование позволяет решать задачи по определению подсистем, компонентов, возможностей и способов их соединения, ограничений в работе системы, что приводит к эффективному функционированию модели.

Результатом применения технологии SADT является построенная IDEF0 модель, которая представляет собой взаимосвязанные диаграммы. Модель представлена блоками, которые отражают функции системы, и дугами, являющимися интерфейсами. Все компоненты, оказывающие управляющее действие на систему, входят в диаграмму сверху. Полный набор объектов, которые подвергаются обработке в результате функционирования модели, отображаются слева от блока диаграммы. Механизмы, обеспечивающие функционирование системы, располагаются внизу диаграммы. Продукты функционирования системы всегда показываются справа от основного блока модели. Строгое выполнение правил построения диаграмм с применением методологии IDEF0 позволяет проводить их однозначную трактовку, связывать диаграммы в единое целое в виде иерархии, а также обеспечивает адекватность функционирования построенной модели [3, 10].

Результаты исследования и их обсуждение. На рисунке 1 представлена иерархия уровней построенной модели в виде диаграммы дерева модели.

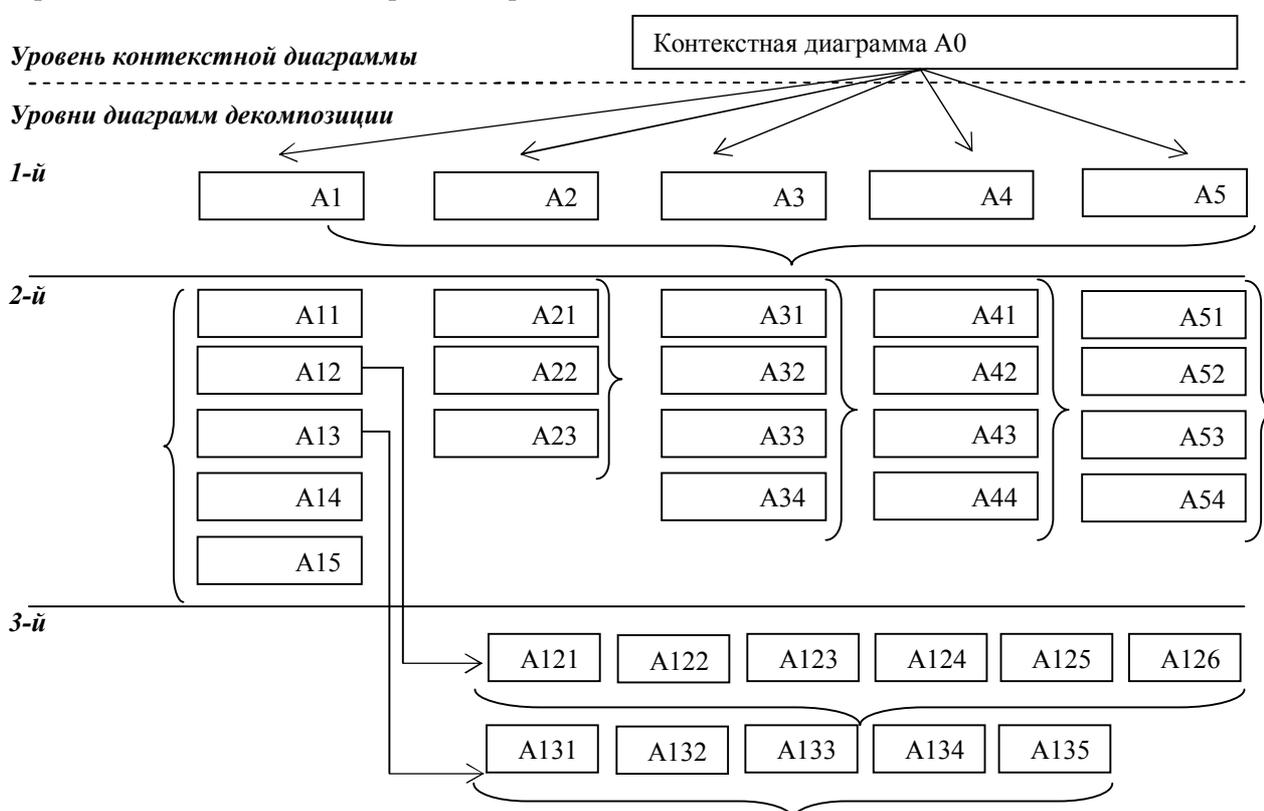


Рис. 1. Диаграмма дерева модели

Построение модели IDEF0 проводится путем детализации контекстной диаграммы и диаграмм декомпозиции, причем ее глубину и уровень исследования вправе выбирать самостоятельно [10]. Дочерняя диаграмма первого уровня детализации предлагаемой модели, как того и требует стандарт IDEF0, содержит только обобщенные этапы исследования и представлена одной диаграммой. Каждый последующий уровень детализации позволяет конкретизировать модель. Второй уровень представлен пятью диаграммами, а третий – двумя, таким образом, вся модель состоит из девяти диаграмм и трех уровней.

Межуровневая взаимосвязь диаграмм модели и блоков внутри каждой диаграммы осуществляется через интерфейсные дуги, которые классифицируются на входы (слева), управления (сверху), механизмы (снизу) и выходы (справа).

Изучение любого класса БАВ в конечном итоге предполагает разработку и создание на их основе ЛС, поэтому в качестве блока контекстной диаграммы был выбран многоуровневый процесс – «Конструирование ЛС на основе каротиноидов» (рис. 2).

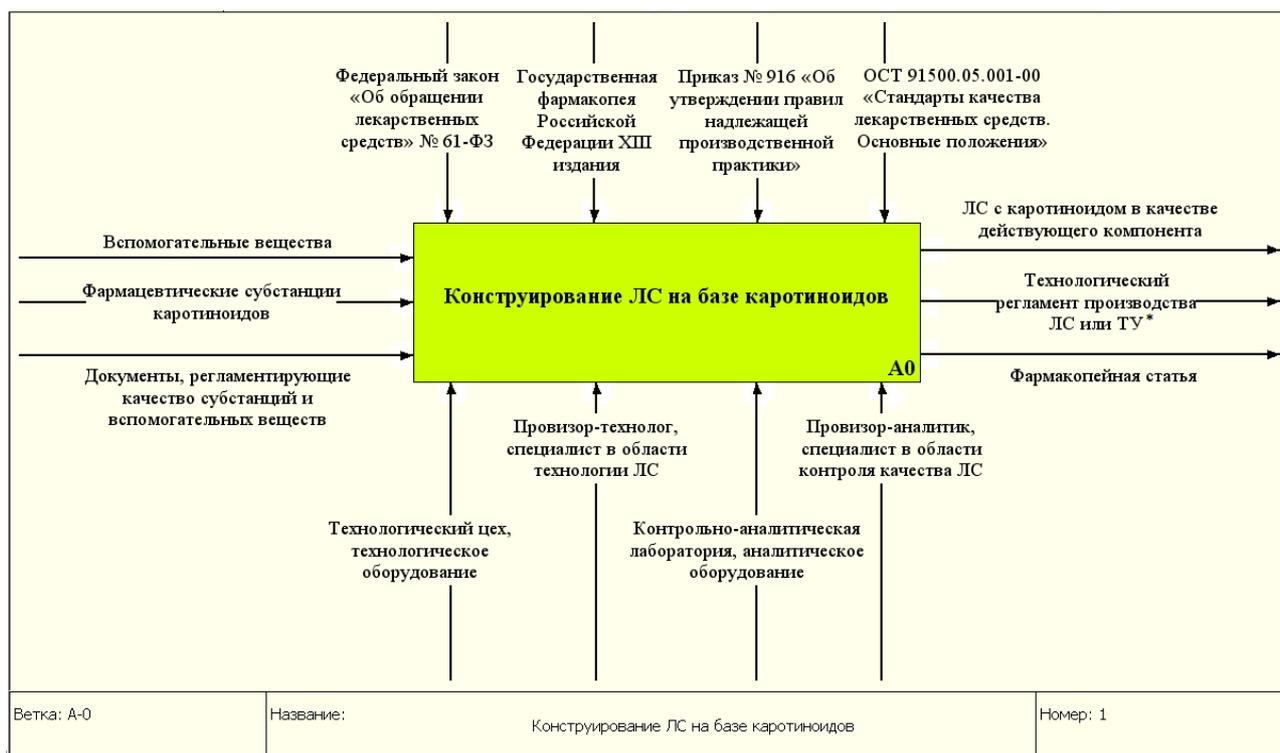


Рис. 2. Контекстная диаграмма процесса изучения каротиноидов и конструирования ЛС на их основе (ТУ* – технические условия)

На контекстной диаграмме управляющими интерфейсами являются основные нормативно-правовые документы фармацевтической отрасли, потому что научно-исследовательский и производственный процессы подчиняются управлению и регулированию в рамках правового поля. Механизмы, позволяющие функционировать модели в целом, представлены как работа специалистов в области фармацевтической технологии и фармацевтического анализа, а также в виде материально-технических средств, обеспечивающих проведение квалифицированного эксперимента. Входящие интерфейсы контекстной диаграммы представленной модели – это субстанции каротиноидов, вспомогательные вещества и документы, регламентирующие их качество. Выходами для диаграмм каждого уровня являются те материалы, которые получает исследователь, фактически это практическая значимость каждого этапа и всей исследовательской работы в целом.

В соответствии принципами построения IDEF0 модели произведена детализация контекстной диаграммы. Дочерняя диаграмма первого уровня состоит из пяти смысловых блоков-подфункций и представлена на рисунке 3. Представленные пять блоков-подфункций объединяют весь комплекс взаимосвязанных теоретических и экспериментальных работ, которые необходимо провести для решения задачи по созданию ЛС, содержащего в качестве активного компонента индивидуальный

каротиноид, а именно: получить субстанцию каротиноида (A1); проанализировать субстанцию каротиноида (A2); стабилизировать субстанцию каротиноида (A3); провести стандартизацию субстанции и получить ЛФ (A4); осуществить анализ и стандартизацию полученной ЛФ (A5). Наименования блоков-подфункций на всех уровнях модели соответствуют процессам различного уровня детализации, поэтому формулируются только в глагольной форме [3, 10]. Как демонстрируется на рисунке 3, входы, управления, выходы и механизмы блоков-подфункций диаграммы взаимосвязаны.

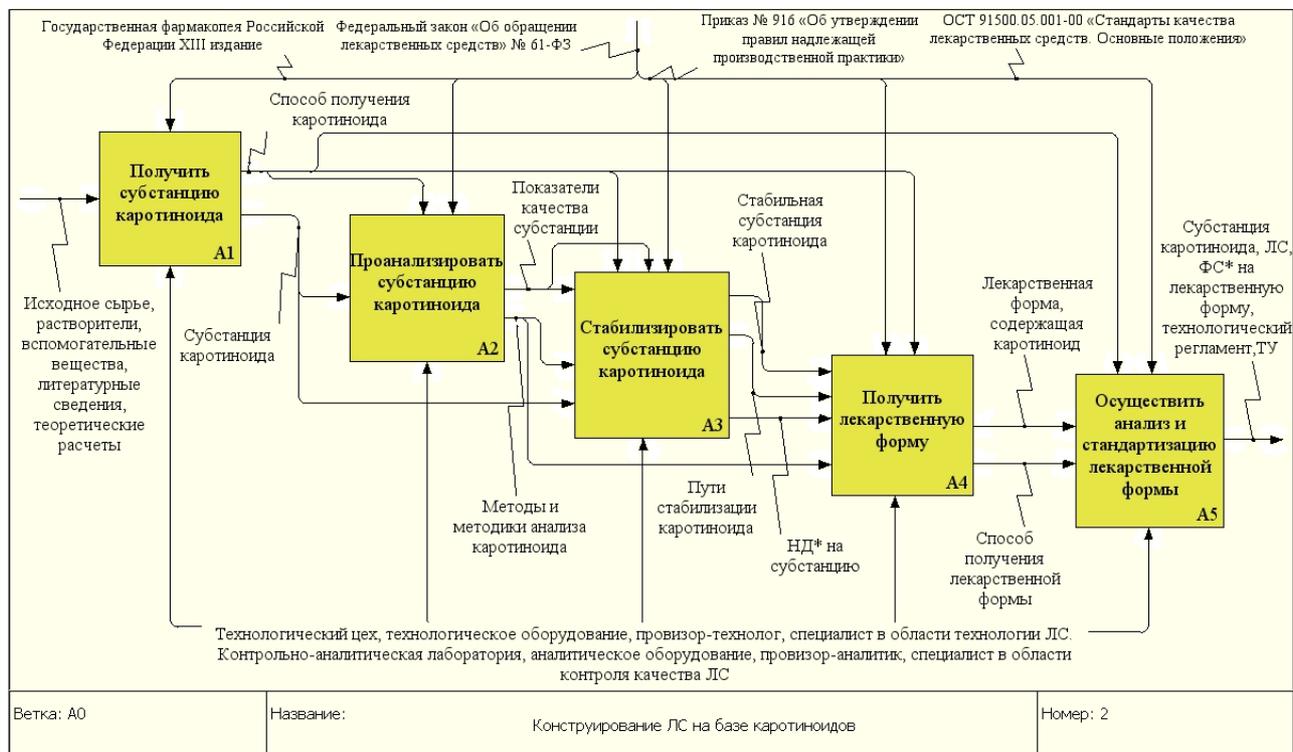


Рис. 3. Диаграмма первого уровня детализации (ФС* – фармакопейная статья, НД* – нормативный документ)

Например, выходы блока A1 – «Субстанция каротиноида» и «Способ получения каротиноида» являются управлением для блоков-подфункций A2, A3, A4 и A5 и входом для подфункций A2 и A3; выходы блока A2 – «Методы и методики анализа каротиноидов», «Показатели качества» – это входы для блоков A3 и A4. Вместе с тем выход «Показатели качества» является управляющим интерфейсом для блока A3, так как эффективно стабилизировать субстанцию можно, лишь опираясь на данные по параметрам качества субстанции. Выходы A3 – «Пути стабилизации каротиноида» и «Стабильная субстанция каротиноида» являются теми объектами, которые подвергаются обработке в процессе получения ЛФ, поэтому они составляют входы для A4. Прямая взаимосвязь блоков-подфункций прослеживается на примере выходов блока A4, которые представляют собой только входы для блока A5. Согласованность интерфейсов блоков внутри одной диаграммы детализации и между уровнями модели позволяет гармонизировать этапы исследования и делает их логически связанными.

Очевидно, что каждый из подуровней от A1 до A5, представленных на рисунке 3, требовал дальнейшего уточнения, при этом такой структурированный подход может быть основой дизайна любого исследования, связанного с изучением каротиноидов как класса БАВ. Диаграмма рисунка 3 содержит только обобщенные этапы, что согласуется с требованиями стандарта по составлению моделей в нотации IDEF0: чем выше уровень детализации, тем более укрупненные задачи он содержит, а чем ниже уровень диаграммы, тем конкретней должны быть определения функциональных блоков [10].

Второй уровень детализации изучаемого процесса представлен на рисунке 4. Как того требует стандарт IDEF0 [10], диаграмме всегда присваивается номер того узла, который она конкретизирует [3, 10, 13]. Диаграмма рисунка 4 является дочерней для блока A1 диаграммы рисунка 3 и содержит 5 блоков, которые имеют номера от A11 до A15.

Структура дочерней диаграммы блока A1 «Получить субстанцию каротиноида», в частности,

входы показывают ее взаимосвязь с диаграммами более высокого уровня (рис. 2, 3).

Детализация подфункции А1 «Получить субстанцию каротиноида» дает возможность конкретнее классифицировать исходную информацию и материальные средства на этапах «Подготовить исходное сырье для экстракции» (А12) и «Подготовить экстрагенты для экстракции (А11)» (рис. 4). Внутри данной диаграммы реализуется прямая связь блоков подфункций, например, выходы блоков А12 и А13 являются входами для блока А13. Логическая связь различных уровней модели реализуется посредством связи интерфейсов диаграмм. Так, выходящие интерфейсы диаграммы рисунка 4, в частности, блока А15 «Способ получения каротиноида» регулируют работу подфункций А2, А3, А4 и А5, то есть представляют собой управления диаграммы рисунка 3. Выход блока А15 «Субстанция каротиноида» – это вход для блоков А2, А3 на диаграмме первого уровня детализации (рис. 3). Такое межуровневое влияние и связь процессов демонстрирует и подтверждает вертикальную логическую связь диаграмм модели в целом.

Третий уровень модели представлен двумя диаграммами: А12 «Подготовить исходное сырье для экстракции» и А13 «Провести экстракцию суммы каротиноидов». Этот шаг был необходим, так как подготовка исходного сырья (рис. 4, блок А12) является критической точкой в технологии получения каротиноидов, а адекватный выбор исходного сырья и правильность его подготовки для экстракции напрямую влияют на ее эффективность. В свою очередь, уточнения по этапу экстракции каротиноидов (рис. 4, блок А13) акцентируют внимание исследователя на условия проведения этой части работ, необходимых для получения каротиноидов и ЛС на их основе.

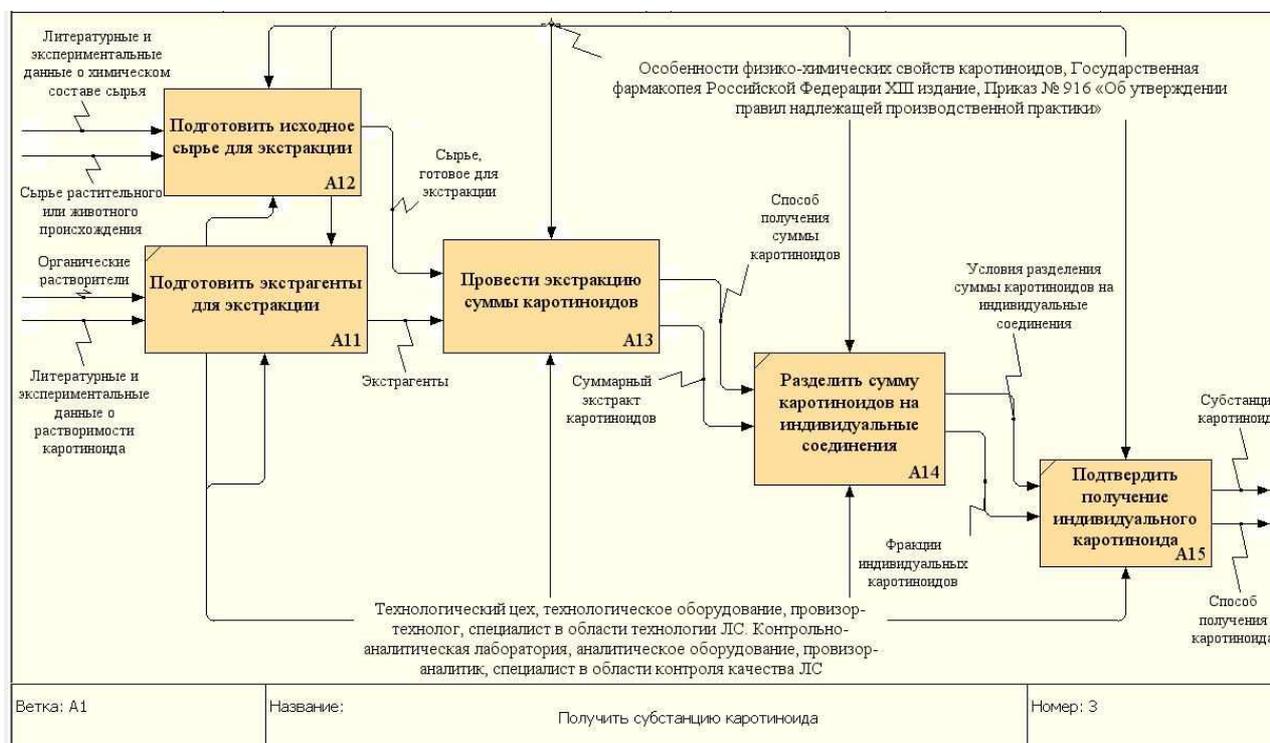


Рис. 4. Дочерняя диаграмма блока А1 «Получить субстанцию каротиноида»

Кроме описанной дочерней диаграммы блока А1, второй уровень детализации представлен следующими диаграммами: А2 «Проанализировать субстанцию каротиноида», А3 «Стабилизировать субстанцию каротиноида», А4 «Получить лекарственную форму», А5 «Осуществить анализ и стандартизацию лекарственной формы» (рис. 1, 2).

При получении индивидуальных каротиноидов особое значение имеет факт подтверждения того, что получено индивидуальное вещество, а не смесь. На этом этапе исследования незаменимыми являются методы, позволяющие установить или подтвердить структуру полученного соединения, поэтому была проведена детализация подфункции А2 «Проанализировать субстанцию каротиноида» диаграммы первого уровня.

В связи с тем, что получение стабильной субстанции каротиноидов является многогранной технологической задачей, а «прописать» этот процесс в пределах одной контекстной диаграммы

не представлялось возможным, было проведено структурирование этого блока, результатом чего стала диаграмма АЗ «Стабилизировать субстанцию каротиноида».

Наличие стабилизированной субстанции каротиноида делает возможным получение ЛФ и придает исследованию заверченный вид. Только гармоничное взаимодействие технологии и анализа позволяет эффективно решать задачи конструирования ЛФ. Технологический аспект этого направления отражен на диаграмме А4 (рис. 5), аналитическое сопровождение – на диаграмме А5 (рис. 6).

С общепрофессиональных позиций крайне сложно изолированно рассматривать процесс получения ЛФ с каротиноидом и ее анализ. Поэтому было синхронизировано функционирование модели для блоков А4 и А5 (рис. 5, 6) посредством входящих, управляющих, выходящих интерфейсов и механизмов, обеспечивающих реализацию работ в рамках этих диаграмм.

Одна из первоочередных задач, которые должен решить исследователь, – это выбор направления создания ЛФ. Как показано в структуре модели, управляющим интерфейсом для этой функции является «Способ стабилизации субстанции» (рис. 5).

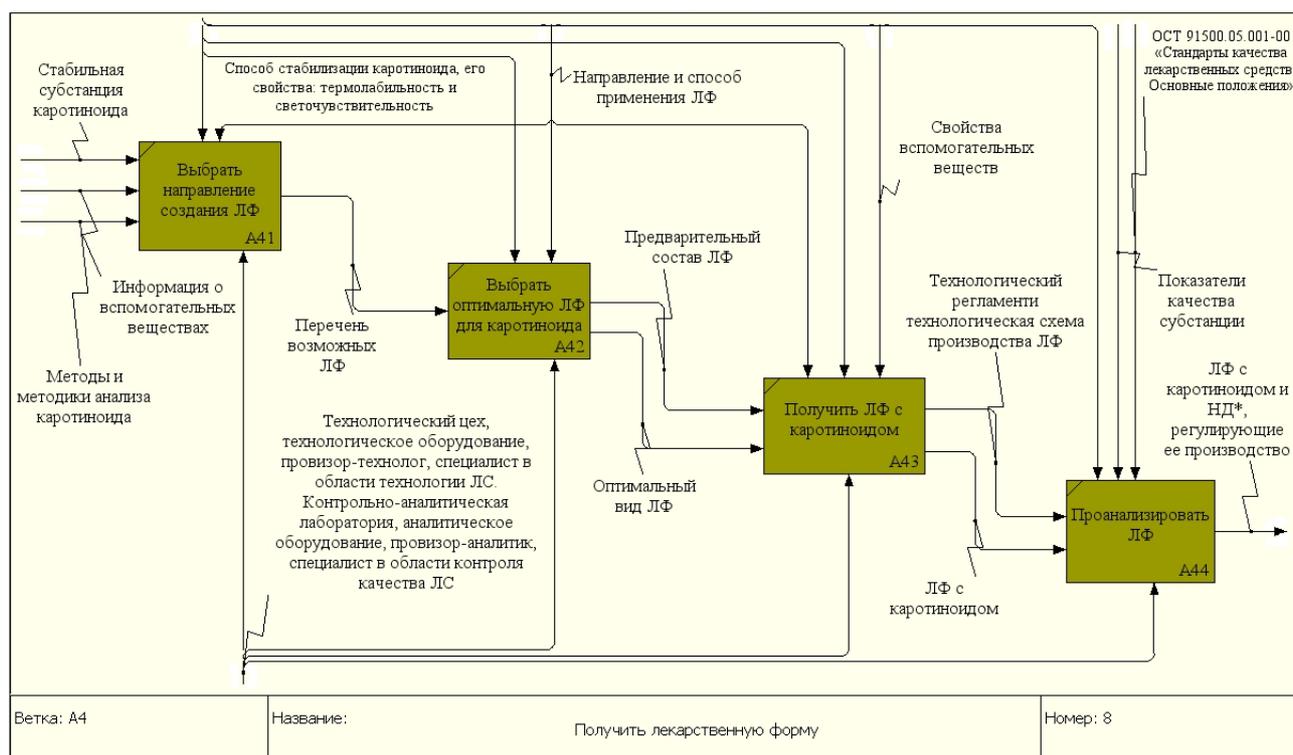


Рис. 5. Детализация второго уровня блока А4 «Получить лекарственную форму» (НД* – нормативный документ)

Другой аспект, которым обязательно должен руководствоваться исследователь, – аналитические возможности, то есть методы анализа будущей ЛФ, которые базируются на результатах анализа субстанции каротиноида. Это подтверждается принципом сквозной стандартизации от субстанции к ЛФ. Этот момент отражен в блоках детализации подфункции А5: вход блока А51 «Методы и методики анализа субстанций каротиноидов» является управлением для всех этапов анализа и стандартизации ЛФ с каротиноидами – блоки А52, А53, А54 диаграммы рисунка 6.

Учитывая широкий диапазон фармакологической активности каротиноидов, исследователь при выборе ЛФ должен учитывать «Направление и способ применения ЛФ» (рис. 5). Например, ЛФ с β-каротином могут применяться и наружно, и внутрь, лютеин входит, как правило, во внутренние ЛС. Ликопин чаще используют в виде капсул и таблеток [2, 7, 8, 11, 14]. Для астаксантина как «короля антиоксидантов среди каротиноидов» преимущественным является пероральный прием [12, 14]. Очевидно, что если у исследователя имеются данные по специфическому виду активности исследуемого каротиноида, то эти сведения являются управляющими интерфейсами в процессе создания и оптимизации ЛФ с каротиноидом (рис. 5).

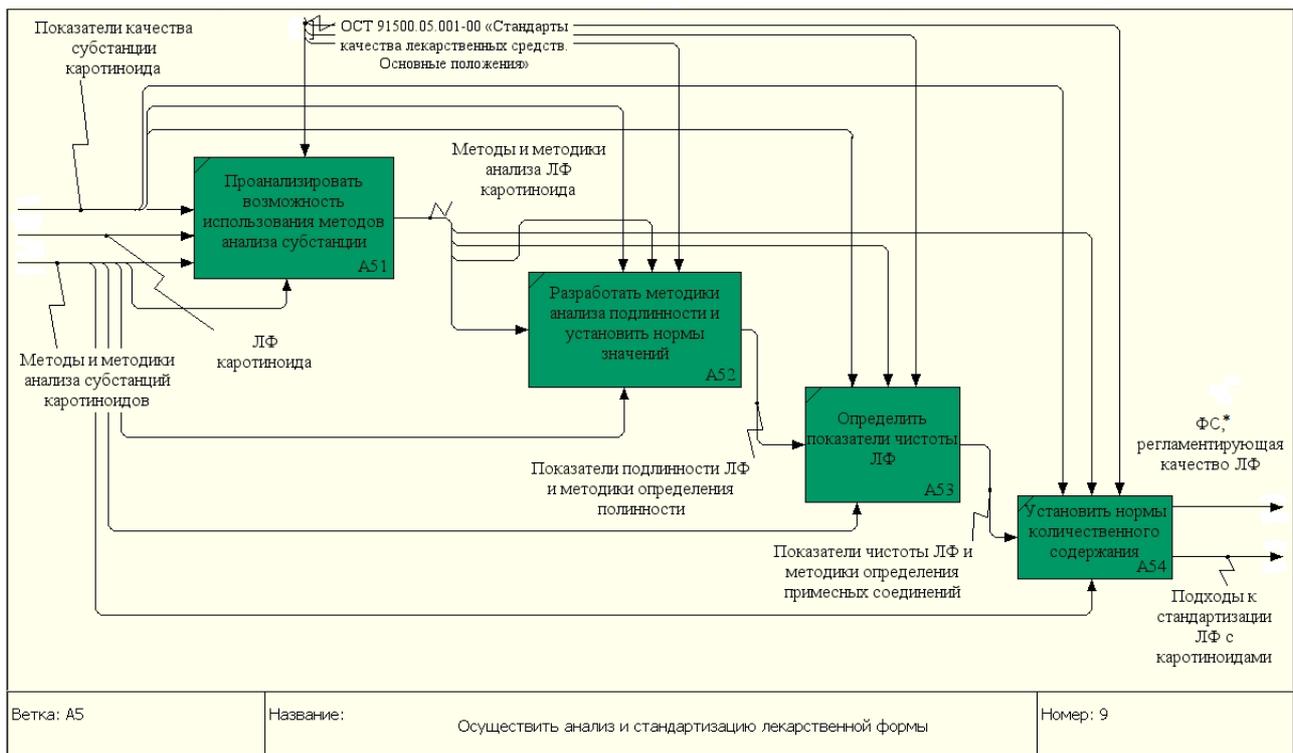


Рис. 6. Детализация второго уровня блока A5 «Осуществить анализ и стандартизацию лекарственной формы» (ФС* – фармакопейная статья)

Взаимосвязь получения ЛФ с каротиноидом (блок A43 диаграммы рис. 5), ее анализа (блок A44 той же диаграммы) и стандартизации (блоки A52–A54 диаграммы рис. 6) прослеживается в общности интерфейсов. Так, общими управляющими для обеих диаграмм рисунков 5 и 6 являются Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ, Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издание», «Показатели качества субстанции каротиноида», что подтверждает соблюдение принципа сквозной стандартизации субстанции и ЛФ на ее основе.

Кроме того, логичным представляется тот факт, что выходами для обоих уровней детализации A4 и A5 являются «ЛФ с каротиноидом и нормативный документ, регулирующий ее производство» и «фармакопейная статья, регламентирующая качество ЛФ», которые представляют собой практический выход всего исследования, отраженный в выходящих интерфейсах контекстной диаграммы (рис. 2). Логическая взаимосвязь уровней и подуровней предложенной модели позволяет использовать ее полностью, а также осуществлять планирование и прогнозирование более узких этапов работы. Причем обоснованность входов, управлений, механизмов реализации функций и выходов позволят и полному, и фрагментарному исследованию быть научно-обоснованными, обладая практической значимостью.

Заключение. Впервые в фармацевтической отрасли с целью создания лекарственных средств на основе природных биологически активных веществ применен графический язык в нотации IDEF0. Модель может функционировать как в полном объеме, так и пошагово, то есть отдельные ее разделы (уровни детализации) могут быть применены исследователями в качестве исходной матрицы для более узконаправленных исследований, что может быть выражено в дизайне исследования.

Предложенная методология изучения каротиноидов, при учете взаимного влияния уровней детализации, позволяет проводить прогнозирование результатов исследований в целом и фрагментарно, что обусловлено и подтверждено структурой самой модели.

Применение универсального и доступного графического языка в нотации IDEF0 позволит по мере накопления экспериментальных данных в области изучения каротиноидов в дальнейшем совершенствовать и расширять построенную модель, объединяя результаты всех исследований в этом направлении.

Список литературы

1. Голод, А. С. Функциональное моделирование в построении технологических схем для мягких лекарственных форм / А. С. Голод, Е. В. Кривовяз, С. А. Кривовяз, С. И. Семененко, Ю. А. Томашевская, Л. В. Ковальская // *Фармация*. – 2013. – № 5. – С. 35–37.
2. Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа : <http://grls.rosminzdrav.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 08.06.2017.
3. Дэвид, А. Марка Методология структурного анализа и проектирования SADT / А. Дэвид. – Режим доступа : <http://www.pqm-online.com/assets/files/lib/books/marka.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.03.2017.
4. Ершова, О. Ю. Комплексный подход к реабилитации детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба в условиях специализированного центра / О. Ю. Ершова, А. Г. Леонов, А. Е. Ткаченко, Г. В. Долгополова // *Системная интеграция в здравоохранении*. – 2015. – № 1 (25). – С. 26–35.
5. Кабакова, Т. И. Результаты социологического опроса потребителей седативных препаратов безрецептурного отпуска / Т. И. Кабакова, Н. А. Андреева, Е. А. Попова // *Фундаментальные исследования*. – 2011. – № 11–1. – С. 202–207.
6. Козлова, М. С. Технологии управления процессами использования лекарственных препаратов в медицинских кабинетах образовательных организаций / М. С. Козлова // *Пермский медицинский журнал*. – 2016. – Т. 33, № 1. – С. 97–102.
7. Курегян, А. Г. Контент-анализ номенклатуры биологически активных добавок к пище, содержащих индивидуальные каротиноиды / А. Г. Курегян, С. В. Печинский, С. В. Мирзоян // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* : сб. науч. тр. – Пятигорск : Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ МЗ РФ, 2015. – Вып. 70. – С. 362–366.
8. Курегян, А. Г. Результаты контент-анализа номенклатуры биологически активных добавок к пище, содержащих каротиноиды / А. Г. Курегян, С. В. Печинский // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 8 (часть 1). – С. 134–138.
9. Логунова, Л. Н. Оптимизация процесса приемки товара на аптечном предприятии / Л. Н. Логунова, Л. В. Устинова, В. Н. Сысойкин // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2013. – № 2 (52). – С. 83–84.
10. Методология IDEF0. Стандарт. Русская версия. – М. : МетаТехнология, 1993. – 91 с.
11. Печинский, С. В. Влияние каротиноидов на иммунитет (обзор) / С. В. Печинский, А. Г. Курегян // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2013. – Т. 47, № 10. – С. 3–8.
12. Попов, А. М. Перспективы клинического применения астаксантина и других оксигенированных каротиноидов / А. М. Попов, О. Н. Кривошапко, О. Н. Артюков // *Биофармацевтический журнал*. – 2013. – Т. 5, № 5. – С. 13–30.
13. Усков, А. А. Подход к оценке сложности диаграмм SADT (IDEF0) / А. А. Усков, А. Г. Жукова // *Программные продукты и системы*. – 2015. – № 1. – С. 34–37.
14. Федеральный реестр БАД. – Режим доступа : <http://obad.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 08.06.2017.
15. Álvarez, R. Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids / R. Álvarez, B. Vaz, H. Gronemeyer, R. A. De Lera // *Chemical Reviews*. – 2014. – Vol. 114, № 1. – С. 1–125.
16. Bovier, E. R. A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects / E. R. Bovier, B. R. Hammond // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2015. – Vol. 572. – P. 54–57.
17. Chen, P. Lycopene and risk of prostate cancer : a systematic review and meta-analysis / P. Chen, W. Zhang, X. Wang, K. Zhao, D. S. Negi, L. Zhuo, M. Qi, X. Wang, X. Zhang // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94, № 33. – P. 1260.
18. de Munter, L. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study / L. de Munter, D. H. Maasland, P. A. van den Brandt, B. Kremer, L. J. Schouten // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 102, № 2. – P. 420–432.
19. Pongkan, W. Beta-cryptoxanthin exerts better cardioprotection against cardiac ischemia-reperfusion injury than astaxanthin via protecting mitochondrial dysfunction in mice / W. Pongkan, L. Xu, O. Takatori, N. Nagata, Y. Ni, M. Nakayama, S. Chattipakorn, S. Usui, T. Ota, N. Chattipakorn // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69, № 11. – P. 104.
20. Tanaka, T. Cancer chemoprevention by carotenoids / T. Tanaka, M. Shnimizu, H. Moriwaki // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, № 3. – P. 3202–3242.
21. Tokac, M. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene in acute cholestasis / M. Tokac, S. Aydin, G. Taner, A. B. Özkardeş, M. Yavuz Taşlipinar, M. Doğan, H. Z. Dündar, M. Kilic, A. A. Başaran, A. N. Basaran // *Turk. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 45, № 4. – P. 857–864.

References

1. Golod A. S., Krivovyaz E. V., Krivovyaz S. A., Semenenko S. I., Tomashevskaya Yu. A., Koval'skaya L. V. Funktsional'noye modelirovaniye v postroyenii tekhnologicheskikh skhem dlya myagkikh lekarstvennykh form [Functional modeling to create flow charts for soft drugs]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2013, vol. 5, pp. 35–37.
2. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv [State register of medicines]. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>. (accessed 08 June 2017).
3. Devid A. Marka, Klement MakGouen Metodologiya strukturnogo analiza i proektirovaniya SADT [Methodology of structural analysis and design of SADT]. Available at: <http://www.pqm-online.com/assets/files/lib/books/marka.pdf>. (accessed 01 March 2017).
4. Ershova O. Yu., Leonov A. G., Tkachenko A. E., Dolgoplova G. V. Kompleksnyy podkhod k reabilitatsii detey s vrozhdennoy rasshelinoy verkhney guby i neba v usloviyakh spetsializirovannogo tsentra [An integrated approach to rehabilitation of children with congenital cleft upper lip and palate in a referral center]. *Sistemnaya integratsiya v zdravookhraneniye* [System Integration in Health Care: Electronic Scientific Journal], 2015, no. 1 (25), pp. 26–35.
5. Kabakova T. I., Andreeva N. A., Popova E. A. Rezul'taty sotsiologicheskogo oprosa potrebiteley sedativnykh preparatov bezretsepturnogo otpuska [The results of sociological survey of consumers of OTC sedative medicines]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2011, vol. 11, no. 1, pp. 202–207.
6. Kozlova M. S. Tekhnologii upravleniya protsessami ispol'zovaniya lekarstvennykh preparatov v meditsinskikh kabinetakh obrazovatel'nykh organizatsiy [Techniques for management of drugs application processes at medical centers of educational institutions]. *Permskiy meditsinskiy zhurnal* [Perm Medical Journal], 2016, vol. 33, no. 1, pp. 97–102.
7. Kuregyan A. G., Pechinskiy S. V., Mirzoyan S. V. Kontent-analiz nomenklatury biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche, sodержashchikh individual'nye karotinoidy [Content analysis of the nomenclature of biologically active food additives containing individual carotenoids]. *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii. Sbornik nauchnykh trudov*. [Development, research and marketing of new pharmaceutical products. Collection of scientific works]. Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of VolgGMU MH RF, 2015, pp. 362–366.
8. Kuregyan A. G., Pechinskiy S. V. Rezul'taty kontent-analiza nomenklatury biologicheskii aktivnykh dobavok k pishche, sodержashchikh karotinoidy [The results of content analysis of the nomenclature of dietary supplements, containing carotenoids]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2013, vol. 8, pp. 134–138.
9. Logunova L. N., Ustinova L. V., Sysoykin V. N. Optimizatsiya protsessa priemki tovara na aptechnom predpriyatii [Optimization of the process of acceptance of goods at the pharmacy]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific Medical Journal], 2013, no. 2 (52), pp. 83–84.
10. Metodologiya IDEF0. Standart. Russkaya versiya. [The methodology of IDEF0. Standard. Russian version]. Moscow, MetaTekhnologiya, 1993, 91 p.
11. Pechinskiy S. V., Kuregyan A. G. Vliyanie karotinoidov na immunitet (obzor) [The impact of carotenoids on immunity (Review)]. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2013, vol. 47, no. 10, pp. 3–8.
12. Popov A. M., Krivoshapko O. N., Artyukov O. N. Perspektivy klinicheskogo primeneniya astaksantina i drugikh oksigenirovannykh karotinoidov [Prospects of the clinical using of astaxanthin and other oxygenic carotenoids]. *Biofarmatsevticheskii zhurnal* [Biopharmaceutical Journal], 2013, vol. 5, no. 5, pp. 13–30.
13. Uskov A. A., Zhukova A. G. Podkhod k otsenke slozhnosti diagramm SADT (IDEF0) [The approach to assessing the complexity of SADT diagrams (IDEF0)]. *Programmnye produkty i sistemy* [Software & Systems], 2015, vol. 1, pp. 34–37.
14. Federal'nyy reestr BAD [Federal register of dietary supplements]. Available at: <http://obad.ru,svobodnyj>. (accessed 08 June 2017).
15. Álvarez R., Vaz B., Gronemeyer H., De Lera R. A. Functions, therapeutic applications, and synthesis of retinoids and carotenoids. *Chemical Reviews*, 2014, vol. 114, no. 1, pp. 1–125.
16. Bovier E. R., Hammond B. R. A randomized placebo-controlled study on the effects of lutein and zeaxanthin on visual processing speed in young healthy subjects. *Arch. Biochem. Biophys*, 2015, vol. 572, pp. 54–57.
17. Chen P., Zhang W., Wang X., Zhao K., Negi D. S., Zhuo L., Qi M., Wang X., Zhang X. Lycopene and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2015, vol. 94, no. 33, p. 1260.
18. de Munter L., Maasland D. H., van den Brandt P. A., Kremer B., Schouten L. J. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr*, 2015, vol. 102, no. 2, pp. 420–432.
19. Pongkan W., Xu L., Takatori O., Nagata N., Ni Y., Nakayama M., Chattipakorn S., Usui S., Ota T., Chattipakorn N. Beta-cryptoxanthin exerts better cardioprotection against cardiac ischemia-reperfusion injury than astaxanthin via protecting mitochondrial dysfunction in mice. *Journal of the American College of Cardiology*, 2017, vol. 69, no. 11, pp. 104.
20. Tanaka T., Shnimizu M., Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules*, 2012, vol. 17, no. 3, pp. 3202–3242.
21. Tokac M., Aydin S., Taner G., Özkardeş A. B., Yavuz Taşlipinar M., Doğan M., Dündar H. Z., Kilis M., Başaran A. A., Basaran A. N. Hepatoprotective and antioxidant effects of lycopene in acute cholestasis. *Turk. J. Med. Sci.*, 2015, vol. 45, no. 4, pp. 857–864.

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КОМОРБИДНОГО СОЧЕТАНИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ
ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА**

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.

Уклистая Татьяна Ароновна, кандидат медицинских наук, доцент 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: uklistaya.tatyana@yandex.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.

Представлены результаты анализа распространенности сердечно-сосудистых заболеваний в качестве коморбидной патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких по результатам ретроспективного неселективного клинко-статистического анализа 534 медицинских карт стационарного больного за 5-летний период. Анализ показал, что среди обследованных пациентов чаще всего встречалось сочетание хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии (36,2 %), на втором месте – сочетание хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца (25,8 %). За 5 лет в стационаре от хронической обструктивной болезни легких скончалось 4 (1,1 %) человека, непосредственной причиной смерти явилась сердечная недостаточность. По результатам корреляционного и регрессионного анализа были выявлены взаимосвязи между наличием коморбидной сердечно-сосудистой патологии и клинко-анамнестическими данными. Установлено, что наличие сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой системы при хронической обструктивной болезни легких значительно ухудшает прогноз.

Ключевые слова: коморбидность, хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистая патология.

**THE PREVALENCE OF COMORBID COMBINATIONS OF CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CARDIOVASCULAR PATHOLOGY,
ACCORDING TO A RETROSPECTIVE ANALYSIS**

Polunina O'lgа 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.

Uklistaya Tat'yana A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, email: uklistaya.tatyana@yandex.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.

The article presents the results of the analysis of the prevalence of cardiovascular diseases as a comorbid pathology in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on the results of a retrospective non-selective clinico-statistical analysis of 534 "Patient's medical records" for a period of 5 years. The results of the analysis revealed that among the patients surveyed, the most common combination was chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension (36,2 %), followed by a combination of chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease (25,8 %). Over a five-year period 4 people (1,1 %) died in hospital from chronic obstructive pulmonary disease; the immediate cause of death was heart failure. Based on the results of correlation and regression analysis,

the relationship between the presence of comorbid cardiovascular pathology, clinical and anamnestic data was revealed. It was found that the presence of concomitant pathology from the cardiovascular system in chronic obstructive pulmonary disease significantly worsens the prognosis.

Key words: *comorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, cardiovascular disease.*

Введение. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что коморбидность (сочетание двух и более патологических состояний с общими этиопатогенетическими механизмами) – широко распространенное явление, имеющее важное медико-социальное значение [2]. К факторам, оказывающим влияние на развитие коморбидности, относятся хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогенные и экологические факторы, генетическая предрасположенность [4, 6, 11, 18, 19]. При этом к настоящему времени до сих пор остается множество пробелов в понимании механизмов взаимоотношения при коморбидности и выбора тактики лечения больных с коморбидной патологией.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) по данным крупных эпидемиологических исследований является одной из ведущих причин смертности в мире, причем, в отличие от большинства других заболеваний, ее эпидемиологические показатели ежегодно растут [12, 13, 21]. В структуре коморбидности при ХОБЛ ведущее место занимает ее сочетание с сердечно-сосудистыми заболеваниями, среди которых особое клиническое значение имеют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ) [1, 7, 8, 15, 16, 20]. Доказано, что не менее 50 % больных ХОБЛ имеют хотя бы одно сердечно-сосудистое заболевание, а уровень смертности от сосудистых катастроф у этой категории больных значительно выше [5, 9, 10, 14, 17].

Цель: изучить структуру коморбидной сердечно-сосудистой патологии в условиях городского общетерапевтического стационара у больных хронической обструктивной болезнью легких за 5-летний период и обозначить имеющиеся тенденции.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный неселективный клинико-статистический анализ 534 медицинских карт стационарного больного за 5-летний период. При анализе медицинских карт оценивали возраст и пол пациентов, фактор курения, длительность и степень тяжести ХОБЛ, наличие осложнений, продолжительность и характер сердечно-сосудистой патологии.

Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании критериев, предложенных в программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (от 2014 г.) [3]. Основным клиническим признаком у больных стала одышка, выраженность которой оценивали по шкале Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC). Выраженность симптомов оценивали при помощи тест-оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test (CAT)), рекомендованной GOLD [3]. Анамнез курения рассчитывали следующим образом: общее количество пачка/лет = количество выкуриваемых в день пачек × число лет курения (одна пачка – 20 сигарет). Спирографию выполняли на аппарате «Валента» («Нео», Россия). В качестве критериев диагностики хронического легочного сердца (ХЛС) были приняты признаки гипертрофии и дилатации правых отделов сердца по результатам эхокардиоскопии и ЭКГ.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Протокол № 5 от 25.05.2010).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы «Statistica for Windows» v. 11.0. Поскольку в исследуемых группах признаки имели распределение, отличное от нормального, для каждого показателя вычислялись значения медианы (Me) и квартилей (Q1:Q3). Для сравнения частот бинарного признака использовали критерий χ^2 . Сравнение количественных переменных в двух независимых группах при нормальном типе распределения проводили с помощью t-критерия Стьюдента, в случае другого распределения использовали критерий Манна-Уитни. Зависимость между различными показателями определяли путем регрессионного и корреляционного анализа. Силу связей оценивали по величине коэффициента корреляции Пирсона (r), а при сравнении количественного и качественного признаков или двух качественных признаков применяли Gamma-корреляцию. Интенсивность влияния факторов оценивали по величине значения коэффициентов регрессионного уравнения (B).

Результаты исследования и их обсуждение. При анализе «Медицинских карт стационарного больного» было установлено, что за 5-летний период ХОБЛ явилась причиной госпитализации в терапевтический стационар ГБУЗ АО «Городская клиническая больница № 4 имени В.И. Ленина» 376 больных, что составило в общем 534 случая госпитализации.

Среди 376 пациентов гендерное распределение было следующим: 207 (55,1 %) лиц мужского пола и 169 (44,9 %) лиц женского пола. Средний возраст мужчин составил 61,0 (55,0:70,0) года, женщин – 59,0 (51,0:72,0) лет. Установлена средняя длительность ХОБЛ – 14,2 ± 8,8 лет, при этом средняя длительность заболевания на момент госпитализации у мужчин и женщин статистически не отличалась (14,3 ± 8,3 против 14,2 ± 9,3 лет, $p = 0,884$). Среди госпитализированных лица трудоспособного возраста составили 169 (45 %) человек (94 мужчины, 75 женщин).

Далее был осуществлен анализ структуры сердечно-сосудистой патологии у больных ХОБЛ. По его результатам установлено, что среди пациентов чаще всего встречалось сочетание ХОБЛ + АГ (36,2 % обследованных), сочетание ХОБЛ + ИБС диагностировано у 25,8 % пациентов. В таблице 1 представлена характеристика больных ХОБЛ + АГ и ХОБЛ + ИБС.

Таблица 1

Характеристика больных ХОБЛ+АГ и ХОБЛ+ИБС

Показатель	ХОБЛ+АГ	ХОБЛ+ИБС
Количество больных, чел	136	97
М	65	59
Ж	71	38
Степень тяжести АГ, чел		
I	64 (47,1 %)	-
II	63 (46,3 %)	-
III	9 (6,6 %)	-
Средний возраст больных, лет	65,5 (56,0:73,0)	69,0 (60,0:74,0)
Средняя длительность коморбидного сердечно-сосудистого заболевания, лет	8,6 ± 4,6	7,2 ± 4,3
М	9,2 ± 4,7	7,4 ± 4,9
Ж	8,1 ± 4,5	6,8 ± 3,2
	$p_1 = 0,172$	$p_1 = 0,490$
Средняя длительность ХОБЛ при наличии коморбидного сердечно-сосудистого заболевания / без него	16,3 ± 8,6/13,1 ± 8,7	16,2 ± 9,0/13,5 ± 8,6
	$p_1 < 0,001$	$p_1 = 0,023$
Количество больных с сердечно-сосудистым заболеванием до формирования ХОБЛ, чел	21 (16,3 %)	13 (13,5 %)
М	11	8
Ж	10	5
Частота встречаемости коморбидного сердечно-сосудистого заболевания, чел (%)		
М	31,4 %	28,5 %
Ж	42,0 %	22,5 %
	$\chi^2 = 4,54, df = 1, p_1 = 0,040$	$\chi^2 = 1,5, df = 1, p_1 = 0,227$
Количество больных по степени тяжести ХОБЛ, чел. (%)		
I	-	-
II	32 (23,5 %)	23 (23,7 %)
III	84 (61,8 %)	53 (54,6 %)
IV	20 (14,7 %)	21 (21,7 %)
	$\chi^2 = 23,2, df = 2, p_2 < 0,001$	$\chi^2 = 11,3, df = 2, p_2 = 0,003$
Индекс курения пачко/лет	30,0 (20,0:40,0)	30,0 (20,0:40,0)

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий между показателями внутри группы; p_2 – уровень статистической значимости различий по распределению по степени тяжести бронхолегочного заболевания между больными с коморбидной сердечно-сосудистой патологией и без нее в соответствующей группе

Из госпитализированных пациентов у 78 (20,7 %) человек диагностировано ХЛС. У мужчин (27,5 % случаев) ХЛС диагностировали статистически значимо чаще ($\chi^2 = 12,9, df = 1, p < 0,001$), чем у женщин (12,4 % случаев). Средний возраст больных с ХЛС составил 61,5 (54,0:70,0) лет, он был сопоставим со значением среднего возраста больных без ХЛС – 60,5 (52,0:71,0) лет. Средняя длительность ХОБЛ у больных с ХЛС и без ХЛС статистически значимо не отличалась (15,6 ± 9,0 против 13,9 ± 8,7 лет, $p = 0,118$). Индекс курения у больных ХОБЛ, осложненной ХЛС, составил 39,0 (30,0:50,0) пачка/лет. В группе больных ХОБЛ + ИБС было зарегистрировано ХЛС у 23 (23,7 %) человек, что было статистически незначимо меньше ($\chi^2 = 0,48, df = 1, p = 0,489$), чем в группе

пациентов без ИБС. У больных ХОБЛ + АГ было зарегистрировано ХЛС у 29 (21,3 %) человек, что было статистически незначимо меньше ($\chi^2 = 0,01$, $df = 1$, $p = 0,939$), чем в группе больных ХОБЛ без АГ.

У 14 (3,7 %) больных ХОБЛ, по данным ЭКГ покоя, имела место фибрилляция предсердий, а у 28 (7,4 %) больных – экстрасистолическая аритмия.

Проявления сердечной недостаточности были выявлены у 126 (33,5 %) больных (85 мужчин, 41 женщина). При этом II функциональный класс (ФК) ХСН выявлен у 76 (60,3 %) больных, III ФК – у 46 (36,5 %) пациентов и IV ФК – у 4 (3,2 %) обследованных. Распределение по ФК ХСН между мужчинами и женщинами статистически не различалось ($\chi^2 = 2,3$, $df = 2$, $p = 0,312$). За 5 лет в стационаре от ХОБЛ скончалось 4 (1,1 %) человека, причиной их смерти стала сердечная недостаточность.

На последнем этапе исследования был выполнен корреляционный и регрессионный анализ между наличием сердечно-сосудистой патологии в виде ИБС и АГ у больных ХОБЛ и традиционными факторами риска их развития (пол, возраст, курение, уровень холестерина, индекс массы тела (ИМТ)), а также длительностью ХОБЛ и степенью ее тяжести (рис.).

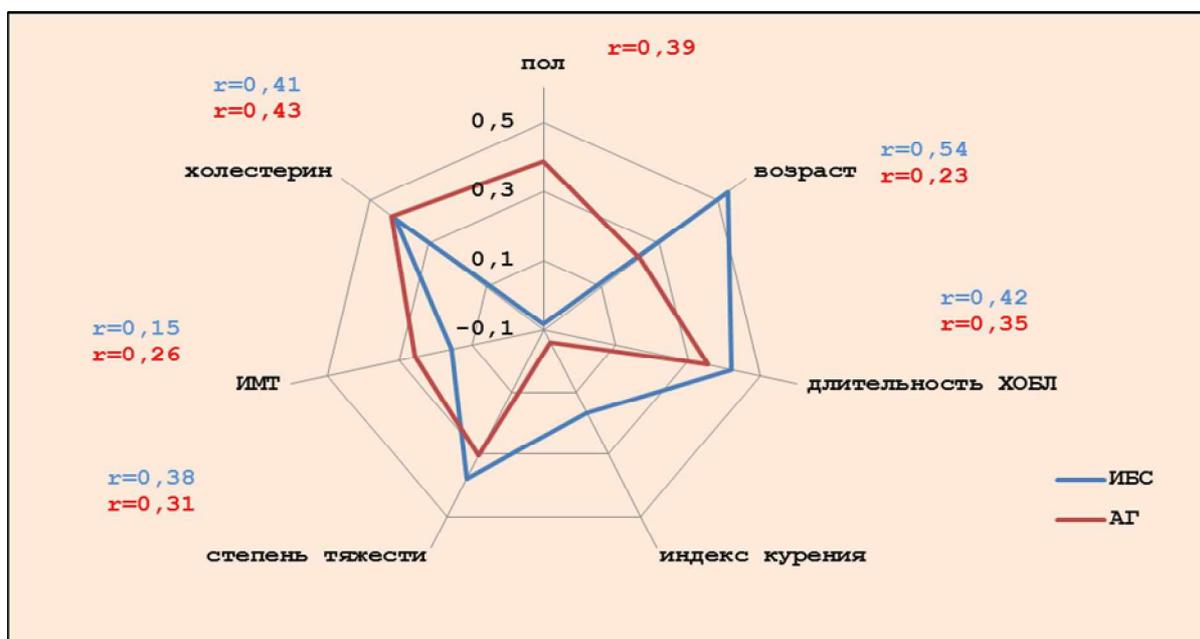


Рис. Сравнительная характеристика коэффициентов корреляции Gamma между наличием коморбидной сердечно-сосудистой патологии (ИБС и АГ) у больных ХОБЛ и клинико-anamнестическими данными по результатам ретроспективного исследования. Отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции ($p < 0,05$)

Установлено наличие средней силы статистически значимой корреляционной связи между наличием ИБС и возрастом, уровнем холестерина, длительностью и степенью тяжести ХОБЛ, между наличием АГ и полом, уровнем холестерина, длительностью и степенью тяжести ХОБЛ. Не выявлено статистически значимых связей между наличием сердечно-сосудистой патологии и индексом курения. Корреляционная связь у пациентов с ХОБЛ между наличием сердечно-сосудистой патологии и ИМТ была статистически значимой, но слабой силы.

По результатам регрессионного анализа по силе влияния на наличие ИБС и АГ у больных ХОБЛ вышеперечисленные факторы риска распределились следующим образом (табл. 2).

**Результаты регрессионного анализа
по силе влияния факторов риска на наличие ИБС и АГ у больных ХОБЛ**

Фактор риска	По силе влияния на наличие ИБС	По силе влияния на наличие АГ
Возраст	$B = 0,027, p = 0,132$	$B = -0,012, p = 0,345$
ИМТ	$B = -0,022, p = 0,407$	$B = 0,002, p = 0,939$
Индекс курения	$B = -0,009, p = 0,313$	$B = 0,005, p = 0,449$
Объем форсированного выдоха за 1 с	$B = 0,002, p = 0,808$	$B = 0,020, p = 0,040$
Длительность ХОБЛ	$B = 0,002, p = 0,902$	$B = -0,007, p = 0,550$
Уровень холестерина	$B = 0,432, p = 0,010$	$B = 0,372, p = 0,024$

Примечание: B – значение коэффициентов регрессионного уравнения (Unstandardized Coefficients B)

В-коэффициент был статистически значимым по силе влияния на наличие ИБС и АГ у больных ХОБЛ для уровня холестерина и по силе влияния на наличие АГ для показателя объема форсированного выдоха за 1 с.

Заключение. По результатам ретроспективного неселективного клинико-статистического анализа медицинских карт стационарного больного за 5-летний период было установлено, что лидирующее место в качестве коморбидной сердечно-сосудистой патологии у больных хронической обструктивной болезнью легких занимает сочетание «хроническая обструктивная болезнь легких + артериальная гипертензия», а главной причиной летальных исходов за 5 лет проведения исследования стала сердечная недостаточность. По итогам корреляционного и регрессионного анализа были выявлены взаимосвязи между наличием коморбидной сердечно-сосудистой патологией и клинико-anamnestическими данными.

Из полученных результатов следует, что при хронической обструктивной болезни легких наличие коморбидной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы значительно ухудшает прогноз, что следует учитывать при разработке схем профилактики и лечения больных хронической обструктивной болезнью легких с коморбидной сердечно-сосудистой патологией.

Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Биохимические маркеры дисфункции эндотелия при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца / А. Х. Ахминеева // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 3. – С. 20–23.
2. Вербовой, А. Ф. Медицина XXI века : в фокусе коморбидность / А. Ф. Вербовой, И. А. Цанова, Н. И. Вербовая // Университетская медицина Урала. – 2017. – Т. 3, № 2 (9). – С. 27–31.
3. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ.; под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2014. – 92 с.
4. Игнатова, Г. Л. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // Медицинский совет. – 2017. – № 4. – С. 81–85.
5. Кудряшева, И. А. Микрососудистая реактивность при хронической обструктивной болезни легких в сочетании с сердечно-сосудистой патологией / И. А. Кудряшева, Н. Е. Новикова, А. Х. Ахминеева // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 134.
6. Новикова, Н. Е. Клинико-диагностическое значение исследования перекисного окисления липидов, белков и антиоксидантной защиты при хронической обструктивной болезни легких с различным генотипом гена NAT2 / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1 (136). – С. 133–135.
7. Похазникова, М. А. Распространенность сопутствующих заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких по данным эпидемиологического исследования среди жителей Северо-Западного региона России / М. А. Похазникова, Е. А. Андреева, К. В. Овакимян, И. Е. Моисеева, А. К. Лебедев, О. Ю. Кузнецова, Я. М. Дегриз // Вестник современной клинической медицины. – 2017. – Т. 10, № 5. – С. 46–51.
8. Стаценко, М. Е. Морфофункциональные параметры сердца, состояние почек и качество жизни у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М. Е. Стаценко, Д. А. Иванова, О. Е. Спорова, С. В. Беленкова // Российский кардиологический журнал. – 2008. – № 5. – С. 9–13.
9. Шаповалова, Т. Г. Особенности диагностики хронической обструктивной болезни легких у пациентов кардиологического стационара / Т. Г. Шаповалова, А. Ю. Рябова, Е. С. Пластинина, Е. В. Логвин, Н. В. Шелобанова, О. А. Пономарева, М. М. Шашина, В. В. Веселов // Врач-аспирант. – 2014. – Т. 66, № 5.2. – С. 335–340.

10. Agarwal, M. Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on In-Hospital Mortality and Clinical Outcomes After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction / M. Agarwal, S. Agrawal, L. Garg, A. Garg, N. Bhatia, D. Kadaria, G. Reed // *Am J Cardiol.* – 2017. – Vol. 119, № 10. – P. 1555–1559.
11. Andell, P. Outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe coronary artery disease who had a coronary artery bypass graft or a percutaneous coronary intervention / P. Andell, J. Sjögren, G. Batra, K. Szummer, S. Koul // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2017. – Vol. 52, № 5. – P. 930–936.
12. Barton, C. A. The predictive value of an adjusted COPD assessment test score on the risk of respiratory-related hospitalizations in severe COPD patients / C. A. Barton, K. L. Bassett, J. Buckman, T. W. Effing, P. A. Frith, J. van der Palen, J. M. Sloots // *Chron. Respir. Dis.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 72–84.
13. Chetty, U. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities : a large cross-sectional study in primary care / U. Chetty, G. McLean, D. Morrison, K. Agur, B. Guthrie, S. W. Mercer // *Br. J. Gen. Pract.* – 2017. – Vol. 67, № 658. – P. e321–e328.
14. Divo, M. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease / M. Divo, C. Cote, J. P. de Torres, C. Casanova, J. M. Marin, V. Pinto-Plata, J. Zulueta, C. Cabrera, J. Zagaceta, G. Hunninghake, B. Celli // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 155–161.
15. Figueira Gonçalves, J. M. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study) / J. M. Figueira Gonçalves, R. Dorta Sánchez, M. del C. Rodríguez Pérez, P. Viña Manrique, D. Díaz Pérez, C. Guzmán Saenz, J. M. Palmero Tejera, A. Pérez Rodríguez, L. Pérez Negrín // *Investig Arterioscler.* – 2017. – Vol. 29, № 4. – P. 149–156.
16. Greulich, T. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population / T. Greulich, B. J. D. Weist, A. R. Koczulla, S. Janciauskiene, A. Klemmer, W. Lux, P. Alter, C. F. Vogelmeier // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 132. – P. 132–138.
17. Griffo, R. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients : Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey / R. Griffo, A. Spanevello, P. L. Temporelli, P. Faggiano, M. Carone, G. Magni, N. Ambrosino, L. Tavazzi // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. 567–576.
18. Hillas, G. Managing comorbidities in COPD / G. Hillas, F. Perlikos, I. Tsiligianni, N. Tzanakis // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* – 2015. – Vol. 7, № 10. – P. 95–109.
19. Kotz, D. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease / D. Kotz, W. Viechtbauer, C. R. Simpson, O. C. P. van Schayck, R. West, A. Sheikh // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72, № 10. – P. 905–911.
20. Onishi, K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease / K. Onishi // *J. Cardiol.* – 2017. – Vol. 70, № 2. – P. 128–134.
21. Putcha, N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Prevalence, Influence on Outcomes, and Management / N. Putcha, M. B. Drummond, R. A. Wise, N. N. Hansel // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 575–591.

References

1. Akhmineeva A. Kh. Biokhimicheskie markery disfunktsii endoteliya pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s gipertonicheskoy boleznyu, ishemicheskoy boleznyu serdtsa [Biochemical markers of endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease concurrent with hypertensive disease or coronary heart disease]. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*, 2014, vol. 86, no. 3, pp. 20–23.
2. Verbovoy A. F., Tsanova I. A., Verbovaya N. I. *Meditsina XXI veka: v fokuse komorbidnost' [Medicine of the XXI century: focus on comorbidity]*. Universitetskaya meditsina Urala [University Medicine of the Urals], 2017, vol. 3, no. 2 (9), pp. 27–31.
3. *Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) [Global strategy for diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision of 2014)]*. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo [Russian Respiratory Society], 2014, 92 p.
4. Ignatova G. L., Antonov V. N. Prognosticheskie indeksy i markery sistemnogo vospaleniya u patsientov s KhOBL i IBS [Prognostic indices and markers of systemic inflammation in patients with COPD and CAD]. *Meditsinskiy Sovet [Medical Council]*, 2017, no. 4, pp. 81–85.
5. Kudryasheva I. A., Novikova N. E., Akhmineeva A. Kh. Mikrososudistaya reaktivnost' pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v sochetanii s serdechno-sosudistoy patologiyey [Microvascular reactivity in chronic obstructive pulmonary disease associated with cardiovascular disease]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*, 2013, no. 3, pp. 134.
6. Novikova N. E., Kudryasheva I. A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie issledovaniya perekisnogo oksleniya lipidov, belkov i antioksidantnoy zashchity pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh s razlichnym genotipom gena NAT2 [The clinicodiagnostic research value of some products of lipids and proteins peroxidation, anti-oxidation defense at chronic obstructive lung disease with different genotype at gene NAT2]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*, 2013, no. 1 (136), pp. 133–135.

7. Pokhaznikova M. A., Andreeva E. A., Ovakimyan K. V., Moiseeva I. E., Lebedev A. K., Kuznetsova, O. Yu., Degriz Ya. M. Rasprostranennost' soputstvuyushchikh zabolevaniy u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh po dannym epidemiologicheskogo issledovaniya sredi zhitel' Severo-Zapadnogo regiona Rossii [The prevalence of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the North-West region of Russia based on the cross-sectional population study]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine], 2017, vol. 10, no. 5, pp. 46–51.
8. Statsenko M. E., Ivanova D. A., Sporova O. E., Belenkova S. V. Morfofunktsional'nye parametry serdtsa, sostoyanie pochek i kachestvo zhizni u bol'nykh khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu s soputstvuyushchey khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Cardiac and renal structure and function and quality of life in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal* [Russian Journal of Cardiology], 2008, no. 5, pp. 9–13.
9. Shapovalova T. G., Ryabova A. Yu., Platinina E. S., Logvin E. V., Shelobanova N. V., Ponomareva O. A., Shashina M. M., Veselov V. V. Osobennosti diagnostiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh u patsientov kardiologicheskogo statsionara [Diagnostic features of chronic obstructive pulmonary disease in patients of the cardiology hospital]. *Vrach-aspirant* [Postgraduate Doctor], 2014, vol. 66, no. 5.2, pp. 335–340.
10. Agarwal M., Agrawal S., Garg L., Garg A., Bhatia N., Kadaria D., Reed G. Effect of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on In-Hospital Mortality and Clinical Outcomes After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.*, 2017, vol. 119, no. 10, pp. 1555–1559.
11. Andell P., Sjögren J., Batra G., Szummer K., Koul S. Outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe coronary artery disease who had a coronary artery bypass graft or a percutaneous coronary intervention. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 2017, vol. 52, no. 5, pp. 930–936.
12. Barton C. A., Bassett K. L., Buckman J., Effing T. W., Frith P. A., van der Palen J., Sloots J. M. The predictive value of an adjusted COPD assessment test score on the risk of respiratory-related hospitalizations in severe COPD patients. *Chron Respir Dis.*, 2017, vol. 14, no. 1, pp. 72–84.
13. Chetty U., McLean G., Morrison D., Agur K., Guthrie B., Mercer S. W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a large cross-sectional study in primary care. *Br. J. Gen. Pract.*, 2017, vol. 67, no. 658, pp. e321–e328.
14. Divo M., Cote C., de Torres J. P., Casanova C., Marin J. M., Pinto-Plata V., Zulueta J., Cabrera C., Zagaceta J., Hunninghake G., Celli B. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2012, vol. 186, pp. 155–161.
15. Figueira Gonçalves J. M., Dorta Sánchez R., Rodríguez Pérez M. del C., Viña Manrique P., Díaz Pérez D., Guzmán Saenz C., Palmero Tejera J. M., Pérez Rodríguez A., Pérez Negrín L. Cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Canary Islands (CCECAN study). *Clin. Investig. Arterioscler.*, 2017, vol. 29, no. 4, pp. 149–156.
16. Greulich T., Weist B. J. D., Koczulla A. R., Janciauskiene S., Klemmer A., Lux W., Alter P., Vogelmeier C. F. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir. Med.*, 2017, vol. 132, pp. 132–138.
17. Griffò R., Spanevello A., Temporelli P. L., Faggiano P., Carone M., Magni G., Ambrosino N., Tavazzi L. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol.*, 2017, vol. 24, no. 6, pp. 567–576.
18. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2015, vol. 7, no. 10, pp. 95–109.
19. Kotz D., Viechtbauer W., Simpson C. R., van Schayck O. C. P., West R., Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.*, 2017, vol. 72, no. 10, pp. 905–911.
20. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J. Cardiol.*, 2017, vol. 70, no. 2, pp. 128–134.
21. Putcha N., Drummond M. B., Wise R. A., Hansel N. N. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin. Respir. Crit. Care Med.*, 2015, vol. 36, no. 4, pp. 575–591.

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ-ПРЕДИКТОРОВ ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У БОЛЬНЫХ ИНСУЛЬТОМ

Стаховская Людмила Витальевна, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского института цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117437, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: 8-916-148-12-45, e-mail: lstakh@mail.ru.

Клочихина Ольга Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Россия, 117437, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, тел.: (495) 471-25-71, e-mail: o.klochihina@mail.ru.

Короткевич Илья Александрович, руководитель отдела обработки данных и биостатистики ООО «Сайнсфайлз», Россия, 620135, г. Екатеринбург, ул. Парниковая, д. 8, тел.: (343) 344-33-87, e-mail: ilya.korotkevich@sciencefiles.ru.

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.

На основании данных территориально-популяционного регистра 2009–2016 гг. и метода статистического анализа с использованием однофакторной логистической регрессии и последующим построением кривых оценки качества бинарных классификаций были выявлены основные прогностические показатели-предикторы летального исхода у больных инсультом. Анализ прогностических показателей-предикторов проведен в 16 регионах Российской Федерации (городское население) среди населения в возрасте 25–74 года. Было обнаружено, что к предикторам с высочайшей степенью влияния на вероятность летального исхода относятся типы инсульта: субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние и инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт. К предикторам с высокой степенью относятся заболевания сердца ишемического генеза и фибрилляция предсердий. К предикторам со средней степенью относятся возраст пациента на момент развития инсульта, наличие сахарного диабета, инсульта в анамнезе, наличие стресса и женский пол. Установлено, что мужской пол, диагноз ишемического инсульта и использование методов нейровизуализации у пациентов с инсультом снижали вероятность летального исхода. Не выявлено связи между наличием у пациентов артериальной гипертензии и дислипидемии с вероятностью летального исхода.

Ключевые слова: инсульт, факторы риска, летальный исход, прогнозирование.

ANALYSIS OF PROGNOSTIC INDICATORS-PREDICTORS OF DEATH IN STROKE PATIENTS

Stakhovskaya Lyudmila V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Stroke Research in Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117437, Russia, tel.: 8-916-148-12-45, e-mail: lstakh@mail.ru.

Klochikhina Ol'ga A., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Institute of Stroke Research in Pirogov Russian National Research Medical University, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117437, Russia, tel.: 8-916-148-12-45, e-mail: o.klochihina@mail.ru.

Korotkevich Ilya A., Head of Data-management and Biostatistics Department, Sciencefiles LLC Office, 8 Parnikovaya St., Ekaterinburg, 620135, Russia, tel.: (343) 344-33-87, e-mail: ilya.korotkevich@sciencefiles.ru.

Polunina Ol'ga 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.

Based on the data of the territorial-population register of 2009-2016 and the method of statistical analysis using a single-factor logistic regression and the subsequent construction of curves for assessing the quality of binary

classifications, the main prognostic indicators-predictors of death in stroke patients were revealed. The analysis of predictive indicators-predictors was carried out in 16 regions of the Russian Federation (urban population), among the population aged 25-74 years. It was found that predictors with the highest degree of influence on the probability of death are the types of stroke: subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage and diagnosis of stroke, unspecified as hemorrhage or heart attack. Predictors with a high degree include heart diseases of the ischemic genesis and atrial fibrillation. Predictors with an average degree include the age of the patient at the time of stroke, the presence of diabetes, a history of stroke, the presence of stress and the female sex. It was found that the male sex, the diagnosis of ischemic stroke and the use of neuroimaging methods in patients with stroke reduced the probability of death. There was no correlation between arterial hypertension and dyslipidemia in patients with the probability of death.

Key words: *stroke, risk factors, death, prediction.*

Введение. Болезни системы кровообращения занимают ведущие позиции по распространенности среди населения, обращаемости за медицинской помощью, уровню смертности и затратам на профилактику и лечение [1, 5, 8, 11, 19]. Несмотря на высокие темпы развития медицины (разработка и совершенствование методов диагностики, достижения в фарминдустрии, ежегодное проведение большого количества исследований) статистические данные свидетельствуют о неумолимом росте распространения болезней системы кровообращения во всем мире [3, 7, 10, 13, 15].

Значительную долю в структуре болезней кровообращения составляют инсульты. По данным эпидемиологических исследований, инсульт является лидирующей причиной инвалидизации, а затраты на лечение и реабилитацию больных превышают 57 млрд руб. в год, что, безусловно, наносит огромный медико-социальный ущерб и делает инсульт ведущей проблемой современной медицины.

При этом перспективным решением проблемы инсульта в настоящее время является разработка скрининговых методик, прогнозирующих вероятность как развития, так и летального исхода у больных инсультом с учетом факторов риска [4, 9, 12, 14, 17]. Такой математический прогноз имеет преимущества перед интуитивным прогнозом, так как обладает объективностью и точностью, способствует формированию персонализированного представления об исходе заболевания, позволяет решать стратегические и тактические задачи ведения больного на всех этапах оказания помощи пациенту, взвешивать потенциальный риск и преимущества отдельных методов лечения в случаях, когда состояние больного крайне тяжелое и вероятность летального исхода высока. Кроме того, такой прогноз помогает более точно определять сроки пребывания больного в стационаре [2, 6, 16, 20, 21].

В настоящее время представлено достаточно много разработанных скрининговых методик для прогноза вероятности летального исхода инсультов. Однако для идентификации больных с высоким риском летального исхода доступно мало прогностических решений, которые построены на базе популяционных исследований, с охватом всех случаев инсульта в исследуемой популяции (госпитальные и негоспитальные, с учетом типов инсульта, возраста и пола).

Цель: выявить основные прогностические показатели-предикторы летального исхода инсульта.

Материалы и методы исследования. Многоцентровое исследование выполнено методом территориально-популяционного регистра с 2009 по 2016 г. на основании Протокола международного исследования (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA), одобренного Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом [18].

Подтверждение диагноза «инсульт» осуществлялось с помощью методов нейровизуализации и/или аутопсии.

В представленном исследовании с 2009 г. по 2016 г. принимали участие 16 регионов Российской Федерации – Ставропольский и Алтайский края, Ивановская, Свердловская, Сахалинская, Иркутская, Архангельская, Оренбургская, Воронежская, Рязанская и Белгородская области, Республики Татарстан, Башкортостан, Дагестан, Саха и Карелия. В исследованных популяциях, представленных городским населением, было зафиксировано 50 902 случая инсульта. Выявление показателей-предикторов летального исхода инсульта осуществляли на данных 49 349 человек (в полной популяции исследования за исключением 3,05 % (1 553) пациентов, для которых отсутствовали данные по отдаленной летальности).

В настоящем исследовании оценивали основные факторы риска инсульта среди населения в возрасте 25–74 года: артериальная гипертензия (АГ), фибрилляция предсердий (ФП), заболевания сердца ишемического генеза, дислипидемия, сахарный диабет (СД); стресс, наличие инсульта в анамнезе. Кроме перечисленных факторов риска на наличие связи с исходом тестировались следующие показатели: результаты компьютерной томографии (КТ) / магнитно-резонансной томографии (МРТ), гендерные различия, возраст пациента на момент развития инсульта и типы инсульта

(ишемический инсульт (ИИ), субарахноидальное кровоизлияние (САК), внутримозговое кровоизлияние (ВМК), инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт). К неуточненному типу относились случаи инсульта, которые было невозможно отнести к кровоизлиянию или ишемическому инсульту (при жизни больного не проводилась КТ/МРТ, в летальном случае – аутопсия).

С целью поиска зависимостей отдаленного (до 28 дней от начала заболевания) исхода инсульта от показателей-предикторов осуществляли анализ с использованием однофакторной логистической регрессии и последующим построением кривых оценки качества бинарных классификаций (ROC – receiver operating characteristic). Исход инсульта являлся бинарным показателем и мог принимать значение «0» при благоприятном исходе (выживании) и «1» при неблагоприятном (летальном) исходе. В случае нахождения статистически значимых связей выбранных показателей с показателем исхода конкретный показатель считался предиктором летального исхода инсульта.

Для каждого показателя-предиктора рассчитывались отношения шансов – статистические характеристики, описывающие силу связи предиктора и исхода инсульта (степень влияния предиктора на исход). Отношение шансов (OR – odds ratio) показывает отношение шанса того, что у больного разовьется летальный исход к шансу того, что летальный исход не разовьется. OR для каждого предиктора трактовалось следующим образом: при изменении величины предиктора на единицу шансы развития летального исхода изменятся на величину отношения шансов. OR с положительным знаком указывали на наличие прямой связи предиктора и исхода инсульта, OR с отрицательным знаком – на наличие обратной связи предиктора и исхода. Дополнительно была проведена градация всех найденных показателей-предикторов по величине OR.

Чувствительность (Sensitivity – Se) и специфичность (Specificity – Spe) выявленных показателей-предикторов оценивали с помощью ROC-кривых. Кроме того, определяли пороги отсечения оценок по этим предикторам, при которых чувствительность и специфичность были оптимальными. Чувствительность – это доля истинно положительных случаев, специфичность – доля истинно отрицательных. Таким образом, показатель с высокой чувствительностью будет чаще давать истинные результаты при наличии летального исхода, а показатель с высокой специфичностью – при наличии благоприятного исхода. Специфичность можно также определить как способность показателя четко разделять пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами. Порог отсечения показателя-предиктора определяет разбиение выборки на два класса – с благоприятными и неблагоприятными исходами. Оптимальный порог отсечения определяли методом максимальной суммарной чувствительности и специфичности либо методом определения баланса чувствительности и специфичности. Прогностическую способность выявленных предикторов оценивали по площади под ROC-кривой.

Таким образом, при описании каждого показателя-предиктора были получены уравнения логистической регрессии, уровень статистической значимости p для модели, OR для показателя (с 95 % доверительным интервалом (ДИ) для OR), значения Se и Spe полученной модели с порогом отсечения оценки.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам анализа вероятности летального исхода было обнаружено, что к предикторам с высочайшей степенью (OR в пределах 2–4) влияния на вероятность летального исхода были отнесены подтвержденные диагнозы субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, а также инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт. При подтверждении одного из этих диагнозов вероятность летального исхода увеличится в 2,25, в 3,13 или в 3,99 раза, соответственно. Данные предикторы обладают высокой специфичностью, их использование для прогноза исхода инсульта позволит более чем в 90 % случаев правильно дифференцировать пациентов по исходу (табл. 1).

К предикторам с высокой степенью (OR в пределах 1,5–2) влияния на вероятность летального исхода инсульта относились заболевания сердца ишемического генеза и фибрилляция предсердий: наличие этих заболеваний у пациента увеличивает вероятность летального исхода инсульта в 1,92 и в 1,70 раза, соответственно.

К предикторам со средней степенью (OR в пределах 1,05–1,35) влияния на вероятность летального исхода относились возраст пациента на момент развития инсульта, наличие сахарного диабета, инсульта в анамнезе, наличие стресса, а также женский пол.

Характеристики предикторов летального исхода

Предиктор	Свободный член уравнения	Коэффициент показателя-предиктора	OR	OR 95% ДИ	Se, %	Spe, %	Порог отсечения	Уровень р для модели
Субарахноидальное кровоизлияние	-1,374	0,810	2,25	1,98–2,55	3,83	98,26	0,28	< 0,001
Внутричерепное кровоизлияние	-1,522	1,142	3,13	2,96–3,32	22,94	91,33	0,29	< 0,001
Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	-1,414	1,385	3,99	3,62–4,41	7,99	97,87	0,34	< 0,001
Заболевания сердца ишемического генеза	-1,832	0,654	1,92	1,83–2,02	68,70	46,69	0,19	< 0,001
Фибрилляция предсердий	-1,561	0,529	1,70	1,61–1,79	29,73	80,04	0,22	< 0,001
Возраст пациента на момент развития инсульта	-4,586	0,047	1,05	1,046–1,050	61,53	61,93	0,22	< 0,001
Инсульт в анамнезе	-1,623	0,291	1,35	1,26–1,43	36,74	69,73	0,19	< 0,001
Сахарный диабет	-1,441	0,099	1,11	1,05–1,178	21,05	80,56	0,2	< 0,001
Наличие стресса	-1,480	0,113	1,12	1,06–1,19	36,61	65,97	0,19	< 0,001
Женский пол	-1,487	0,252	1,29	1,23–1,35	56,51	49,77	0,2	< 0,001
Мужской пол	-1,235	-0,252	0,78	0,74–0,81	56,51	49,77	0,2	< 0,001
Ишемический инсульт	-0,333	-1,312	0,27	0,26–0,28	34,75	87,46	0,29	< 0,001
Факт использования методов КТ/МРТ	0,067	-1,75374	0,17	0,16–0,18	36,72	90,87	0,34	< 0,001

Увеличение возраста на момент инсульта на 1 год увеличивает вероятность летального исхода в 1,05 раза. Для показателя возраста на момент развития инсульта характерен баланс чувствительности и специфичности – в 61,53 % случаев будут правильно определяться пациенты с летальным исходом и в 61,93 % – пациенты с благоприятным исходом.

Наличие инсульта в анамнезе и СД увеличивает вероятность летального исхода в 1,35 и 1,11 раза, соответственно. У показателей наличия в анамнезе инсульта и СД чувствительность преобладает над специфичностью: в случае наличия этих заболеваний в 69,73 и 80,56 % случаев, соответственно, будут корректно определяться пациенты с благоприятным исходом.

Наличие фактора стресса увеличивает вероятность летального исхода в 1,12 раза. При этом в 65,97 % случаев при использовании данного предиктора врач сможет корректно дифференцировать пациентов с инсультами по исходам.

Показатель женского пола как предиктор исхода инсульта характеризуется прямой связью с исходом и увеличит вероятность летального исхода в 1,29 раза.

В то же время мужской пол, диагноз ишемического инсульта и факт использования методов нейровизуализации (КТ/МРТ) у пациентов с инсультом характеризовались обратной связью с исходом инсульта, то есть наличие данных предикторов снижало вероятность летального исхода: мужской пол – в 0,78 раза, подтвержденный диагноз ишемического инсульта – в 0,27 раза, диагностика инсульта с использованием КТ/МРТ – в 0,17 раза. Диагноз ишемического инсульта позволит в 87,46 % случаев корректно дифференцировать пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами, а использование методов нейровизуализации (КТ/МРТ) вследствие высокой специфичности предиктора – в 90,87 % случаев. Среди изучаемых факторов риска не выявлена связь вероятности летального исхода инсульта с АГ и дислипидемией.

Выводы. На основании данных 49 349 случаев инсульта методом однофакторной логистической регрессии было установлено следующее:

- подтвержденные диагнозы субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, а также инсульта, не уточненного как кровоизлияние или инфаркт, относятся к предикторам с высочайшей степенью влияния на вероятность летального исхода (OR в пределах 2–4);
- заболевания сердца ишемического генеза и фибрилляция предсердий относятся к предикторам с высокой степенью влияния на вероятность летального исхода инсульта (OR в пределах 1,5–2);
- возраст пациента на момент развития инсульта, наличие сахарного диабета, инсульта в анамнезе, наличие стресса, а также женский пол относятся к предикторам со средней степенью влияния на вероятность летального исхода (OR в пределах 1,05–1,35);
- мужской пол, диагноз ишемического инсульта и факт использования методов нейровизуализации (КТ/МРТ) у пациентов с инсультом характеризовались обратной связью с исходом инсульта, то есть наличие данных предикторов снижало вероятность летального исхода;
- не выявлена связь между наличием у пациентов артериальной гипертензии и дислипидемии с вероятностью летального исхода.

Выявленные предикторы вероятности летального исхода инсульта могут быть ориентирами для врача в выборе стратегии ведения пациента на разных этапах оказания помощи больным инсультом.

Список литературы

1. Бокерия, Л. А. Анализ показателей заболеваемости различными формами болезней системы кровообращения в федеральных округах РФ / Л. А. Бокерия, И. Н. Ступаков, Р. Г. Гудкова // *Здравоохранение*. – 2015. – № 6. – С. 66–75.
2. Ершов, В. И. Гетерогенность ишемического инсульта с позиции математического моделирования / В. И. Ершов, В. И. Чепасов // *Вестник Оренбургского государственного университета*. – 2011. – № 1 (120). – С. 152–156.
3. Золотовская, И. А. Риски развития неблагоприятных клинических исходов у пациентов с впервые диагностированной формой фибрилляции предсердий в остром периоде кардиоэмболического инсульта / И. А. Золотовская, И. Л. Давыдкин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 70–78.
4. Кадырова, И. А. Скрининговый метод профилактики инсульта (на примере Карагандинской области, Республика Казахстан) / И. А. Кадырова, Ф. А. Миндубаева, М. Г. Абдрахманова, М. Д. Мазурчак, Р. А. Беляев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4. – С. 339.
5. Калинина, А. М. Результаты выявления болезней системы кровообращения при диспансеризации взрослого населения : опыт первых 2 лет / А. М. Калинина, П. В. Ипатов, Д. В. Кушунина, В. А. Егоров, Л. Ю. Дроздова, С. А. Бойцов // *Терапевтический архив*. – 2016. – Т. 88, № 1. – С. 46–52.
6. Кегадуева, Д. А. Клинико-эпидемиологические особенности церебрального инсульта в г. Нальчике / Д. А. Кегадуева, Т. Р. Сибеков, Ж. А. Улакова, А. В. Моисеев, Х. К. Шогенов // *Аллея науки*. – 2017. – Т. 2, № 15. – С. 59–62.
7. Кузьмичев, Б. Ю. Исследование уровня гомоцистеина у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких / Б. Ю. Кузьмичев, Е. А. Полунина, К. Ю. Кузьмичев, Е. А. Липницкая, М. С. Аджян // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 44–50.
8. Литвинова, М. А. Инсульт : современные тенденции развития и профилактическая работа врача / М. А. Литвинова // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2017. – Т. 19, № 9. – С. 105–107.
9. Магомаев, М. Ф. Прогноз заболеваемости церебральным инсультом в Республике Дагестан / М. Ф. Магомаев // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2015. – Т. 115, № 3. – С. 59–63.
10. Мишкин, И. А. Дислипидемия и артериальная гипертензия как факторы риска при ишемическом и геморрагическом инсульте у молодых пациентов / И. А. Мишкин // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 130–135.
11. Никитин, А. С. Распространенность массивного ишемического инсульта в отдельном региональном сосудистом центре / А. С. Никитин, С. А. Асратян, Д. С. Смирнов, Ю. В. Кемеж, О. М. Урванцева // *Неврологический журнал*. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 33–36.
12. Новикова, Л. В. Прогнозирование исхода острого периода повторного мозгового ишемического полушарного инсульта / Л. В. Новикова // *Международный неврологический журнал*. – 2017. – № 8 (94). – С. 22–28.
13. Полунина, Е. А. Особенности временных параметров трансмитрального диастолического потока при сердечно-сосудистой патологии / Е. А. Полунина, Д. С. Тарасочкина, И. В. Севостьянова, Л. П. Воронина, Г. Ю. Масляева, Б. И. Кантемирова // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2015. – № 3–1. – С. 69.
14. Смольников, А. В. Оценка влияния предикторов неблагоприятных исходов на результаты каротидного стентирования в острый период ишемического инсульта у пациентов пожилого и старческого возраста / А. В. Смольников, К. Л. Козлов, Э. Ю. Качесов, И. Б. Олексюк // *Геронтология*. – 2015. – № 5. – С. 10–15.

15. Филиппова, М. О. Ритмическая структура колебаний микрокровоотока у больных ишемической болезнью сердца / М. О. Филиппова, Е. А. Полунина, И. В. Севостьянова // Астраханский медицинский журнал. – 2016. – Т. 11, № 4. – С. 129–135.
16. Хутиева, Л. С. Структура, исходы и факторы риска мозговых инсультов в Республике Ингушетия (по данным регистра инсульта) / Л. С. Хутиева, В. В. Ефремов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3 (2). – С. 400–403.
17. Чугунова, С. А. Эпидемиология инсульта в Якутске по данным территориально-популяционного регистра за 2015 год / С. А. Чугунова, Т. Я. Николаева, З. М. Кузьмина, Т. С. Егорова, О. А. Ключихина, Л. В. Стаховская // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 3. – С. 80–85.
18. Asplund, K. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project / K. Asplund, J. Tuomilehto, B. Stegmayr, P. O. Wester, H. Tunstall-Pedoe // Acta Med. Scand. Suppl. – 1988. – Vol. 728. – P. 26–39.
19. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 / GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group // Lancet Neurology. – 2017. – Vol. 16, № 11. – P. 877–897.
20. Iacoviello, L. Hospital-based register of stroke in the Molise Region : focus on main subtypes of stroke. Years 2009–2013 / L. Iacoviello, S. Costanzo, M. Persichillo, A. Sparano, M. Bartolo, B. M. Polizzi, M. B. Donati, G. de Gaetano // Neurological Sciences. – 2016. – Vol. 37, № 2. – P. 191–198.
21. Lynda, L. Stroke risk in women : the role of menopause and hormone therapy / L. Lynda, C. Bushnell // Lancet Neurology. – 2012. – Vol. 11, № 1. – P. 82–91.

References

1. Bokeriya L. A., Stupakov I. N., Gudkova R. G. Analiz pokazateley zaboлеваemosti razlichnymi formami bolezney sistemy krovoobrashcheniya v federal'nykh okrugakh RF [Analysis of the incidence of various forms of diseases of the circulatory system in the Federal districts of the Russian Federation]. Zdravookhranenie [Health], 2015, no. 6, pp. 66–75.
2. Ershov V. I., Chepasov V. I. Geterogenost' ishemicheskogo insul'ta s pozitsii matematicheskogo modelirovaniya [Heterogeneity of ischemic stroke from the point of view of mathematical modeling]. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Vestnik of the Orenburg State University], 2011, no. 1 (120), pp. 152–156.
3. Zolotovskaya I. A., Davydkin I. L. Riski razvitiya neblagopriyatnykh klinicheskikh iskhodov u patsientov s vpervye diagnostirovannoy formoy fibrillyatsii predserdiy v ostrom periode kardioembolicheskogo insul'ta [The risk of development of adverse clinical outcomes in patients with first diagnosed atrial fibrillation in the acute phase of cardioembolic stroke]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 4, pp. 70–78.
4. Kadyrova I. A., Mindubaeva F. A., Abdrakhmanova M. G., Mazurchak M. D., Belyaev R. A. Skringingovyy metod profilaktiki insul'ta (na primere karagandinskoy oblasti, respublika Kazakhstan) [Screening method of stroke prevention (on the example of Karaganda region, Kazakhstan)]. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education], 2015, no. 4, pp. 339.
5. Kalinina A. M., Ipatov P. V., Kushunina D. V., Egorov V. A., Drozdova L. Yu., Boytsov S. A. Rezul'taty vyavleniya bolezney sistemy krovoobrashcheniya pri dispanserizatsii vzroslogo naseleniya: opyt pervykh 2 let [Results of circulatory disease detection during prophylactic medical examination of the adult population: the first two years' experience]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive], 2016, vol. 88, no. 1, pp. 46–52.
6. Kegadueva D. A., Sibekov T. R., Ulakova Zh. A., Moiseev A. V., Shogenov Kh. K. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti tserebral'nogo insul'ta v g. Nal'chike [Clinical and epidemiological features of cerebral stroke in the city of Nalchik]. Alleya nauki [Alley of Science], 2017, vol. 2, no. 15, pp. 59–62.
7. Kuz'michev B. Yu., Polunina E. A., Kuz'michev K. Yu., Lipnitskaya E. A., Adzhyan M. S. Issledovanie urovnya gomotsisteina u patsientov s infarktomyokarda na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [The study of homocysteine level in patients with myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 4, pp. 44–50.
8. Litvinova M. A. Insul't: sovremennyye tendentsii razvitiya i profilakticheskaya rabota vracha [The stroke: modern development trends and preventive work of the doctor]. Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke [Health and Education Millennium], 2017, vol. 19, no. 9, pp. 105–107.
9. Magomaev M. F. Prognoz zaboлеваemosti tserebral'nym insul'tom v Respublike Dagestan [Prognosis of morbidity of stroke in the Dagestan Republic]. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry], 2015, vol. 115, no. 3-2, pp. 59–63.
10. Mishkin I. A. Dislipidemiya i arterial'naya gipertenziya kak faktory riska pri ishemicheskom i gemorragicheskom insul'te u molodykh patsientov [Dyslipidemia and hypertension as risk factors of ischemic and hemorrhagic stroke in young patients]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2017, vol. 11, no. 4, pp. 130–135.

11. Nikitin A. S., Asratyan S. A., Smirnov D. S., Kemezh Yu. V., Urvantseva O. M. Rasprostranennost' massivnogo ishemicheskogo insult'a v otdel'nom regional'nom sosudistom tsentre [Prevalence of massive ischemic stroke in the single regional vascular center]. *Nevrologicheskiy zhurnal* [The Neurological Journal], 2017, vol. 22, no. 1, pp. 33–36.
12. Novikova L. V. Prognozirovaniye iskhoda ostrogo perioda povtornogo mozgovogo ishemicheskogo polusharnogo insult'a [Prediction of the outcome of an acute period of recurrent cerebral ischemic hemispheric stroke]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International Neurological Journal], 2017, no. 8 (94), pp. 22–28.
13. Polunina E. A., Tarasochkina D. S., Sevost'yanova I. V., Voronina L. P., Maslyaeva G. Yu., Kantemirova B. I. Osobennosti vremennykh parametrov transmitral'nogo diastolicheskogo potoka pri serdechno-sosudistoy patologii [Features of time parameters of the transmitral diastolic flow in cardiovascular pathology]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education], 2015, no. 3-1, pp. 69.
14. Smol'nikov A. V., Kozlov K. L., Kachesov E. Yu., Oleksyuk I. B. Otsenka vliyaniya prediktorov neblagopriyatnykh iskhodov na rezul'taty karotidnogo stentirovaniya v ostryy period ishemicheskogo insult'a u patsientov pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Assessment of the influence of predictors of adverse outcomes on the results of carotid stenting in acute ischemic stroke in elderly and senile patients]. *Gerontologiya* [Gerontology], 2015, no. 5, pp. 10–15.
15. Filippova M. O., Polunina E. A., Sevost'yanova I. V. Ritmicheskaya struktura kolebaniy mikrokrovotoka u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [The rhythmic structure of the oscillations of the microcirculation in patients with coronary heart disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2016, vol. 11, no. 4, pp. 129–135.
16. Khutieva L. S., Efremov V. V. Struktura, iskhody i faktory riska mozgovykh insult'ov v respublike Ingushetiya (po dannym registra insult'a) [Structure, outcomes and risk factors of stroke in the Republic of Ingushetia (according to the register of stroke)]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental Research], 2013, no. 3 (2), pp. 400–403.
17. Chugunova S. A., Nikolaeva T. Ya., Kuz'mina Z. M., Egorova T. S., Klochikhina O. A., Stakhovskaya L. V. Epidemiologiya insult'a v Yakutske po dannym territorial'no-populyatsionnogo registra za 2015 god [Stroke epidemiology in Yakutsk based on the population-based register in 2015]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* [Far East Medical Journal], 2017, no. 3, pp. 80–85.
18. Asplund K., Tuomilehto J., Stegmayr B., Wester P. O., Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med. Scand. Suppl.* 1988, vol. 728, pp. 26–39.
19. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet Neurology*, 2017, vol. 16, no. 11, pp. 877–897.
20. Iacoviello L., Costanzo S., Persichillo M., Sparano A., Bartolo M., Polizzi B. M., Donati M. B., de Gaetano G. Hospital-based register of stroke in the Molise Region: focus on main subtypes of stroke. *Years 2009–2013. Neurological Sciences*, 2016, vol. 37, no. 2, pp. 191–198.
21. Lynda L., Bushnell C. Stroke risk in women: the role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurology*, 2012, vol. 11, no. 1, pp. 82–91.

УДК 616.12-008.46-036.12:611-018.74

DOI 10.17021/2018.13.2.103.110

© Д.С. Тарасочкина, Л.П. Воронина, Е.А. Полунина,
Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова, 2018

14.01.00 – Клиническая медицина

14.03.00 – Медико-биологические науки

АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ С АЦЕТИЛХОЛИНОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФИЗМА 4 VNTR ГЕНА eNOS У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ¹

Тарасочкина Дария Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@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.

¹ Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых за проект «Персонализированная диагностика и прогнозирование течения сердечно-сосудистых заболеваний» (МК-6200.2018.7).

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.

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.

Кантемирова Бэла Исмаиловна, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

Изучены и проанализированы показатели фармакологической пробы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и низкой фракцией выброса в зависимости от носительства полиморфизма 4 VNTR гена eNOS и у группы контроля. По результатам анализа эти показатели у группы контроля были в норме. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью носителей 4a/4b и 4b/4b полиморфизма (как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса) было выявлено ухудшение показателей фармакологической пробы. Данные нарушения носили более выраженный характер у носителей 4a/4b полиморфизма гена eNOS у пациентов как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса. Полученные результаты свидетельствуют о прогностической значимости выявления генетически детерминированного дефекта выработки оксида азота у носителей 4a/4b полиморфизма.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, фармакологическая проба, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота.

ANALYSIS OF INDICATORS OF PHARMACOLOGICAL TEST WITH ACETYLCHOLINE DEPENDING ON 4 VNTR POLYMORPHISM OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IN CHRONIC HEART FAILURE

Tarasochkina Dariya S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilfo@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.

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.

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.

Kantemirova Bela I., Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute of the Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

We have studied and analyzed the indicators of pharmacological test in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved and reduced ejection fraction depending on the polymorphism of 4 VNTR of the eNOS gene and in the control group. According to the results of the analysis, the indicators of the pharmacological test in the control group were normal. In patients with chronic heart failure 4a/4b and 4b/4b polymorphism carriers (with both preserved and reduced ejection fraction) deterioration in the indicators of the pharmacological test was revealed. These disorders were more pronounced in carriers of 4a/4b eNOS gene polymorphism in patients with both preserved and reduced ejection fraction. The results indicate the prognostic significance of identifying a genetically determined defect in the production of nitric oxide in 4A/4b polymorphism carriers.

Key words: chronic heart failure, pharmacological test, gene polymorphism of endothelial nitric oxide synthase.

Введение. В последние десятилетия дисфункция эндотелия (ДЭ) рассматривается как фундаментальный фактор риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказано, что возникновение ДЭ является одним из наиболее ранних этапов в патогенезе ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и, в том числе, хронической сердечной

недостаточности (ХСН), которая становится исходом большинства ССЗ и занимает лидирующие позиции среди причин ранней инвалидизации и смертности у больных ССЗ [1, 2, 11].

При развитии ДЭ происходит смещение баланса продукции вазорелаксаторов и вазоконстрикторов в сторону преобладания последних [3, 8, 12]. Установлено, что ведущая роль в развитии дисбаланса принадлежит нарушению биодоступности NO (главного вазодилатора, секретируемого эндотелием) в результате недостаточной его продукции, повышенной деградации или ухудшения его диффузии к клеткам-мишеням [15, 18, 21]. Среди различных механизмов и факторов, приводящих к данным нарушениям, в последнее время особый интерес вызывает изучение мутаций гена, отвечающего за синтез эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) [13, 14, 16, 19]. Такое внимание к исследованию генома человека продиктовано возможностью выявления наличия генетических детерминант/генов-кандидатов для улучшения ранней досимптоматической диагностики ДЭ, расчета прогноза риска прогрессирования заболевания, а также для повышения эффективности лечения [5, 10]. Особый интерес к изучению данного вопроса связан с развитием направления персонализированной медицины, которая представляет собой совокупность методов профилактики патологического состояния, диагностики и лечения в случае его возникновения, основанных на индивидуальных чертах пациента, ведущими среди которых являются генетические особенности человека [6, 7, 9, 17, 20].

Цель: оценить показатели фармакологической пробы с ацетилхолином в зависимости от носительства полиморфизма гена eNOS у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной и низкой фракцией выброса (ФВ).

Материалы и методы исследования. В исследование были включены пациенты с ХСН ишемического генеза (n = 280), которые были разделены на две группы в соответствии с классификацией по фракции выброса левого желудочка: 1 группа – больные с сохраненной ФВ (n = 148), 2 группа – пациенты с низкой ФВ (n = 132).

В 1 группе распределение мужского и женского пола составило 33,8 и 66,2 %, во 2 группе – 48,5 и 51,5 %, соответственно. Во всех группах средний возраст пациентов составил 54 (46; 60) года, длительность основного заболевания – 25 (15; 31) лет, длительность симптомов ХСН – 7 (3; 17) лет.

Группа контроля (n = 60) была сопоставима по полу и возрасту с обследуемыми пациентами. В исследование были включены пациенты, проживающие в Астрахани и Астраханской области, без родственных связей.

Диагноз пациентам с ХСН устанавливали в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению ХСН [4]. Ультразвуковое исследование сердца осуществляли на сканере «G-60» («Siemens», Германия) в одномерном (М), двумерном (В) режимах и в режиме доплерэхокардиоскопии (частота датчика 3,5 МГц) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии по стандартной методике.

В исследование не были включены пациенты с перенесенным инфарктом миокарда (в течение последних 6 месяцев), любым острым инфекционным заболеванием, онкопатологией, сахарным диабетом.

Клиническое исследование было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 17.09.2012 г., протокол № 2).

Состояние механизмов регуляции тканевого кровотока и функционального состояния эндотелия изучали с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока (ЛАКК-02, НПО «Лазма», Россия) и проведения фармакологического теста с 5 % раствором ацетилхолина (АцХ). Исследование пациентов и группы контроля проводили в стандартных условиях (положение лежа на спине, с 10 до 11 часов, при температуре помещения 20–22° С).

Была осуществлена оценка следующих показателей:

- Т_{тах} вазодилатации (время развития максимальной вазодилатации, с);
- Т_{восст.} кровотока (время восстановления кровотока, с);
- РКК (резерв капиллярного кровотока, %).

Генотипирование проводили на геномной ДНК, которая была выделена из цельной крови. Аллели полиморфного участка гена eNOS были идентифицированы путем анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы Statistica 11.0, (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в формате «медиана и процентиля», Me (5; 95). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения признака производили с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Установленное распределение генотипов соответствовало ожидаемому с учетом равновесия Харди-Вайнберга.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования с учетом полученных данных генотипирования все группы обследуемых были разделены дополнительно в зависимости от носительства полиморфизма гена eNOS (4b/4b, 4a/4b).

В группе контроля носителей 4b/4b полиморфизма было 37 (62 %) человек против 23 (38 %) человек – носителей полиморфизма 4a/4b. Значения показателей фармакологического теста с АцХ были следующими:

- Тмах вазодилатации у носителей 4b/4b полиморфизма составило 112 (83; 124) с, что было статистически незначимо ($p = 0,976$) меньше, чем у носителей 4a/4b полиморфизма, где данный показатель составил 131 (94; 164) с;
- Твосст. кровотока у носителей 4b/4b полиморфизма составило 164 (42; 198) с, что было статистически незначимо ($p = 0,826$) меньше, чем у носителей 4a/4b полиморфизма, где данный показатель составил 166 (112; 187) с;
- РКК у носителей 4b/4b полиморфизма составил 231 (173; 365) с, что было статистически незначимо ($p = 0,494$) больше, чем у носителей 4a/4b полиморфизма, где данный показатель составил 226 (168; 373) с.

Из полученных данных видно, что у обследуемых группы контроля носителей 4a/4b полиморфизма наблюдалось статистически незначимое ухудшение показателей фармакологической пробы по сравнению с носителями 4b/4b полиморфизма.

На следующем этапе был проведен анализ показателей фармакологического теста у пациентов с ХСН в зависимости от ФВ и носительства полиморфизма гена eNOS. По данным генотипирования у пациентов с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма было 75 (51 %) человек против 73 (49 %) человек носителей полиморфизма 4a/4b; в группе пациентов с низкой ФВ носителей 4b/4b полиморфизма было 43 (34 %) человека против 48 (36 %) человек носителей полиморфизма 4a/4b.

По оценке показателей фармакологического теста были получены следующие данные: значение показателя Тмах вазодилатации у пациентов с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма было больше по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, а у пациентов с сохраненной ФВ носителей 4a/4b полиморфизма значение Тмах вазодилатации было больше по сравнению как с соответствующей подгруппой контроля, так и с группой пациентов с сохраненной ФВ с генотипом 4b/4b (табл.).

Таблица

Показатели фармакологической пробы у больных ХСН в зависимости от ФВ левого желудочка и генотипа носительства полиморфизма гена eNOS

Группа/показатель	Тмах вазодилатации, с	Твосст. кровотока, с	РКК, %	
Группа контроля	4b/4b	112 (83; 124)	164 (42; 198)	231 (173; 365)
	4a/4b	131 (94; 164)	166 (112; 187)	226 (168; 373)
Больные с сохраненной ФВ	4b/4b	129 (92,7; 161) p_1^*	127,5 (115; 132) p_1^*	101,5 (79,1; 152,5) p_1^*
	4a/4b	170 (84; 189) p_2^* p_3^*	115 (110; 129) p_2^* p_3^*	78,3 (63,1; 130,6) p_2^* p_3^*
Больные с низкой ФВ	4b/4b	154 (109; 169) p_1^* p_4^*	124 (107; 128) p_1^* $p_4 = 0,031$	95,4 (61,3; 138,1) p_1^* $p_4^* = 0,036$
	4a/4b	171 (112; 186,5) p_2^* $p_3 = 0,021$ $p_4 = 0,225$	106 (98; 122,5) p_2^* p_3^* p_4^*	64,1 (48,3; 122,1) p_3^* p_4^*

*Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов, имеющих генотип 4b/4b, внутри группы контроля; p_2 – уровень статистической значимости различий с подгруппой пациентов, имеющих генотип 4a/4b, внутри группы контроля; p_3 – уровень статистической значимости различий с подгруппами пациентов, имеющих генотип 4b/4b, в соответствующих группах; p_4 – уровень статистической значимости различий с группой пациентов с сохраненной ФВ в соответствующих подгруппах; * – уровень статистической значимости $p \leq 0,001$*

В группе пациентов с низкой ФВ носителей 4b/4b полиморфизма значение Тмах вазодилатации было статистически значимо больше ($p \leq 0,001$) по сравнению как с соответствующей подгруппой контроля, так и с группой с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма. В группе пациентов с низкой ФВ носителей 4a/4b полиморфизма значение Тмах вазодилатации было статистически значимо больше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля и статистически значимо больше

($p = 0,021$) по сравнению с группой пациентов с низкой ФВ носителей 4b/4b полиморфизма, но сопоставимо ($p = 0,225$) с группой пациентов с сохраненной ФВ носителей 4a/4b полиморфизма.

Значение показателя Твосст. кровотока у пациентов с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. У пациентов с сохраненной ФВ носителей 4a/4b полиморфизма значение Твосст. кровотока было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля и по сравнению с группой пациентов с сохраненной ФВ с генотипом 4b/4b. В группе пациентов с низкой ФВ носителей 4b/4b полиморфизма значение Твосст. кровотока было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) как по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, так и статистически значимо меньше ($p = 0,031$) по сравнению с группой пациентов с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма. У пациентов с низкой ФВ носителей 4a/4b полиморфизма значение Твосст. кровотока было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с низкой ФВ с генотипом 4b/4b и с группой пациентов с сохраненной ФВ носителей 4a/4b полиморфизма.

Значение показателя РКК в группе пациентов с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля. В группе пациентов с сохраненной ФВ носителей 4a/4b полиморфизма значение РКК было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению как с соответствующей подгруппой контроля, так и с группой пациентов с сохраненной ФВ с генотипом 4b/4b. У пациентов с низкой ФВ носителей 4b/4b полиморфизма значение РКК было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля и статистически значимо меньше ($p = 0,036$) с группой пациентов с сохраненной ФВ носителей 4b/4b полиморфизма. В группе пациентов с низкой ФВ носителей 4a/4b полиморфизма значение РКК было статистически значимо меньше ($p \leq 0,001$) по сравнению с соответствующей подгруппой контроля, с группой пациентов с низкой ФВ носителей 4b/4b полиморфизма и с группой пациентов с сохраненной ФВ носителей 4a/4b полиморфизма.

Заключение. По результатам анализа фармакологической пробы с ацетилхолином в зависимости от носительства полиморфизма гена eNOS у всех пациентов с хронической сердечной недостаточностью было выявлено нарушение вазомоторной активности кровеносных сосудов. Данные нарушения выражались в удлинении времени развития вазодилатации и сокращении времени восстановления кровотока и показателя резерва капиллярного кровотока.

Однако выявленные нарушения вазомоторной активности кровеносных сосудов носили более выраженный характер у носителей 4a/4b полиморфизма у пациентов как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса левого желудочка. Это свидетельствует о влиянии изучаемого полиморфизма на темпы, выраженность и продолжительность эндотелий-зависимой вазодилатации микрососудов, а следовательно, на скорость, объемы и продолжительность выработки вазодилататора NO у больных с хронической сердечной недостаточностью, что, в свою очередь, может усугублять тканевую гипоперфузию и способствовать прогрессированию заболевания.

Полученные результаты исследования свидетельствуют о прогностической значимости выявления генетически детерминированного дефекта выработки оксида азота у носителей 4a/4b полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота у больных хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, выводы могут быть использованы в аспекте персонализированной медицины у пациентов с хронической сердечной недостаточностью как с сохраненной, так и с низкой фракцией выброса.

Список литературы

1. Ахминеева, А. Х. Натрийуретический пептид типа С и выраженность дисфункции эндотелия при бронхиальной астме в сочетании с артериальной гипертензией / А. Х. Ахминеева, О. С. Полунина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 19–21.
2. Беленков, Ю. Н. Влияние шестимесячной терапии периндоприлом А на структурно-функциональное состояние артериального русла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / Ю. Н. Беленков, Е. В. Привалова, Ю. А. Данилогорская, Е. Ф. Железных, А. А. Щендрыгина // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 2. – С. 4–7.
3. Васина, Л. В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 4–15.

4. 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, Ю. Н. Беленков, Ю. А. Васюк, А. С. Галявич, А. А. Гарганеева, С. Р. Гиляревский, М. Г. Глезер, Н. А. Козиолова, Я. И. Коц, Ю. М. Лопатин, А. И. Мартынов, В. С. Моисеев, А. Ш. Ревивили, М. Ю. Ситникова, В. В. Скибицкий, Е. И. Соколов, Г. И. Сторожаков, И. В. Фомин, А. И. Чесникова, Е. В. Шляхто, Р. С. Акчурин, Д. М. Аронов, М. В. Архипов, Б. Я. Барт, Ю. Б. Белоусов, С. А. Бойцов, Г. Е. Гендлин, А. П. Голиков, С. П. Голицын, М. А. Гуревич, М. О. Даниелян, П. Я. Довгалецкий, В. С. Задионченко, Р. С. Карпов, Ю. А. Карпов, Ж. Д. Кобалава, В. А. Кузнецов, Л. Б. Лазебник, Е. Л. Насонов, С. В. Недогада, Ю. П. Никитин, Р. Г. Оганов, Е. П. Панченко, Н. Б. Перепеч, В. И. Подзолков, Ю. А. Поздняков, А. Л. Раков, М. Я. Руда, А. К. Рылова, В. Б. Симоненко, Б. А. Сидоренко, И. И. Староверов, В. А. Сулимов, Е. И. Тарловская, С. Н. Терещенко, И. Г. Фомина, И. Е. Чазова, О. М. Драпкина // Сердечная недостаточность. – 2013. – Т. 14, № 7 (81). – С. 379–472.
5. Мартынович, Т. В. Полиморфизм генов, ассоциированных с развитием атеросклероза, и когнитивные расстройства у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза / Т. В. Мартынович, Н. С. Акимова, Э. А. Федотов, Ю. Г. Шварц // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 30–34.
6. Митьковский, В. Г. Перспективы генотипирования и персонализированного подхода в восстановительной медицине / В. Г. Митьковский, Е. Н. Ямпольская, Н. Ю. Пономарева, А. В. Кочетков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2016. – Т. 93, № 2–2. – С. 108–109.
7. Полунина, О. С. Биохимические и генетические аспекты сочетания хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии / О. С. Полунина, И. В. Севостьянова, А. Х. Ахминеева, Л. П. Воронина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 1 (143). – С. 136–139.
8. Садретдинов, Р. А. Функциональные нарушения микроциркуляторного русла при хроническом неспецифическом бактериальном простатите // Р. А. Садретдинов, А. А. Полунина, Ф. Р. Асфандияров, О. С. Полунина // Естественные науки. – 2015. – № 2 (51). – С. 64–68.
9. Сычев, Д. А. Персонализированная медицина : взгляд клинического фармаколога / Д. А. Сычев, Г. Н. Шуев, Е. С. Торбенков, М. А. Адриянова // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 1. – С. 61–68.
10. Уклистая, Т. А. Влияние полиморфизма C-262T гена каталазы на эффективность стандартной бронхолитической терапии у больных хронической обструктивной болезнью легких / Т. А. Уклистая, О. С. Полунина, Г. Т. Гусейнов, А. Р. Умерова // Забайкальский медицинский вестник. – 2014. – № 3. – С. 74–78.
11. Черкасова, С. А. Клинические и эхокардиографические особенности хронической сердечной недостаточности у пациентов с сочетанием синдрома обструктивного апноэ сна и фибрилляции предсердий / С. А. Черкасова, Ю. Г. Шварц // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. – Т. 12, № 3. – С. 349–353.
12. Adams, V. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium / V. Adams, B. Reich, M. Uhlemann, J. Niebauer // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2017. – Vol. 313, № 1. – P. H72–H88.
13. Afef, L. Endothelial nitric oxide gene polymorphisms and their association with coronary artery disease in Tunisian population / L. Afef, B. Leila, C. Bassem, E. H. Samia, G. Jridi, L. Khalifa // The Anatolian Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 17, № 1 – P. 31–36.
14. Azzam, N. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients / N. Azzam, B. Zafrir, F. Fares, Y. Smith, N. Salman, R. Nevzorov, O. Amir // Nitric Oxide. – 2015. – Vol. 47. – P. 91–96.
15. Fares, F. The 894G Allele of the Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS) is Associated with Atrial Fibrillation in Chronic Systolic Heart Failure / F. Fares, Y. Smith, N. Azzam, B. Zafrir, B. S. Lewis, O. Amir // Journal of Arterial Fibrillation. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 24–30.
16. Kose, M. Association of genetic polymorphisms with endothelial dysfunction in chronic heart failure / M. Kose, T. S. Akpınar, O. K. Bakkaloglu, A. Tufan, A. Sumnu, S. Emet, M. Kocaaga, O. Erk, M. S. Kayacan, K. Güler, A. S. Demirel // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2014. – Vol. 18, № 12. – P. 1755–1761.
17. Lyamina, N. Clinical and genetic factors and polymorphism of agt gene in young subjects with masked and stable arterial hypertension / N. Lyamina, A. V. Nalivaeva, Yu. G. Shvarts, A. Khromikh, S. Lyamina // Journal of Hypertension. – 2016. – Vol. 34, № S1. – P. e150.
18. Pal, G. K. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives / G. K. Pal, C. Adithan, G. Umamaheswaran, P. Pal, N. Nanda, J. Indumathy, A. N. Syamsunder // J. Am. Soc. Hypertens. – 2016. – Vol. 10, № 11. – P. 865–872.
19. Safarinejad, M. R. Effects of the T-786C, G894T, and Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer / M. R. Safarinejad, S. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad // Urol. Oncol. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. 1132–1140.
20. Vilas-Boas, W. Endothelial Nitric Oxide Synthase (-786T>C) and Endothelin-1 (5665G>T) Gene Polymorphisms as Vascular Dysfunction Risk Factors in Sickle Cell Anemia / W. Vilas-Boas, C. V. Figueiredo, T. N. Pitanga, M. O. Carvalho, R. P. Santiago, S. S. Santana, C. C. Guarda, A. M. Zanette, B. A. Cerqueira, M. S. Gonçalves // Gene Regul. Syst. Bio. – 2016. – Vol. 10 – P. 67–72.

21. Yang, R. P2X4 receptor-eNOS signaling pathway in cardiac myocytes as a novel protective mechanism in heart failure / R. Yang, D. Beqiri, J. B. Shen, J. M. Redden, K. Dodge-Kafka, K. A. Jacobson, B. T. Liang // *Comput Struct. Biotechnol. J.* – 2014. – Vol. 13. – P. 1–7.

References

1. Akhmineeva A. Kh., Polunina O. S. Natriyureticheskiy peptid tipa C i vyrazhennost' disfunktsii endoteliya pri bronkhial'noy astme v sochetanii s arterial'noy gipertenziey [The natriuretic peptide of type C and severity of endothelial dysfunction at bronchial asthma with arterial hypertension]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*, 2012, no. 2, pp. 19–21.
2. Belenkov Yu. N., Privalova E. V., Danilogorskaya Yu. A., Zheleznykh E. F., Shchendrygina A. A. Vliyanie shestimesyachnoy terapii perindoprilom A na strukturno-funktsional'noe sostoyanie arterial'nogo rusla u patsientov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu [Effect of 6-month therapy with perindopril A on structural-functional state of arterial vascular bed in patients with chronic heart failure]. *Kardiologiya [Cardiology]*, 2014, vol. 54, no. 2, pp. 4–7.
3. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Endotelial'naya disfunktsiya i eye osnovnyye markery [Markers of endothelial dysfunction]. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya [Regional Haemodynamics and Microcirculation]*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 4–15.
4. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G., Belenkov Yu. N., Vasyuk Yu. A., Galyavich A. S., Garganeyeva A. A., Gilyarevskiy S. R., Glezer M. G., Koziolova N. A., Kots Ya. I., Lopatin Yu. M., Martynov A. I., Moiseyev V. S., Revishvili A. Sh., Sitnikova M. Yu., Skubitskiy V. V., Sokolov E. I., Storozhakov G. I., Fomin I. V., Chesnikova A. I., Shlyakhto E. V., Akchurin R. S., Aronov D. M., Arkhipov M. V., Bart B. Ya., Belousov Yu. B., Boytsov S. A., Gendlin G. E., Golikov A. P., Golitsyn S. P., Gurevich M. A., Daniyelyan M. O., Dovgalevskiy P. Ya., Zadionchenko V. S., Karpov R. S., Karpov Yu. A., Kobalava Zh. D., Kuznetsov V. A., Lazebnik L. B., Nasonov E. L., Nedogoda S. V., Nikitin Yu. P., Oganov R. G., Panchenko E. P., Perepech N. B., Podzolkov V. I., Pozdnyakov Yu. A., Rakov A. L., Ruda M. Ya., Rylova A. K., Simonenko V. B., Sidorenko B. A., Staroverov I. I., Sulimov V. A., Tarlovskaya E. I., Tereshchenko S. N., Fomina I. G., Chazova I. E., Drapkina O. M. Natsional'nye rekomendatsii OSSH, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniyu KhSN (chetvertyy peresmotr) [SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision). Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013]. *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost' [Russian Heart Failure Journal]*, 2013, vol. 14, no. 7 (81), pp. 379–472.
5. Martynovich T. V., Akimova N. S., Fedotov E. A., Shvarts Yu. G. Polimorfizm genov, assotsirovannykh s razvitiyem ateroskleroza, i kognitivnyye rasstroystva u patsiyentov s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu ishemicheskogo gena [Gene polymorphism in association with atherosclerosis development and cognition disorders in patients with ischemic chronic heart failure]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*, 2015, vol. 14, no. 1, pp. 30–34.
6. Mit'kovskiy V. G., Yampol'skaya E. N., Ponomareva N. Yu., Kochetkov A. V. Perspektivy genotipirovaniya i personalizirovannogo podkhoda v vosstanovitel'noy meditsine [The prospects of genotyping and personalized approach in restorative medicine]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury [Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy]*, 2016, vol. 93, no. 2-2, pp. 108–109.
7. Polunina O. S., Sevost'yanova I. V., Akhmineeva A. Kh., Voronina L. P. Biokhimicheskiye i geneticheskiye aspekty sochetaniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i arterial'noy gipertenzii [Biochemical and genetic aspects of the chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension combination]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*, 2014, no. 1 (143), pp. 136–139.
8. Sadretdinov R. A., Polunin A. A., Asfandiyarov F. R., Polunina O. S. Funktsional'nyye narusheniya mikrotsirkulyatornogo rusla pri khronicheskom nespetsificheskom bakterial'nom prostatite [Functional disorders of microcirculation at chronic nonspecific bacterial prostatitis]. *Estestvennyye nauki [Natural Sciences]*, 2015, no. 2 (51), pp. 64–68.
9. Sychev D. A., Shuev G. N., Torbenkov E. S., Adriyanova M. A. Personalizirovannaya meditsina: vzglyad klinicheskogo farmakologa [Personalized medicine: clinical pharmacologist's opinion]. *Consilium Medicum [Consilium Medicum]*, 2017, vol. 19, no. 1, pp. 61–68.
10. Uklistaya T. A., Polunina O. S., Guseynov G. T., Umerova A. R. Vliyanie polimorfizma S-262T gena katalazy na effektivnost' standartnoy bronkholiticheskoy terapii u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [The influence of polymorphism C-262 T gene catalase on the effectiveness of standard broncholytic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*, 2014, no. 3, pp. 74–78.
11. Cherkasova S. A., Shvarts Yu. G. Klinicheskiye i ekhokardiograficheskiye osobennosti khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u patsiyentov s sochetaniem sindroma obstruktivnogo apnoe sna i fibrillyatsii predserdiy [Clinical and echocardiographic features of heart failure in patients with obstructive sleep apnea and atrial fibrillation]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research]*, 2016, vol. 12, no. 3, pp. 349–353.

12. Adams V., Reich B., Uhlemann M., Niebauer J. Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2017, vol. 313, no. 1, pp. H72–H88.
13. Afef L., Leila B., Bassem C., Samia E. H., Jridi G., Khalifa L. Endothelial nitric oxide gene polymorphisms and their association with coronary artery disease in Tunisian population. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 31–36.
14. Azzam N., Zafrir B., Fares F., Smith Y., Salman N., Nevzorov R., Amir O. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism and prognosis in systolic heart failure patients. *Nitric Oxide*, 2015, vol. 47, pp. 91–96.
15. Fares F., Smith Y., Azzam N., Zafrir B., Lewis B. S., Amir O. The 894G Allele of the Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (eNOS) is Associated with Atrial Fibrillation in Chronic Systolic Heart Failure. *Journal of Arterial Fibrillation*, 2012, vol. 5, no. 4, pp. 24–30.
16. Kose M., Akpinar T. S., Bakkaloglu O. K., Tufan A., Sumnu A., Emet S., Kocaaga M., Erk O., Kayacan M. S., Güler K., Demirel A. S. Association of genetic polymorphisms with endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2014, vol. 18, no. 12, pp. 1755–1761.
17. Lyamina N., Nalivaeva A. V., Shvarts Yu. G., Khromikh A., Lyamina S. Clinical and genetic factors and polymorphism of agt gene in young subjects with masked and stable arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2016, vol. 34, no. S1, pp. e150.
18. Pal G. K., Adithan C., Umamaheswaran G., Pal P., Nanda N., Indumathy J., Syamsunder A. N. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are associated with cardiovascular risks in prehypertensives. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2016, vol. 10, no. 11, pp. 865–872.
19. Safarinejad M. R., Safarinejad S., Shafiei N., Safarinejad S. Effects of the T-786C, G894T, and Intron 4 VNTR (4a/b) polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene on the risk of prostate cancer. *Urol. Oncol.*, 2013, vol. 31, no. 7, pp. 1132–1140.
20. Vilas-Boas W., Figueiredo C. V., Pitanga T. N., Carvalho M. O., Santiago R. P., Santana S. S., Guarda C. C., Zanette A. M., Cerqueira B. A., Gonçalves M. S. Endothelial Nitric Oxide Synthase (-786T>C) and Endothelin-1 (5665G>T) Gene Polymorphisms as Vascular Dysfunction Risk Factors in Sickle Cell Anemia. *Gene Regul. Syst. Bio.*, 2016, no. 10, pp. 67–72.
21. Yang R., Beqiri D., Shen J. B., Redden J. M., Dodge-Kafka K., Jacobson K. A., Liang B. T. P2X4 receptor-eNOS signaling pathway in cardiac myocytes as a novel protective mechanism in heart failure. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 2014, vol. 13, pp. 1–7.

УДК 613.471:577.4

DOI 10.17021/2018.13.2.110.120

© A. Adjagodo, T.C. Guidi, K. V. Chégnimonhan, M. Agassounon Djikpo Tchibofo, N.C. Kelomè, D. Mama, E. Agbossou, Y. Ameyapoh, 2018

ECOLOGICAL MONITORING OF THE QUALITY OF NATURAL RESERVOIRS OF WATER IN SOUTHERN BENIN

Adjagodo Antoinette, Laboratory of Standards and Quality Control in Microbiology, Nutrition and Pharmacology (LNCQMNP), Faculty of Science and Technology (FAST); University of Abomey (UAC), 01BP526 01 / 01BP1636RP Cotonou, Benin; Thermal and Energy Laboratory of Nantes (LTEN), CNRS, Polytech Nantes, Chantrerie, Christian Pauc Street, 44300 Nantes, France; Laboratory of Microbiology of Food Quality Control, UL-Lome-Togo, BP 1515 Lome, Togo.

Guidi Tognon Clotilde, Laboratory of Processes and Technological Innovations (LaPIT), University Institute of Technology of Lokossa (IUT-Lokossa), BP 133, Lokossa, National University of Sciences, Technologies, Engineering and Mathematics of Benin.

Chégnimonhan K. Victorin, Laboratory of Processes and Technological Innovations (LaPIT), University Institute of Technology of Lokossa (IUT-Lokossa), BP 133, Lokossa, National University of Sciences, Technologies, Engineering and Mathematics of Benin; Thermal and Energy Laboratory of Nantes (LTEN), CNRS, Polytech Nantes, Chantrerie, Christian Pauc Street, 44300 Nantes, France.

Agassounon Djikpo Tchibofo Micheline, Laboratory of Standards and Quality Control in Microbiology, Nutrition and Pharmacology (LNCQMNP), Faculty of Science and Technology (FAST); University of Abomey (UAC), 01BP526 01 / 01BP1636RP Cotonou, Benin; Thermal and Energy Laboratory of Nantes (LTEN), CNRS, Polytech Nantes, Chantrerie, Christian Pauc Street, 44300 Nantes, France.

Kelomè Nelly Carine, Laboratory of Standards and Quality Control in Microbiology, Nutrition and Pharmacology (LNCQMNP), Faculty of Science and Technology (FAST); University of Abomey (UAC), 01BP526 01 / 01BP1636RP Cotonou, Benin; Laboratory of Geology, Mines and Environment, Faculty of Science and Technology, University of Abomey-Calavi, 01 BP 526, Benin.

Mama D., National Institute of Water, University of Abomey-Calavi, 01 BP 526, Benin.

Agbossou Euloge, National Institute of Water, University of Abomey-Calavi, 01 BP 526, Benin.

Ameyapoh Yaovi, Laboratory of Microbiology of Food Quality Control, UL-Lome-Togo, BP 1515 Lome, Togo.

Context: The Ouémé River is the largest one in Benin and also the most exploited by the population. This water is used by the riparian population for their daily overall water needs involving consumption. Firstly, the impact of anthropogenic activities on the water of the Ouémé River, physicochemical analyses have been carried out during the low water period in April 2016, then prognosis has been made relating to human health.

Materials and methods: Eleven (11) sampling sites were selected and at each site four samples were taken, meaning a total of 44 water samples. Several physical parameters (temperature, pH, suspended solids, turbidity, dissolved oxygen and conductivity) were measured in situ. Some chemical parameters (nitrates, nitrites, ammonium phosphates and sulphates) and chemical oxygen and biochemical oxygen demand were respectively determined by spectrophotometry and BOD-meter.

Results: The results obtained revealed that the average contents of nitrates, nitrites, phosphates and sulphates were respectively equal to 4.95 mg/l; 0.17 mg/l; 0.85 mg/l and 23 mg/l. The average values obtained for the temperature, the pH, the conductivity, the dissolved oxygen, the turbidity, the suspended solids and the Solid Total Dissolved are respectively 31.24°C; 7.18; 447.95 μ S/cm; 6.72 mg/l; 47.18 NTU; 31.09 mg/l and 198.63 mg/l. These values meet national and WHO standards, except temperature, nitrites and phosphates. BOD5 values vary from 1 mg/l to 30 mg/l with an average of 9.73 mg/l. The Chemical Oxygen Demand (COD) varies from 3.68 to 81.63 mg/l with an average of 27.47 mg/l. The results of the Principal Component Analysis (PCA) revealed two gradients: the first one represents the degree of pollution while the second describes the mineralization of water.

Conclusion: The values recorded for the nitrogen and phosphate parameters contribute to the eutrophication of the river. Due to the presence of nitrogen pollutants (nitrate, nitrite and ammonium) in the Ouémé River, consuming its water constitutes a potential risk to diseases and may cause detrimental effects in the short or long term on human health.

Key words: *anthropogenic activities, the Ouémé River, eutrophication, pollution.*

Introduction. Fluvial water is an indispensable resource for health, agriculture, industry, tourism, recreation, navigation, etc. Water resources come in three forms namely: atmospheric water, surface water and groundwater. The needs in water resources are increasing, due to human activities, including urbanization, population growth, rising of living standards, increasing competition and pollution [8]. Surface waters are fragile and complex systems which functioning can be altered by human activities. Thus, the quality of river water is often contaminated by various types of pollution due to many causes, especially human activities [16, 20]. Water is often affected by excessive use of agrochemicals, uncontrolled releases from industries, and solid and liquid wastes from households [2, 25]. At the lower Ouémé valley in Benin, the water of the river is under anthropic pressure and consequently, its quality is likely to be at threat. The water of this river is used for various purposes by neighbor populations. It serves as a dwelling place for lake populations; it is also a way of transportation of persons and goods. Water is also useful for domestic purposes [3]. However, recent agriculture practice using chemical fertilizers within 30 meters of the surface water induces pollution of soils, water tables and rivers [27] by nitrates, nitrites, ammoniums and phosphates. Similarly, the use of sodium tripolyphosphates as additives in laundry detergents and dishwashing products is also a source of surface water contamination by phosphates. Among the major anthropogenic sources of phosphorus and nitrogen, domestic wastewater discharges account for a large portion of water pollution by phosphates [9]. The lower Ouémé valley is not on the margins of these chemical pollution activities [3]. Thus, this study was undertaken to shed light on water pollution, furthermore to evaluate the physicochemical quality of the water of the lower valley of the Ouémé.

Materials and methods.

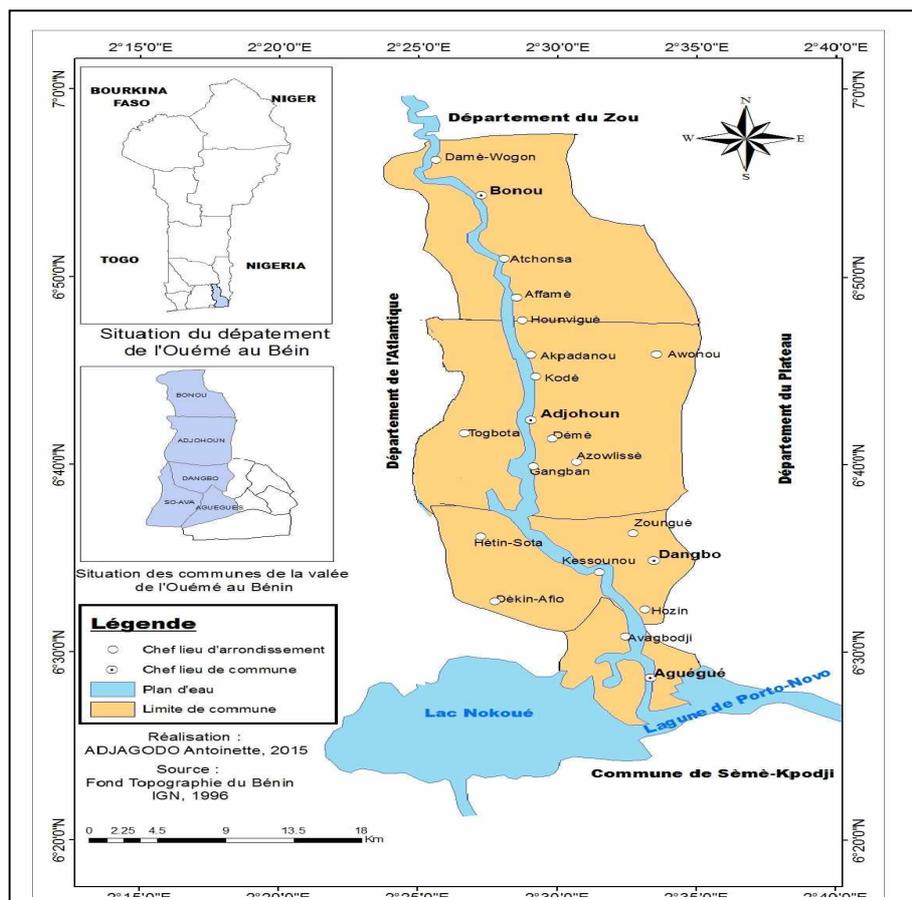


Figure 1. Location map of the study area

The lower valley of the Ouémé (Figure 1) is located between 6°25' and 6°57' north latitude and 2°21' and 2°38' east longitude to the South of Benin in the Department of Ouémé. The valley is supplied by the biggest river of Benin that is the Ouémé River. This river crosses four Communes of the lower valley namely Dangbo, Agouégués, Adjohoun and Bonou. The climate is subequatorial there with four seasons of unequal distributions, two rainy and two dry seasons. The hydrological regime of the Ouémé is characterized by a minimum flow in March and a maximum one during the high-water period in September. But the period of low water extends from January to May inclusive. The flood arrives in June and the flow increases until September; it stays near the maximum during the month of October [19].

Sampling. The sampling water points (Figure 2) were chosen vertically at the level of the Ouémé River, taking into account the distance (50 cm to 1 km) of polluting anthropogenic activities. Eleven (11) sampling sites were selected and at each site four samples were taken, meaning a total of 44 water samples. Water was sampled during the recession period (April 2016) for physico-chemical analyzes. The samples were taken at 50 cm from the surface in 1 litre flasks previously rinsed with the sampling water. Each sample was identified by means of a sampling sheet (date, place, time of collection and number). The so taken water samples were then stored at 4°C during transportation. The coordinates of the sampled points were taken with the GARMIN type GPS.

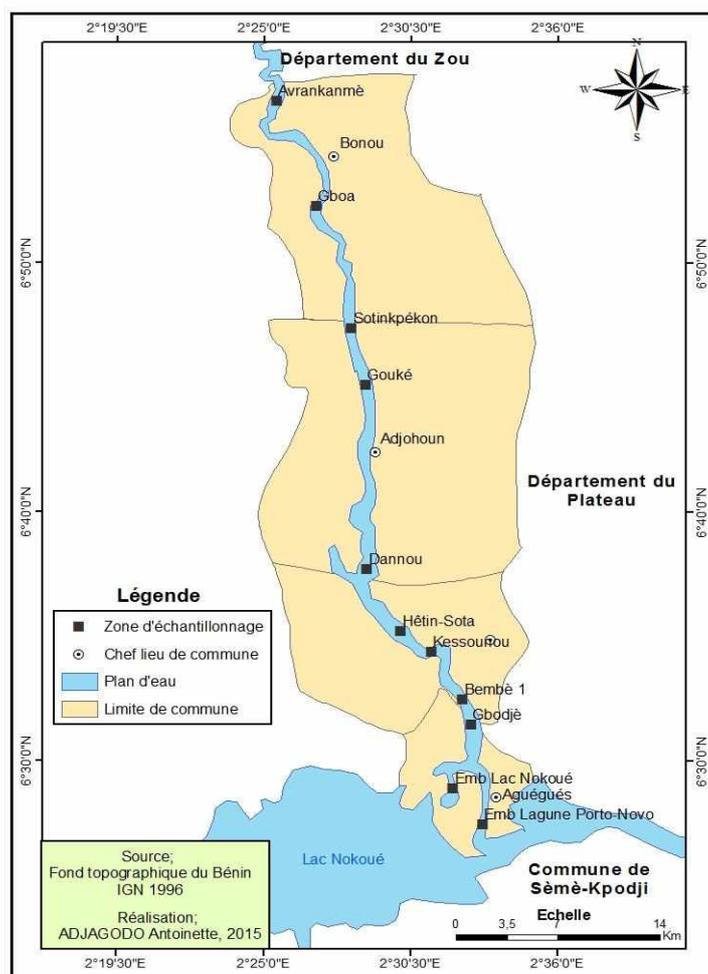


Figure 2. Location map of sampling points

Determination of physicochemical parameters. Physicochemical parameters such as pH, electrical conductivity, Total Dissolved Solids, turbidity and dissolved oxygen were measured *in situ* by Oxi 340i pH-meter, HACH-DR890 colorimeter and HACH-DR890 multiparameter. The Chemical Oxygen Demand was determined by the AFNOR method (T90-101). The Biochemical Oxygen Demand (BOD₅) was found using an OxiTop BOD meter. The chemical parameters were identified using a DR 1900 spectrophotometer. Nitrates, nitrites, ammoniums, phosphates and sulphates were measured respectively by reduction to the cadmium, diazotisation, Nessler, PhosVer 3 and SulfaVer 4 methods. The WHO standard criteria [22] have been used to interpret the results as well as those of the coastal water quality assessment system [26]. This is the surface water evaluation grid with five classes:

- Class I: Water of very good quality, if it is represented in blue.
- Class II: Good quality water, if it is represented in green.
- Class III: Medium quality water, if in yellow.
- Class IV: Water of poor quality, if orange.
- Class V: Water of very poor quality, if it is represented in red.

Data processing. The values of the determined physicochemical parameters were submitted to a descriptive statistical analysis (average, minimum and maximum). The correlation matrix and the Principal Component Analysis (PCA) were also performed. The PCA makes it possible to highlight the relations between the physicochemical parameters of the waters of the Ouémé River and their distribution in the various sites sampled. The MINITAB version 14 software was used for the realization of the correlation matrix and to achieve the Principal Component Analysis (PCA).

Results. Physical quality of the river water on the vertical during the low water period.

The physical water quality analysis results (Table 1) of the river show that the water temperature oscillates between $30.2 \pm 0.05^\circ\text{C}$ and $33.1 \pm 0.05^\circ\text{C}$, respectively at Gbodjè and Bembè 1 and Avrankanmè with

an average of $31.24 \pm 0.98^\circ\text{C}$ for all the sampled waters. The measured temperatures are all higher than the WHO standard of 25°C . The pH values ranged from 7.1 ± 0.01 (at Dannou and Bembè 1) to 7.27 ± 0.009 (Gbodjè) with an average of 7.18 ± 0.06 . These values are within the range set by WHO which is $6.5 < \text{pH} < 8.5$. The highest electrical conductivity values ($1967 \pm 0.05 \mu\text{S}/\text{cm}$) and Total Dissolved Solids ($879 \pm 0.5 \text{ mg}/\text{l}$) are recorded at Nokoué Lake junction and the lowest conductivity values ($55.4 \pm 0.09 \mu\text{S}/\text{cm}$) and Total Dissolved Solids ($24.4 \pm 0.09 \text{ mg}/\text{l}$) are recorded at Avrankanmè. Suspended solid water content ranges from $8 \pm 0.5 \text{ mg}/\text{l}$ (Bembè 1) to $118 \pm 0.57 \text{ mg}/\text{l}$ (Gboa) with an average of $29.45 \pm 34.33 \text{ mg}/\text{l}$. Dissolved oxygen is from $2.49 \pm 0.008 \text{ mgO}_2/\text{l}$ (Nokoué Lake junction) to $12.3 \pm 0.05 \text{ mgO}_2/\text{l}$ (the Porto-Novo lagoon junction) with an average of $6.72 \pm 3.39 \text{ mgO}_2/\text{l}$. The turbidity values are from 14 ± 0.5 to $158 \pm 0.5 \text{ NTU}$ with an average of $44.82 \pm 44.84 \text{ NTU}$. The most turbid water is obtained in the region of Gboa and the least turbid one appeared in Bembè 1.

Table 1

Physical quality of the water sampled during the recession period

Points of sample	pH	T °C	Turbidity (Turb) (NTU)	Electrical Conductivity (EC) ($\mu\text{S}/\text{cm}$)	Suspended Solid (SS) (mg/l)	O ₂ dis (mg/l)	Total Dissolved Solid (TDS) (mg/l)
Avrankanmè	7.19 ± 0.005	33.1 ± 0.05	95 ± 0.5	55.4 ± 0.09	67 ± 0.5	9.27 ± 0.005	27.7 ± 0.09
Gboa	7.23 ± 0.008	30.5 ± 0.08	158 ± 0.5	58 ± 0.08	118 ± 0.5	6.44 ± 0.005	24.4 ± 0.09
Sotinkpèkon	7.21 ± 0.005	30.6 ± 0.08	77 ± 0.5	66.5 ± 0.09	49 ± 0.5	3.97 ± 0.05	28 ± 0.5
Gouké	7.22 ± 0.005	31.8 ± 0.05	32 ± 0.5	77.1 ± 0.09	22 ± 0.5	11.53 ± 0.02	32 ± 0.5
Dannou	7.1 ± 0.05	31.4 ± 0.05	24 ± 0.5	82.2 ± 0.17	13 ± 0.5	3.74 ± 0.008	34.6 ± 0.08
Hétin_Sôta	7.12 ± 0.008	31.3 ± 0.05	26 ± 0.8	132.4 ± 0.12	15 ± 0.5	9.65 ± 0.01	35 ± 0.5
Kessounou	7.18 ± 0.005	31.4 ± 0.05	26 ± 0.8	83.9 ± 0.09	11 ± 0.5	4.5 ± 0.08	55.6 ± 0.05
Bembè 1	7.1 ± 0.01	30.2 ± 0.08	14 ± 0.5	275 ± 0.5	8 ± 0.5	5.5 ± 0.09	119.4 ± 0.05
Gbodjè	7.27 ± 0.009	30.2 ± 0.05	23 ± 0.5	406 ± 0.05	10 ± 0.5	4.51 ± 0.01	176.2 ± 0.05
Emb lac Nokoué	7.25 ± 0.008	32.7 ± 0.05	18 ± 0.5	1967 ± 0.05	11 ± 0.5	2.49 ± 0.008	879 ± 0.5
Emb lag. Porto-Novo	7.15 ± 0.008	30.4 ± 0.05	26 ± 0.5	1724 ± 0.09	18 ± 0.5	12.3 ± 0.05	773 ± 0.5
Mean Values	7.18 ± 0.006	31.24 ± 0.98	47.18 ± 44.84	447.95 ± 701.6	31.09 ± 34.33	6.72 ± 3.39	198.63 ± 414.67
Minima	7.1 ± 0.01	30.2 ± 0.05	14 ± 0.5	55.4 ± 0.09	8 ± 0.5	2.49 ± 0.008	24.4 ± 0.09
Maxima	7.27 ± 0.009	33.1 ± 0.05	158 ± 0.5	1967 ± 0.05	118 ± 0.5	12.3 ± 0.05	879 ± 0.5
Normative criterion	$6.5 < \text{pH} < 8.5$	25°C	$< 5 \text{ NTU}$	$2000 \mu\text{S}/\text{cm}$	-	-	-
Compliance rate	100 %	0 %	0 %	100 %	-	90.91 %	-

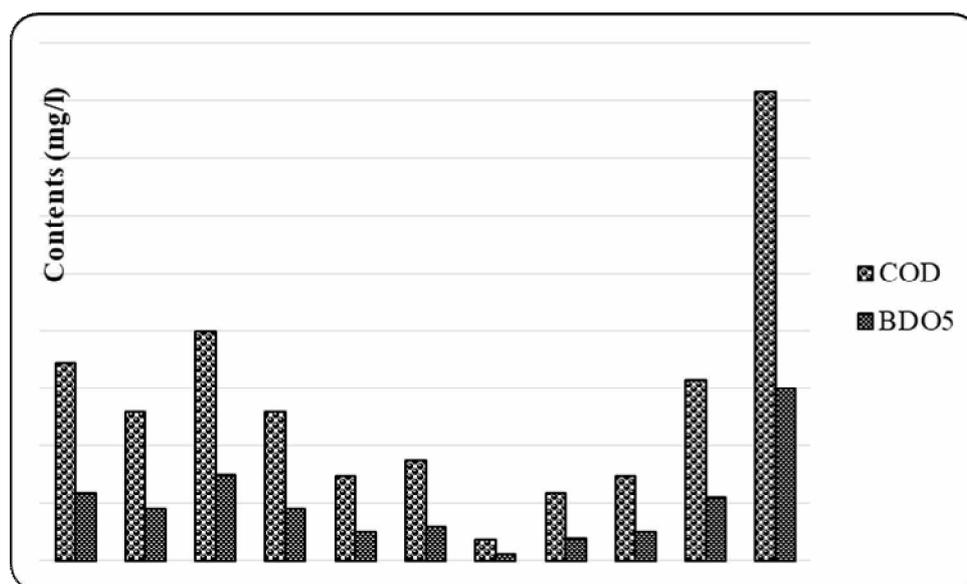
Chemical quality of the river water on the vertical during the recession period. The results of the chemical analysis (Table 2) carried out on the waters sampled on the Ouémé River reveal sulphate concentrations ranging from $8 \pm 0.5 \text{ mg}/\text{l}$ to $66 \pm 0.57 \text{ mg}/\text{l}$ with an average value of $23 \pm 18.45 \text{ mg}/\text{l}$. The highest concentrations are obtained at the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo Lagoon. The lowest concentrations are obtained at Dannou and Hétin-Sota. Nitrate concentrations ranged from $3.54 \pm 0.005 \text{ mg}/\text{l}$ to $9.3 \pm 0.5 \text{ mg}/\text{l}$ with an average of $4.95 \pm 1.73 \text{ mg}/\text{l}$. Maximum values for nitrate concentrations are observed at Gboa and Sotinkpèkon and the minimum values are observed at the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon and at Gbodjè. The maximum nitrite values measured at the sampled waters of the Ouémé River are obtained in Gboa ($0.41 \pm 0.005 \text{ mg}/\text{l}$) and Sotinkpèkon ($0.26 \pm 0.005 \text{ mg}/\text{l}$). The minimum values are performed at Hétin-Sota, junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon with a concentration of $0.09 \pm 0.005 \text{ mg}/\text{l}$. High concentrations of ammonium are also observed in Gboa and Sotinkpèkon and the lowest concentrations are obtained at Hétin-Sota and at the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon. The phosphate concentrations observed in these waters are between $0.61 \pm 0.008 \text{ mg}/\text{l}$ and $1.69 \pm 0.005 \text{ mg}/\text{l}$ with an average of $0.85 \pm 0.31 \text{ mg}/\text{l}$. The highest concentrations are acquired in Gboa and Sotinkpèkon while the lowest concentrations were found in Gbodjè and in the junction of Lake Nokoué.

Table 2

Chemical quality of the water sampled during the low water period

Points of sample	NO ₃ ⁻ (mg/l)	NO ₂ ⁻ (mg/l)	NH ₄ ⁺ (mg/l)	SO ₄ ²⁻ (mg/l)	PO ₄ ³⁻ (mg/l)
Avrankanmè	5.27 ± 0.005	0.26 ± 0.005	0.33 ± 0.005	19 ± 0.5	1.09 ± 0.005
Gboa	6.53 ± 0.005	0.41 ± 0.005	0.53 ± 0.005	25 ± 0.5	1.69 ± 0.005
Sotinkpékon	9.3 ± 0.05	0.26 ± 0.005	0.34 ± 0.005	20 ± 0.009	1.02 ± 0.009
Gouké	5.76 ± 0.005	0.18 ± 0.005	0.24 ± 0.008	13 ± 0.5	0.82 ± 0.008
Dannou	4.17 ± 0.005	0.15 ± 0.005	0.19 ± 0.009	8 ± 0.5	0.78 ± 0.005
Hêtin_Sôta	4.4 ± 0.009	0.09 ± 0.005	0.12 ± 0.005	8 ± 0.5	0.65 ± 0.005
Kessounou	3.75 ± 0.005	0.17 ± 0.005	0.32 ± 0.01	10 ± 0.8	0.75 ± 0.008
Bembè 1	4.2 ± 0.05	0.16 ± 0.005	0.21 ± 0.008	15 ± 0.5	0.69 ± 0.005
Gbodjè	3.56 ± 0.005	0.14 ± 0.005	0.13 ± 0.005	19 ± 0.5	0.61 ± 0.008
Nokoué lake junction	3.54 ± 0.005	0.09 ± 0.005	0.11 ± 0.008	50 ± 0.5	0.63 ± 0.008
Porto-Novo lagoon junction	3.99 ± 0.009	0.11 ± 0.008	0.12 ± 0.005	66 ± 0.5	0.68 ± 0.005
Minima	3.54 ± 0.005	0.09 ± 0.005	0.11 ± 0.008	8 ± 0.5	0.61 ± 0.008
Maxima	9.3 ± 0.05	0.41 ± 0.005	0.53 ± 0.005	66 ± 0.5	1.69 ± 0.005
Normative criterion	45	0.1	0.5	250	0.5
Compliance rate	100 %	18.2 %	63.64 %	100 %	0 %
Mean values	4.95 ± 1.73	0.17 ± 0.09	0.22 ± 0.13	23 ± 18.45	0.85 ± 0.31

Chemical Oxygen Demand (COD) and Biochemical Oxygen Demand (BOD₅). The BOD₅ of the water analysed (figure 3) varies from 1 ± 0.5 to 30 ± 0.5 mg/l with an average value of 9.73 ± 7.83 mg/l, while COD values ranged from 3.68 ± 0.005 to 81.63 ± 0.005 mg/l with an average of 27.47 ± 20.92 mg/l. The highest COD and BOD₅ values are observed at the Porto-Novo lagoon junction and the lowest values in these two parameters are observed at Kessounou level. High concentrations of COD and BOD₅ are also observed at Avrankanmè, Gboa, Sotinkpékon and Nokoué Lake junction.

Figure 3. BOD₅ and COD contents of the Ouémé River during the low water period

Taking into account the surface water evaluation grid according to SEQ Littoral [25], the average values of the physicochemical parameters obtained are divided into five pollution levels ranging from the least polluted (Class I) to the more polluted (class V) (See Table 3).

Table 3

Grid of classification of waters of the Ouémé River during the low water period

Parameters	Very good	Good rating	Average	Bad	Very bad
Temperature (°C)	20	21.5	25	28	(31.24)
pH Min	6.5	6 (7.18)	5.5	4.5	
pH Max	8.2	9	9.5	10	
SS	2	25	38 (29.45)	50	
BOD ₅	3	6	10 (9.73)	25	
COD	20	30 (27.47)	40	80	
O ₂	8	6	4 (6.72)	3	
EC Min	180	120 (447.95)	60	0	
EC Max	2500	3000	3500	4000	
Turbidity	1	35	70 (44.82)	100	
NO ₃ ⁻	2	10 (4.95)	25	50	
NO ₂ ⁻	0.03	0.3 (0.17)	0.5	1	
NH ₄ ⁺	0.1	0.5 (0.22)	2	5	
PO ₄ ³⁻	0.1	0.5	1 (0.85)	2	
SO ₄ ²⁻	60 (23)	120	190	250	

Values in parentheses represent the mean values of the measurements.

On the basis of this classification, it appears that the analysed sample is of good quality for the pH, COD, EC, NO₃⁻, NO₂⁻, NH₄⁺, but of average quality for the following parameters: SS, BOD₅, O₂, turbidity and PO₄³⁻. On the other hand, it is of very poor quality for the temperature. From this classification, it follows that the water of the Ouémé River is of average quality.

Correlation analysis between physicochemical parameters during the low water period

The correlation analysis is done through the matrix correlation (Table 4) and the Principal Component Analysis (Figures 4 and 5). The correlation matrix gives the significant links that exist between the different variables studied. They are expressed by the correlations that are greater than 0.5. The physicochemical parameters determined are strongly correlated with one another. Positive and significant correlations can be noticed between Turb-NO₃ (0.68); Turb-NO₂ (0.94); Turb-NH₄ (0.94); Turb-PO₄ (0.97) SS-NO₃ (0.65); SS-NO₂ (0.93); SS-NH₄ (0.93); TDS-PO₄ (0.91); TDS-EC (1); NO₂-NO₃ (0.79); NH₄-NO₃ (0.78); NH₄-NO₂ (1); PO₄-NO₃ (0.73); PO₄-NO₂ (0.96); PO₄-NH₄ (0.96); EC-SO₄ (0.90); COD-EC (0.60); BOD₅-EC (1).

The results obtained with the Principal Component Analysis of the physicochemical parameters reveal that the first two axes account for 72.32% of the variability under the influence of physicochemical parameters on the river water. The projection of the variables on the factorial plane F1-F2 brings out three groups of water. The first grouping concerns the localities of Avrankanmè, Gboa, Sotinkpékon and Gouké, which have very turbid waters of suspended matter, nitrate, nitrite, ammonium and phosphate. The second grouping takes into account the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon which have waters rich in BOD₅, COD, SO₄²⁻, EC and TDS as opposed to the third group involving the sampling of the localities of Kessounou, Dannou, Gbodjè, Bembè 1 and Hétin-Sota where the contents in BOD₅, COD, SO₄²⁻, EC and TDS are low.

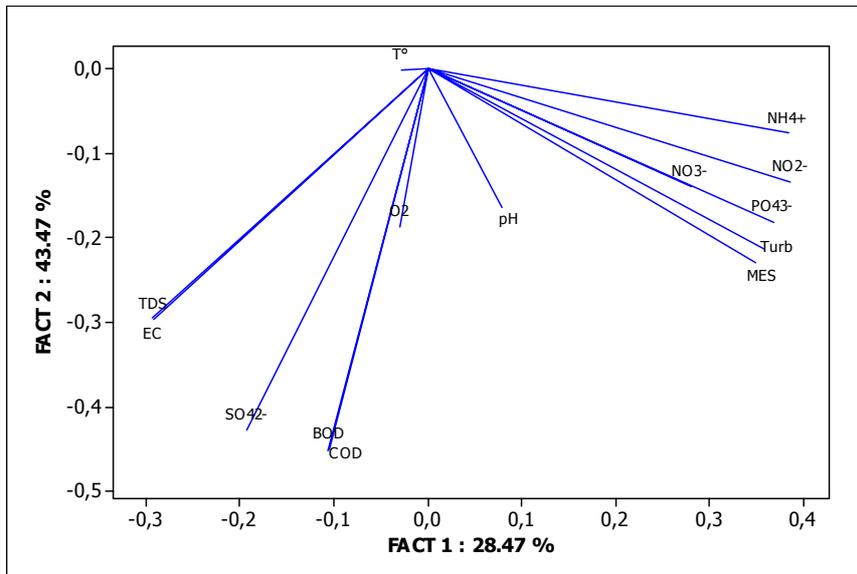


Figure 4. Projection of physicochemical variables on the factorial plane F1-F2

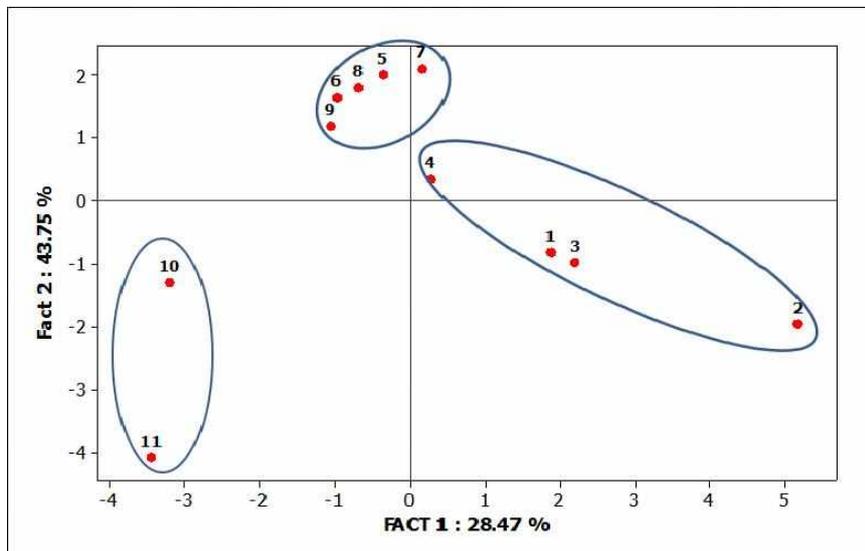


Figure 5. Projection of sampling sites on the factorial plane

Note: 1 - Avrankanmè, 2 - Gboa, 3 - Sotinkpèkon, 4 - Gouké, 5 - Dannou, 6 - Hétin-Sota, 7 - Kessounou, 8 - Bembè 1, 9 - Gbodjè, 10 - the junction of Lake Nokoué, 11 - the junction of the Porto-Novo lagoon

Table 4

Correlations between physicochemical and bacteriological variables

	NO ₃	NO ₂	NH ₄	S ₀₄	PO ₄	pH	T°	Oxy	EC	COD	SS	Turb	TDS	BOD ₅
NO ₃	1													
NO ₂	0.79	1												
NH ₄	0.79	1	1											
S ₀₄	-0.22	-0.14	-0.14	1										
PO ₄	0.73	0.96	0.96	0.01	1									
pH	0.14	0.14	0.14	0.29	0.19	1								
T°	-0.23	-0.06	-0.06	0.02	-0.00	0.15	1							
Oxy	-0.07	0.09	0.09	0.13	0.14	-0.19	0.04	1						
EC	-0.52	-0.52	-0.52	0.90	-0.39	0.19	0.12	0.00	1					
COD	0.04	-0.06	-0.06	0.77	0.13	0.12	-0.05	0.42	0.60	1				
SS	0.65	0.93	0.93	0.09	0.97	0.32	0.02	0.08	-0.31	0.15	1			
Turb	0.68	0.94	0.94	0.05	0.97	0.32	0.01	0.06	-0.35	0.12	1	1		
TDS	-0.51	-0.51	-0.51	0.91	-0.38	0.18	0.12	0.02	1.00	0.60	-0.31	-0.34	1	
BOD ₅	0.06	-0.06	-0.06	0.76	0.13	0.11	-0.07	0.41	0.60	1.00	0.14	0.12	0.59	1

Discussion. The temperatures recorded within of the Ouémé River are all higher than 25°C, which is the value allowed by [22] waters. This high temperature is at the period of study that is relatively hot and at the low water period as well. According to [24] and [12], temperatures between 24 and 35°C are favourable to good growth of high value fish species. The pH values that oscillate from 7.1 to 7.27 are good for aquaculture according to [1], if the pH is between 6.5 and 9.

The peaks in SS values and the turbidity observed at Gboa (118 mg/l for SS and 158 NTU for turbidity) and Avrankanmè (67 mg/l for SS and 95 NTU for turbidity) and Sotinkpékon (49 mg/l for SS and 77 NTU for turbidity) reflect the influence of anthropogenic activities on the water. The average concentrations of the dissolved oxygen in the river water are all above 3 mg/l O₂. But at the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon, the average concentrations of dissolved oxygen in the river water are less than 3mg/l O₂. The river is polluted because [10] described the water as if it had dissolved oxygen content below 3 mg/l. As to conductivity and TDS, the trend is the same, as reported by [30] for the water of the Ouémé delta. Based on our results, it can be deduced that the high concentrations of COD and BOD₅ obtained in Avrankanmè, Gboa, Sotinkpékon and Gouké and also at the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon are due to the decomposition of plants and to the releases of wastewaters into the river [3]. On the other hand, a low COD (3.68 mg/l) and BOD₅ (1 mg/l) is recorded at Kessounou level. These low levels may result from the toxic elements present in the environment because each sampling point is the place of embarkation of people, food and petroleum products. According to [13], in a clearly polluted environment, obtaining low values of BOD₅ can be linked to the presence of toxic inhibitory elements.

Nitrate levels obtained in waters meet the WHO standard of 45 mg/l. Average levels of nitrite (0.17 mg/l) and ammonium (0.22 mg/l) were detected in the analysed waters. These values obtained for low water period are higher than those presented by [6] during the same period surface waters in Bétérou in northern Benin; such deviations can be justified by the fact that surface water pollution is more pronounced downstream than upstream. Water containing nitrites is considered suspicious or toxic, even for fish at low doses [28] and is a constraint to the development of aquatic fauna because of toxicity [7]. The nitrate and nitrite content detected in the water of the Ouémé River constitute a risk for the population consuming this water. Nitrates and nitrites can be at the origin of various health complications such as: irritations, allergies, abortion, cancers and chemical intoxications [5, 14, 15]. Nitrates are not directly dangerous for humans. However, their transformation in the body into nitrite can alter the transport of oxygen in the blood (methemoglobinemia). Thus, consumption of water containing nitrate concentrations above 45 mg/l has been associated with methemoglobinemia in infants and pregnant women. In addition, some studies suspect that the nitrates in water can participate in the formation in the stomach of nitrosamines which is potentially carcinogenic [21]. Similarly, nitrates and nitrites can also be the cause in men and women of goiter [29], type II diabetes [17], congenital malformations and abortion [29]. Phosphate ion contents (0.85 mg/l) are also detected in the analysed waters. Phosphates are necessary for the growth of children and the proper functioning of the body, but when they are in excess, they lead to serious behavioral problems. In sensitive people, phosphate poisoning causes a disruption of metabolism by blocking the secretion of noradrenaline hormone of the adrenal glands, which controls and regulates the flow of cerebral nerve excitations [23]. Phosphates present in the water of the Ouémé River may originate from rural works and also from domestic activities (laundry, dishes, bath etc.). According to [11], a phosphate concentration of more than 0.5 mg/l in water is sufficient, in the presence of nitrate and ammonium, to trigger excessive vegetation growth. This explains the phenomenon of eutrophication already reported by [18] in his study on Lake Nokoué in Benin. According to the assessment grid of SEQ Littoral, the quality of the water in the Ouémé River in its lower valley has got average quality. To remedy, monitoring is essential for protection of this resource.

The correlation matrix based on the physicochemical parameters shows that there is a strong link between the physicochemical variables. The correlations of the physicochemical variables express the relationship between them. Strong correlations are obtained between the nitrate, nitrite, ammonium, suspended solids (SS) and turbidity contents. These correlations show that the concentrations of the nitrogen and phosphate parameters in the river water are influenced by SS and turbidity. Similarly, correlations obtained between the biochemical oxygen demand and the conductivity on the one hand, and between the chemical oxygen demand on the other, show that the evolution of the two parameters (BOD₅ and COD) is influenced by the conductivity. The Principal Component Analysis shows that Avrankanmè, Gboa, Sotinkpékon and Gouké have very high turbidity, suspended solids, nitrate, nitrite, ammonium and phosphate values in the river water. These results indicate that water is mineralized in these localities [4] and that agricultural activity occurs at locations less than 50 cm from the river water. Similarly, domestic activity (laundry, bathing, dishes, etc.)

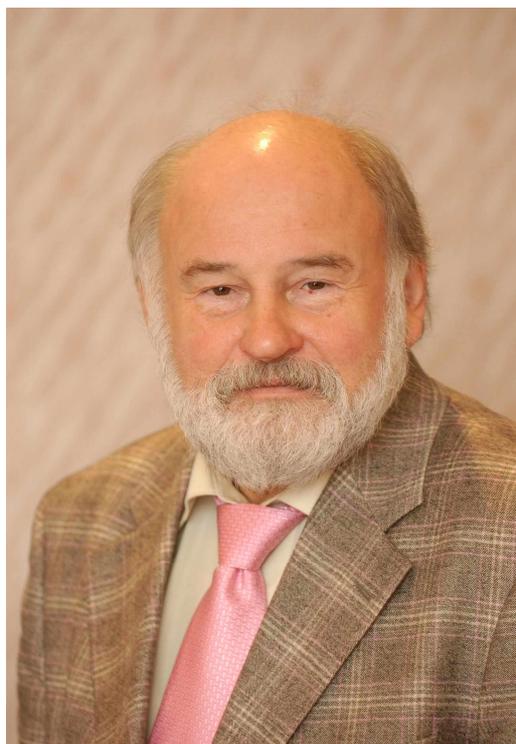
takes place along the river [3]. All these activities carried out by the populations constitute a source of pollution of the river water by these pollutants. On the other hand, at the junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon, the water withdrawn has high levels of BOD₅, COD, SO₄²⁻, TDS and EC. This analysis indicates a mineralization of the water and consequently an organic pollution of the water of the river. The PCA also shows that in the Kessounou, Dannou, Gbodjè, Bembè 1 and Hétin-Sota localities the river water has low concentrations of BOD₅, COD, SO₄²⁻, TDS and EC. The water pollution of the river in these localities is less important than in the other localities (Avrankanmè, Gboa, Sotinkpékon, Gouké, junctions of Lake Nokoué and the Porto-Novo lagoon). Finally, the anthropogenic pollution of the river is linked to the discharge of household waste and sewage, bathing, laundry, transport of petroleum products on the river, fishing, leaching of agricultural fields and decomposition of aquatic plants.

Conclusion. The results of this study revealed that the waters of the Ouémé River in its lower valley are polluted by nitrogen (nitrite, nitrate and ammonium) and phosphate pollutants. The results pointed out that the quality of the surface water is rather of an average level. These pollutants come mainly from the use of chemical fertilizers, domestic wastewater discharges and unhygienic behaviour. The statistical study (Principal Components Analysis) reveals that these pollutants emanate from an anthropic influence of agricultural, domestic and even fishery origin polluting the water in the lower valley of the Ouémé. This pollution contributes to the deterioration of the water quality of the river and impacts the quality of fish products. There is a health risk for the population consuming these fish products. Moreover populations consume directly this water polluted by nitrogen and phosphate pollutants for their daily needs (drinking, cooking, washing, etc.) with a potential risk of various chemical intoxications. Taking into account all these problems, it's obvious that the aquatic ecosystem of the Ouémé River deserves special attention to insure better fish products and sanitary safe river water to the population for their daily water consumption. Therefore, there is an urgent need to monitor the quality of the water and to raise public awareness of better management of this natural resource.

References

1. Abou Y. Effet d'une couverture d'Azolla LAM sur la production piscicole du tilapia *Oreochromis niloticus* (L.) en étangs dans la banlieue de Cotonou (Bénin). Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'études complémentaires en éco-technologie des eaux continentales. Facultés Universitaires Notre Dame de la Paix. Faculté des Sciences. Namur, Belgique, 2001.
2. Abu-Jawdeh G., Laria S., Bourahla A. Liban: Enjeux et Politiques d'Environnement et de Développement Durable. Éditions du Programme des Nations Unies pour l'Environnement/Plan Bleu/Centre d'Activités Régionales. Beyrouth, 2000.
3. Adjagodo A., Agassounon Djikpo Tchibozo M., Kelomè N. C., Lawani R. Flux des polluants liés aux activités anthropiques, risques sur les ressources en eau de surface et la chaîne trophique à travers le monde : synthèse bibliographique. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 2016, vol. 10, no. 3, pp. 1459–1472.
4. Agassounon Djikpo Tchibozo M., Alassane A., Mama D., Ahanhanzo C., Toukourou F., Agbangla C. Contrôle des paramètres physicochimiques des eaux en bouteille vendues à Cotonou. *Bulletin d'Informations de la SOACHIM*, 2010, 00 (7), pp. 131–138.
5. Ait Melloul A., Amahmid O., Hassani L., Bouhoum K. Health effect of human wastes use in agriculture in El Azzouzia (the wastewater spreading area of Marrakech city, Morocco). *International Journal of Environmental Health Research.*, 2002, vol. 12, no. 1, pp. 17–23.
6. Akognongbé A. J. S. Influence de la variabilité climatique et des activités anthropiques sur les eaux de surface dans le bassin de l'Ouémé à Bétérou au Bénin. Thèse de doctorat, Université d'Abomey-Calavi, Bénin, 2014.
7. Andre G. *Ecolochimie*. Paris, 1995.
8. Ayah M., Bawa L. M., Djaneye-Boundjou G., Doni S. K., Nambo P. Spéciation du cadmium, du chrome, du cuivre et du plomb dans les sédiments des déchets de phosphate de Kpémé (Sud-Togo). *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 2012, vol. 6, no. 1, pp. 479–492.
9. Ayah M., Grybos M., Tampo L., Bawa L. M., Bril H., Djaneye-Boundjou G. Qualité et pollution des eaux d'un hydrosystème littoral tropical : cas du système lagunaire de Lomé, Togo. *European Scientific Journal*, 2015, 15, pp. 1857–7431.
10. Beaux J.-F. *L'environnement, Repères pratiques*, Nathan, 1998.
11. Directive-cadre européenne, circulaire 2005/12 relative à la définition du bon état et à la constitution des référentiels pour les eaux douces de surface (cours d'eau et plan d'eau). Direction de l'eau, Ministère de l'écologie et du développement durable, République Française.
12. Dédjiho C. A. Évaluation de la chaîne trophique d'une aire marine protégée en relation avec sa physicochimie : cas de Gbèzoumè dans la commune de Ouidah. Mémoire de DEA. FAST/UAC, Bénin, 2011.

13. Dovonou F., Aïna M., Boukari M., Alassane A. Pollution physico-chimique et bactériologique d'un écosystème aquatique et ses risques écotoxicologiques : cas du lac Nokoué au Sud Bénin. *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 2011, vol. 5, no. 4, pp. 1590–1602.
14. Hassoune El M., Bouzidi A., Koulali Y., Hadarbach D. Effets des rejets liquides domestiques et industriels sur la qualité des eaux souterraines au nord de la ville de Settat (Maroc). *Bulletin de l'Institut Scientifique, Rabat, section Sciences de la Vie.*, 2006, 28, pp. 61–71.
15. Hassoune El M., El Kettani S., Koulali Y., Bouzidi A. Bacteriological contamination of ground water from wastewater of Settat-city, Morocco. *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.*, 2010, 1, pp. 1–21.
16. Kengni L., Tematio P., Filali Rharrassi K., Tepoule Ngueke J., Tsafack E. I., Mboumi T. L., Mounier S. Pollution des eaux superficielles et des nappes en milieu urbain : cas de la zone industrielle de Douala-Bassa (Cameroun). *Int. J. Biol. Chem. Sci.*, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 1838–1853.
17. Kostraba J. N., Gay E. C., Rewers M., Hamman R. F. Nitrate levels in community drinking waters and risk of IDDM. An ecological analysis. *Diabetes Care*, 1992, vol. 15, no. 11, pp. 1505–1508.
18. Mama D. Méthodologie et résultats du diagnostic de l'eutrophisation du lac Nokoué (Bénin). Thèse de doctorat de l'université de Limoges (France), 2010.
19. MONIOD F., Régime hydrologique de l'Ouémé (Dahomey). *Cah. O.R.S.T.O.M., sbr. Hydrol.*, 1973.
20. Munabi C., Kansime F., Amel A. Variation of water quality in Kakira catchment area, Jinja – Uganda. *Phys. Chem. Ear.*, 2009, vol. 34, pp. 761–766.
21. ORS (Observatoire Régional de la Santé). (2015) La santé observée dans les pays de la Loire « Eau potable et santé ». www.santepaysdelaloire.com. Consulté le 29 Mars 2018.
22. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). *Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition*, 2011.
23. Pierre P., 2010, maladies et santé ; <http://maladie-sante.over-blog.com/>. Consulté le 30 Mars 2018.
24. Pouomogne V. Pisciculture en Milieu Tropical Africain. Comment produire du poisson à coût modéré. *Presse Universitaire d'Afrique, Yaoundé*, 1998.
25. Saab, H.B., Nassif, N., Samrani, G., Daoud, R., Medawar, S. and Ouaini, N. Suivi de la qualité bactériologique des eaux de surface (Rivière Nahr Ibrahim, Liban), 2007.
26. Système d'évaluation de la qualité de l'eau des cours d'eau. Grille d'évaluation SEQ-EAU (version 2), MEDD et Agences de l'eau, 2003.
27. Trinquier C. Le risque d'eutrophisation des lagunes Méditerranéennes : Le cas de la lagune de Thau (Hérault). Master 1 professionnel Gestion des catastrophes et des risques naturels. Université Paul Valéry-Montpellier III UFR III : Sci. Hum., Sci. Environ. Départ. Géogr. Amé., 2009.
28. Vissin E., Sintondji L., Houssou C. Etude de la pollution des eaux et de la contamination du *Tilapia guineensis* du canal de Cotonou par le plomb. RGLL, N°08 déc. 2010.
29. WHO (World Health Organization). Background documents for development of WHO. *Guidelines for drinking-water Quality, WHO/SDE/WSH/07.01/16*, Geneva, 2007.
30. Zinsou H. L., Attingli, A. H., Gnohossou P., Adandedjan D., Lalèyè P. Caractéristiques physico-chimiques et pollution de l'eau du delta de l'Ouémé au Bénin. *Journal of Applied Biosciences*, 2016, 97, pp. 9163–9173.



О научно-практической деятельности Заслуженного деятеля науки РФ,
академика РАЕН, доктора биологических наук, профессора
Владимира Андриановича Алешкина

Владимир Андрианович Алешкин родился в 1948 г., окончил педиатрический факультет 2-го Московского государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (1972), доктор биологических наук (1993), профессор (1993), директор (1995) ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

В.А. Алешкин является известным в России и за ее пределами специалистом в области фундаментальных и прикладных аспектов экспериментальной и клинической иммунологии, микробиологии, иммунохимии, молекулярной биологии и биотехнологии, подтверждением чему является ряд новых научных направлений, основанных и разработанных под его руководством и при непосредственном участии.

Ученый установил молекулярные механизмы взаимодействия и взаимовлияния микрофлоры микробиоценозов (как единого органа) и организма в целом через лектино-гликоконъюгатную систему, систему комплемента, цитокиновую систему, TLR- и CD-рецепторные системы с уточнением точек соприкосновения и взаимовлияния между ними. Предложил и запатентовал оценку дисбиотических изменений в микробиоценозах через учет показателей изменения колонизационной резистентности слизистых как неотъемлемой составляющей микробиоценозов и мукозального иммунитета; при этом мукозальный иммунитет рассматривается как один из механизмов общей реактивности организма и его антиинфекционной резистентности. В.А. Алешкин предложил и запатентовал методы оценки мукозального иммунитета, а также оценки состояния здоровья пациентов при беременности и инфекционной патологии. Им обосновано принципиально новое научное направление – новые возможности местного, орального и энтерального применения иммуноглобулинов, доказана возможность проникновения молекул иммуноглобулинов через слизистые кишечника, что привело к созданию ряда препаратов, блестяще зарекомендовавших себя в клинической практике, в том числе у детей. Благодаря его творческой инициативе созданы специфические антиротавирусные и антигерпетические иммуноглобулиновые препараты, разработана и внедрена в практику иммуноферментная тест-система для раннего выявления возбудителя менингококковой инфекции, сформирована стратегия создания отечественных иммуноглобулинов для внутривенного введения четвертого поколения. Под его руководством впервые был изучен хламидиоз обезьян. В.А. Алешкин является одним из авторов концепции создания комплексных иммуноглобулино-интерфероновых лекарственных форм для

местного применения. Ученый принял самое активное участие в программе ВОЗ по глобальной ликвидации кори в Европейском регионе.

Научный кругозор и эрудиция профессора В.А. Алешкина нашли отражение в 1100 печатных работах, изданных в нашей стране и за рубежом. Он является соавтором 20 книг, 8 пособий для врачей и методических рекомендаций, 2 новых медицинских технологий, 100 патентов Российской Федерации. Под его руководством выполнены 45 кандидатских и 10 докторских диссертаций.

В.А. Алешкин награжден юбилейной медалью «В память 850-летия Москвы», Почетной грамотой Министерства здравоохранения Российской Федерации, отраслевым знаком «Отличнику здравоохранения», орденом «Знак почета».

**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://www.antiplagiat.ru>).

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 – Фармация) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, по которым присуждаются ученые степени (приложение к приказу Минобрнауки России № 1027 от 23.10.2017).

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**

2018

ТОМ 13

№ 2

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 29.06.2018
Уч. печ. л. – 7,4
Заказ № 4535
Тираж 500 экз. (Первый завод – 96 экз.)

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121