

Научно-практический
медицинский
журнал



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 2
2019**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 14
№ 2

АСТРАХАНЬ – 2019

***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 14
№ 2

ASTRAKHAN – 2019

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2019 **Том 14** **№ 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. АФНАСЬЕВ – 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)

А.А. 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)

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

Д.А. ТЕПЛАЙ – 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 (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, 2019

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
2019 **Volume 14** **№ 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, Professor, 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 (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, 2019

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

- Н.Б. Касимова, Х.М. Галимзянов, Ю.В. Шерышева*
Трудности и успехи противовирусной терапии
хронического вирусного гепатита С.....6
- Е.И. Каширская, У.А. Озорнина, Е.И. Снитко,
О.В. Лебедева, И.В. Вязовая*
Пути решения проблемы сохранения и поддержки
грудного вскармливания.....15
- А.В. Козлов, О.А. Гусякова, А.В. Лямин,
А.А. Ерещенко, О.В. Арчибасова, Н.В. Иванова,
А.В. Жестков, Д.Ф. Сергиенко*
Метаболизм железа как патогенетическое звено
развития инфекционных осложнений при муковисцидозе.....25

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ю.В. Гайворонская, М.А. Самотруева*
Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на содержание кортизола
в сыворотке крови и паренхиме надпочечников белых крыс различного возраста
при избыточном употреблении пальмового масла.....34
- В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов,
А.А. Мусагалиев, А.Н. Деточкин, М.Ю. Воронкова*
Уровни бактерицидных белков в крови и перитонеальном экссудате у крыс
при моделировании гнойного и асептического перитонита.....41
- Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова*
Клинико-прогностическое значение фенотипов
бронхообструктивного синдрома для развития бронхиальной астмы у детей.....51
- Е.Н. Селиверстова, Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина,
Т.Р. Стройкова, З.М. Гапархоева*
Клинико-диагностическое и прогностическое значение гена ИЛ-4
при рецидивирующем течении синдрома бронхиальной обструкции у детей.....59
- И.Г. Степаненко, В.И. Лузин*
Строение нижнего резца у белых крыс после 60-суточного применения
бензоата натрия и воздействия ионизирующего излучения.....66

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- С.Д. Ихсанов, Д.Ф. Сергиенко, А.Н. Деточкин*
Особенности клинического течения язвенной болезни
двенадцатиперстной кишки и эрозивных гастродуоденитов у детей.....75
- P.R. Nasirov*
Comparative evaluation of monopolar
and bipolar transurethral resection of the prostate.....81
- М.А. Ямин, И.В. Черникова*
Эффективность монотерапии и ранней политерапии при фокальной эпилепсии
с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме.....86

- ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**.....93

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- N.B. Kasimova, Kh.M. Galimzyanov, Yu.V. Sherysheva*
Difficulties and success of antiviral therapy
of chronic viral hepatitis C.....6
- E.I. Kashirskaya, U.A. Ozornina, E.I. Snitko,
O.V. Lebedeva, I.V. Vyazovaya*
Ways to solve the problem of preserving
and supporting breastfeeding.....15
- A.V. Kozlov, O.A. Gusyakova, A.V. Lyamin,
A.A. Ereshchenko, O.V. Archibasova,
N.V. Ivanova, A.V. Zhestkov, D.F. Sergienko*
Iron metabolism as a pathogenetic link in the development
of infectious complications in cystic fibrosis.....25

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- Yu.V. Gayvoronskaya, M.A. Samotrueva*
The effects of Garcinia cambogia extract on serum and parenchymal cortisol levels
in rats of different ages after excessive palm oil intake.....34
- V.A. Zurnadzhyants, E.A. Khibekov, A.V. Kokhanov,
A.A. Musagaliev, A.N. Detochkin, M.Yu. Voronkova*
Levels of bactericidal proteins in the blood and peritoneal exudate in rats
while modeling purulent and aseptic peritonitis.....41
- N.D. Savenkova, A.A. Dzhumagaziev, D.A. Bezrukova*
Clinical and prognostic significance
of wheezing phenotypes for the development of bronchial asthma in children.....51
- E.N. Seliverstova, D.F. Sergienko, O.A. Bashkina,
T.R. Stroykova, Z.M. Gaparkhoeva*
Clinical, diagnostic and prognostic value of the IL-4 gene
in recurrent wheezing in children.....59
- I.G. Stepanenko, V.I. Luzin*
Structure of lower incisor in rats after 60-day application
of sodium benzoate and exposure to ionizing radiation.....66

AID TO PRACTICAL DOCTOR

- S.D. Ikhsanov, D.F. Sergienko, A.N. Detochkin*
Clinical features of duodenal ulcer disease
and erosive gastroduodenitis in children.....75
- P.R. Nasirov*
Comparative evaluation of monopolar
and bipolar transurethral resection of the prostate.....81
- M.A. Yamin, I.V. Chernikova*
The effectiveness of monotherapy and early polytherapy in focal epilepsy
with the phenomenon of secondary bilateral synchrony on the electroencephalogram.....86

- ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES**.....93

УДК 616.36 – 002.2; 615.244; 615.281.8

DOI 10.17021/2019.14.2.6.15

© Н.Б. Касимова, Х.М. Галимзянов, Ю.В. Шерышева, 2019

ТРУДНОСТИ И УСПЕХИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Касимова Нина Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-995-82-00, e-mail: kasimova.1942@mail.ru.

Галимзянов Халил Мингалиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Шерышева Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-929-742-75-45, e-mail: agma@astranet.ru.

Обзор посвящен этапам противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С. Применяя различные схемы комбинированного лечения генно-инженерными интерфероновыми препаратами с рибавирином, наблюдали успехи и неудачи в эффективности противовирусной терапии, в особенности у пациентов с 1 генотипом вируса С. Выявлена зависимость эффективности вирусологического ответа от многих факторов – фиброза печени и цирроза, генотипа вируса С, этнической принадлежности, а также от генотипа интерлейкина-28В и его локусов. Терапию препаратами интерферона проводили парентерально в течение 24–48 недель и дольше. В 2012–2014 гг. стали применяться препараты прямого противовирусного действия – ингибиторы NS3/4A – протеазы боцепревир и телапревир, а затем симепревир, в сочетании с пегилированным интерфероном-α и рибавирином для лечения больных с хроническим вирусным гепатитом С, имеющим 1в и 1а генотип вируса. В 2015 г. в Минздраве России зарегистрирована первая полностью безинтерфероновая комбинация для лечения пациентов с 1 генотипом хронического вирусного гепатита с торговым наименованием Викейра Пак, включающая в себя 3 препарата прямого противовирусного действия: дасабувир, омбитасвир, паритапревир, а также фармакологический усилитель – ритонавир. Такая терапия показала высокую эффективность, безопасность, удобный прием таблетированных форм препаратов, короткий курс лечения, что способствовало большей приверженности пациентов к лечению. Позже нашли применение зарегистрированные препараты прямого противовирусного действия – даклатасвир и асунапревир. Перспективы очевидны, однако предстоит большая работа по подбору оптимальных подходов к лечению всех категорий больных хроническим вирусным гепатитом С.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, интерферонотерапия, противовирусные препараты прямого действия, безинтерфероновая терапия.

DIFFICULTIES AND SUCCESS OF ANTIVIRAL THERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Kasimova Nina B., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-902-995-82-00, e-mail: kasimova.1942@mail.ru.

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

Sherysheva Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-929-742-75-45, e-mail: agma@astranet.ru.

The review deals with the stages of antiviral therapy of chronic viral hepatitis C. Using different schemes of combined treatment with genetically engineered interferon drugs with ribavirin that makes the treatment so expensive, we observed the successes and failures in the effectiveness of the antiviral therapy, especially in patients with genotype 1 of C virus. The dependence of the efficiency of virologic response on many factors - liver fibrosis and cirrhosis, C virus genotype, ethnicity, as well as the genotype of the IL 28B gene and its loci – has been found out. Therapy with

interferon drugs was carried out parenterally for 24 to 48 weeks and longer. In 2012–2014 direct-acting antiviral drugs (DAAs) – NS3/4A protease inhibitors boceprevir and telaprevir – came into use, followed by simeprevir, in combination with pegylated interferon- α and ribavirin for the treatment of patients with chronic viral hepatitis C with 1B and 1A virus genotype. In 2015, the Ministry of Health of the Russian Federation registered the first fully interferon-free combination for the treatment of genotype 1 chronic viral hepatitis, with the trade name of Viekira Pak consisting of 3 direct-acting antiviral drugs: dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir, and pharmacological booster ritonavir. Such therapy has shown high efficiency, safety, convenience of use of tablet formulations, a short course of treatment, which contributed to a greater commitment of patients to treatment. Later, registered direct-acting antiviral drugs – daclatasvir and asunaprevir – found their use. The prospects are obvious, although there is still a lot of work to be done in selecting the best approaches to the treatment of all categories of patients with chronic viral hepatitis C.

Key words: *chronic viral hepatitis C, interferon therapy, direct-acting antiviral drugs, interferon-free therapy.*

Вирусные гепатиты представляют собой глобальную проблему, затрагивающую все страны мира. На сегодняшний день диагностируются 6 разновидностей вирусных гепатитов (А, В, С, Д, Е, G). Выявлены и изучаются еще несколько вирусов гепатита – ТТ, F. И скорее всего этот список будет продолжен. Гепатиты В и С продолжают оставаться серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой, решение которой требует государственного вмешательства.

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (HCV-инфекция), приводящая к хронической патологии печени, не миновала и Астраханский регион, что связано с особенностями течения этой инфекции: длительный период бессимптомного течения в 75–80 % случаев, влекущий за собой позднюю диагностику; формирование фиброза печени в 17–20 % в течение первых 3 лет после выявления заболевания [4], в дальнейшем приводящего к циррозу печени и гепатоцеллюлярной карциноме; устойчивость вируса к терапевтическому воздействию в 60–65 % [33]. Все это обуславливает непрекращающийся интерес к изучению патогенеза, методов диагностики, совершенствованию патогенетической терапии и новых подходов к противовирусному лечению данного заболевания.

Несмотря на постоянное появление новых методов патогенетической и противовирусной терапии, лечение вирусного гепатита С (ВГС) остается сложной и до конца нерешенной задачей.

Для улучшения эффективности терапии применяют, например, гепатопротекторы и их сочетания [27, 29, 35], улучшающие липидный обмен в печени. Кроме того, нашел широкое распространение и успешно внедрен в практику немедикаментозный метод лечения – лазерная терапия (ЛТ). Терапевтический эффект ЛТ обусловлен ранним назначением, уменьшающим нарушения в системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма (АОС), оказывающим иммуномодулирующее действие на состояние клеточного звена иммунитета, нормализующим содержание циркулирующих иммунных комплексов, восстанавливающим низкую функциональную активность нейтрофилов [10].

Многие исследователи выявили значимую роль иммунной системы в патогенезе ВГС, установили количественные и качественные нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета [6, 12]. При хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) развивается гуморальный тип иммунного ответа. Возникает сложная цепь патологических процессов с развитием дисбаланса на всех уровнях иммунной защиты (специфической и неспецифической), угнетением функциональной активности фагоцитирующих мононуклеарных клеток, ослаблением синтеза интерферона (ИФН) и неэффективности специфического антительного ответа по отношению к вирусу С. А вирус С способен индуцировать пептиды, которые являются функциональными антагонистами Т-лимфоцитарных рецепторов. Вызываемая «Т-клеточная анергия» блокирует в значительной степени хелперную и цитотоксическую активность, что приводит к хронизации инфекционного процесса [3]. Вирус С обладает генетической изменчивостью, а образовавшиеся антитела не имеют достаточных для элиминации вируса вируснейтрализующих свойств. Мутировавший вирус С «ускользает» из-под иммунного надзора, причем скорость мутаций превышает скорость репликации, что способствует многолетней персистенции вируса С [12]. Персистирующая вирусная инфекция сопровождается метаболическими нарушениями, затрагивающими все стороны обмена веществ, в том числе синтез липопротеидов крови, обеспечивающих транспорт в клетки организма питательных веществ. Кроме того, в кровь поступают токсические продукты, угнетающие процессы окислительного метаболизма. Все это способствует снижению активности фагоцитов и создает условия для внепеченочной персистенции вируса [27]. Цитокины принимают участие в регуляции клеточного иммунитета [2, 14].

Цитокиновый и интерфероновый статус при ХВГС интересовал многих исследователей [2, 13, 20, 30, 36]. Выявлен дисбаланс цитокинового профиля у больных вирусными гепатитами.

Избыточное количество цитокинов может стать фактором прогрессирования патологического процесса, оказывать прямое повреждающее действие на паренхиматозные клетки, вызывая клинические проявления в виде астенизации, диспепсии, анемии, суставных поражений. Определение цитокинового спектра при ХВГС имеет прогностическое значение, позволяя судить об активности заболевания, его прогрессировании. Дисбаланс цитокинов с угнетением продукции Th-1 (α -ИФН и фактора некроза опухолей- α – α -ФНО) и активацией Th-2 (ИЛ-4 и ИЛ-10) подавляет иммунные реакции и способствует длительной персистенции вирусов ВГС и вирусного гепатита В (ВГВ), создавая условия для формирования хронического течения заболевания [8, 16, 19, 34].

Успехи в изучении патогенеза и естественного течения ВГС стали возможными вследствие разработки методов лабораторной диагностики (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция), благодаря чему сформированы представления о механизмах репликации вируса. Установлено, что в исходе острого течения ВГС важную роль играет иммунологический ответ, а в исходе хронического – скорость и интенсивность развития фиброза печени [42].

Конец XX века ознаменовался применением рекомбинантных интерфероновых препаратов (α -ИФН и γ -ИФН) в лечении острых ВГВ и ВГС с использованием прерывистых схем лечения, позволяющих избежать нежелательных реакций при непрерывных схемах терапии, например, образования антител к α -ИФН, гематологических нарушений (анемии, лейкопении, тромбоцитопении) и др., а затем проводить лечение больных ХВГС. Кроме α -ИФН в лечении ВГС стали применяться различные препараты растительного происхождения [24]. Эффективность лечения ХВГС повышали, добавляя к α -ИФН синтетический аналог нуклеотидов – рибаверин или рибамидил, обладающий противовирусным действием [7, 18]. Позже началось лечение ХВГС двух- и трехкомпонентными схемами с использованием α -ИФН в комплексе только с рибавирином или с рибавирином и γ -ИФН. В последние годы чаще стали применяться пегилированные ИФН (пег-ИФН). Курс лечения довольно длительный (от 24 до 48 недель) с парентеральным введением интерфероновых препаратов по 2 раза в неделю, а рибамидила – в дозе, зависящей от веса пациента, ежедневно в течение всего курса в таблетках. При этом обязателен лабораторный и инструментальный контроль проводимого лечения, так как известно, что препараты способны вызывать нежелательные побочные эффекты.

В последующие 25–30 лет продолжалось изучение патогенеза, методов диагностики и новых подходов к противовирусному лечению ХВГС в связи с недостаточной его эффективностью, формированием мутантов вируса гепатита С, устойчивых к интерфероновым препаратам и ускользающих от иммунологического надзора [38]. Несмотря на большие достижения в изучении иммуногенеза ВГС, звеньев патогенеза, лабораторной диагностике и проводимом лечении, выяснено, что многие проблемы не решены. Противовирусное лечение ХВГС остается недостаточно эффективным в связи с его опосредованностью через иммунную систему. Эффективность интерферонотерапии зависит от многих факторов: пола, возраста, ожирения [14], степени фиброза [23], этнической принадлежности пациента [1, 11], генотипа вируса [26, 37], возникновения резистентности HCV-инфекции к интерфероновым препаратам [15, 33].

Расшифровка генома человека и установление ассоциации генетических особенностей больных ХВГС по результатам полиморфизма единичных нуклеотидов (ПЕН) гена ИЛ-28В позволили выявить полиморфные локусы, ответственные за спонтанную элиминацию HCV в острой фазе и устойчивый вирусологический ответ при противовирусной терапии (ПВТ) [32]. Определяя этническую принадлежность, генотип ИЛ-28В и его локусы, можно предположить, как ответит тот или иной пациент на проводимую ПВТ. Эти исследования обнадеживают тем, что, возможно, в ближайшее время практическое здравоохранение получит диагностический метод исследования, благодаря которому определяя ПЕН гена ИЛ-28В, у каждого больного ХВГС можно будет подбирать препараты и сроки лечения. Но это очень трудоемкий, требующий больших затрат процесс, который сегодня невозможен в практическом здравоохранении. Научные изыскания в этой области проводятся в России и за рубежом [1, 11, 38, 41].

Все это побуждает исследователей к поиску новых подходов в лечении ХВГС. В последние годы (7–10 лет) терапия ХВГС претерпевает изменения – интерферонотерапия уступает место препаратам прямого противовирусного действия (ПППД). Сначала это были препараты первого поколения (боцепревир, телапревир), принимаемые с жирной пищей [39, 40], а также ПППД второго поколения (симепревир), не требующие такой диеты. В 2012–2013 гг. в Российской Федерации были зарегистрированы 2 первых ингибитора NS3/4А-протеазы первого поколения – телапревир и боцепревир, которые вместе с пег-ИФН- α и рибавирином стали новым стандартом ПВТ для лечения ХВГС с генотипом 1в и 1а у взрослых. Такая тройная терапия позволяет увеличить частоту устойчивого вирусоло-

логического ответа (УВО) и сократить лечение до 24–28 недель. Однако тройная ПВТ имеет недостатки: неудобный режим дозирования теллапревира и боцепревира, нежелательные явления в виде кожной сыпи, возникновение анемии, что ухудшало качество жизни пациентов, приводило к прерыванию терапии и увеличивало затраты на лечение. А у больных с частичным и «нулевым» ответом при циррозе печени, рецидиве ВГС и у первичных больных, адекватно не отвечающих на тройную ПВТ, лечение приходилось проводить длительно (48 недель).

В 2014 г. в Российской Федерации зарегистрирован новый препарат прямого противовирусного действия – ингибитор NS3/4A-протеазы второго поколения – симепревив, который характеризуется большей безопасностью, применяется в комбинации с пег-ИФН- α и рибавирином, курсом в течение 24 недель у всех первичных больных, у больных с рецидивом, на стадии цирроза печени и удобен в применении – 1 капсула (150 мг) в сутки. Включение симепревира в сочетании с пег-ИФН α и рибавирином увеличивало частоту УВО у различных больных с ХВГС с генотипом 1в и 1а, при фиброзе печени, а также у больных ХВГС с генотипом 2в и 2а и при ВИЧ/НСV-коинфекции. Благодаря проведенному Экспертным советом Российской Федерации анализу лечения ХВГС препаратами первого и второго поколения была сделана оценка их эффективности и представлено заключение для обновления в 2014 г. Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХВГС у взрослых [25]. Такие схемы лечения стали промежуточными этапами к переходу на безинтерфероновую терапию. Клинические исследования продолжаются в различных странах мира и в России.

В 2015 г. в Минздраве России зарегистрирована первая в нашей стране полностью безинтерфероновая комбинация для лечения ХВГС, вызванного первым генотипом, которая получила неофициальное название 3D (торговое наименование «Викейра Пак», номер регистрационного удостоверения ЛП-002965 – препарат второго поколения) [5].

В соответствии с российской инструкцией, проведенные исследования показали преимущества безинтерфероновой терапии – высокую эффективность и безопасность, простоту применения, короткие курсы лечения (12 недель для больных без цирроза и 24 недели для больных после трансплантации печени и больных с циррозом печени, имевшим нулевой ответ на двойную терапию пег-ИФН / рибавирин), включающие 2 препарата и больше (каждый из которых воздействует на определенный неструктурный белок вируса гепатита С), возможность использования у сложных категорий пациентов, сокращение числа диагностических процедур на фоне терапии. С появлением такой первой безинтерфероновой терапии стало возможным лечение пациентов с неблагоприятным вирусологическим ответом на двойную или тройную терапию, больных с непереносимостью ИФН и многих других. Появилась возможность лечить больных ХВГС сложных категорий, упростить терапию, сделать ее более удобной и безопасной для любого пациента. Возлагаются большие надежды на то, что безинтерфероновая терапия несет с собой не только повышение эффективности, но и изменение отношения к лечению, со стороны как врача, так и пациента. В будущем эти изменения могут коснуться и системы здравоохранения, так как лечение ХВГС с упомянутой высокой эффективностью выгодно государству с социально-экономической точки зрения [5].

Показанные перспективы проведенных исследований и расширение показаний к назначению ПППД вызывают большой интерес и надежду на излечение ХВГС. Их характеристика хорошо представлена А.Г. Рахмановой с соавторами (2015) на основе анализа клинических исследований разных авторов и собственных данных. Такие возможности дает Викейра Пак – новый противовирусный препарат, представляющий собой комбинацию 3 противовирусных препаратов прямого действия. В его состав входят дасабувир в дозе 250 мг, омбитасвир – 12,5 мг, паритапревир – 75 мг и ритонавир – 50 мг. Ритонавир не обладает противовирусной активностью в отношении к НCV, но служит фармакокинетическим усилителем за счет ингибирования изофермента цитохрома – CYP3A. А каждый ПППД ингибирует только определенный белок НCV, ответственный за его репликацию, тем самым блокируются разные этапы жизненного цикла вируса. На основании проведенного анализа авторы показали, в отличие от предшествующей терапии интерфероновыми препаратами, высокую эффективность и безопасность лекарственных ПППД, а также большую приверженность больных к терапии, так как им удобнее использовать таблетированные лекарства в сочетании с менее длительной терапией [22].

В последующие годы ряд исследователей [17, 21, 28, 31], применявших различные интерферонсодержащие схемы ПВТ, использовали безинтерфероновые препараты для лечения больных ХВГС с первым генотипом (в связи с меньшей доступностью препаратов у небольшого числа пациентов), при этом, кроме Викейры Пак, были применены вновь зарегистрированные ПППД: даклатасвир и асунапревир. Применение безинтерфероновых препаратов показало высокую эффективность,

безопасность и меньшее количество нежелательных явлений.

Большой интерес вызывает лечение больных ХВГС не только с генотипом 1в и 1а, но и с другими генотипами. У них широко применяются различные интерферонсодержащие схемы и противовирусные препараты прямого действия. Детальный анализ такого лечения и обновленные рекомендации по лечению ХВГС представлены Европейской ассоциацией по изучению заболеваний печени на 50-м Международном конгрессе в 2015 г. В руководстве представлены режимы терапии ХВГС с генотипами 1–6 и новые безинтерфероновые схемы лечения на базе недавно одобренных ПППД. Рекомендовано лечение острого вирусного гепатита С, ВИЧ-коинфицированных, а также пациентов с циррозом печени и без такового. Лечение должны получать все категории больных, готовые лечиться и не имеющие противопоказаний. Применение различных схем терапии предотвращает развитие ХВГС при моноинфекции и позволяет увеличить частоту УВО у ВИЧ-коинфицированных. Кроме того, требуются новые пангенотипные противовирусные лекарственные средства с более высоким барьером к резистентности для возможности изменения схем терапии в случае неудачного лечения, которые заменят тройные и двойные комбинации без нуклеотидов, обеспечивающие высокий барьер резистентности. По мере одобрения новых схем терапии рекомендации будут регулярно обновляться Европейской медицинской ассоциацией [9].

Таким образом, становится очевидным, что при интерферонсодержащих схемах лечения ХВГС не всегда возможно добиться оптимальных результатов, при этом требуется частое посещение врача и постоянное лабораторное наблюдение для оценки эффективности лечения, а при возникновении рецидивов или побочных явлений необходима госпитализация и коррекция имеющихся нарушений, назначение дополнительных лекарств. Лечение ПППД позволяет облегчить терапию, делает ее более эффективной и безопасной, сокращает необходимость частых визитов к врачу и лабораторного наблюдения. С применением безинтерфероновой терапии появилась возможность успешно лечить больных с непереносимостью ИФН, пациентов с фиброзом и циррозом, с неблагоприятным ответом на двойную и тройную терапию.

Перспективы исследования очевидны, хотя предстоит большая работа. Изыскания следует продолжать в области использования безинтерфероновой терапии и определения ПЕН гена ИЛ-28В у каждого пациента ХВГС, в том числе и по этнической принадлежности. Это позволит подбирать оптимальные для эффективности лечения препараты и сроки.

Список литературы

1. Арбузова, Е. К. Исследования полиморфизма гена интерлейкина 28В по материалам специализированной клинической инфекционной больницы министерства здравоохранения Краснодарского края у пациентов с хроническим гепатитом С / Е. К. Арбузова, О. В. Запашняя, Т. А. Книжник, В. Н. Городин // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № S1. – С. 19–20.
2. Баранов, А. В. Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных хроническим гепатитом С / А. В. Баранов, В. В. Малеев // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 5–7.
3. Волжанин, В. М. Вирусные гепатиты / В. М. Волжанин, О. И. Кошиль // Инфекционные болезни / под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб. : Специальная Литература, 2001. – С. 387–416.
4. Знойко, О. О. Клинико-патогенетические особенности естественного течения вирусного гепатита С и оптимизация лабораторно-диагностических критериев исходов заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук О. О. Знойко. – М., 2008. – 44 с.
5. Знойко, О. О. Практические аспекты применения первой безинтерфероновой схемы лечения хронического гепатита С в России – 3D-терапия (паритапревир / ритонавир + омбитасвир + дасабузвир) / О. О. Знойко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3. – С. 96–103.
6. Ивашкин, В. Т. Механизмы иммунного «ускользания» при хроническом гепатите С / В. Т. Ивашкин, Е. А. Лукина, С. А. Луговская, М. В. Маевская, Ю. О. Шульпекова, С. Н. Мамаев / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 2. – С. 55–60.
7. Климова, Е. А. Хронический гепатит С: рациональная противовирусная терапия / Е. А. Климова, О. О. Знойко, С. Л. Максимов, Н. Д. Ющук // Фарматека. – 2003. – № 7. – С. 10–16.
8. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора-мл, Т. Фишера, Д. Адельмана; пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
9. Клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени: лечение пациентов с гепатитом С // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 2 (11). – С. 112–130.
10. Макашова, В. В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на некоторые клинико-иммунологические показатели у больных хроническими гепатитами / В. В. Макашова, К. Б. Гукасова, А. В. Змызгова, И. В. Крюков, Н. М. Рослый, Б. В. Стуков, С. Г. Горячева, Е. Ю. Колпашикова, М. И. Дмитриева // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 1 (приложение). – С. 264.

11. Малов, С. И. Сравнительная эффективность противовирусной терапии больных хроническим вирусным гепатитом С европеоидной и монголоидной рас, с учетом популяционного полиморфизма гена интерлейкина 28В / С. И. Малов, Л. Ф. Заматкина, Д. Будрах, П. Нямдава, Л. С. Орлова, К. А. Аитов, Е. Д. Савилов, И. В. Малов // *Инфекционные болезни*. – 2014. – Т. 12, № 1 (приложение). – С. 184–185.
12. Мамаев, С. Н. Функциональная активность системы мононуклеарных фагоцитов у больных хроническими вирусными гепатитами : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С. Н. Мамаев. – М., 2002. – 39 с.
13. Нагоев, Б. С. Показатели ИФН-γ и ИЛ4 при хронических вирусных гепатитах / Б. С. Нагоев, Ж. Б. Понежева // *Цитокины и воспаление*. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 57–58.
14. Никулин, Б. А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б. А. Никулин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, – 2008. – 375 с.
15. Павлова, Л. Е. Клинико-прогностическое значение состояния систем иммунитета и интерферона у больных хроническим вирусным гепатитом С, получающих интерферонотерапию: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Е. Павлова. – М., 2002. – 24 с.
16. Пальцев, М. А. Межклеточные взаимодействия / М. А. Пальцев, С. Е. Северин. – М. : Медицина, 2003. – 288 с.
17. Паньков, А. С. Особенности схем противовирусной терапии хронического гепатита С / А. С. Паньков, О. В. Нуриахметова, А. П. Ефремова, Л. П. Меренчук, Т. Н. Калинина, Н. Р. Михайлова // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 26–28 февраля 2018 г.)* / под ред. В. И. Покровского. – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 164.
18. Петрова, Е. И. Сравнительная оценка переносимости и эффективности отечественных препаратов интерферона-α2 в составе комбинированной противовирусной терапии больных хроническими вирусными гепатитами : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2010. – 23 с.
19. Плейфер, Дж. Наглядная иммунология / Дж. Плейфер, Б. М. Чейн. Перевод с англ. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 96 с.
20. Понежева, Ж. Б. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С и пути оптимизации терапии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 38 с.
21. Притулина, Ю. Г. Эффективность безинтерфероновой схемы лечения вирусного гепатита С / Ю. Г. Притулина, Т. А. Муха, Т. Ю. Брусенская // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 26–28 февраля 2018 г.)* / под ред. В. И. Покровского. – М. : Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – с. 181.
22. Рахманова, А. Г. Комбинированные препараты прямого противовирусного действия при хроническом гепатите С. Новый препарат Викеира Пак в терапии хронического гепатита С и ВИЧ-коинфекции / А. Г. Рахманова, Е. Е. Воронин, В. В. Шаройко // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2015 – № 4. – С. 91–101.
23. Рахманова, А. Г. Система этапного лечения больных хроническим гепатитом В и С (ХГВ и ХГС) в инфекционных стационарах и поликлиниках города (по материалам городской противовирусной комиссии г. Санкт-Петербурга) / А. Г. Рахманова, С. Ю. Романова, С. Л. Фирсов, Н. Г. Захарова, Б. В. Стуков, С. Г. Горячева, Е. Ю. Колпащикова, М. И. Дмитриева // *Инфекционные болезни*. – 2014. – Т. 12, № 1 (приложение). – С. 264.
24. Редькин, Ю. В. Иммунный и цитокиновый статус у больных хроническим вирусным гепатитом С при использовании противовирусного средства Панавир и иммуномодулятора Галавит / Ю. В. Редькин, Е. В. Дронь // *Цитокины и воспаление*. – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 40–46.
25. Резолюция заседания Экспертного Совета посвященного новым возможностям лечения хронического гепатита С (вируса С генотипа 1) в Российской Федерации (в помощь практическому врачу) // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2014. – № 3. – С. 66–68.
26. Романцов, М. Г. Современный подход к адекватной терапии хронических гепатитов. Эффективность этиотропной и патогенетической терапии, оценка качества жизни, риск развития исходов заболевания / М. Г. Романцов, Т. В. Сологуб, Л. Г. Горячева. – СПб. : Тактик-Студио, 2010. – 62 с.
27. Рыжкина, А. В. Оптимизация терапии хронического гепатита С с нарушениями липидного обмена : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Рыжкина. – М., 2010. – 30 с.
28. Саломахин, Г. Г. Безинтерфероновая терапия ХВГС. Клинико-социологические аспекты / Г. Г. Саломахин, Г. В. Филь, Т. А. Муха, Т. Ю. Брусенская // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сборник трудов X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 26–28 февраля 2018 г.)* / под ред. В. И. Покровского. – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 191–192.
29. Ситников, И. Г. Клинико-патогенетические особенности парентеральных вирусных гепатитов В и С и оптимизация их терапии с применением гепатопротекторов: автореф. ... дис. канд. мед. наук / И. Г. Ситников. – М., 2006. – 48 с.

30. Собчак, Д. М. Характеристика иммунного ответа у больных острым и хроническим гепатитом С, ее значение в прогнозировании течения болезни и эффективности противовирусной терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2007. – 25 с.
31. Созинова, Ю. М. Этиотропное лечение хронического вирусного гепатита С 1В генотипа на стадии цирроза печени / Ю. М. Созинова, Э. Г. Гайфуллина, Э. М. Саматова, Е. Н. Петрушкина // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов X Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 26–28 февраля 2018 г.) / под ред. В. И. Покровского. – М.: Медицинское маркетинговое агентство, 2018. – С. 210.
32. Тихонова, Н. Ю. Новые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С / Н. Ю. Тихонова, Э. З. Бурневич // Фарматека (Гастроэнтерология / Гепатология). – 2012. – № 2 (235). – С. 32–35.
33. Токмалаев, А. К. Терапевтическая эффективность препаратов интерферона при хроническом вирусном гепатите С / А. К. Токмалаев, В. В. Макашова, А. И. Флоряну, М. А. Ковенко, А. И. Круглова, Г. М. Кожевникова, Г. А. Шипулин, В. П. Голуб // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2006. – № 2. – С. 116–119.
34. Хаитова, Р. М. Иммунология и аллергология / Р. М. Хаитова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2001. – С. 16–33.
35. Чернобровкина, Ш. Я. Оценка эффективности терапии больных гепатитом С фосфогливом с учетом показателей специфического гуморального иммунитета : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ш. Я. Чернобровкина. – М., 2005. – 24 с.
36. Черных, Е. Р. Цитокиновый профиль у больных хроническими вирусными гепатитами с фиброзом и циррозом печени / Е. Р. Черных, Н. М. Старостина, О. Ю. Леплина, Е. Я. Шевела, С. В. Агапитова, М. В. Шипунов, А. А. Останин, В. А. Козлов // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 539–546.
37. Яковенко, М. А. Клинико- патогенетическое значение системы иммунитета в оценке эффективности противовирусной терапии у больных ХВГС : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. А. Яковенко. – М., 2007. – 24 с.
38. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // J. Hepatol. – 2015. – Vol. 63, № 1. – P. 199–236.
39. Kwo, P. Y. Boceprevir: a user's guide / P. Y. Kwo, R. Zhao // Clinics in liver disease. – 2011. – Vol. 15, № 3. – P. 537–553.
40. Muir, A. J. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection / A. J. Muir, M. L. Shiffman, A. Zaman, B. Yoffe, A. de la Torre, S. Flamm, S. C. Gordon, P. Marotta, J. M. Vierling, J. C. Lopez-Talavera, K. Byrnes-Blake, D. Fontana, J. Freeman, T. Gray, D. Hausman, N. N. Hunder, E. Lawitz // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 822–832.
41. Muir, A. J. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response / A. J. Muir, F. F. Poordad, J. G. McHutchison, M. L. Shiffman, T. Berg, P. Ferenci, E. J. Heathcote, J. M. Pawlotsky, S. Zeuzem, H. W. Reesink, G. Dusheiko, E. C. Martin, S. George, R. S. Kauffman, N. Adda // Hepatology (Baltimore, Md.). – 2011. – Vol. 54, № 5. – P. 1538–1546.
42. Poynard T. Peginterferon alfa-2d and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy / T. Poynard, M. Colombo, J. Bruix, E. Schiff, R. Terg, S. Flamm, R. Moreno-Otero, F. Carrilho, W. Schmidt, T. Berg, T. McGarrity, E. J. Heathcote, F. Gonçales, M. Diago, A. Craxi, M. Silva, P. Bedossa, P. Mukhopadhyay, L. Griffel, M. Burroughs, C. Brass, J. Albrecht //Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, № 5. – P. 1618–1628.

References

1. Arbuzova E. K., Zapashnyaya O. V., Knizhnik T. A., Gorodin V. N. Issledovaniya polimorfizma gena interleukina 28B po materialam spetsializirovannoy klinicheskoy infektsionnoy bol'nitsy ministerstva zdravookhraneniya Krasnodarskogo kraya u patsiyentov s khronicheskim gepatitom C [Studies of interleukin 28B gene polymorphism based on the materials of the specialized clinical infectious diseases hospital of the Ministry of Health of the Krasnodar region in patients with chronic hepatitis C]. *Infektsionnyye bolezni. [Infectious Diseases]*, 2014, vol. 12, no. S1, pp. 19–20.
2. Baranov A. V., Maleev V. V. Dinamika provospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh khronicheskim gepatitom C [The dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic hepatitis C]. *Infektsionnyye bolezni [Infectious Diseases]*, 2007, vol. 5, no. 2, pp. 5–7.
3. Volzhanin V. M., Koshil' O. I. Virusnye gepatity [Viral hepatitis]. *Infektsionnyye bolezni [Infectious Diseases]*. Ed. Yu. V. Lobzin, Saint Petersburg, Spetsial'naya Literatura, 2001, pp. 387–416.
4. Znoyko O. O. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti estestvennoy techeniya virusnogo gepatita C i optimizatsiya laboratorno-diagnosticheskikh kriteriev iskhodov zabolevaniya. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskih nauk [Clinical and pathogenetic features of natural course of viral hepatitis C and optimization of laboratory and diagnostic criteria of disease outcomes. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2008, 44 p.

5. Znoyko O. O. Prakticheskiye aspekty primeneniya pervoy bezinterferonovoy skhemy lecheniya khronicheskogo gepatita C v Rossii – 3D-terapiya (paritaprevir / ritonavir + ombitasvir dasabusvir) [Practical aspects of the first interferon-free treatment regimen for chronic hepatitis C in Russia - 3D-therapy (paritaprevir/ ritonavir + ombitasvir + dasabuvir)]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training], 2015, no. 3, pp. 96–103.
6. Ivashkin V. T., Lukina E. A., Lugovskaya S. A., Maevskaya M. V., Shul'pekova Yu. O., Mamaev S. N. Mekhanizmy immunnogo «uskol'zaniya» pri khronicheskom gepatite C [Mechanisms of immune “escape” in chronic hepatitis C]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2002, vol. 12, no. 2, pp. 55–60.
7. Klimova E. A. Znoyko O. O., Maksimov S. L., Yushchuk N. D. Khronicheskiy gepatit C: ratsional'naya protivovirusnaya terapiya [Chronic hepatitis C: rational antiviral therapy]. *Farmateka* [Pharmateca], 2003, no. 7, pp. 10–16.
8. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya*, [Clinical Immunology and Allergology]. Ed. G. Lolor- the junior, T. Fisher, D. Adel'man. Translation from English. Moscow, Praktika [Practice], 2000, 806 p.
9. *Klinicheskie rekomendatsii Evropeyskoy assotsiatsii po izucheniyu zabolevaniy pecheni: lechenie patsientov s gepatitom C (2015)* [Clinical recommendations of the European Association for the study of liver diseases: treatment of patients with hepatitis C (2015)]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training], 2015, no. 2 (11), pp. 112–130.
10. Makashova V. V., Gukasova K. B., Zmyzgova A. V., Kryukov I. V., Roslyy N. M., Stukov B. V., Goryacheva S. G., Kolpashchikova E. Yu., Dmitriyeva M. I. Vliyaniye nizkointensivnogo lazernogo izlucheniya na nekotoryye kliniko-immunologicheskiye pokazateli u bol'nykh khronicheskimi gepatitami [Effect of low-intensity laser radiation on some clinical and immunological parameters in patients with chronic hepatitis]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious Diseases], 2014, vol. 12, no. 1 (suppl.), p. 264.
11. Malov S. I., Zamatkina L. F., Budrakh D., Nyamdava P., Orlova L. S., Aitov K. A., Savilov E. D., Malov I. V. Sravnitel'naya effektivnost' protivovirusnoy terapii bol'nykh khronicheskimi virusnym gepatitom C evropeoidnoy i mongoloidnoy ras, s uchetom populyatsionnogo polimorfizma gena interleykina 28B [Comparative effectiveness of antiviral therapy in patients with chronic viral hepatitis C of European and Mongoloid races, taking into account the population polymorphism of the interleukin gene 28B]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious Diseases], 2014, vol. 12, no. 1 (suppl.), pp. 184–185.
12. Mamaev S. N. Funktsional'naya aktivnost' sistemy mononuklearnykh fagotsitov u bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Functional activity of mononuclear phagocyte system in patients with chronic viral hepatitis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences], Moscow, 2002, 39 p.
13. Nagoev B. S., Ponezheva Zh. B. Pokazateli IFN- γ i IL4 pri khronicheskikh virusnykh gepatitakh. [Indices of IFN- γ and IL4 in chronic viral hepatitis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and Inflammation], 2008, vol. 7, no. 3, pp. 57–58.
14. Nikulin B. A. Otsenka i korektsiya immunnogo statusa [Evaluation and correction of immune status]. Moscow, GEOTAR-Media, 2008, 375 p.
15. Pavlova L. E. Kliniko-prognosticheskoe znachenie sostoyaniya sistem immuniteta i interferona u bol'nykh khronicheskimi virusnym gepatitom C, poluchayushchikh interferoterapiyu. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and prognostic value of immune systems and interferon in patients with chronic viral hepatitis C receiving interferon. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2002, 24 p.
16. Pal'tsev M. A., Severin S. E. Mezkhkletochnye vzaimodeystviya [Intercellular interaction]. Moscow. *Meditsina* [Medicine], 2003, 288 p.
17. Pan'kov A. S., Nuriakhmetova O. V., Efremova A. P., Merenchuk L. P., Kalinina T. N., Mikhaylova N. R. Osobennosti skhem protivovirusnoy terapii khronicheskogo gepatita C [Features of schemes of antiviral therapy of chronic hepatitis C]. *Materialy X Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym bolezniam s mezhdunarodnym uchastiyem* [Proceedings of the X Annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation. 26–28 February 2018]. Moscow, 2018, p. 164.
18. Petrova E. I. Sravnitel'naya otsenka perenosimosti i effektivnosti otechestvennykh preparatov interferona- α 2b v sostave kombinirovannoy protivovirusnoy terapii bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Comparative evaluation of tolerability and effectiveness of domestic interferon- α 2b preparations included in the combined antiviral therapy of patients with chronic viral hepatitis. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Tomsk, 2010, 23 p.
19. Pleyfer Dzh., Cheyn B. M. Naglyadnaya immunologiya [Visual immunology]. Translation from English. Moscow, GEOTAR-Media, 2002, 96 p.
20. Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskiye aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

21. Pritulina Yu. G., Mukha T. A., Brusenskaya T. Yu. Effektivnost' bezinterferonovoy skhemy lecheniya virusnogo gepatita C [The effectiveness of interferon-free treatment of viral hepatitis C]. Materialy X Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiyem [Proceedings of the X Annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation. 26–28 February 2018], Moscow, 2018, p. 181.
22. Rakhmanova A. G., Voronin E. E., Sharoyko V. V. Kombinirovannyye preparaty pryamogo protivovirusnogo deystviya pri khronicheskom gepatite C. Novyy preparat Vikeyra Pak v terapii khronicheskogo gepatita C i VICH-koinfektsii. [Direct-acting antiviral combination medications for chronic hepatitis C treatment: the new drug VIEKIRA PAK in treatment of chronic hepatitis C and HIV co-infection]. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training], 2015, no. 4, pp. 91–101.
23. Rakhmanova A. G., Romanova S. Yu., Firsov S. L., Zakharova N. G., Stukov B. V., Goryacheva S. G., Kolphashchikova E. Yu., Dmitrieva M. I. Sistema etapnogo lecheniya bol'nykh khronicheskim gepatitom B i C (KhGB i KhGC) v infektsionnykh statsionarakh i poliklinikakh goroda (po materialam gorodskoy protivovirusnoy komissii g. Sankt-Peterburga) [The system of stage-by-stage treatment of patients with chronic hepatitis B and C (CHB and CHC) in infectious hospitals and polyclinics of the city (based on the materials of the city antiviral Commission of Saint Petersburg)]. Infektsionnye bolezni [Infectious Diseases], 2014, vol. 12, no. 1 (suppl.), p. 264.
24. Red'kin Yu. V., Dron' E. V. Immunny i tsitokinovyy status u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C pri ispol'zovanii protivovirusnogo sredstva Panavir i immunomodulyatora Galavit [Immune and cytokine profile of chronic hepatitis C patients under the use of antiviral agent Panavir and immunomodulator Galavit]. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation], 2007, vol. 6, no. 1, pp. 40–46.
25. Rezolyutsiya zasedaniya Ekspertnogo Soveta posvyashchennogo novym vozmozhnostyam lecheniya khronicheskogo gepatita C (virusa C genotipa 1) v Rossiyskoy Federatsii (v pomoshch' prakticheskomu vrachu). [Resolution of the meeting of the Expert Council on new opportunities for the treatment of chronic hepatitis C (genotype 1 virus) in the Russian Federation (to help the practitioner)]. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie [Infectious Diseases: News, Opinions, Training], 2014, no. 3, pp. 66–68.
26. Romantsov M. G., Sologub T. V., Goryacheva L. G. Sovremennyy podkhod k adekvatnoy terapii khronicheskikh gepatitov. Effektivnost' etiotropnoy i patogeneticheskoy terapii, otsenka kachestva zhizni, risk razvitiya iskhodov zabolevaniya [Modern approach to adequate treatment of chronic hepatitis. Efficacy of etiotropic and pathogenetic therapy, assessment of quality of life, risk of disease outcomes]. Saint Petersburg, Taktik-Studio, 2010, 62 p.
27. Ryzhkina A. V. Optimizatsiya terapii khronicheskogo gepatita C s narusheniyami lipidnogo obmena. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Optimization of treatment of chronic hepatitis C with lipid metabolism disorders. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2010, 30 p.
28. Salomakhin G. G., Fil' G. V., Mukha T. A., Brusenskaya T. Yu. Bezinterferonovaya terapiya KhVGC. Kliniko-sotsiologicheskie aspekty [Interferon-free therapy for chronic CVH. Clinical and sociological aspects] Materialy X Ezhegodnogo Vserossiyskogo Kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiyem [Proceedings of the X Annual all-Russian Congress on infectious diseases with international participation. 26–28 February 2018]. Moscow, 2018, pp. 190–191.
29. Sitnikov I. G. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti parenteral'nykh virusnykh gepatitov B i C i optimizatsiya ikh terapii s primeneniem gepatoprotektorov. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and pathogenetic features of parenteral viral hepatitis B and C and optimization of their therapy with the use of hepatoprotectors. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 48 p.
30. Sobchak D. M. Kharakteristika immunnogo otveta u bol'nykh ostrym i khronicheskim gepatitom C, ee znachenie v prognozirovaniy techeniya bolezni i effektivnosti protivovirusnoy terapii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Characteristics of the immune response in patients with acute and chronic hepatitis C, its importance in predicting the course of the disease and the effectiveness of antiviral therapy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2007, 25 p.
31. Sozinova Yu. M., Gayfullina E. G., Samatova E. M., Petrushkina E. N. Etiotropnoe lechenie khronicheskogo virusnogo gepatita C 1B genotipa na stadii tsirroza pecheni [Etiotropic treatment of chronic viral hepatitis C 1B genotype at the stage of liver cirrhosis]. Materialy X Vserossiyskogo kongressa po infektsionnym boleznyam s mezhdunarodnym uchastiyem [Proceedings of the X all-Russian Congress on infectious diseases with international participation. 26–28 February 2018]. Moscow, 2018, p. 209.
32. Tikhonova N. Yu., Burnevich E. Z. Novye vozmozhnosti prognozirovaniya otveta na protivovirusnuyu terapiyu khronicheskogo gepatita C [New potentials for predicting response to antiviral therapy of chronic hepatitis C] Farmateka (Gastroenterologiya / Gepatologiya) [Pharmateca (Gastroenterology / Hepatology)], 2012, no. 2 (235), pp. 32–35.
33. Tokmalaev A. K., Makashova V. V., Floryanu A. I., Kovenko M. A., Kruglova A. I., Kozhevnikova G. M., Shipulin G. A., Golub V. P. Terapevticheskaya effektivnost' preparatov interferona pri khronicheskom virusnom gepatite C [Therapeutic efficacy of interferons in chronic virus hepatitis C treatment]. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya : Meditsina [RUDN Journal of Medicine], 2006, no. 2, p. 116–119.
34. Khaitova R. M. Immunologiya i allergologiya [Immunology and Allergology]. Moscow, GEOTAR-Media, 2001, p. 16–33.

35. Chernobrovkina Sh. Ya. Otsenka effektivnosti terapii bol'nykh gepatitom C fosfoglivom s uchetom pokazateley spetsificheskogo gumoral'nogo immuniteta. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Evaluation of the effectiveness of phosphogliv therapy of patients with hepatitis C, taking into account the indicators of specific humoral immunity. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2005, 24 p.
36. Chernykh E. R., Starostina N.M., Leplina O.Yu., Shevela E.Ya., Agapitova S.V., Shipunov M.V., Ostanin A.A., Kozlov V.A. Tsitokinovyy profil' u bol'nykh khronicheskimi virusnymi gepatitami s fibrozom i tsirrozmom pecheni [Cytokine profile in patients with chronic virus hepatitis complicated with fibrosis and cirrhosis]. Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology (Russia)], 2006, vol. 8, no. 4, pp. 539–546.
37. Yakovenko M. A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie sistemy immuniteta v otsenke effektivnosti protivovirusnoy terapii u bol'nykh KhVGC. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and pathogenetic significance of the immune system in assessing the effectiveness of antiviral therapy in patients with CVHC. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences], Moscow, 2007, 24 p.
38. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J. Hepatol., 2015, vol. 63, no. 1, pp. 199–236.
39. Kwo P. Y., Zhao R. Boceprevir: a user's guide. Clinics in liver disease, 2011, vol. 15, no. 3, pp. 537–553.
40. Muir A. J., Shiffman M. L., Zaman A., Yoffe B., de la Torre A., Flamm S., Gordon S. C., Marotta P., Vierling J. M., Lopez-Talavera J. C., Byrnes-Blake K., Fontana D., Freeman J., Gray T., Hausman D., Hunder N. N., Lawitz E. Phase 1b study of pegylated interferon lambda 1 with or without ribavirin in patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection, Hepatology, 2010, vol. 52, no. 3, pp. 822–832.
41. Muir A. J., Poordad F. F., McHutchison J. G., Shiffman M. L., Berg T., Ferenci P., Heathcote E. J., Pawlotsky J. M., Zeuzem S., Reesink H. W., Dusheiko G., Martin E. C., George S., Kauffman R. S., Adda N. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. Hepatology (Baltimore, Md.), 2011, vol. 54, no. 5, pp. 1538–1546.
42. Poynard T., Colombo M., Bruix J., Schiff E., Terg R., Flamm S., Moreno-Otero R., Carrilho F., Schmidt W., Berg T., McGarrrity T., Heathcote E. J., Gonçales F., Diago M., Craxi A., Silva M., Bedossa P., Mukhopadhyay P., Griffel L., Burroughs M., Brass C., Albrecht J. Peginterferon alfa-2d and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. Gastroenterology, 2009, vol. 136, no. 5, pp. 1618–1628.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 613.287.8:613.953.1

DOI 10.17021/2019.14.2.15.24

© Е.И. Каширская, У.А. Озорнина, Е.И. Снитко,

О.В. Лебедева, И.В. Вязовая, 2019

ПУТИ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ СОХРАНЕНИЯ И ПОДДЕРЖКИ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Озорнина Ульяна Андреевна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: ozornina.u@mail.ru.

Снитко Елизавета Ивановна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: mega.snitko@bk.ru.

Лебедева Оксана Вячеславовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: lebedevadoc@gmail.com.

Вязовая Инна Викторовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 33-38-11, e-mail: vyzoavajainna@mail.ru.

Проанализирована проблема сохранения и поддержки грудного вскармливания. На основе обзора литературы рассмотрен вопрос о преимуществах грудного вскармливания как для ребенка, так и для матери, раскрыто понятие «доминанта лактации». Обсуждены проблемы лактационного периода, в том числе возможные проявления лактационных кризов. При этом особое внимание уделено гипогалактии, ее причинам, проявлениям, профилактике и лечению. Описаны разнообразные методы сохранения, поддержки и восстановления лактации у женщин, в том числе и такой метод возвращения ребенка к грудному вскармливанию, как релактация. Осуществлена оценка возможностей использования релактации даже после прекращения лактации и перехода на смесь.

Ключевые слова: грудное вскармливание, доминанта лактации, лактационный криз, гипогалактия, релактация.

WAYS TO SOLVE THE PROBLEM OF PRESERVING AND SUPPORTING BREASTFEEDING

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-564-99-73, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Ozornina Ul'iana A., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-38-11, e-mail: ozornina.u@mail.ru.

Snitko Elizaveta I., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-38-11, e-mail: mega.snitko@bk.ru.

Lebedeva Oksana V., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-38-11, e-mail: lebedevadoc@gvmail.com.

Vyazovaya Inna V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 33-38-11, e-mail: vyzoavajainna@mail.ru.

We have analyzed the problem of preserving and supporting breastfeeding. Based on a review of literature, the article deals with the issue of benefits of breastfeeding for both the child and the mother, reveals the concept of “lactation dominant”. The problems of the lactation period, including the possible manifestations of lactational crises, are discussed. At the same time, special attention is paid to hypogalactia, its causes, manifestations, prevention and treatment. Various methods of preserving, supporting and restoring lactation in women are described, including such a method of restarting breastfeeding, as relactation. We have assessed the possibilities of using the relactation even after cessation of lactation and the transition to a formula.

Key words: breastfeeding, lactation dominant, lactational crisis, hypogalactia, relactation.

Женское грудное молоко – идеальный естественный продукт питания грудных детей, созданный самой природой в процессе эволюции. Главным достижением эволюционного процесса является поликомпонентность состава грудного молока женщины, которое содержит до 10 тыс. различных жизненно необходимых компонентов, и его оптимальная сбалансированность. Это позволяет полностью обеспечить физиологические потребности, здоровье и гармоничное развитие ребенка на первом году жизни.

Грудное молоко – наиболее эффективный вид питания детей грудного возраста, польза которого несравнима с адаптированными молочными смесями или любым другим продуктом на основе коровьего или козьего молока. Белки, жиры, минеральные вещества и витамины, содержащиеся в грудном молоке, отлично усваиваются детским организмом, способствуют интенсивному росту и развитию и позволяют к концу первого года жизни утроить первоначальный вес ребенка [30].

Состав нутриентов женского молока настолько сбалансирован, что усвояемость его как пищевого продукта достигает 96 %. В природе не существует продукта питания, который мог бы сравниться по качественному составу (сбалансированности и мультикомпонентности) с грудным молоком. При этом белковая основа грудного молока, в отличие от коровьего и козьего, представлена особыми сывороточными белками, которые отличаются широким спектром незаменимых аминокислот и высокой биологической ценностью. Аминокислотный профиль грудного молока содержит такие важные для полноценного физического и нервно-психического развития ребенка незаменимые аминокислоты, как цистин и таурин. Высокая биологическая значимость сывороточных белков грудного

молока определяется способностью легко перевариваться и всасываться, не вызывая при этом аллергических реакций, что нельзя отнести к лучшим качествам искусственных смесей на основе коровьего молока [13].

В грудном молоке содержатся и жиры – наиболее изменчивые составляющие этого продукта. Отдельно следует отметить наличие значительного количества полезных жирных кислот, способных легко расщепляться и всасываться, что является немаловажным фактором при условии физиологической незрелости ферментативной системы кишечника.

Содержащиеся в грудном молоке олигосахариды и лактоза являются основными составляющими углеводного спектра молока. Если значение и функциональная роль лактозы известны давно и заключаются в поддержании кислотной среды в кишечнике, снижении роста и числа патогенных бактерий, то значимость олигосахаридов установлена сравнительно недавно и представлена защитным, иммуномодулирующим и пребиотическим эффектами.

Сбалансированный состав грудного молока по основным пищевым ингредиентам позволяет полностью обеспечить ребенка энергетически как на этапе новорожденности, так и в первое полугодие жизни [14]. Кроме того, режим грудного вскармливания по сравнению с искусственным более гибок и в основном зависит от аппетита ребенка и его физиологических потребностей, что позволяет матери и ребенку весьма быстро подстроиться друг под друга [35].

Исключительно полезные качества и компоненты грудного молока позволяют его называть золотым стандартом питания младенца [37]. И с этим нельзя не согласиться, поскольку даже микроэлементы, присутствующие в его составе, находятся в состоянии баланса. Так, например, ферменты, гормоны и биологически активные вещества грудного молока обладают способностью «приспосабливаться» к кишечнику ребенка [21, 36], что обеспечивает заселение желудочно-кишечного тракта полезными микроорганизмами [3], формирование метаболической активности кишечной микрофлоры и оптимальную сенсibilизацию к молочным белкам [5]. В условиях физиологической незрелости иммунитета и микробиоценоза кишечника указанные особенности грудного молока способствуют коррекции и нивелированию работы кишечника без применения лекарственных средств [2, 31]. Немаловажную роль в этом процессе играют иммунные факторы грудного молока – интерфероны, иммуноглобулины, лактоферрин, лизоцим и др. [19, 33], обладающие противоинфекционными свойствами. При этом иммунная защита молока носит индивидуальный характер в зависимости от клинико-анамнестических особенностей кормящей матери и ребенка [19]. Ребенок с молоком матери получает защитные факторы от многих инфекций [28], в том числе от наиболее опасных для периода грудного возраста респираторных и кишечных заболеваний [22, 26].

Грудное вскармливание имеет колоссальное значение для развития психоэмоциональной связи между кормящей матерью и ребенком, что не может не отразиться на становлении человека как личности и его социализации в последующие годы жизни [6]. В период кормления грудью формируется психологический и эмоциональный контакт между ребенком и мамой, который в дальнейшем обеспечивает устойчивое чувство защищенности, любви и теплоты [9].

Ряд авторов отмечает значение пролонгированного грудного вскармливания в предупреждении аномалий прикуса, кариеса, а также дефектного звукопроизношения [7].

Важное значение имеет грудное вскармливание и для самих матерей. К преимуществам естественного типа питания можно отнести профилактику онкологических заболеваний (рак яичников и грудной железы), анемии, остеопороза костей, снижение риска новой беременности, а также восстановление матки после родов под действием пролактина и окситоцина [24]. Кроме того, грудное молоко – это единственный продукт питания, который всегда готов к употреблению, не требует манипуляций с приготовлением, всегда имеет нужную температуру и, наконец, в финансовом плане грудное вскармливание выгоднее.

Несмотря на очевидные и доказанные преимущества вскармливания грудным молоком как для ребенка, так и для матери, на практике медицинские работники продолжают борьбу за повышение показателей грудного вскармливания. Чаще всего это связано с тем, что кормящая женщина сталкивается с рядом социальных и медицинских проблем и, как следствие, с нарушением лактации [11, 23]. Одной из главных проблем педиатрии и неонатологии является гипогалактия, при которой ребенок утрачивает природную защиту (противоаллергическую, антиинфекционную, стимулирующую, регулируемую), получаемую с материнским молоком. Поэтому вовремя диагностированная гипогалактия является первым шагом на пути решения указанной проблемы.

По данным Л.И. Жуковой, 57 % матерей вскармливают детей грудью в течение первых 3 месяцев жизни, 31 % женщин – до 6 месяцев и лишь 12 % матерей – до года [18]. Подобная статистика

характерна для большинства регионов России [1, 32], Астрахань не стала исключением [35]. При этом основной причиной раннего искусственного вскармливания является уже названная гипогалактия (78 %), обусловленная недостаточной мотивацией и отсутствием информированности о преимуществах грудного вскармливания. Последнее тесно связано с уровнем образования женщин, что подтверждается данными, полученными в рамках исследования Министерства здравоохранения Архангельской области. Так, более высокий процент детей, находящихся на грудном вскармливании 6 месяцев и более, достоверно чаще отмечается среди матерей с высшим образованием по сравнению с женщинами, имеющими средне-специальное образование [32].

Л.И. Жукова отмечает, и с этим трудно не согласиться, что и у медицинского персонала, и у женщин недостаточно развито понятие доминанты лактации, и незначительные проблемы со вскармливанием разрушительным образом действуют на убежденность в необходимости грудного вскармливания. Зачастую педиатры торопятся назначать детские смеси, рекомендуют купить смесь «на всякий случай», а матери не готовы бороться за сохранение грудного вскармливания [18].

Доминанта лактации – это глубокая убежденность женщины в том, что грудное молоко – это лучшее питание для ребенка, грудное вскармливание необходимо начинать как можно раньше и продолжать как можно дольше. При этом основа такой убежденности должна быть заложена в подростковом возрасте [8, 27, 29] и окончательно утвердиться в семье, в окружении близких людей, испытывающих уважительное отношение к грудному вскармливанию. Поддержка близких может выражаться в создании благоприятного семейного микроклимата и комфортных условий для кормления ребенка, важной частью которых является ограждение матери от решения естественных бытовых проблем. Организация подобных условий в лечебно-профилактических учреждениях родовспоможения и детства на втором этапе выхаживания, как и сформированное чувство материнства, способствует сохранению грудного вскармливания в период оказания ребенку медицинской помощи [10]. Внимательное отношение со стороны медицинского персонала требуется при формировании и закреплении доминанты лактации у матерей, родивших детей с низкой и экстремально низкой массой тела [34].

Вместе с тем проблемы, как правило, носят вторичный характер и являются результатом стресса, физических и психических нагрузок, проблем в семье и нарушений в организации питания женщины, гинекологических заболеваний, осложнений во время беременности и родов и др. Лишь при тяжелых эндокринологических нарушениях диагностируется первичная гипогалактия. Нередко возникновение этого заболевания бывает связано с выходом женщины на работу [20].

К более физиологичным проявлениям гипогалактии следует отнести лактационные кризы, которые проявляются во временном снижении количества продуцируемого женщиной молока. Это связано с периодическими физиологическими подъемами и снижением уровня гормонов в крови женщины. Лактационные кризы чаще случаются на 3–6 неделе, 3–4 месяце и 7–8 месяце кормления грудью. Такая ситуация может вызвать опасение матери по поводу ее состоятельности как кормящей женщины и привести к мысли о необходимости докармливания ребенка или переводе на искусственное вскармливание. Продолжаясь не более 3–4 дней, лактационные кризы не являются признаками гипогалактии и не представляют никакой опасности для здоровья ребенка, следовательно, не должны быть основанием для докармливания ребенка искусственными смесями или переводом его на смешанное вскармливание. Своевременное информирование матери о возможности появления такого состояния, а также о методах его коррекции является лучшей профилактикой лактационных кризов [4, 24].

Основные симптомы, указывающие на недостаточную выработку молока, проявляются в редком мочеиспускании у младенца, медленном и небольшом наборе его веса. К косвенным признакам такой ситуации можно отнести отсутствие набухания молочных желез у кормящей матери, беспокойное поведение ребенка, длительное сосание груди, после которого ребенок продолжает плакать, нерегулярность и редкость стула у младенца [12, 15]. В качестве вспомогательного метода диагностики гипогалактии следует отметить метод Молля, который основывается на разности температуры тела в подмышечной области и под молочной железой. Кроме того, возможно использование ультразвукового исследования, которое позволяет выявить недостаточность развития железистой ткани при первичной гипогалактии и получить необходимые сведения при обнаружении первичного и вторичного лактостаза [4, 24].

Однако вывод о недостаточной весовой прибавке вследствие гипогалактии можно сделать лишь на основании проведения неоднократного контрольного вскармливания (контрольного взвешивания) в комфортных для ребенка условиях. Вместе с тем столь простой, эффективный и не затратный метод оценки не находит должного признания как в медицинских кругах, так и у матерей. В большинстве случаев (69 %) при появлении признаков гипогалактии контрольное взвешивание

не производится. Самостоятельный перевод ребенка на иной вид вскармливания также наблюдается в 65 % случаев [25].

Сказанное позволяет утверждать, что основные задачи акушера-гинеколога, неонатолога и педиатра должны быть сконцентрированы в сфере формирования доминанты лактации, информированности женщин в вопросах профилактики и лечения гипогалактии [17], а также возможностей методов релактации. Принципы профилактики гипогалактии, изложенные в отечественных рекомендациях, перекликаются с рекомендациями Американской академии по грудному вскармливанию, где основной фактор профилактики гипогалактии – кормление по требованию.

Ключевыми методами профилактики гипогалактии и формирования доминанты лактации являются контакт ребенка с матерью, применение метода «кожа к коже» и раннее правильное прикладывание ребенка к груди сразу после рождения, на чем должны настаивать и матери, и медперсонал [16]. Профилактика гипогалактии должна начинаться еще в дородовом периоде и продолжаться в родильном зале путем прикладывания ребенка к груди матери в первые минуты после рождения. На амбулаторном этапе задачей акушера-гинеколога и педиатра является просвещение матери по вопросам грудного вскармливания и проблемам, связанным с ним.

Как уже было отмечено выше, следует информировать мать о возможных лактационных кризах, возникновение которых обусловлено естественными физиологическими причинами. В периоды лактационных кризов рекомендуется более частое прикладывание ребенка к груди.

В просветительской работе следует уделить особое внимание ночным кормлениям, так как наиболее активное образование пролактина происходит с 4 до 6 утра, грудное молоко образуется по типу «обратной связи»: чем активнее ребенок сосет грудь, тем больше его появляется [4, 24].

Женщина должна знать об активном стимулирующем действии на выработку молока массажа грудных желез, биологически активных точек, водных процедур на грудные железы, а также массажа с помощью ультразвука.

В качестве резерва медикаментозных средств коррекции гипогалактии врач-педиатр, а значит и кормящая мать, должны располагать знаниями о применении никотиновой кислоты, глютаминовой кислоты, поливитаминных комплексов, апилака, витамина Е, а также лактогонных средств, как травяных, так и фармакологических. Однако на практике первостепенное внимание уделяется травам: фенхелю, анису, крапиве и тмину, входящим в состав травяных чаев, например, широко применяемого в России чая «Лактафитол». Травяные лактогонные средства могут повысить количество секретлируемого молока, способствовать повышению удовлетворенности от грудного вскармливания в результате влияния на материнскую тревожность по поводу недостаточности молока. Но применение травяных лактогонных сборов возможно только после использования методов нефармакологической стимуляции лактации, рекомендованных ВОЗ (частое прикладывание к груди, ночные кормления, контакт ребенка с матерью методом «кожа к коже» и т. д.), а не вместо них, как это иногда бывает на практике [17]. При этом и врачу-педиатру, и кормящей женщине необходимо помнить, что ни одно средство не может заменить принципы грудного вскармливания [16].

Зачастую использование вышеуказанных рекомендаций является достаточным для восстановления лактации, в исключительных случаях применяется трудоемкий, но в то же время простой и эффективный метод – релактация [24]. Релактацией называют возврат ребенка к грудному вскармливанию после прекращения лактации и перехода на адаптированную молочную смесь. Подобный релактации процесс – индуцирование лактации. При этом лактацию вызывают у совсем нерожавшей [16], или давно рожавшей женщины, и даже у женщин в недавней менопаузе. Согласно рекомендациям по грудному вскармливанию ВОЗ и ЮНИСЕФ, метод релактации вполне осуществим и реален, но требует большого желания и усилий со стороны матери и ее близких [4].

Для релактации необходима регулярная (каждые 3 часа или чаще) стимуляция груди сосанием ребенка или сцеживанием, что вызывает повышение уровня пролактина в крови у женщины, разрастание железистой ткани груди и приводит к выработке грудного молока. Дополнительная система кормления (SNS) представляет собой емкость для смеси (сцеженного молока) и 2 мягких проводника. Один из проводников дается ребенку во время кормления грудью. Ребенок сосет из груди матери и получает докорм либо молочной смесью, либо сцеженным женским молоком. Система может быть использована для кормления детей со сниженным сосательным рефлексом, при недостаточной лактации, лактационных кризах, с целью возобновления лактации (релактации). Даже если детей приходится докармливать молочной смесью, эта система способствует сохранению контакта между матерью и малышом [8]. Успех использования данного метода борьбы с агалактией напрямую связан с контролем ситуации со стороны педиатра и обеспечением должного ухода за ребенком со стороны

матери. Важно, чтобы ребенок не испытывал дефицита питания и прибавлял в весе.

Другим важным моментом должен стать контроль за психоэмоциональным состоянием матери, состоянием груди и контактом с ребенком, поскольку процесс релактации включает в себя не только физиологический аспект кормления, но и психологию взаимоотношений между матерью и ребенком. Как правило, после трудного периода восстановления и появления первого успеха мамы воспринимают процесс с воодушевлением, в дальнейшем релактация проходит более активно и уверенно.

Таким образом, вторичная гипогалактия была и остается актуальной проблемой акушерства, неонатологии и педиатрии. Вместе с тем в настоящее время разработано множество методов ее решения, связанных, прежде всего, с применением комплекса диагностических, профилактических, лечебно-корректирующих, медико-социальных мероприятий, направленных на формирование стойкой лактационной доминанты у кормящих матерей.

Решение проблемы сохранения и поддержки грудного вскармливания заключается в сочетании нескольких важных факторов, а именно – грамотном подходе врача, заинтересованности матери в поддержке грудного вскармливания, а также применении современных методов профилактики и лечения гипогалактии.

Список литературы

1. Абольян, Л. В. Результаты оценки распространенности и длительности грудного вскармливания в Чеченской республике и республике Ингушетия / Л. В. Абольян, П. М. Евлоева, Е. И. Бартенева // Вопросы детской диетологии. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 32–38.
2. Афанасьев, С. С. Пат. 2125389 Рос. Федерация, МПК А23L1/305, А23L1/29, А61К38/21 Биологически активная добавка к пище / С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Н. Н. Каркищенко, О. В. Рубальский, Л. А. Денисов, С. Ю. Пчелинцев, А. А. Воробьев, Ю. Е. Серебрянский, А. А. Джумагазиев, Э. А. Хасьянов, Д. С. Афанасьев, М. С. Афанасьев, В. Н. Каркищенко, А. В. Алешкин, В. В. Миронов, Е. И. Казмирова; заявители и патентообладатели С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, Н. Н. Каркищенко, О. В. Рубальский, Л. А. Денисов, С. Ю. Пчелинцев, А. А. Воробьев, Ю. Е. Серебрянский, А. А. Джумагазиев, Э. А. Хасьянов, Д. С. Афанасьев, М. С. Афанасьев, В. Н. Каркищенко, А. В. Алешкин, В. В. Миронов, Е. И. Казмирова; заявл. 24.04.1998; опубл. 27.01.1999.
3. Афанасьев, С. С. Интерфероновый статус, препараты интерферона в лечении и профилактике инфекционных заболеваний и реабилитации больных / С. С. Афанасьев, Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, Л. В. Феклисова, М. С. Афанасьев, А. В. Алешкин, В. В. Попов, И. С. Сидорова, Е. Р. Мескина, А. В. Астахин, Д. С. Афанасьев, Г. А. Дмитриев, Е. А. Богданова, С. А. Леваков, В. Ю. Давыдкин, О. А. Башкина, А. А. Григорьева, Е. И. Сомова, А. И. Проскурин, О. В. Рубальский, Ю. В. Несвижский, С. В. Султанова, И. В. Садолина, Н. В. Лобачев, А. В. Кокуев, Е. И. Каширская, Е. И. Боровкова, М. Г. Бабина, Л. С. Микаелян, Х. М. Галимзянов, Н. Б. Касимова, Б. Н. Левитан, А. А. Сорокин, О. Ю. Серебрянский, Р. Ш. Зилькарнеев, Н. П. Куприна, А. В. Степанов, А. А. Терентьев, Р. В. Боровик, Н. Р. Дядищев, А. Е. Зыков, Т. А. Скирда, Н. А. Матвиенко, З. А. Плиева, И. Ю. Давыдкин, А. Г. Гаврин, Л. А. Денисов, С. А. Алтухов, Е. А. Воропаева, А. А. Джумагазиев, И. А. Багдасарян, М. Ф. Латыпова, Д. О. Ермолаев, Е. Е. Рубльская, М. В. Лахтин, А. В. Мартынов, И. Н. Ефремов, Э. А. Хасьянов, Л. И. Новикова, И. В. Борисова. – М. : Триада-Х, 2005. – 767 с.
4. Барабаш, Н. А. Гипогалактия. Современные способы коррекции и профилактики : методические рекомендации / Н. А. Барабаш, У. В. Мельникова, В. В. Поженко. – Томск : Офсет Центр, 2016. – 28 с.
5. Богданова, С. В. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и характер сенсibilизации при различных видах вскармливания у здоровых детей / С. В. Богданова, Т. Б. Сенцова, С. Н. Денисова, Л. И. Ильенко, В. А. Ревякина, О. В. Тарасова, О. О. Черняк // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 5. – С. 135–142.
6. Вахлова, И. В. Грудное вскармливание : обеспеченность и пути оптимизации поступления микронутриентов к матери и ребенку / И. В. Вахлова, Л. А. Щеплягина // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 6. – С. 24–31.
7. Водолацкий, В. М. Влияние типа кормления грудного ребенка на формирование звукопроизношения / В. М. Водолацкий, Г. Н. Соломатина // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2018. – Т. 18, № 4–18 (67). – С. 22–24.
8. Гмошинская, М. В. Грудное вскармливание : трудности в организации и пути преодоления / М. В. Гмошинская // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 4. – С. 70–72.
9. Гмошинская, М. В. Поддержка грудного вскармливания : системный подход / М. В. Гмошинская // Вопросы детской диетологии. – 2012. – Т. 10, № 5. – С. 57–63.
10. Гмошинская, М. В. Факторы, влияющие на лактацию / М. В. Гмошинская // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 139–141.

11. Джумагазиев, А. А. Возможный вариант повышения эффективности первичной профилактики заболеваний в раннем детстве / А. А. Джумагазиев, Р. Р. Рамаева, А. И. Плотникова, Л. А. Назаркина, В. А. Панфилов, Т. Ф. Козина, Е. Р. Швечихина, З. П. Иванская, Ф. В. Орлов, Д. В. Райский, Э. А. Хасьянов, Р. И. Яфасов // Тезисы докладов III Национального конгресса по профилактической медицине и валеологии (Санкт-Петербург, 28–31 мая 1996 г.). – СПб. : Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, 1996. – С. 62–63.
12. Джумагазиев, А. А. Основы поликлинической педиатрии : учебное пособие / А. А. Джумагазиев, В. В. Гуськов, Т. Ф. Козина, Ф. В. Орлов, А. И. Плотникова, Д. В. Райский, Р. Р. Рамаева, Е. Р. Швечихина. – Ростов-н/Д. : Феникс, 2006. – 414 с.
13. Джумагазиев, А. А. Питание грудного ребенка с позиций нутриентного программирования здоровья / А. А. Джумагазиев, Д. В. Райский, Е. И. Казимилова, Т. Ф. Козина, Д. А. Безрукова // Здоровье детей : профилактика социально-значимых заболеваний : мат-лы II Российского форума (Санкт-Петербург, 27–28 марта 2008 г.). – СПб. : Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. – С. 129–130.
14. Джумагазиев, А. А. Проблемы вскармливания детей первого года жизни в г. Астрахань / А. А. Джумагазиев, Е. И. Казимилова, Д. В. Райский // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – № 6. – С. 87–89.
15. Джумагазиев, А. А. Прогнозирование заболеваний и отклонений в развитии детей первых двух лет жизни : учебное пособие / А. А. Джумагазиев, Р. Р. Рамаева, А. И. Плотникова, Т. Ф. Козина, Е. Р. Швечихина, В. Г. Вязгина, Л. А. Назаркина, Р. И. Яфасов. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 1992. – 44 с.
16. Жданова, С. И. Как побороть гипогалактию? Профилактика и успешное лечение гипогалактии // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 21–24.
17. Жданова, С. И. Профилактика и лечение гипогалактии. Роль лактогонных средств / С. И. Жданова // Медицинский совет. – 2018. – № 2. – С. 26–31.
18. Жукова, Л. И. Значение грудного вскармливания для ребенка и факторы, влияющие на его частоту / Л. И. Жукова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : мат-лы 72-ой научной сессии сотрудников университета (Витебск, 25–26 января 2017 г.). – Витебск : Витебский государственный медицинский университет, 2017. – С. 253–254.
19. Казимилова, Е. И. Клиническое значение интерферона в общей реактивности у детей грудного возраста : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Казимилова. – Астрахань, 2000. – 24 с.
20. Кантемирова, Б. И. Проблема нежелательных побочных реакций лекарственных средств / Б. И. Кантемирова, Н. В. Тимофеева, В. И. Григанов, А. А. Шилова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 8–12.
21. Каширская, Е. И. Клиническое значение определения активности интерферона в грудном молоке и крови новорожденных детей / Е. И. Каширская, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Н. С. Черкасов, О. В. Рубальский, Л. А. Денисов // Проблемы инфекционных болезней (клиника, диагностика, лечение). Часть 2 / отв. ред. В. А. Алешкин. – М. : Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского, 2000. – С. 134–136.
22. Каширская Е. И. Результаты изучения интерфероновой активности и эффективности применения БАД с интерфероном в коррекции общей реактивности организма у детей / Е. И. Каширская, С. С. Афанасьев, А. А. Джумагазиев // Белки-маркеры патологических состояний : мат-лы 3-й научной конференции и школы-семинара для молодых ученых : к 75-летию проф. Ю. С. Татарина (г. Астрахань, 16 мая 2003 г.) / под общ. ред. Д. М. Никулиной, А. А. Терентьева. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2003. – С. 111–115.
23. Каширская, Е. И. Диспансеризация здоровых детей и детей из групп риска на поликлиническом этапе : учебное пособие / Е. И. Каширская, А. А. Джумагазиев. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2012. – 147 с.
24. Консультирование по грудному вскармливанию : Всемирная организация здравоохранения. Руководство для преподавателя. – 1993. – Режим доступа: http://www.whogis.com/maternal_child_adolescent/documents/who_cdr_93_3/ru/, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 28.05.2019.
25. Краснов, М. В. Вскармливание детей грудного возраста в сельской местности Чувашской республики и Нижегородской области / М. В. Краснов, М. Г. Боровкова, Л. А. Николаева // Вопросы питания. – 2018. – Т. 87, № 3. – С. 58–65.
26. Лебедева, О. В. Заболеваемость детей на первом году жизни, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / О. В. Лебедева, Э. З. Полянина, Н. И. Черемина // Современные тенденции развития науки и технологий. – 2015. – № 8–3. – С. 104–107.
27. Лещева, М. Ю. Доминанта лактации у старшеклассниц / М. Ю. Лещева, А. Ю. Гончарова, Л. В. Мошурова // Молодежный инновационный вестник. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 369–370.
28. Матвеева, Е. В. Влияние различных видов вскармливания на соматическую и инфекционную заболеваемость детей первого года жизни / Е. В. Матвеева, Т. И. Легонькова, О. В. Войтенкова, О. Н. Штыкова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 32–35.

29. Мошурова, Л. В. Истоки формирования доминанты лактации / Л. В. Мошурова, М. Ю. Лещева, А. Ю. Гончарова // Врач-аспирант. – 2017. – Т. 83, № 4. – С. 79–84.
30. Мурзова, О. А. Основы вскармливания детей первого года жизни: учебное пособие / О. А. Мурзова, В. И. Григанов, Е. М. Мирошникова, И. В. Вязовая, Б. И. Кантемирова, А. А. Шилова, Е. Р. Швечихина. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2012. – 75 с.
31. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова, Н. М. Грачева, А. С. Анкирская, Л. В. Феклисова, Л. В. Пожалостина, И. В. Борисова, Р. С. Будагов, Л. П. Ульянова, М. А. Шабанская, Л. В. Морозова, Л. В. Агеева, О. В. Рубальский, Г. И. Ханина, А. Г. Лютов, Л. А. Леванова, В. Ю. Давыдкин, О. А. Башкина, С. В. Султанова, М. С. Афанасьев, А. Е. Степанов, Н. Г. Рахимова, А. А. Терентьев, Е. И. Казиминова, Л. А. Денисов, Н. Н. Ворошилина, Д. С. Афанасьев, И. В. Садолина, Н. В. Лобачев, А. В. Кокуев, Л. И. Новикова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой. – М. : ГБОУ ДПО ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
32. Пастбина, И. М. Анкетирование кормящих матерей как инструмент мониторинга ситуации по грудному вскармливанию / И. М. Пастбина // Вопросы питания. – 2015. – Т. 84, № S3. – С. 149.
33. Полянина, Э. З. Пат. 2152619 Рос. Федерация, МПК G01N 33/00 Способ иммунологической оценки адаптации новорожденных детей / Э. З. Полянина, Н. С. Черкасов; патентообладатель Э. З. Полянина; заявл. 25.02.1999; опубл. 10.07.2000. Бюл. № 19.
34. Ртищева, М. С. Междисциплинарное взаимодействие специалистов стационара по укреплению доминанты лактации у матерей, родивших детей с ЭНМТ и ОНМТ / М. С. Ртищева, С. Б. Лазуренко, Л. С. Намазова-Баранова, И. А. Беляева, Г. В. Яцык // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № S1. – С. 209.
35. Снитко, Е. И. Особенности вскармливания детей грудного возраста г. Астрахани / Е. И. Снитко, Л. А. Ташлыкова, М. А. Ярославцева // Новая наука : современное состояние и пути развития. – 2016. – № 5–2. – С. 22–26.
36. Черкасов, Н. С. Использование рекомбинантного интерферона- $\alpha 2$ у детей грудного возраста. Методические рекомендации / Н. С. Черкасов, Е. И. Казиминова. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2001. – 23 с.
37. Швечихина, Е. Р. Хронические расстройства питания у детей : учебно-методическое пособие / Е. Р. Швечихина, С. В. Супрун. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2009. – 80 с.

References

1. Abol'yan L. V., Evloeva P. M., Barteneva E. I. Rezul'taty otsenki rasprostranennosti i dlitel'nosti grudnogo vskarmivaniya v Chechenskoj respublike i respublike Ingushetiya [Prevalence and duration of breastfeeding in the Chechen Republic and the Republic of Ingushetia]. *Voprosy detskoy dietologii* [Pediatric Nutrition], 2013, vol. 11, no. 3, pp. 32–38.
2. Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Karkishchenko N. N., Rubal'skiy O. V., Denisov L. A., Pchelintsev S. Yu., Vorob'ev A. A., Serebryanskiy Yu. E., Dzhumagaziev A. A., Khas'yanov E. A., Afanas'ev D. S., Afanas'ev M. S., Karkishchenko V. N., Aleshkin A. V., Mironov V. V., Kazimirova E. I. Biologicheskii aktivnaya dobavka k pishche [Dietary supplement to food]. Patent RF, no. 2125389, 1998.
3. Afanas'ev S. S., Onishchenko G. G., Aleshkin V. A., Feklisova L. V., Afanas'ev M. S., Aleshkin A. V., Popov V. V., Sidorova I. S., Meskina E. R., Astakhin A. V., Afanas'ev D. S., Dmitriev G. A., Bogdanova E. A., Levakov S. A., Davydkin V. Yu., Bashkina O. A., Grigor'eva A. A., Somova E. I., Proskurin A. I., Rubal'skiy O. V., Nesvizhskiy Yu. V., Sultanova S. V., Sadolina I. V., Lobachev N. V., Kokuev A. V., Kashirskaya E. I., Borovkova E. I., Babina M. G., Mikaelyan L. S., Galimzyanov Kh. M., Kasimova N. B., Levitan B. N., Sorokin A. A., Serebryanskiy O. Yu., Zul'karneev R. Sh., Kuprina N. P., Stepanov A. V., Terent'ev A. A., Borovik R. V., Dyadishchev N. R., Zykov A. E., Skirda T. A., Matvienko N. A., Plieva Z. A., Davydkin I. Yu., Gavrin A. G., Denisov L. A., Altukhov S. A., Voropaeva E. A., Dzhumagaziev A. A., Bagdasaryan I. A., Latypova M. F., Ermolaev D. O., Rubl'skaya E. E., Lakhtin M. V., Martynov A. V., Efremov I. N., Khas'yanov E. A., Novikova L. I., Borisova I. V. Interferonovyy status, preparaty interferona v lechenii i profilaktike infektsionnykh zabolevaniy i reabilitatsii bol'nykh [Interferon status, interferon preparations in the treatment and prevention of infectious diseases and the rehabilitation of patients]. Moscow, Triada-X, 2005, 767 p.
4. Barabash N. A., Mel'nikova U. V., Pozhenko V. V. Gipogalaktiya. Sovremennyye sposoby korrektsii i profilaktiki: metodicheskie rekomendatsii [Hypogalactia. Modern methods of correction and prevention: methodical recommendations]. Tomsk, Ofset Tsentr, 2016, 28 p.
5. Bogdanova S. V., Sentsova T. B., Denisova S. N., Il'enko L. I., Revyakina V. A., Tarasova O. V., Chernyak O. O. Metabolicheskaya aktivnost' kishhechnoy mikroflory i kharakter sensibilizatsii pri razlichnykh vidakh vskarmivaniya u zdorovykh detey [The metabolic activity of the enteric microflora and the pattern of sensitization in different types of feeding in healthy infants]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2015, vol. 60, no. 5, pp. 135–142.

6. Vakhlova I. V., Shechplyagina L. A. Grudnoe vskarmlyvanie: obespechennost' i puti optimizatsii postupleniya mikronutrientov k materi i rebenku [Breastfeeding: provision with micronutrients and ways to optimize it for mother and child]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Clinical Practice in Pediatrics], 2007, vol. 2, no. 6, pp. 24–31.
7. Vodolatskiy V. M., Solomatina G. N. Vliyaniye tipa kormleniya grudnogo rebenka na formirovaniye zvukoproiznosheniya [Influence of the type of feeding an infant on the formation of sound pronunciation]. *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika* [Pediatric Dentistry and Dental Profilaxis], 2018, vol. 18, no. 4–18 (67), pp. 22–24.
8. Gmoshinskaya M. V. Grudnoe vskarmlyvanie: trudnosti v organizatsii i puti preodoleniya [Breastfeeding: the difficulties in organizing and their overcoming]. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology], 2012, vol. 9, no. 4, pp. 70–72.
9. Gmoshinskaya M. V. Podderzhka grudnogo vskarmlyvaniya: sistemnyy podkhod [Support of breastfeeding: a systemic approach]. *Voprosy detskoy dietologii* [Pediatric Nutrition], 2012, vol. 10, no. 5, pp. 57–63.
10. Gmoshinskaya M. V. Faktory, vliyayushchie na laktatsiyu [Factors influencing on lactation]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics], 2013, vol. 12, no. 2, pp. 139–141.
11. Dzhumagaziev A. A., Ramaeva R. R., Plotnikova A. I., Nazarkina L. A., Panfilov V. A., Kozina T. F., Shvechikhina E. R., Ivanskaya Z. P., Orlov F. V., Rayskiy D. V., Khas'yanov E. A., Yafasov R. I. Vozmozhnyy variant povysheniya effektivnosti pervichnoy profilaktiki zabolovaniy v rannem detstve [A possible option to increase the effectiveness of primary prevention of diseases in early childhood]. *Materialy III Natsional'nogo kongressa po profilakticheskoy meditsine i valeologii* [Materials of III National Congress of Preventive Medicine and Valeology. May 28–31, 1996]. Saint Petersburg, 1996, pp. 62–63.
12. Dzhumagaziev A. A., Gus'kov V. V., Kozina T. F., Orlov F. V., Plotnikova A. I., Rayskiy D. V., Ramaeva R. R., Shvechikhina E. R. Osnovy poliklinicheskoy pediatrii. Uchebnoe posobie [Basics of polyclinic pediatrics. Study Guide]. Rostov-on-Don, Feniks [Phoenix], 2006, 414 p.
13. Dzhumagaziev A. A., Rayskiy D. V., Kazimirova E. I., Kozina T. F., Bezrukova D. A. Pitaniye grudnogo rebenka s pozitsiy nutrientnogo programmirovaniya zdorov'ya [Nutrition of an infant from the standpoint of nutrient health programming]. *Materialy II Rossiyskogo foruma "Zdorov'e detey: profilaktika sotsial'no-znachimyykh zabolovaniy"* [Materials of II Russian Forum "Children's health: prevention of socially significant diseases". March 27–28, 2008]. Saint Petersburg, 2008, pp. 129–130.
14. Dzhumagaziev A. A., Kazimirova E. I., Rayskiy D. V. Problemy vskarmlyvaniya detey pervogo goda zhizni v g. Astrakhan' [Problems of infants feeding in Astrakhan]. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky], 2004, no. 6, pp. 87–89.
15. Dzhumagaziev A. A., Ramaeva R. R., Plotnikova A. I., Kozina T. F., Shvechikhina E. R., Vyazgina V. G., Nazarkina L. A., Yafasov R. I. Prognozirovaniye zabolovaniy i otkloneniy v razvitiy detey pervykh dvukh let zhizni. Uchebnoe posobie [Prediction of diseases and deviations in the development of children in the first two years of life. Study Guide]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 1992, pp. 44.
16. Zhdanova S. I. Kak poborot' gipogalaktiyu? Profilaktika i uspeshnoe lecheniye gipogalaktii [How to overcome hypogalactia? Prevention and successful management of hypogalactia]. *Meditsinskiy Sovet* [Medical Council], 2019, no. 2, pp. 21–24.
17. Zhdanova S. I. Profilaktika i lecheniye gipogalaktii. Rol' laktogonnykh sredstv [Prevention and treatment of hypogalactia. The role of lactogenic agents]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council], 2018, no. 2, pp. 26–31.
18. Zhukova L. I. Znacheniye grudnogo vskarmlyvaniya dlya rebenka i faktory, vliyayushchie na ego chastotu [The value of breastfeeding for a child and factors influencing its frequency]. *Materialy 72-oy nauchnoy sessii sotrudnikov universiteta "Dostizheniya fundamental'noy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii"* [Materials of the 72 scientific session of university staff "Achievements of Fundamental, Clinical Medicine and Pharmacy". January 25–26, 2017]. Vitebsk State Medical University, 2017, pp. 253–254.
19. Kazimirova E. I. Klinicheskoye znacheniye interferona v obshchey reaktivnosti u detey grudnogo vozrasta. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The clinical significance of interferon in total reactivity in infants. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2000, 24 p.
20. Kantemirova B.I., Timofeeva N. V., Griganov V. I., Shilova A. A. Problema nezhelatel'nykh pobochnykh reaktsiy lekarstvennykh sredstv [The problem of unwanted adverse reactions of drugs]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 4, pp. 8–12.
21. Kashirskaya E. I., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Cherkasov N. S., Rubal'skiy O. V., Denisov L. A. Klinicheskoye znacheniye opredeleniya aktivnosti interferona v grudnom moloke i krovi novorozhdennykh detey [The clinical significance of determining the activity of interferon in breast milk and blood of newborns]. *Problemy infektsionnykh bolezney (klinika, diagnostika, lecheniye)". Chast' 2* [Collection of scientific works "Problems of Infectious Diseases (clinical manifestation, diagnosis, treatment)". Part 2]. Ed. V. A. Aleshkin. Moscow, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 2000, pp. 134–136.

22. Kashirskaya E. I., Afanas'ev S. S., Dzhumagaziev A. A. Rezultaty izucheniya interferonovoy aktivnosti i effektivnosti primeneniya BAD s interferonom v korrektsii obshchey reaktivnosti organizma u detey [Results of the study of interferon activity and the effectiveness of the use of dietary supplements with interferon in the correction of the general reactivity of the body in children]. *Materialy III nauchnoy konferentsii i shkoly-seminara dlya molodykh uchenykh : k 75-letiyu prof. Yu. S. Tatarinova "Belki-markery patologicheskikh sostoyaniy"* [Materials of 3rd scientific conference and school seminar for young scientists: to the 75th anniversary of Prof. Yu. S. Tatarinov. "Protein markers of pathological conditions". May 16, 2003]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2003, pp. 111–115.
23. Kashirskaya E. I., Dzhumagaziev A. A. Dispanserizatsiya zdorovykh detey i detey iz grupp riska na poliklinicheskom etape. Uchebnoe posobie [Clinical examination of healthy children and children from risk groups at the polyclinic stage. Study guide], Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2012, pp. 147.
24. Konsul'tirovanie po grudnomu vskarmlivaniyu : Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Rukovodstvo dlya prepodavatelya [Breastfeeding counseling. World Health Organization. A teacher's guide]. Available at: http://www.whois.com/maternal_child_adolescent/documents/who_cdr_93_3/ru/ (accessed 28 May 2019).
25. Krasnov M. V., Borovkova M. G., Nikolaeva L. A. Vskarmlivanie detey grudnogo vozrasta v sel'skoy mestnosti Chuvashskoy respubliki i Nizhegorodskoy oblasti [Infant feeding in the rural area of Chuvash Republic and Nizhny Novgorod Region]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*, 2018, vol. 87, no. 3, pp. 58–65.
26. Lebedeva O. V., Polyanina E. Z., Cheremina N. I. Zabolevaemost' detey na pervom godu zhizni, rozhdenykh s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela [The morbidity of children in the first year of life, born with very low and extremely low body weight]. *Sovremennye tendentsii razvitiya nauki i tekhnologii [Modern Trends in the Development of Science and Technology]*, 2015, no. 8–3, pp. 104–107.
27. Leshcheva M. Yu., Goncharova A. Yu., Moshurova L. V. Dominanta laktatsii u starsheklassnits [Dominant of lactation in high school students]. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik [Youth Innovative Gazette]*, 2017, vol. 6, no. 2, pp. 369–370.
28. Matveeva E. V., Legon'kova T. I., Voytenkova O. V., Shtykova O. N. Vliyanie razlichnykh vidov vskarmlivaniya na somaticheskuyu i infektsionnuyu zabolevaemost' detey pervogo goda zhizni [Influence of different types of nutrition on somatic and infectious morbidity of infants]. *Vestnik Smolenskoj Gosudarstvennoj Meditsinskoj Akademii [Vestnik of the Smolensk State Medical Academy]*, 2016, vol. 15, no. 2, pp. 32–35.
29. Moshurova L. V., Leshcheva M. Yu., Goncharova A. Yu. Istoki formirovaniya dominanty laktatsii [Origins of lactation dominant formation]. *Vrach-aspirant ["Postgraduate Doctor" journal]*, 2017, vol. 83, no. 4, pp. 79–84.
30. Murzova O. A., Griganov V. I., Miroshnikova E. M., Vyazovaya I. V., Kantemirova B. I., Shilova A. A., Shvechikhina E. R. Osnovy vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni. Uchebnoe posobie [Basics of feeding children in the first year of life. Study guide]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2012, 75 p.
31. Onishchenko G.G., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Pospelova V. V., Gracheva N. M., Ankirskaya A. S., Feklisova L. V., Pozhalostina L. V., Borisova I. V., Budagov R. S., Ul'yanova L. P., Shabanskaya M. A., Morozova L. V., Ageeva L. V., Rubal'skiy O. V., Khanina G. I., Lyutov A. G., Levanova L. A., Davydkin V. Yu., Bashkina O. A., Sultanova S. V., Afanas'ev M. S., Stepanov A. E., Rakhimova N. G., Terent'ev A. A., Kazimirova E. I., Denisov L. A., Voroshilina N. N., Afanas'ev D. S., Sadolina I. V., Lobachev N. V., Kokuev A. V., Novikova L. I. Immunobiologicheskie preparaty i perspektivy ikh primeneniya v infektologii [Immunobiological preparations and prospects for their use in infectiology], Moscow, All-Russian Educational, Scientific and Methodological Center for Continuing Medical and Pharmaceutical Education, 2002, pp. 608.
32. Pastbina I. M. Anketirovanie kormyashchikh materey kak instrument monitoring situatsii po grudnomu vskarmlivaniyu [Questioning of nursing mothers as a tool for monitoring the situation of breastfeeding]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*, 2015, vol. 84, no. S3, pp. 149.
33. Polyanina E. Z., Cherkasov N. S. Sposob immunologicheskoy otsenki adaptatsii novorozhdennykh detey [The method of immunological evaluation of adaptation of newborns]. Patent RF, no. 2152619, 2000.
34. Rtishcheva M. S., Lazurenko S. B., Namazova-Baranova L. S., Belyaeva I. A., Yatsyk G. V. Mezhdistsiplinarnoe vzaimodeystvie spetsialistov statsionara po ukrepleniyu dominanty laktatsii u materey, rodivshikh detey s ENMT i ONMT [Interdisciplinary cooperation of hospital specialists to strengthen the lactation dominant in mothers who have given birth to children with Extremely low body weight and Very low body weight]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*, 2015, vol. 14, no. S1, pp. 209.
35. Snitko E. I., Tashlykova L. A., Yaroslavtseva M. A. Osobennosti vskarmlivaniya detey grudnogo vozrasta g. Astrakhani [Features of feeding infants in Astrakhan]. *Novaya nauka, sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya [New science. The current state and ways of development]*, 2016, no. 5–2, pp. 22–26.
36. Cherkasov N. S., Kazimirova E. I. Ispol'zovanie rekombinantnogo interferona- $\alpha 2$ u detey grudnogo vozrasta. Metodicheskie rekomendatsii [The use of recombinant interferon- $\alpha 2$ in infants. Guidelines]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2001, 23 p.
37. Shvechikhina E. R., Suprun S. V. Khronicheskie rasstroystva pitaniya u detey. Uchebno-metodicheskoe posobie [Chronic nutritional disorders in children. Teaching-methodical manual]. Astrakhan, Astrakhan State Medical Academy, 2009, 80 p.

УДК 616.24-008.8-074

DOI 10.17021/2019.14.2.25.33

© А.В. Козлов, О.А. Гусякова, А.В. Лямин,
А.А. Ерещенко, О.В. Арчибасова, Н.В. Иванова,
А.В. Жестков, Д.Ф. Сергиенко, 2019

МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА КАК ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗВЕНО РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Козлов Андрей Владимирович, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Гусякова Оксана Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: (846) 337-04-63, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Лямин Артем Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-696-88-29, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Ерещенко Алена Анатольевна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-963-116-31-51, e-mail: pustylnica131902@gmail.ru.

Арчибасова Ольга Владимировна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-693-64-01, e-mail: olechka08015@mail.ru.

Иванова Наталья Вячеславовна, ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-927-617-75-45, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Жестков Александр Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел.: 8-846-260-33-31, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gazken@rambler.ru.

Сведения о метаболизме железа в последние десятилетия были существенно пополнены. Приведены данные об основных белках, принимающих участие в обмене железа у человека. Описаны механизмы получения железа у бактерий из макроорганизма и их значение в развитии инфекционно-воспалительного процесса у пациентов с муковисцидозом. Рассмотрено значение сидерофоров *Burkholderia cepacia* complex и *Pseudomonas aeruginosa* в процессах связывания и транспорта железа в бактериальные клетки. Результатом сложных взаимодействий бактерий и макроорганизма при муковисцидозе может быть развитие тяжелых обострений, в том числе и «цепания-синдрома». Такие осложнения следует понимать не только как прямое повреждение бактериями тканей легкого, но и как фактор формирования «порочного круга»: вязкая мокрота приводит к инфицированию нижних дыхательных путей микроорганизмами, которые нуждаются в железе и высвобождают его из тканей, что может не только стимулировать повреждение легкого, но и приводить к росту вирулентности бактерий.

Ключевые слова: железо, железосвязывающие белки, муковисцидоз, воспаление, инфекционный процесс.

IRON METABOLISM AS A PATHOGENETIC LINK IN THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS COMPLICATIONS IN CYSTIC FIBROSIS

Kozlov Andrey V., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-905-019-97-57, e-mail: kozlov.biochemistry@yandex.ru.

Gusyakova Oksana A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: (846) 337-04-63, e-mail: biosam@yandex.ru.

Lyamin Artem V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-696-88-29, e-mail: avlyamin@rambler.ru.

Ereshchenko Alena A., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-963-116-31-51, e-mail: pystnica131902@gmail.ru.

Archibasova Olga V., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-693-64-01, e-mail: olechka08015@mail.ru.

Ivanova Natal'ya V., Assistant, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-617-75-45, e-mail: bio-sam@yandex.ru.

Zhestkov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-846-260-33-31, e-mail: zhestkovav2015@yandex.ru.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gazken@rambler.ru.

Information on iron metabolism has been significantly supplemented and changed in recent decades. The review provides data on the main proteins involved in iron metabolism in humans. The mechanisms of iron acquisition in bacteria from the macroorganism and their importance in the development of infectious and inflammatory process in patients with cystic fibrosis are described. Data on the significance of *Burkholderia cepacia* complex and *Pseudomonas aeruginosa* siderophores in the processes of binding and transport of iron to bacterial cells are presented. The result of complex interactions of bacteria and macroorganism in cystic fibrosis can be the development of severe exacerbations, including “cepation-syndrome”, which, taking into account the above data, should be considered not only as direct damage to the lung tissue by bacteria, but also as a factor in the formation of a “vicious circle”: viscous sputum leads to infection of the lower respiratory tract with microorganisms that need iron and release it from the tissues, which can stimulate not only lung damage, but also lead to the growth of virulence of bacteria.

Key words: iron, iron-binding proteins, cystic fibrosis, inflammation, infectious process.

В последние десятилетия существенно пополнены сведения о функциях железа, регуляции его метаболизма и диагностической ценности. Сегодня все более детально изучается метаболизм этого микроэлемента и его роль как основного субстрата для синтеза гемоглобина, а также регулятора ферментативного катализа [10], маркера воспалительных процессов [9], пускового механизма свободнорадикальных окислительных процессов [30] и развития бактериальных инфекций [24, 28]. Растет число публикаций о новых железосодержащих белках и их функциях в метаболизме при норме и патологии, о возможности их использования в качестве диагностических маркеров [3].

Поступая с пищей, железо всасывается в тонком кишечнике, и этот процесс регулируется целым рядом белков и ферментов. Энтероциты играют ключевую роль в гомеостазе железа, так как являются высокоспециализированными клетками для абсорбции Fe^{2+} . Однако в тонкий кишечник железо поступает в окисленной форме Fe^{3+} , что осложняет его проникновение в эпителиоцит. На апикальной поверхности клеток происходит восстановление железа в двухвалентную форму с помощью дуоденальной цитохромоксидазы В – витаминзависимого фермента, который использует аскорбат в качестве донора электронов [26]. Примечательно, что помимо усвоения железа из рациона, аскорбиновая кислота в метаболизме железа также участвует в синтезе ферритина и ингибирует лизосомальную аутофагию данного белка [23, 36]. Далее происходит захват железа специфическим переносчиком – двухвалентным металлотранспортером (ДМТ-1), обеспечивающим транспорт металла к базолатеральной мембране. ДМТ-1 является интегральным мембранным гликопротеином, который в своей функции специфичен не только для железа, он также обеспечивает перенос ионов меди, цинка, кобальта и других элементов [8]. По данным некоторых авторов, в связи с этим формируется некое подобие конкуренции вышеперечисленных металлов за использование данного транспортера [19].

Как только железо связывается ДМТ-1, оно попадает в цитозоль энтероцитов. Энтероциты

имеют короткую продолжительность жизни (в среднем 3 суток) [4], и железо, накопленное в клетках, может быть потеряно для организма при их слущивании или разрушении этих клеток. Таким образом, поступление железа в ткани организма зависит от его переноса через апикальную и базальную поверхности энтероцитов. Поэтому на следующем этапе железо пересекает базолатеральную поверхность эпителиальных клеток кишечника с помощью специфического переносчика – ферропортина, что является одним из ключевых моментов всего гомеостаза железа [37].

Ферропортин, известный так же как IREG1 (iron regulated protein 1) или MTP1 (metal tolerance protein 1), выступает в качестве приоритетного переносчика с точки зрения поступления железа в ткани и его переноса между клетками разного типа, поскольку является единственным известным транспортером, который экспортирует Fe из клеток в плазму и осуществляет его распределение между тканями [8, 37]. Помимо энтероцитов, данный белок преимущественно локализован и на мембранах других клеток – макрофагов, обеспечивающих поглощение и разрушение стареющих эритроцитов – эритрофагоцитоз. В лизосомах макрофагов происходит высвобождение железа из гема гемоглобина, которое через ферропортин попадает из макрофага в плазму крови [18]. Известно, что активность ферропортина зависит от пептидного гормона – гепсидина, который синтезируется в печени и считается основным регулятором процессов усвоения, рециркуляции, депонирования и высвобождения железа [22]. Гепсидин, соединяясь с ферропортином, на поверхности мембраны клетки образует комплекс гепсидин-ферропортин, который попадает в клетку и разрушается в лизосомах. Таким образом, блокируется функция ферропортина, как следствие, железо накапливается внутри энтероцита (и других клеток), что приводит к снижению его количества в плазме и секвестрации в тканях преимущественно в составе ферритина [7]. Являясь одним из основных железосодержащих белков организма, ферритин может аккумулировать до 4 500 молекул железа в двухвалентной форме. Всего же этот белок связывает до 15–20 % от общего количества железа в организме [7]. Структурно молекула ферритина представляет собой крупномолекулярный белковый комплекс (440 кДа), апоферритин которого является внешней оболочкой и покрывает ядро из гидроксифосфата железа. Белковая часть молекулы состоит из 24 субъединиц двух типов, синтез которых детерминирован разными генами: L (light, легкая, 19,9 кДа) и H (heavy, тяжелая, 22 кДа), разное соотношение которых формирует наличие до 20 изоформ ферритина в тканях. Все функции субъединиц до конца не выяснены, однако известно, что H-субъединицы содержат ферментативные комплексы, способствующие окислению железа, в то время как L-субъединицы обеспечивают транспорт ионов железа к ядру молекулы. Примечательно, что ферритины, богатые H-субъединицами, быстрее накапливают и высвобождают железо, находятся преимущественно в сердце, а также в плаценте, фетальных тканях и клетках злокачественных опухолей, то есть в клетках с повышенным метаболизмом [12]. Напротив, изоферритины с преимущественным содержанием L-субъединиц содержатся в печени и селезенке и депонируют железо для всего организма, что позволяет говорить об органоспецифичности этого белка. Часть ферритина может подвергаться процессу гликирования и экскретироваться в кровь, в то время как при цитолизе высвобождается негликированная форма белка, что может иметь значение в диагностике: гликированный ферритин имеет секреторное происхождение и может продуцироваться и лейкоцитами [6]. Депонирование железа в ферритине ограничивает его возможность генерировать свободные радикалы и обеспечивает антиоксидантную функцию, в том числе и для клеток эндотелия, что имеет значение в патогенезе атеросклероза и васкулитов [11].

Литературные данные за последние десятилетия значительно пополнены сведениями о метаболизме железа в норме, которые могут помочь в понимании ряда патологических процессов при некоторых заболеваниях, помимо железодефицитной анемии и гемохроматозов, где железо и железосвязывающие белки могут играть ключевую роль в патогенезе и диагностике. В частности, эта информация может иметь значение для лечения и поддержки пациентов с муковисцидозом (МВ).

Сегодня МВ представляет собой одно из самых распространенных наследственных заболеваний, в этиологии которого лежит мутация гена Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR), ответственного за синтез одноименного белка-регулятора ионных каналов: хлорного и натриевого [5]. Распространенность патологии значительна: в странах Западной Европы 1 : 2 500 – 1 : 3 000 новорожденных, в России – примерно 1 : 10 000 [1, 41]. МВ характеризуется нарушением работы экзокринных желез дыхательных путей, органов пищеварения и урогенитального тракта, при этом именно дыхательная недостаточность, развивающаяся вследствие изменения биохимических и реологических свойств мокроты в сочетании с хронической инфекцией, является основной причиной смертности пациентов [14]. И в этом продолжительном процессе ключевую роль играет специфическая микрофлора дыхательных путей пациентов с МВ, в первую очередь *Burkholderia cepacia* complex

и *Pseudomonas aeruginosa*. Помимо эпидемиологической значимости и высокой патогенности для данной группы пациентов, эти микроорганизмы также представляют интерес в исследовании их молекулярных механизмов высвобождения железа из окружающей среды и его усвоения, что, несомненно, влияет на патогенез воспалительных процессов в легких. Оба этих возбудителя относятся к группе неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГОБ) и нуждаются в регулярном поступлении железа. Железо бактериальным клеткам необходимо для нормального функционирования ферментов и белков, обеспечивающих энергетические процессы, синтез нуклеиновых кислот, процессы деления клетки, защиты от кислородных радикалов. К ним относятся цитохромы, ферредоксины, каталаза, супероксиддисмутаза, нитрогеназы, рибонуклеотидредуктаза и др. [15]. С учетом адаптационных и патогенных особенностей НФГОБ, а именно – их способности продуцировать биопленки, было продемонстрировано влияние наличия железа на эти факторы патогенности. Кроме того, сделан вывод о том, что высокие концентрации железа стимулируют агрегацию бактерий и образование биопленок, а также факторов адгезии и инвазии, то есть поддерживают вирулентность патогенной флоры [13, 39]. Поверхность тканей органов человеческого организма, включая респираторный тракт, считается скудной по содержанию железа средой, а внутриклеточное железо находится в секвестрированном с белками состоянии и для бактерий недоступно, соответственно микроорганизмы имеют способы и механизмы его получения для сохранения своей жизнеспособности [14]. Одним из таких механизмов является синтез сидерофоров – небольших железо-хелатообразующих молекул, выделяемых грамотрицательными, грамположительными и грибковыми микроорганизмами. Они обычно классифицируются как сидерофоры катехолатного типа, которые связывают трехвалентное железо через гидроксильные группы, сидерофоры гидроксаматного типа, которые хелатируют трехвалентное железо через карбонильную группу с соседним азотом, и сидерофоры смешанного типа, которые имеют катехол- и гидроксаматсвязывающие фрагменты [17, 35].

Синегнойная палочка как один из самых распространенных патогенов при МВ в ответ на недостаток железа в окружающей среде может синтезировать два основных сидерофора: пиовердин и пиохелин. Пиовердин является сидерофором смешанного типа, имеет более высокое сродство к железу и влияет на процесс образования биопленки, в то время как синтез пиохелина наиболее активен в условиях железодефицита среды и требует больше энергии от бактерии [16]. Схожим способом получают металл бактерии из *Burkholderia cepacia* complex, представляющие наиболее серьезную угрозу для жизни пациентов с МВ: инфицирование данными микроорганизмами может привести к развитию «цэпакия-синдрома», сопровождающегося некротизирующей пневмонией и сепсисом [33]. В арсенале этих бактерий имеется четыре сидерофора: орнибактин, цепабактин, пиохелин и цэпациахелин. Работы, ориентированные на изучение этих молекул, подтверждают также прямую генотипическую и фенотипическую связь между возможностью приобретения железа микробной клеткой и степенью вирулентности [14, 27]. Примечателен тот факт, что сидерофоры некоторых бактерий могут использоваться другими микроорганизмами, не способными их продуцировать. Формируется некая конкуренция за железо среди микрофлоры нижних дыхательных путей, в которой также участвуют условно-патогенные комменсалы [29].

Кроме того, существуют данные о том, что помимо синтеза сидерофоров микроорганизмы могут применять и другие механизмы высвобождения железа из клеток. Так, *Pseudomonas aeruginosa* выделяет несколько протеолитических ферментов (эластаза, щелочная протеаза, эндопротеазы PrpL), которые действуют не только на структуры клеток, но и на железосвязывающие белки тканей – лактоферрин, ферритин и трансферрин, делая металл более доступным для микробной клетки [25, 40, 42]. Но микроорганизмы являются основными инициаторами выхода железа и железосвязывающих белков из тканей не только за счет продукции сидерофоров и протеаз. Сам хронический и периодически обостряющийся процесс воспаления в респираторном тракте у пациентов с МВ способствует формированию среды, богатой железом, ферритином и другими железосодержащими компонентами, что создает дополнительные условия для колонизации НФГОБ нижних дыхательных путей у пациентов с МВ, а также селекции более вирулентных штаммов. Из-за дефекта работы ионных каналов в легких пациентов с МВ выделяется густая, трудноотделяемая, вязкая мокрота, которая не только способствует формированию благоприятной среды для существования НФГОБ и воспалению, но и препятствует активной работе нейтрофилов, проникновению антибактериальных агентов (лизоцим, дефензин).

Инфекционно-воспалительный процесс во время обострения зачастую приводит к развитию множественных микрокровоотечений, результатом которых является выход гемоглобина и трансферрина из сосудистого русла – еще один источник железа для НФГОБ, усиления их вирулентности [38].

Таким образом, формируется подобие «порочного круга»: вязкая мокрота приводит к инфицированию нижних дыхательных путей микроорганизмами, которые нуждаются в железе и высвобождают его из тканей. Обострение воспаления приводит к деструкции тканей и увеличению высвобождаемого железа, что стимулирует рост и вирулентность бактерий.

Имея сведения обо всех вышеперечисленных механизмах, логично предположить, что дыхательные пути пациентов с МВ, инфицированных НФГОБ, содержат повышенные концентрации железа и железосвязывающих белков, что подтверждается литературными данными. Содержание железа у пациентов с МВ в мокроте в 2,5 раза выше, чем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и в 4,2 раза выше, чем у представителей контрольной группы (здоровые обследуемые). В отдельных случаях уровень железа и ферритина в мокроте почти в 20 раз выше у пациентов с МВ по сравнению с группой здоровых обследуемых [34]. Описано выраженное повышение уровня ферритина и железа в мокроте у пациентов с МВ при обострении инфекционно-воспалительного процесса в легких, а также тенденция к снижению этих показателей после проведения терапии; при этом наблюдается корреляция с уровнем железа и железосвязывающих белков в сыворотке крови [2, 21]. До 62 % взрослых пациентов с этим специфическим заболеванием страдают железodefицитной анемией, либо имеют тенденцию к снижению уровня железа и железосвязывающих белков в сыворотке крови, что также может быть связано с особенностями инфекционно-воспалительного процесса в легких [31, 32].

Помимо приведенных метаболитов были изучены и другие белки, связанные с метаболизмом железа в легких. В нижних дыхательных путях транспорт железа между клетками и в саму легочную ткань также осуществляется белками-переносчиками ДМТ-1 и ферропортином. С помощью иммуногистохимического исследования было показано повышенное содержание данных белков в эпителиальных клетках респираторного тракта и альвеолярных макрофагах у пациентов с МВ [20].

Таким образом, можно предположить, что доступное для микроорганизмов железо является одним из ключевых факторов развития и усугубления инфекционно-воспалительного процесса дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом. Определение концентрации железа и белков, участвующих в его метаболизме, в мокроте у пациентов с муковисцидозом может служить дополнительным клинико-диагностическим критерием оценки тяжести течения заболевания и возможным предиктором возникновения «цепания-синдрома».

Список литературы

1. Баранов, А. А. Проблемы диагностики муковисцидоза и пути их решения в России / А. А. Баранов, Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская, Л. С. Намазова-Баранова, В. Д. Шерман, О. И. Симонова, А. Ю. Томилова, К. В. Савостьянов, А. А. Пушков, А. Л. Владыкин, Н. В. Шатохин // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 16–23.
2. Воробьев, П. А. Бремя муковисцидоза в Российской Федерации / П. А. Воробьев, Л. С. Краснова, М. А. Холовня // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2013. – № 5–6. – С. 3–13.
3. Данилов, И. П. Клиническое значение маркеров метаболизма железа : ферритин, трансферрин, гепсидин / И. П. Данилов, Л. А. Смирнова, Ж. М. Козич, З. И. Кравчук // Здравоохранение (Минск). – 2011. – № 9. – С. 30–35.
4. Деев, Р. В. Клеточное обновление в кишечном эпителии в условиях реактивных изменений слизистой оболочки / Р. В. Деев, Т. А. Ахмедов, Б. К. Комяков // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2009. – Т. 4, № 1. – С. 69–73.
5. Иващенко, Т. Э. Биохимические и молекулярно-генетические основы патогенеза муковисцидоза / Т. Э. Иващенко, В. С. Баранов. – СПб. : Интермедика, 2002. – 256 с.
6. Кравчук, З. И. Содержание гликозилированных форм L- и H-ферритина в сыворотке крови человека при заболеваниях крови. Разработка тест-системы для иммуноферментного анализа гликозилированного ферритина / З. И. Кравчук, Л. А. Смирнова, Ж. М. Козич, Д. В. Фима, В. В. Рачицкая, А. Л. Трухан, С. П. Марцев // Достижения медицинской науки Беларуси. 2011. – Режим доступа : http://med.by/dmn/book.php?book=11-5_3, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 04.03.2019.
7. Лукина, Е. А. Метаболизм железа в норме и при патологии / Е. А. Лукина, А. В. Деженкова // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 4. – С. 355–361.
8. Мещерякова, Л. М. Основные механизмы регуляции обмена железа и их клиническое значение / Л. М. Мещерякова, А. А. Левина, М. М. Цыбульская, Т. В. Соколова // Онкогематология. – 2014. – Т. 9, № 3. – С. 67–71.
9. Новикова, И. А. Железо и иммунный ответ (лекция) / И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – Т. 4, № 30. – С. 42–48.

10. Цветаева, Н. В. Основы регуляции обмена железа / Н. В. Цветаева, А. А. Левина, Ю. И. Мамукова // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 3. – С. 278–283.
11. Balla, G. Ferritin : A cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium / G. Balla, H. S. Jacob, J. Balla, M. Rosenberg, K. Nath, F. Apple, J. W. Eaton, G. M. Vercellotti // The Journal of Biological Chemistry. – 1992. – Vol. 267, № 25. – P. 18148–18153.
12. Bayat, A. A. Production and characterization of a murine monoclonal antibody against human ferritin / A. A. Bayat, O. Yeganeh, R. Ghods, A. H. Zarnani, R. B. Ardekani, A. R. Mahmoudi, J. Mahmoudian, F. Haghighat-Noutash, M. Jeddi-Tehrani // Avicenna Journal Medical Biotechnology. – 2013. – Vol. 5, № 4. – P. 212–219.
13. Berlutti, F. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia* / F. Berlutti, C. Morea, A. Battistoni, S. Sarli, P. Cipriani, F. Superti, M. G. Ammendolia, P. Valenti // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 661–670. doi: 10.1177/039463200501800407.
14. Butt, A. T. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of *Burkholderia* species / A. T. Butt, M. S. Thomas // Frontiers in cellular and infection microbiology. – 2017. – № 7. – P. 460. doi: 10.3389/fcimb.2017.00460.
15. Caza, M. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans / M. Caza, J. W. Kronstad // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2013. – № 3. – P. 80. doi: 10.3389/fcimb.2013.00080.
16. Cezard, C. Chemistry and biology of pyoverdines, *pseudomonas* primary siderophores / C. Cezard, N. Farvacques, P. Sonnet // Current Medicinal Chemistry. – 2015. – № 22. – P. 165. doi: 10.2174/0929867321666141011194624.
17. Cornelis, P. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections / P. Cornelis, J. Dingemans // Front Cell Infect Microbio Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2013. – № 3. – P. 75.
18. Drakesmith, H. Ironing out Ferroportin / H. Drakesmith, E. Nemeth, T. Ganz // Cell metabolism. – 2015. – Vol. 22, № 5. – P. 777–787.
19. Garrick, M. D. DMT1 : which metals does it transport? / M. D. Garrick, S. T. Singleton, F. Vargas, H. C. Kuo, L. Zhao, M. Knöpfel, T. Davidson, M. Costa, P. Paradkar, J. A. Roth, L. M. Garrick // Biological Research. – 2006. – Vol. 39, № 1. – P. 79–85.
20. Ghio, A. J. Iron accumulates in the lavage and explanted lungs of cystic fibrosis patients / A. J. Ghio, V. L. Roggli, J. M. Soukup, J. H. Richards, S. H. Randell, M. S. Muhlebach // Journal of Cystic Fibrosis. – 2013. Vol. 12, № 4. – P. 390–398. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.010.
21. Gifford, A. H. Iron homeostasis during cystic fibrosis pulmonary exacerbation / A. H. Gifford, L. A. Moulton, D. B. Dorman, G. Olbina, M. Westerman, H. W. Parker, B. A. Stanton, G. A. O'Toole // Clinical and Translational Science. – 2012. – Vol. 5, № 4. – P. 368–373.
22. Guido D'Angelo. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia / D'Angelo Guido // Blood research. – 2013. – Vol. 48, № 1. – P. 10–15. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
23. Hoffman, K. E. Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function // K. E. Hoffman, K. Yanelli, K. R. Bridges // The American Journal of Clinical Nutrition. – 1991. – Vol. 54, № 5. – P. 1188S–1192S. doi: 10.1093/ajcn/54.6.1188s.
24. Islam, S. Bacterial resistance in pneumonia in developing countries-a role for iron chelation / S. Islam, M. J. Chisti, M. Ahmed, N. Anwar, C. Lehmann // Tropical Medicine and Infectious Disease. – 2019. – Vol. 4, № 2. – P. 59. doi: 10.3390/tropicalmed4020059.
25. Kim, S. J. *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease can facilitate siderophore-mediated iron-uptake via the proteolytic cleavage of transferrins / S. J. Kim, R. Y. Park, S. M. Kang, M. H. Choi, C. M. Kim, S. H. Shin // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2006. – Vol. 29, № 11 – P. 2295–2300. doi: 10.1248/bpb.29.2295.
26. Lane, D. J. Duodenal cytochrome b (DCYTB) in iron metabolism : an update on function and regulation / D. J. Lane, D. H. Bae, A. M. Merlot, S. Sahni, D. R. Richardson // Nutrients. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 2274–2296.
27. Mossialos, D. Role of siderophores in cystic fibrosis pathogenesis : foes or friends? / D. Mossialos, G. D. Amoutzias // International Journal of Medical Microbiology. – 2009. – Vol. 299, – № 2. – P. 87–98. doi:10.1016/j.ijmm.2008.06.008.
28. Nairz, M. Iron at the interface of immunity and infection / M. Nairz, D. Haschka, E. Demetz, G. Weiss // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – № 5. – P. 152. doi: 10.3389/fphar.2014.00152.
29. Nairz, M. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface / M. Nairz, A. Schroll, T. Sonnweber, G. Weiss // Cellular Microbiology. – 2010. – Vol. 12, № 12. – P. 1691–1702. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.
30. Oda, K. Uric acid, ferritin and γ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress / K. Oda, E. Kikuchi, E. Kuroda, C. Yamada, C. Okuno, N. Urata, N. Kishimoto, A. Kubo, N. Ishii, Y. Nishizaki // Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. – 2019. – Vol.64, № 2 – P. 124–128. doi:10.3164/jcjb.18-23.
31. Pond, M. N. Functional iron deficiency in adults with cystic fibrosis / M. N. Pond, A. M. Morton, S. P. Conway // Respiratory Medicine. – 1996. – Vol. 90, № 7. – P. 409–413.

32. Reid, D. W. Iron deficiency in cystic fibrosis : relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection / D. W. Reid, N. J. Withers, L. Francis, J. W. Wilson, T. C. Kotsimbos // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, № 1 – P. 48–54.
33. Semler, D. D. Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections / D. D. Semler, A. D. Goudie, W. H. Finlay, J. J. Dennis // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2014. – Vol. 58, № 7 – P. 4005–4013. doi:10.1128/AAC.02388-13.
34. Stites, S. W. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis / S. W. Stites, B. Walters, A. R. O'Brien-Ladner, K. Bailey, L. J. Wesselius // *Chest*. – 1998. – Vol. 114, № 3. – P. 814–819.
35. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the *Burkholderia cepacia* complex / M. S. Thomas // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 20, № 3–4. – P. 431–452. doi:10.1007/s10534-006-9065-4.
36. Toth, I. Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells / I. Toth, J. T. Rogers, J. A. McPhee, S. M. Elliott, S. L. Abramson, K. R. Bridges // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270, № 6. – P. 2846–2852. doi: 10.1074/jbc.270.6.2846.
37. Ward, D. M. Ferroportin-mediated iron transport : expression and regulation / D. M. Ward, J. Kaplan // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2012. – Vol. 1823, № 9. – P. 1426–1433.
38. Weinberg, E. D. Iron availability and infection / E. D. Weinberg // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2009. – Vol. 1790, № 7 – P. 600–605. doi:10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
39. Wiens, J. R. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* / J. R. Wiens, A. I. Vasil, M. J. Schurr, M. L. Vasil // *MBio*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. e01010–e01013. doi: 10.1128/mBio.01010-13.
40. Wilderman, P. J. Characterization of an endoprotease (PrpL) encoded by a PvdS-regulated gene in *Pseudomonas aeruginosa* / P. J. Wilderman, A. I. Vasil, Z. Johnson, M. J. Wilson, H. E. Cunliffe, I. L. Lamont, M. L. Vasil // *Infection and Immunity*. – 2001. – Vol. 69, № 9 – P. 5385–5394. doi: 10.1128/IAI.69.9.5385-5394.2001.
41. Wilschanski, M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis / M. Wilschanski // *Discovery medicine*. – 2013. – Vol. 15, № 81. – P. 127–133.
42. Wolz, C. Iron release from transferrin by pyoverdinin and elastase from *Pseudomonas aeruginosa* / C. Wolz, K. Hohloch, A. Ocaktan, K. Poole, R. W. Evans, N. Rochel, A. M. Albrecht-Gary, M. A. Abdallah, G. Döring // *Infection and Immunity*. – 1994. – Vol. 62, № 9. – P. 4021–4027.

References

1. Baranov A. A., Kapranov N. I., Kashirskaya N. Y., Namazova-Baranova L. S., Sherman V. D., Simonova O. I., Tomilova A. Yu., Savostyanov K. V., Pushkov A. A., Vladykin A. L., Shatokhin N. V. Problemy diagnostiki mukovistsidoza i puti ikh resheniya v Rossii [Diagnostic Problems of Mucoviscidosis and Ways of Solution in Russia]. *Pediatriceskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology], 2014, vol. 11, no. 6, pp. 16–23.
2. Vorob'ev P. A., Krasnova L. S., Kholovnyaya M. A. Bremya mukovistsidoza v rossiyskoy federatsii [Burden of cystic fibrosis in Russian Federation]. *Problemy standartizatsii v zdravookhraneni* [Problems of Standardization in Healthcare], 2013, no. 5–6, pp. 3–13.
3. Danilov I. P., Smirnova L. A., Kozich Zh. M., Kravchuk Z. I. Klinicheskoe znachenie markerov metabolizma zheleza: ferritin, transferrin, hepsidin [Clinical significance of iron metabolism markers: ferritin, transferritin, hepsidin]. *Zdravookhranenie (Minsk)* [Health care (Minsk)], 2011, no. 9, pp. 30–35.
4. Deev R. V., Akhmedov T. A., Komyakov B. K. Kletochnoe obnovlenie v kishchnom epiteli v usloviyakh reaktivnykh izmeneniy slizistoy obolochki [Cell self-renewal in intestinal epithelium under conditions of cell reactive alterations]. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya* [Cellular Transplantation and Tissue Engineering], 2009, vol. 4, no. 1, pp. 69–73.
5. Ivashchenko, T. E. Biokhimicheskie i molekulyarno-geneticheskie osnovy patogeneza mukovistsidoza [Biochemical and molecular genetic basis of the pathogenesis of cystic fibrosis], Saint Petersburg, Intermedika, 2002, 256 p.
6. Kravchuk Z. I., Smirnova L. A., Kozich Zh. M., Fima D. V., Rachitskaya V. V., Trukhan A. L., Martsev S. P. Soderzhanie glikozilirovannykh form L- i N-ferritina v syvorotke krovi cheloveka pri zabolevaniyakh krovi. Razrabotka test-sistemy dlya immunofermentnogo analiza glikozilirovannogo ferritina [The content of glycosylated forms of L- and H-ferritin in human serum in case of blood diseases. Development of a test system for enzyme immunoassay of glycosylated ferritin]. *Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi* [Achievements of medical science in Belarus]. Available at: http://med.by/dmn/book.php?book=11-5_3 (accessed 04 March 2019).
7. Lukina E. A., Dezhenkova A. V. Metabolizm zheleza v norme i pri patologii [Iron Metabolism in Normal and Pathological Conditions]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2015, vol. 8, no. 4, pp. 355–361.
8. Meshcheryakova L. M., Levina A. A., Tsybul'skaya M. M., Sokolova T. V. Osnovnye mekhanizmy regulyatsii obmena zheleza i ikh klinicheskoe znachenie [Basic mechanisms of iron metabolism regulation and their clinical significance]. *Onkogematologiya* [Oncohematology], 2014, vol. 9, no. 3. pp. 67–71.
9. Novikova I. A. Zhelezo i immunnyy otvet (lektsiya) [Iron and immune response]. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Health and ecology problems], 2011, vol. 4, no. 30, pp. 42–48.

10. Tsvetaeva N. V., Levina A. A., Mamukova Yu. I. Osnovy regulyatsii obmena zheleza [The basis of regulation of iron metabolism]. *Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika* [Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice], 2010, vol. 3, no. 3, pp. 278–283.
11. Balla G., Jacob H. S., Balla J., Rosenberg M., Nath K., Apple F., Eaton J. W., Vercellotti G. M. Ferritin: A cytoprotective antioxidant stratagem of endothelium. *The Journal of Biological Chemistry*, 1992, vol. 267, no. 25, pp. 18148–18153.
12. Bayat A. A., Yeganeh O., Ghods R., Zarnani A. H., Ardekani R. B., Mahmoudi A. R., Mahmoudian J., Haghghat-Noutash F., Jeddi-Tehrani M. Production and characterization of a murine monoclonal antibody against human ferritin. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*, 2013, vol. 5, no. 4, pp. 212–219.
13. Berlutti F., Morea C., Battistoni A., Sarli S., Cipriani P., Superti F., Ammendolia M. G., Valenti P. Iron availability influences aggregation, biofilm, adhesion and invasion of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cenocepacia*. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2005, vol. 18, no. 4, pp. 661–670. doi:10.1177/039463200501800407.
14. Butt A. T., Thomas M. S. Iron acquisition mechanisms and their role in the virulence of *Burkholderia* species. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2017, no. 7, pp. 460. doi:10.3389/fcimb.2017.00460.
15. Caza M., Kronstad J. W. Shared and distinct mechanisms of iron acquisition by bacterial and fungal pathogens of humans. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, no. 3, p. 80. doi: 10.3389/fcimb.2013.00080.
16. Cezard C., Farvacques N., Sonnet P. Chemistry and biology of pyoverdines, *pseudomonas* primary siderophores. *Current Medicinal Chemistry*, 2015, no. 22, p. 165. doi: 10.2174/0929867321666141011194624.
17. Cornelis P., Dingemans J. *Pseudomonas aeruginosa* adapts its iron uptake strategies in function of the type of infections. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2013, no. 3, p. 75.
18. Drakesmith H., Nemeth E., Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell metabolism*, 2015, vol. 22, no. 5, pp. 777–787.
19. Garrick M. D., Singleton S. T., Vargas F., Kuo H. C., Zhao L., Knöpfel M., Davidson T., Costa M., Paradkar P., Roth J. A., Garrick L. M. DMT1: which metals does it transport? *Biological Research*, 2006, vol. 39, no. 1, pp. 79–85.
20. Ghio A. J., Roggli V. L., Soukup J. M., Richards J. H., Randell S. H., Muhlebach M. S. Iron accumulates in the lavage and explanted lungs of cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2013, vol. 12, no. 4, pp. 390–398. doi: 10.1016/j.jcf.2012.10.010.
21. Gifford A. H., Moulton L. A., Dorman D. B., Olbina G., Westerman M., Parker H. W., Stanton B. A., O'Toole G. A. Iron homeostasis during cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Clinical and Translational Science*, 2012, vol. 5, no. 4, pp. 368–373.
22. Guido D'Angelo. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood research*, 2013, vol. 48, no. 1, pp. 10–15. doi: 10.5045/br.2013.48.1.10.
23. Hoffman K. E., Yanelli K., Bridges K. R. Ascorbic acid and iron metabolism: alterations in lysosomal function. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1991, vol. 54, no. 5, pp. 1188S–1192S. doi: 10.1093/ajcn/54.6.1188s.
24. Islam S., Chisti M. J., Ahmed M., Anwar N., Lehmann C. Bacterial resistance in pneumonia in developing countries—a role for iron chelation. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 2019, vol. 4, no. 2, p. 59. doi: 10.3390/tropicalmed4020059.
25. Kim S. J., Park R. Y., Kang S. M., Choi M. H., Kim C. M., Shin S. H. *Pseudomonas aeruginosa* alkaline protease can facilitate siderophore-mediated iron-uptake via the proteolytic cleavage of transferrins. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2006, vol. 29, no. 11, pp. 2295–2300. doi: 10.1248/bpb.29.2295.
26. Lane D. J., Bae D.H., Merlot A. M., Sahni S., Richardson D. R. Duodenal cytochrome b (DCYTb) in iron metabolism: an update on function and regulation. *Nutrients*, 2015, vol. 7, no. 4, pp. 2274–2296.
27. Mossialos D., Amoutzias G. D. Role of siderophores in cystic fibrosis pathogenesis: foes or friends? *International Journal of Medical Microbiology*, 2009, vol. 299, no. 2, pp. 87–98. doi:10.1016/j.ijmm.2008.06.008.
28. Nairz M., Haschka D., Demetz E., Weiss G. Iron at the interface of immunity and infection. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, no. 5, p. 152. doi: 10.3389/fphar.2014.00152.
29. Nairz M., Schroll A., Sonnweber T., Weiss G. The struggle for iron a metal at the host–pathogen interface. *Cellular Microbiology*, 2010, vol. 12, no. 12, pp. 1691–1702. doi:10.1111/j.1462-5822.2010.01529.x.
30. Oda K., Kikuchi E., Kuroda E., Yamada C., Okuno C., Urata N., Kishimoto N., Kubo A., Ishii N., Nishizaki Y. Uric acid, ferritin and γ -glutamyltransferase can be informative in prediction of the oxidative stress. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 124–128. doi:10.3164/jcfn.18-23.
31. Pond M. N., Morton A. M., Conway S. P. Conway. Functional iron deficiency in adults with cystic fibrosis. *Respiratory Medicine*, 1996, vol. 90, no. 7, pp. 409–413.
32. Reid D. W., Withers N. J., Francis L., Wilson J. W., Kotsimpos T. C. Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection, 2002, vol. 121, no. 1, pp. 48–54.
33. Semler D. D., Goudie A. D., Finlay W. H., Dennis J. J. Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cenocepacia* complex respiratory infections. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, vol. 58, no. 7, pp. 4005–4013. doi:10.1128/AAC.02388-13.
34. Stites S. W., Walters B., O'Brien-Ladner A. R., Bailey K., Wesselius L. J. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis. *Chest*, 1998, vol. 114, no. 3, pp. 814–819.

35. Thomas, M. S. Iron acquisition mechanisms of the *Burkholderia cepacia* complex. *Biometals*, 2007, vol. 20, no. 3–4, pp. 431–452. doi:10.1007/s10534-006-9065-4.
36. Toth I., Rogers J. T., McPhee J. A., Elliott S. M., Abramson S. L., Bridges K. R. Ascorbic acid enhances iron-induced ferritin translation in human leukemia and hepatoma cells. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, vol. 270, no. 6, pp. 2846–2852. doi: 10.1074/jbc.270.6.2846.
37. Ward D. M., Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2012, vol. 1823, no. 9, pp. 1426–1433.
38. Weinberg, E. D. Iron availability and infection. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009. vol. 1790, no. 7, pp. 600–605. doi:10.1016/j.bbagen.2008.07.002.
39. Wiens J. R., Vasil A. I., Schurr M. J., Vasil M. L. Iron-regulated expression of alginate production, mucoid phenotype, and biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio*, 2014, vol. 5, no. 1, pp. e01010–e01013. doi: 10.1128/mBio.01010-13.
40. Wilderman P. J., Vasil A. I., Johnson Z., Wilson M. J., Cunliffe H. E., Lamont I. L., Vasil M. L. Characterization of an endoprotease (PrpL) encoded by a PvdS-regulated gene in *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity*, 2001, vol. 69, no. 9, pp. 5385–5394. doi: 10.1128/IAI.69.9.5385-5394.2001.
41. Wilschanski, M. Novel Therapeutic Approaches for Cystic Fibrosis. *Discovery medicine*, 2013, vol. 15, no. 81, pp. 127–133.
42. Wolz C., Hohloch K., Ocaktan A., Poole K., Evans R. W., Rochel N., Albrecht-Gary A. M., Abdallah M. A., Döring G. Iron release from transferrin by pyoverdinin and elastase from *Pseudomonas aeruginosa*. *Infection and Immunity*, 1994, vol. 62, no. 9, pp. 4021–4027.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 582:591.445:665.353.4

DOI 10.17021/2019.14.2.34.41

© Ю.В. Гайворонская, М.А. Самокруева, 2019

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА ГАРЦИНИИ КАМБОДЖИЙСКОЙ НА СОДЕРЖАНИЕ КОРТИЗОЛА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ПАРЕНХИМЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ ПАЛЬМОВОГО МАСЛА

Гайворонская Юлия Владимовна, ассистент кафедры анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, тел.: +38-095-655-55-22, e-mail: maksim-moiseenk@rambler.ru.

Самокруева 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.

Изучено содержание кортизола в сыворотке крови и гомогенате ткани надпочечных желез белых крыс в условиях экспериментального алиментарного ожирения и исследованы возможности коррекции изменений экстрактом Гарцинии камбоджийской. Экспериментальные исследования проводили на белых лабораторных крысах-самцах трех возрастных групп – неполовозрелых, половозрелых и старческого возраста. Алиментарное ожирение моделировали путем добавления в рацион рафинированного пальмового масла из расчета 30 г/кг/сутки в течение 6 недель. Внутрижелудочное введение экстракта Гарцинии камбоджийской в дозе 0,25 г/кг/сутки начинали со срока, соответствующего 6 неделям употребления пальмового масла. Избыточное содержание пальмового масла в рационе сопровождалось увеличением уровня кортизола как в сыворотке крови, так и в гомогенате надпочечных желез, выраженность которого нарастала по мере увеличения длительности эксперимента. Применение экстракта Гарцинии камбоджийской в дозе 0,25 г/кг/сутки корректировало избыточный уровень кортизола в сыворотке крови и гомогенате надпочечных желез у подопытных животных с экспериментальным ожирением.

Ключевые слова: экстракт Гарцинии камбоджийской, алиментарное ожирение, кортизол, пальмовое масло.

THE EFFECTS OF GARCINIA CAMBOGIA EXTRACT ON SERUM AND PARENCHYMAL CORTISOL LEVELS IN RATS OF DIFFERENT AGES AFTER EXCESSIVE PALM OIL INTAKE

Gayvoronskaya Yuliya V., Assistant, St. Luke Lugansk State Medical University, 1g 50-letiya oborony of Lugansk St., Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, tel.: +38-095-655-55-22, e-mail: maksim-moiseenk@rambler.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.

In our study we tested blood serum and adrenal gland tissue cortisol levels and investigated the possibility of correction of changes found with *Garcinia Cambogia* extract. In the experiment we used white male rats distributed into three age groups – immature, adult, and old. Alimentary obesity was modeled by means of dietary refined palm oil in dosage of 30 g per kg of body weight for six weeks. Intra-gastric administration of *Garcinia* extract (in dosage of 0.25 g per kg of body weight a day) was started after six weeks of palm oil intake had passed. Palm oil excess resulted in cortisol levels increase both in blood serum and adrenal gland tissue. Elevation of cortisol level progressed with the duration of the experiment. Use of *Garcinia Cambogia* extract in the dosage of 0.25 g per kg a day lead to a decrease of cortisol levels both in serum and adrenal gland tissue in experimental obese animals.

Key words: *Garcinia Cambogia* extract, alimentary obesity, cortisol, palm oil.

Введение. Висцеральное ожирение, как известно, является важнейшим звеном в патогенезе метаболического синдрома. Среди факторов, способствующих развитию ожирения, можно назвать и качественное изменение рациона, в котором в последнее время растет доля растительных масел, особенно пальмового [19]. Этиология висцерального ожирения до сих пор не ясна, хотя одной из возможных его причин можно полагать возрастное повышение активности системы адренокортикотропный гормон (АКТГ) – кортизол. При этом в литературе отсутствует четкое описание возрастных изменений уровня кортизола в крови и ткани надпочечных желез при ожирении, как не описана и возможность коррекции подобных изменений.

Экстракт Гарцинии камбоджийской является довольно перспективным средством для коррекции уровней сывороточного и тканевого кортизола. Известно, что в состав плодов Гарцинии камбоджийской входят органические кислоты, бензофеноны, пектин, полифенольные соединения, ксантоцимол и изоксантоцимол, камбогин, камбогинол, углеводы, смолистые вещества и иные биологически активные вещества; содержание гидроксиллимонной кислоты в плодах достигает 65 %. Многочисленные исследования показали, что препараты Гарцинии камбоджийской могут предупреждать ожирение, обладая гиполипидемической, антидиабетической, противовоспалительной и антиоксидантной активностью [5, 11, 20].

Таким образом, Гарциния камбоджийская обладает свойствами, делающими ее пригодной для лечения как ожирения, так и его сопутствующих проявлений. Однако влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на уровень кортизола в крови и ткани надпочечных желез при алиментарном ожирении до сих пор не исследовалось.

Цель: изучить динамику уровня кортизола в сыворотке крови и в ткани надпочечников у крыс различного возраста при избыточном употреблении пальмового масла и рассмотреть возможности коррекции возникающих изменений при помощи экстракта Гарцинии камбоджийской.

Материалы и методы исследования. В соответствии с планом эксперимента было отобрано 216 крыс-самцов трех возрастных групп – неполовозрелых (с исходной массой тела 50–55 г), половозрелых (180–190 г) и старческого возраста (300–320 г). Животные были получены из вивария Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки». Манипуляции с животными проводили в соответствии с Приказом Минздрава России №199н от 01.04.2016 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Каждая возрастная группа, в свою очередь, была распределена на следующие подгруппы:

- группа 1 (контрольная группа) содержала интактных животных;
- в группу 2 вошли особи, рацион которых содержал рафинированное пальмовое масло (ТУ 9141-005-14210053-2005, производитель ООО «Флора Медиа», Россия), добавляемое в течение 6 недель в дозировке 30 г/кг ежедневно, с целью моделирования алиментарного ожирения [2];
- группу 3 составляли животные, которым на фоне употребления пальмового масла в той же дозировке, что и в группе 2, назначали водно-спиртовой раствор экстракта Гарцинии камбоджийской (Daxinganling Lingonberry Boreal Biotech Co., Ltd. Heilongjiang, China (Mainland), НАССР, ISO9001) путем желудочного зондирования в дозировке 0,25 г/кг/сутки, что соответствует 2 800 г/сутки для человека массой 70 кг [15].

Введение экстракта Гарцинии камбоджийской начиналось по истечению 6 недель от начала приема пальмового масла. Сроки наблюдения составили 7, 21 и 35 суток от начала введения экстракта Гарцинии камбоджийской. В соответствующий срок животных выводили из эксперимента под общей анестезией с последующей декапитацией [17].

Содержание кортизола в сыворотке и гомогенизированной ткани надпочечной железы определяли при помощи микропланшетного фотометра для ИФА LabLine-022 (LabLine Diagnostics, Австралия) с использованием стандартных наборов реактивов «СтероидИФА-кортизол» (НПФ «АБРИС+», Россия) [8].

Обработку данных, полученных в результате эксперимента, проводили методами вариационной статистики с использованием лицензионного программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, США), BIostat 2008 Professional 5.1.3.1 [9]. Использовали t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Избыточное содержание пальмового масла в рационе у подопытных животных сопровождалось увеличением уровня кортизола как в крови, так и в гомогенате надпочечных желез (рис. 1–2).

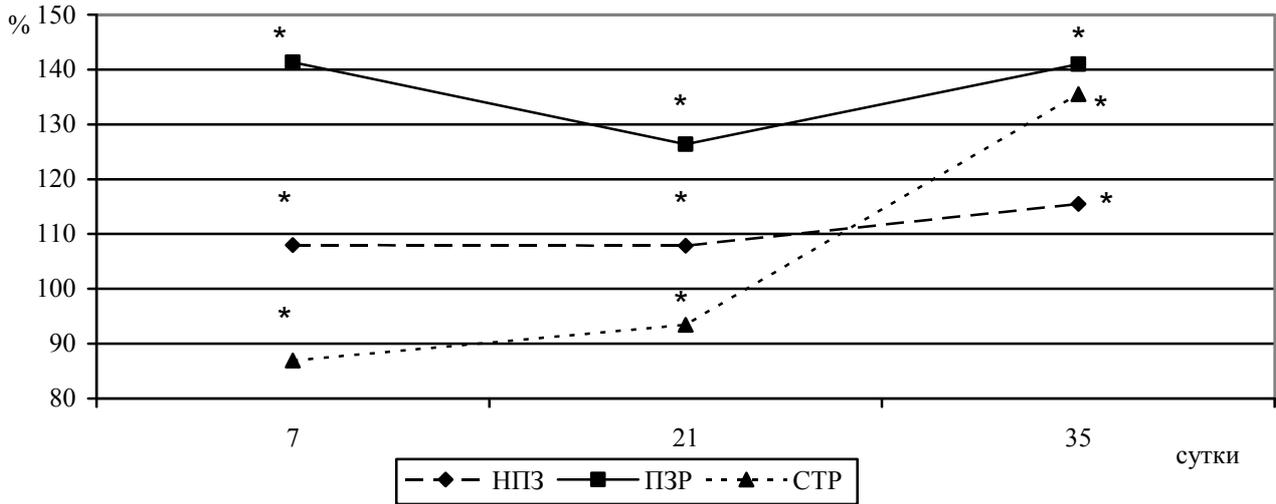


Рис. 1. Динамика содержания кортизола в сыворотке крови в зависимости от возраста животных и длительности употребления пальмового масла (в % по отношению к контрольной группе)

Примечание: на этом и последующих рисунках * – обозначает статистически значимое различие с соответствующей группой сравнения ($p \leq 0,05$); НПЗ – неполовозрелые крысы, ПЗР – половозрелые крысы, СТР – крысы старческого возраста

При этом к 7 суткам у неполовозрелых крыс уровень кортизола в сыворотке крови был выше, чем у интактных животных на 108,00 %, у половозрелых – на 141,34 %, а в старческом возрасте – на 86,95 %. По мере увеличения длительности употребления пальмового масла у неполовозрелых и половозрелых животных выявленные изменения оставались на том же уровне, а у крыс старческого возраста прогрессировали, к 35 суткам наблюдения уровень кортизола был выше контроля уже на 135,51 %.

В гомогенате ткани надпочечных желез к 7 суткам у неполовозрелых крыс уровень кортизола был выше контрольного на 74,27 %, у половозрелых животных – на 95,38 %, а у крыс старческого возраста – на 96,44 %. По мере увеличения длительности употребления пальмового масла у неполовозрелых животных выявленные изменения оставались на том же уровне, а у половозрелых животных и крыс старческого возраста прогрессировали, к 35 суткам уровень кортизола был выше контроля уже на 99,19 и 101,64 %, соответственно.

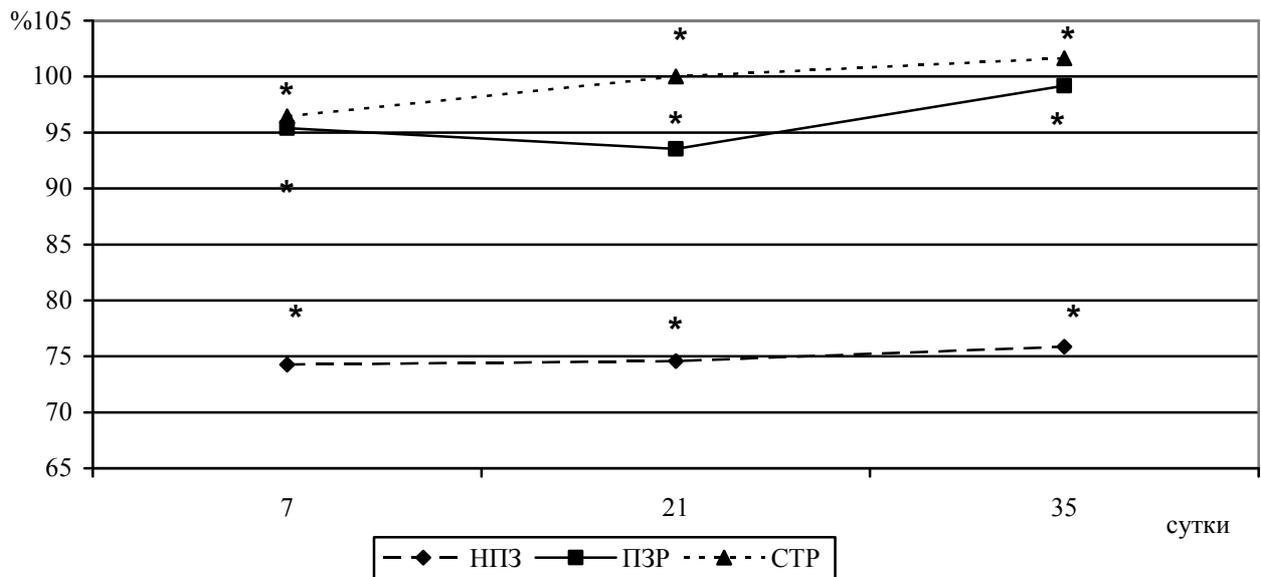


Рис. 2. Динамика содержания кортизола в гомогенате ткани надпочечных желез в зависимости от возраста животных и длительности употребления пальмового масла (в % по отношению к контрольной группе)

Можно предположить, что полученные данные свидетельствуют о повышении активности системы АКТГ-кортизол [12], в результате чего повышается суточное выделение метаболитов кортизола, что проявляется в снижении чувствительности АКТГ к тормозящим влияниям кортизола и ведет к хронической его гиперсекреции. Кортизол стимулирует кортизолзависимую липопротеиновую липазу в жировых клетках верхней половины туловища и брюшной стенки висцеральной области (кортизолзависимая жировая ткань), что в итоге приводит к развитию висцерального ожирения [1]. В предшествующих исследованиях было доказано, что избыточное содержание пальмового масла в рационе сопровождается как увеличением массы интраабдоминальной жировой ткани у подопытных животных [4, 7], так и увеличением объема и относительной массы надпочечных желез [3], что подтверждает высказанные предположения.

Вероятно, указанные изменения являются отражением избыточной структурно-функциональной активности адренкортикоцитов пучковой зоны надпочечных желез в условиях алиментарного ожирения [6, 10]. Хотя у грызунов доминирующим кортикоидным гормоном является кортикостерон, в исследованиях F. Devenuto, G. Chader (1996) показано, что уровень кортизола при адаптивных реакциях также претерпевает аналогичные изменения, но меньшие по амплитуде [16].

Кроме того, максимальные темпы нарастания уровня кортизола крови и гомогената надпочечных желез у животных старческого возраста, вероятно, объясняются тем, что метаболический синдром, развивающийся в условиях алиментарного ожирения, сочетается с возрастными проявлениями этого же процесса.

Внутрижелудочное введение экстракта Гарцинии камбоджийской на фоне избыточного содержания пальмового масла в рационе подопытных животных сопровождалось сглаживанием изменения уровня кортизола как в сыворотке крови, так и в гомогенате надпочечных желез (рис. 3–4).

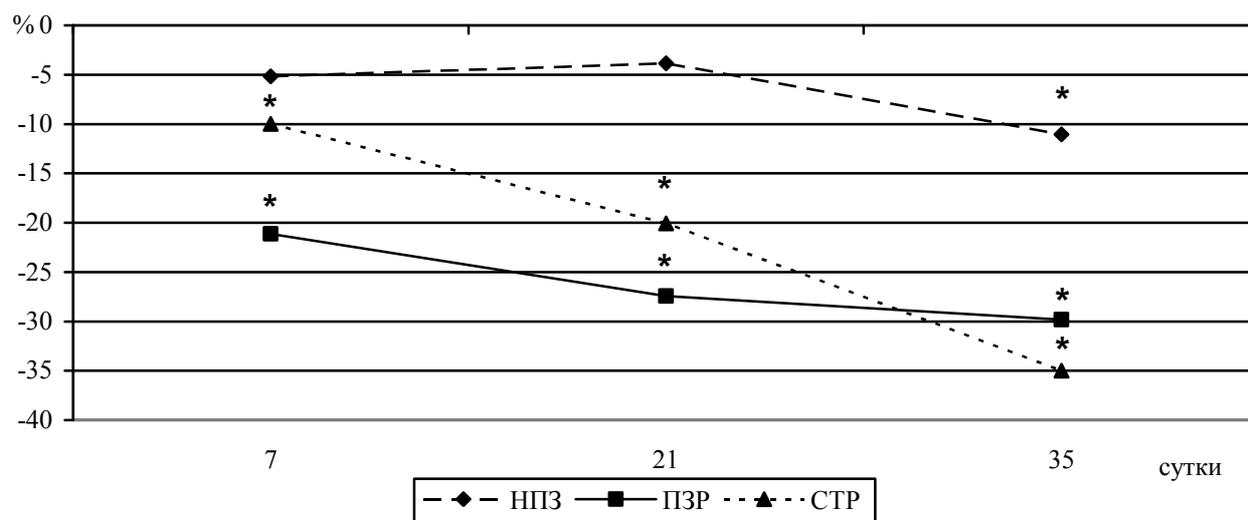


Рис. 3. Динамика содержания кортизола в сыворотке крови в зависимости от возраста животных и длительности введения экстракта Гарцинии камбоджийской на фоне употребления пальмового масла (в % по отношению к группе с изолированным введением пальмового масла)

При этом к 7 суткам у половозрелых крыс уровень кортизола в сыворотке крови был ниже, чем у животных 2 группы на 21,12 %, а в старческом возрасте – на 9,99 %. По мере увеличения длительности введения экстракта Гарцинии камбоджийской эффект нарастал, к 35 суткам уровень кортизола был меньше значений 2 группы на 11,05 % у неполовозрелых крыс, на 29,82 % – у половозрелых животных и на 34,01 % – у крыс старческого возраста.

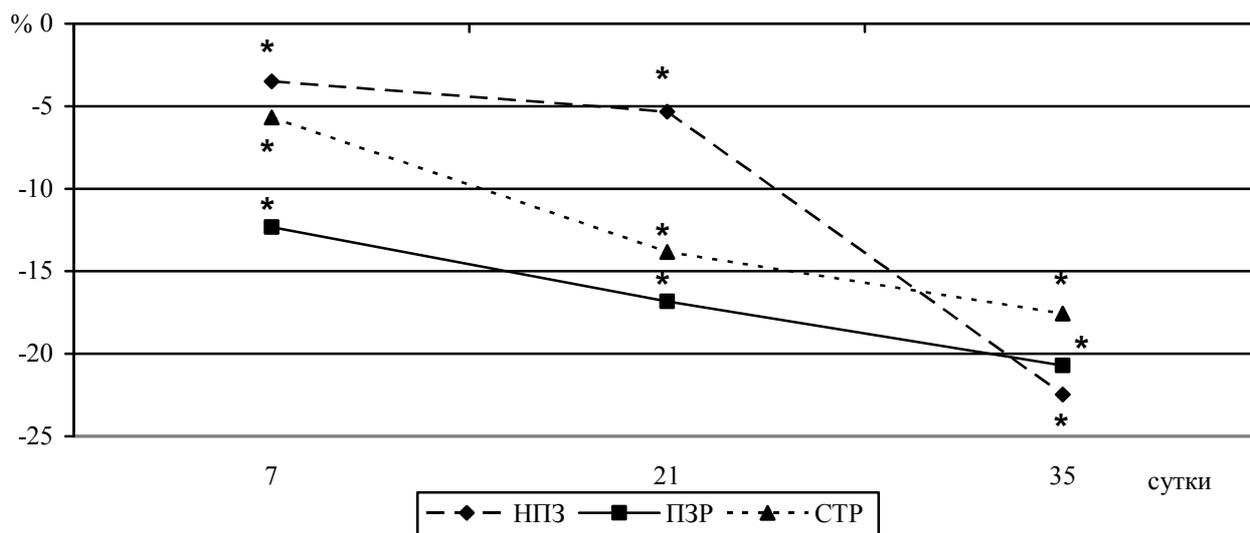


Рис. 4. Динамика содержания кортизола в гомогенате ткани надпочечных желез в зависимости от возраста животных и длительности введения экстракта Гарцинии камбоджийской на фоне употребления пальмового масла (в % по отношению к группе с изолированным введением пальмового масла)

В гомогенате ткани надпочечных желез к 7 суткам у неполовозрелых крыс уровень кортизола был ниже значений 2 группы на 3,49 %, у половозрелых животных – на 22,32 %, а у крыс старческого возраста – на 5,68 %. По мере увеличения длительности введения экстракта Гарцинии камбоджийской эффект нарастал, к 35 суткам уровень кортизола был меньше значений 2 группы на 26,46 % у неполовозрелых крыс, на 20,72 % – у половозрелых животных и на 17,56 % – у крыс старческого возраста.

Полученные результаты, предположительно, можно объяснить следующим образом. Гидроксимонная кислота, являясь конкурентным антагонистом цитратлиазы [13, 14], подавляет синтез ацетилкофермента А. Это, в свою очередь, приводит к подавлению синтеза жирных кислот через малонилкофермент А [18], а, следовательно, и синтез триглицеридов и холестерина, что приводит к более значимым изменениям на ранних сроках эксперимента у неполовозрелых крыс [13], что соответствует возрасту, а значит, и интенсивности обменных процессов в организме. Вероятно, в этих условиях подавляется и активность системы аденокортикотропный гормон – кортизол.

Заключение. Полученные результаты говорят о том, что избыточное содержание пальмового масла в рационе (30 г/кг/сутки) сопровождается увеличением уровня кортизола как в сыворотке крови, так и в гомогенате надпочечных желез, выраженность которого нарастает по мере увеличения длительности эксперимента. При этом темпы нарастания уровня кортизола как в сыворотке крови, так и в гомогенате надпочечных желез являются максимальными у крыс старческого возраста.

Применение экстракта Гарцинии камбоджийской в дозе 0,25 г/кг/сутки корректирует избыточный уровень кортизола в сыворотке крови и гомогенате ткани надпочечных желез у подопытных животных с экспериментальным ожирением. Применение экстракта Гарцинии камбоджийской наиболее эффективно для коррекции уровня кортизола в гомогенате надпочечных желез у неполовозрелых животных, а в сыворотке крови – в период старческих изменений.

Список литературы

1. Бутрова, С. А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С. А. Бутрова, Ф. Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 10–16.
2. Бибик, Е. Ю. Избыточное потребление пальмового масла как причина ожирения в различные периоды онтогенеза / Е. Ю. Бибик, Д. В. Романенко, Н. В. Решетило, А.В. Хоменко, Н. В. Шипилова // Український морфологічний альманах. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 65–67.
3. Гайворонская, Ю. В. Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на показатели органометрии надпочечных желез у белых крыс различного возраста на фоне избыточного употребления пальмового масла / Ю. В. Гайворонская, В. И. Лузин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т. 7, Вып. 12. – С. 1639–1642.

4. Гайворонская, Ю. В. Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на динамику изменения массы тела и интраабдоминальной жировой ткани у крыс различного возраста / Ю. В. Гайворонская // Структурные преобразования органов и тканей в норме и при воздействии антропогенных факторов: Сборник материалов международной научной конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Асфандиярова Растяма Измайловича (22–23 сентября 2017 г.) / под ред. Л. А. Удочкиной, Б. Т. Куртусунова. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2017. – С. 33–34.
5. Гайворонская, Ю. В. Динамика показателей углеводного обмена у белых крыс различного возраста при внутрижелудочном введении экстракта Гарцинии камбоджийской на фоне избыточного употребления пальмового масла / Ю. В. Гайворонская, В. И. Лузин, В. Н. Морозов, Е. Н. Морозова // Человек и его здоровье : Курский научно-практический вестник. – 2018. – № 2. – С. 54–60.
6. Гайворонская, Ю. В. Структурно-функциональное состояние надпочечных желез у белых крыс различного возраста при избыточном употреблении пальмового масла / Ю. В. Гайворонская // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2018. – Т. 8, № 7. – С. 274–276.
7. Исмаилова, К. Р. Динамика массы тела и интраабдоминальной жировой ткани у крыс-самцов различного возраста, получавших рацион с избыточным содержанием пальмового масла и возможности ее коррекции экстрактом Гарцинии камбоджийской / К. Р. Исмаилова, А. В. Ляшук, Ю. В. Гайворонская // Украинский морфологический альманах имени профессора В. Г. Ковешникова. – 2017. – Т. 15, № 3. – С. 56–62.
8. Клиническая лабораторная аналитика : в 3 т. / под ред. В. В. Меньшикова. – М. : Лабпресс, 2000. – Т. III : Частные клинические технологии в клинической лаборатории. – 336 с.
9. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2001. – 210 с.
10. Самотруева, М. А. Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на зональное строение надпочечников у старых крыс при избыточном употреблении пальмового масла / М. А. Самотруева, В. И. Лузин, Ю. В. Гайворонская // Морфология. – 2018. – Т. 153, № 3. – С. 244.
11. Самотруева, М. А. Влияние экстракта Гарцинии камбоджийской на некоторые показатели углеводного обмена у половозрелых белых крыс при экспериментальном ожирении / М. А. Самотруева, Ю. В. Гайворонская, В. И. Лузин // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2018. – Т. 81 (Приложение). – С. 210.
12. Abraham, S. B. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome : a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature / S. B. Abraham, D. Rubino, N. Sinaii, S. Ramsey, L. K. Nieman // Obesity (Silver Spring). – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. E105–E117.
13. Altiner, A. Effect of the antiobesity agent *Garcinia cambogia* extract on serum lipoprotein (a), apolipoproteins a1 and b, and total cholesterol levels in female rats fed atherogenic diet / A. Altiner, A. Ates, F. E. Gursel, T. Bilal // J. Anim. Plant. Sci. – 2012. – Vol. 22. – С. 872–877.
14. Amin, K. A. The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction : modulation by hydroxy citric acid / K. A. Amin, H. H. Kamel, M. A. Abd Eltawab // Lipids Health Dis. – 2011. – Vol. 10. – P. 74.
15. Chuah, L. O. Ch. In vitro and in vivo toxicity of *Garcinia* or Hydroxycitric Acid : a review / L. O. Chuah, S. K. Yeap, W. Y. Ho, B. K. Beh, N. B. Alitheen // Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 197920. – 12 p.
16. Devenuto, F. Interactions between cortisol or corticosterone and fractions of rat thymus, brain and heart cell / F. Devenuto, G. Chader // Biochim. Biophys. Acta. – 1966. – Vol. 121. – P. 151–158.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
18. Koshy, A. S. Impact of certain flavonoids on lipid profiles : potential action of *Garcinia cambogia* flavonoids / A. S. Koshy, N. R. Vijayalakshmi // Phytotherapy Research. – 2001. – Vol. 15. – P. 395–400.
19. Mancini, A. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid : Effects on Health / A. Mancini, E. Imperlini, E. Nigro, C. Montagnese, A. Daniele, S. Orrù, P. Buono // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – P. 17339–17361.
20. Semwal, R. B. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia* / R. B. Semwal, D. K. Semwal, I. Vermaak, A. Viljoen // Fitoterapia. – 2015. – Vol. 102. – P. 134–148.

References

1. Butrova S. A., Dzgoeva F. Kh. Vistseral'noe ozhirenie – klyuchevoe zveno metabolicheskogo sindroma [Visceral obesity is a key link in metabolic syndrome]. *Ozhirenie i metabolizm [Obesity and Metabolism]*, 2004, vol. 1, no. 1, pp. 10–16.
2. Bibik E. Yu., Romanenko D. V., Reshetilo N. V., Khomenko A. V., Shipilova N. V. Izbytochnoe potreblenie pal'movogo masla kak prichina ozhireniya v razlichnye periody ontogeneza [Excess consumption of palm oil as a cause of obesity in different periods of ontogenesis]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh [Ukrainian Morphological Almanac]*, 2014, vol. 12, no. 3, pp. 65–67.

3. Gayvoronskaya Yu. V., Luzin V. I. Vliyanie ekstrakta Gartsinii kambodzhyskoy na pokazateli organometrii nadpochechnykh zhelez u belykh kryss razlichnogo vozrasta na fone izbytochnogo upotrebleniya pal'movogo masla [The effects of *Garcinia Cambogia* extract on gross morphology of adrenal glands in rats of different ages under conditions of excessive palm oil intake]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* [Bulletin of Medical Internet Conferences], 2017, vol. 7, no. 12, pp. 1639–1642.
4. Gayvoronskaya Yu. V. Vliyaniye ekstrakta gartsinii kambodzhyskoy na dinamiku izmeneniya massy tela i intraabdominal'noy zhirovoy tkani u kryss razlichnogo vozrasta [The effects of *Garcinia Cambogia* extract on body weight and intraabdominal fat tissue dynamics in rats of different ages]. *Materialy mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii, posvyashchennoy 80-letiyu so dnya rozhdeniya professora Asfandiyarova Rastyama Izmaylovicha (22–23 sentyabrya 2017 goda) "Strukturnyye preobrazovaniya organov i tkaney v norme i pri vozdeystvii antropogennykh faktorov"* [Materials of the international scientific conference dedicated to the 80th birthday of professor R.I. Asfandiyarov (September 22–23, 2017) "Structural transformations of organs and tissues in normal conditions and under the influence of anthropogenic factors"]. Ed. L. A. Udochkina, B. T. Kurtusunov, Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2017, pp. 33–34.
5. Gayvoronskaya Yu. V., Luzin V. I., Morozov V. N., Morozova E. N. Dinamika pokazateley uglevodnogo obmena u belykh kryss razlichnogo vozrasta pri vnutrizheludochnom vvedenii ekstrakta gartsinii kambodzhyskoy na fone izbytochnogo upotrebleniya pal'movogo masla [Dynamics of carbohydrate metabolism parameters in white rats of different ages in intragastric administration of *Garcinia Cambogia* under excessive consumption of palm oil]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e"* [Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"], 2018, no. 2, pp. 54–60.
6. Gayvoronskaya Yu. V. Strukturno-funktsional'noe sostoyanie nadpochechnykh zhelez u belykh kryss razlichnogo vozrasta pri izbytochnom upotreblenii pal'movogo masla [Structural and functional state of the adrenal glands in white rats of different ages with excessive use of palm oil]. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy* [Bulletin of Medical Internet Conferences], 2018, vol. 8, no. 7, pp. 274–276.
7. Ismailova K. R., Lyashchuk A. V., Gayvoronskaya Yu. V. Dinamika massy tela i intraabdominal'noy zhirovoy tkani u kryss-samtsov razlichnogo vozrasta, poluchavshikh ratsion s izbytochnym sodержанием pal'movogo masla i vozmozhnosti ee korrёktsii ekstraktom Gartsinii kambodzhyskoy [Dynamics of body weight and intraabdominal adipose tissue in male rats of various ages which received a diet with an excessive palm oil content and the possibility of its correction with *Garcinia Cambogia* extract]. *Ukrainskiy morfologicheskii al'manakh imeni professora V.G. Koveshnikova* [V.G. Koveshnikov Morphological Almanac], 2017, vol. 15, no. 3, pp. 56–62.
8. *Klinicheskaya laboratornaya analitika: V 3 t. Tom III. Chastnye klinicheskie tekhnologii v klinicheskoy laboratorii* [Clinical laboratory analytics: In 3 volumes. Vol. III. Private clinical technologies in the clinical laboratory]. ed. V.V. Menshikov, Moscow, Labpress, 2000, 336 p.
9. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev, Morion, 2001, 210 p.
10. Samotrueva M. A., Luzin V. I., Gayvoronskaya Yu. V. Vliyaniye ekstrakta Gartsinii kambodzhyskoy na zonal'noye stroyeniye nadpochechnikov u starykh kryss pri izbytochnom upotreblenii pal'movogo masla [The effects of Cambodian *Garcinia* extract on the zonal structure of the adrenal glands in senile rats fed excessive palm oil], *Morfologiya* [Morphology], 2018, vol. 153, no. 3, p. 244.
11. Samotrueva M. A., Gayvoronskaya Yu. V., Luzin V. I. Vliyaniye ekstrakta Gartsinii kambodzhyskoy na nekotoryye pokazateli uglevodnogo obmena u polovozrelykh belykh kryss pri eksperimental'nom ozhireнии [Effect of *Garcinia Cambogia* Extract on Certain Indicators of Carbohydrate Metabolism in Mature White Rats at Experimental Obesity]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2018, vol. 81 (Supplement), p. 210.
12. Abraham S. B., Rubino D., Sinaii N., Ramsey S., Nieman L. K. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity* (Silver Spring), 2013, vol. 21, no. 1, pp. E105–E117.
13. Altiner A., Ates A., Gursel F.E., Bilal T. Effect of the antiobesity agent *Garcinia cambogia* extract on serum lipoprotein (a), apolipoproteins a1 and b, and total cholesterol levels in female rats fed atherogenic diet. *J. Anim. Plant. Sci.*, 2012, vol. 22, pp. 872–877.
14. Amin K. A., Kamel H. H., Abd Eltawab M. A. The relation of high fat diet, metabolic disturbances and brain oxidative dysfunction: modulation by hydroxy citric acid. *Lipids Health Dis.*, 2011, vol. 10, p. 74.
15. Chuah L. O., Yeap S. K., Ho W. Y., Beh B. K., Alitheen N. B. In Vitro and In Vivo Toxicity of *Garcinia* or Hydroxycitric Acid: A Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, vol. 2012, article ID 197920, 12 p.
16. Devenuto F., Chader G. Interactions between cortisol or corticosterone and fractions of rat thymus, brain and heart cell. *Biochim. Biophys. Acta*, 1966, vol. 121, pp. 151–158.
17. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986, Strasbourg, 1986, 52 p.
18. Koshy A. S., Vijayalakshmi N. R. Impact of certain flavonoids on lipid profiles: potential action of *Garcinia cambogia* flavonoids. *Phytotherapy Research*, 2001, vol. 15, pp. 395–400.

19. Mancini A., Imperlini E., Nigro E., Montagnese C., Daniele A., Orrù S., Buono P. Biological and Nutritional Properties of Palm Oil and Palmitic Acid: Effects on Health. *Molecules*, 2015, vol. 20, pp. 17339–17361.

20. Semwal R. B., Semwal D. K., Vermaak I., Viljoen A. A comprehensive scientific overview of *Garcinia cambogia*. *Fitoterapia*, 2015, vol. 102, pp. 134–148.

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

УДК 616.381-002:616.153.96

DOI 10.17021/2019.14.2.41.50

© В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов,
А.А. Мусагалиев, А.Н. Деточкин, М.Ю. Воронкова, 2019

УРОВНИ БАКТЕРИЦИДНЫХ БЕЛКОВ В КРОВИ И ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ЭКССУДАТЕ У КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ГНОЙНОГО И АСЕПТИЧЕСКОГО ПЕРИТОНИТА

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-961-652-59-07, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru.

Мусагалиев Артур Абдулхаирович, аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-584-75-57, e-mail: art-v7@mail.ru.

Деточкин Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-060-56-48, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Воронкова Марина Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-60-89, e-mail: agma@astranet.ru.

Приведены результаты исследования концентраций двух белков лактоферрина и лизоцима в сыворотках крови и перитонеальном экссудате крыс при моделировании у них гнойного или асептического перитонита. Асептический перитонит моделировали внутрибрюшинной инъекцией каррагинана, а гнойный перитонит – одновременно с каррагинаном введением *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* (грамположительные бактерии) в количестве 10^8 микробных тел или *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* (грамотрицательные бактерии) в количестве 10^7 микробных тел. Установлено, что при заражении крыс монокультурой бактерий развивается гнойный перитонит различной степени тяжести, а в крови и перитонеальной жидкости крыс повышаются концентрации лактоферрина и лизоцима, причем их уровень в перитонеальной жидкости примерно в 1,5 раза выше, чем в их же крови. В сыворотке крови крыс уровни лактоферрина и лизоцима были всегда выше при бактериальном перитоните, чем при асептическом. В перитонеальной жидкости крыс уровень лактоферрина, но не лизоцима на 2–3 день после моделирования перитонита позволяет дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной. Экспресс-определение уровней лактоферрина и лизоцима в двух биологических жидкостях и расчет отношения концентрации лактоферрина и лизоцима в крови и перитонеальной жидкости позволяют с определенной степенью вероятности с первых дней абдоминальной инфекции предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости.

Ключевые слова: лабораторные крысы, гнойный перитонит, асептический перитонит, лактоферрин, лизоцим, определение в крови перитонеальной жидкости.

LEVELS OF BACTERICIDAL PROTEINS IN THE BLOOD AND PERITONEAL EXUDATE IN RATS WHILE MODELING PURULENT AND ASEPTIC PERITONITIS

Zurnadzhlyants Victor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Kchibekov Eldar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-961-652-59-07, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Kokhanov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru.

Musagaliev Artur A., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-584-75-57, e-mail: art-v7@mail.ru.

Detochkin Andrey N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-060-56-48, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Voronkova Marina Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-903-378-60-89, e-mail: agma@astranet.ru.

The article presents the results of the study of the concentrations of two proteins of lactoferrin and lysozyme in the blood serum and peritoneal exudate of rats when simulating purulent or aseptic peritonitis in them. Aseptic peritonitis was modeled by intraperitoneal injection of carrageenan, while purulent peritonitis was simulated by injecting monoculture of gram-positive (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* in doses of 10^8 microbial cells) and gram-negative bacteria (*Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca* in doses of 10^7 microbial cells) with carrageenan. It has been established that when a rat is infected with a monoculture of bacteria, purulent peritonitis of varying severity develops, and in the blood and peritoneal fluid of rats concentrations of lactoferrin and lysozyme are increased, the level of the proteins in the peritoneal exudate being about 1,5 times higher than in their own serum. In the serum of rats, the levels of lactoferrin and lysozyme were always higher with bacterial peritonitis than with aseptic peritonitis. 2-3 days after the infection, it is the level of lactoferrin, but not lysozyme, in the peritoneal fluid of rats that allows differentiating gram-positive abdominal infection from gram-negative one. Determining the lactoferrin and lysozyme by express method in two biological fluids and calculating the ratio of the concentrations of lactoferrin and lysozyme in the blood and the peritoneal fluid, it is possible with a certain degree of probability from the first days of abdominal infection to suggest the nature of bacterial contamination of the abdominal cavity.

Key words: laboratory rats, purulent peritonitis, aseptic peritonitis, lactoferrin, lysozyme, determination of peritoneal fluid in blood.

Введение. Гнойная абдоминальная инфекция может быть вызвана различными бактериями [3, 15, 16]. При этом характер протекания инфекционного процесса в брюшной полости и в целом клиническая картина перитонита определяется спектром бактерий, обсеменяющих брюшину. Состав микрофлоры перитонеальной жидкости (ПЖ) может изменяться в динамике или под влиянием антибактериальной терапии в сторону преобладания устойчивых бактерий [1, 2, 15].

Стандартные бактериологические методы, связанные с посевом и многодневным культивированием крови или ПЖ на дифференциально-диагностических средах, информируют о характере течения инфекционного процесса в брюшной полости с отставанием, что ведет к запоздалой хирургической коррекции возникающих инфекционных осложнений. Следовательно, актуальной проблемой абдоминальной хирургии является поиск более быстрого и доступного способа идентификации бактериального спектра контаминации брюшины [3, 11, 12, 15, 16].

Сегодня можно достаточно быстро определить характер бактериальной контаминации посредством анализа состава микрофлоры с помощью ПЦР-анализа и MALDI-ToF масс-спектрометрии. Однако такой тип исследований возможен в крупных клиниках и медицинских научно-исследовательских учреждениях и не подходит для обследования в обычных хирургических отделениях [12, 15, 17, 19].

Новейшие литературные данные свидетельствуют о важной роли белков острой фазы в развитии абдоминальной инфекции [2, 4, 5, 7, 9, 10, 18]. В связи с этим изучение взаимосвязи белков острой фазы с характером возбудителя абдоминальной инфекции имеет большое значение для ранней диагностики гнойно-септических осложнений и своевременного начала этиотропной антибиотикотерапии [2, 12, 19].

Обнаружение взаимосвязи между белками острой фазы и составом микрофлоры может позволить до получения результатов бактериологического исследования с определенной степенью надежности предположить доминантный тип бактериальной контаминации брюшной полости и своевременно начать антибактериальную терапию.

В настоящее время установлена тесная связь уровня С-реактивного белка с присутствием в организме определенных видов кокковой микрофлоры, например, пневмококка [19]. Появилась информация о взаимосвязи патогенных бактерий, высеваемых из ПЖ при перитонитах, с уровнями железосодержащих белков, таких как ферритин и лактоферрин (ЛФ) [5, 6, 13, 17]. Бактериостатическая активность этих ферропротеидов связана с активным аккумулярованием железа их апоформами, в разной степени необходимого для нормальной жизнедеятельности различной патогенной микрофлоры [2, 13].

Лактоферрин – это типичный представитель ферропротеинов, синтезирующийся в нейтрофилах и макрофагах [7, 13, 17]. Кроме бактериостатического и бактерицидного действия, он способен ингибировать реакции комплемента, изменять функциональную активность нейтрофилов, принимать участие в синтезе свободных радикалов и формировании антиоксидантной защиты организма.

Наряду с другими факторами антибактериальной защиты организма, важную роль играет белок лизоцим (ЛЗЦ). Лизоцим – это фермент мурамидаза, разрушающий пептидогликаны клеточной стенки грамположительных бактерий за счет гидролиза связи N-ацетилмурамовой кислоты с N-ацетилглюкозамином, что вызывает растворение (лизис) и гибель бактерий, создавая тем самым антибактериальный барьер в организме [8, 10].

Цель: исследование взаимосвязи концентраций лактоферрина и лизоцима в сыворотках крови и перитонеальном экссудате крыс при моделировании гнойного перитонита различными видами патогенных бактерий.

Материалы и методы исследования. Для исследования были отобраны 90 белых беспородных крыс-самцов массой от 180 до 240 г из вивария ФГБУ «НИИ по изучению лепры» Минздрава России (г. Астрахань). Эксперименты на животных соответствовали принципам Европейской конвенции о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986).

Крысы были распределены на 5 опытных групп по 12 особей, которым однократно внутрибрюшинно инъецировали 5 различных изолятов условно-патогенных бактерий. В 6 группе, состоявшей из 30 животных, моделировали асептический перитонит путем однократной внутрибрюшинной инъекции каррагинана в 1 мл физиологического раствора. Раствор каррагинана готовили, растворяя 50 мг сухого порошка (ООО «Тинокс-Хим», Россия) в 10 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия.

Крыс заражали суточными взвешями агаровых культур грамположительных *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*), *Streptococcus pyogenes*, серовар А (*Str. pyogenes*) и грамотрицательных *Proteus vulgaris* (*P. vulgaris*), *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps. aeruginosa*), *Klebsiella oxytoca* (*K. oxytoca*) в концентрациях 10^8 микробных клеток/мл стафилококка и стрептококка и 10^7 – протей, синегнойной палочки и клебсиеллы. Эти 5 изолятов бактерий выбрали в связи с их наиболее частым присутствием в перитонеальном экссудате при разлитом гнойном перитоните. Количество микробных клеток в 1 мл взвеси подсчитывали под микроскопом в счетной камере Горяева. Для профилактики летального сепсиса всем животным одновременно с бактериальной суспензией вводили каррагинан по схеме, применяемой для животных 6 группы, и в тех же дозах. Через 24, 48 и 72 ч после инъекций по 4 особи из каждой экспериментальной группы и 10 животных группы сравнения выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом.

Материалом исследования стали сыворотки крови лабораторных животных, полученные из яремной вены крыс при декапитации, и ПЖ, аспирированная из брюшной полости пастеровской пипеткой. Для определения естественных нормальных уровней ЛФ и ЛЗЦ в крови крыс использовали образцы сывороток крови 10 крыс, полученных из хвостовой вены некоторых из этих же крыс за неделю до эксперимента.

Концентрации ЛФ в сыворотках крови и ПЖ крыс измеряли методом ИФА набором реактивов «Лактоферрин-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия), с заявленной чувствительностью ИФА-20 нг/мл (2 МЕ/мл). Активность ЛЗЦ в биологическом материале оценивали количественно колориметрическим микрометодом образцы с тест-культурой микрококка. Содержание общего белка в образцах ПЖ и сыворотках крови крыс определяли по методу Варбурга на спектрофотометре при длине волны 280 и 260 нм.

Статистический анализ полученных экспериментальных данных проводили с использованием пакета программ MS Office Excel 2003. Достоверность различий сравниваемых значений в малых выборках оценивали с помощью непараметрического U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни для

независимых выборок. Различия считали статистически достоверными при значении $pU < 0,01$ [14].

Результаты исследования и их обсуждение. Внутривнутрибрюшинное инфицирование взвесьми изолятов бактерий не приводило к гибели животных в течение последующих 3 суток. Уже через сутки после воспроизведения перитонита животные становились вялыми, адинамичными, с взъерошенной шерстью, мутными глазами, раздутым животом, они отказывались от воды и пищи, отсутствовал стул. При вскрытии уже через 24 ч в брюшной полости всех животных был обнаружен разлитой гнойный перитонит различной степени тяжести.

Результаты измерения уровней ЛФ в сыворотке крови и ПЖ крыс представлены в таблице 1. Несмотря на использование антител к ЛФ человека, они перекрестно реагировали с ЛФ крысы. При этом средний уровень ЛФ в крови крыс перед экспериментами был равен 920 нг/мл (табл. 1), что значительно меньше, чем средние уровни сывороточного ЛФ в крови здорового человека [7].

Таблица 1

Среднее содержание ЛФ в сыворотке крови и ПЖ крыс в различные сроки после внутривнутрибрюшинного введения каррагинана и монокультуры бактерий

Группы животных	ЛФ (нг/мл) Мс, (5 и 95 процентиль)					
	Сыворотка крови			ПЖ		
	24 ч	48 ч	72 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Животные, зараженные <i>Str. pyogenes</i> (n = 4 × 3)	2670* (1580–3760)	2860* (1950–3770)	2550* (1650–3450)	3560* (2270–4450)	4230* (2370–6090)	3540* (2150–4930)
Животные, зараженные <i>St. aureus</i> (n = 4 × 3)	2040* (1250–2830)	2900* (1920–3880)	2640* (1650–3630)	3020* (1990–4050)	4220* (2660–5780)	3750* (2450–5050)
Животные, зараженные <i>P. vulgaris</i> (n = 4 × 3)	2430* (1600–3260)	2520* (1670–3370)	2910* (1870–3950)	3990* (2550–5430)	5400* (3670–7130)	5880*^ (3800–7960)
Животные, зараженные <i>Ps. aeruginosa</i> (n = 4 × 3)	2730* (1750–3710)	2900* (1870–3930)	3000* (1960–4040)	5390* (3390–7390)	5580* (3330–7830)	6310*^ (4260–8360)
Животные, зараженные <i>K. oxytoca</i> (n = 4 × 3)	3600*^ (2430–4770)	4440*^ (2960–5920)	3130* (2090–4170)	8050*^ (4750–11350)	8170*^ (5460–10880)	6190*^ (4130–8250)
Животные с асептическим перитонитом (n = 10 × 3)	1200 (700–1570)	1080 (680–1220)	1100 (790–1630)	1900 (950–2230)	1350 (810–1760)	1280 (830–1760)
Контроль (n = 10)	920 (620–1330)			–		

Примечание: * – статистически значимые различия с асептическим перитонитом ($pU < 0,01$).

^ – статистически значимые различия между грамположительным *St. aureus* и грамотрицательными возбудителями перитонита ($pU < 0,01$); n – число животных, n = 4 × 3 – по 4 животных на каждую из 3 точек исследования, n = 10 × 3 – по 10 животных на каждую из 3 точек исследования

Установлено, что внутривнутрибрюшинное введение крысам каррагинана у всех животных вызывает развитие перитонита, при этом обильный перитонеальный экссудат остается стерильным, а в сыворотках крови в течение 3 суток исследования уровни ЛФ были повышены только на 20–30 % относительно контрольных цифр (табл. 1). Что касается ПЖ этих крыс, то в них уже через сутки после введения каррагинана концентрации ЛФ примерно в 1,5 раза превышали сывороточные уровни и быстро снижались до нормы на 2–3 сутки после инъекции (табл. 1). ПЖ у крыс контрольной группы не исследовали.

В крови всех зараженных крыс (табл. 1, рис. 1А) уровни ЛФ были достоверно выше их уровней в крови крыс с асептическим перитонитом на 1, 2 и 3 сутки наблюдения. Причем концентрации сывороточного ЛФ в группах зараженных крыс имели сходную динамику и по величине практически не отличались, за исключением сывороток крови крыс, зараженных изолятом *K. oxytoca* (табл. 1, рис. 1А).

В ПЖ всех зараженных крыс (табл. 1, рис. 1В) уровни ЛФ также были достоверно выше в течение всех сроков наблюдения при бактериальном перитоните по сравнению с асептическим перитонитом. При этом динамика изменений концентрации сывороточного ЛФ в группах зараженных крыс наблюдалась трех типов (рис. 1В).

Первый тип был характерен для перитонитов, вызванных грамположительными бактериями

(*St. aureus* и *Str. pyogenes*), и имел форму дуги с пиком концентрации ЛФ в ПЖ на 2 сутки (рис. 1В).

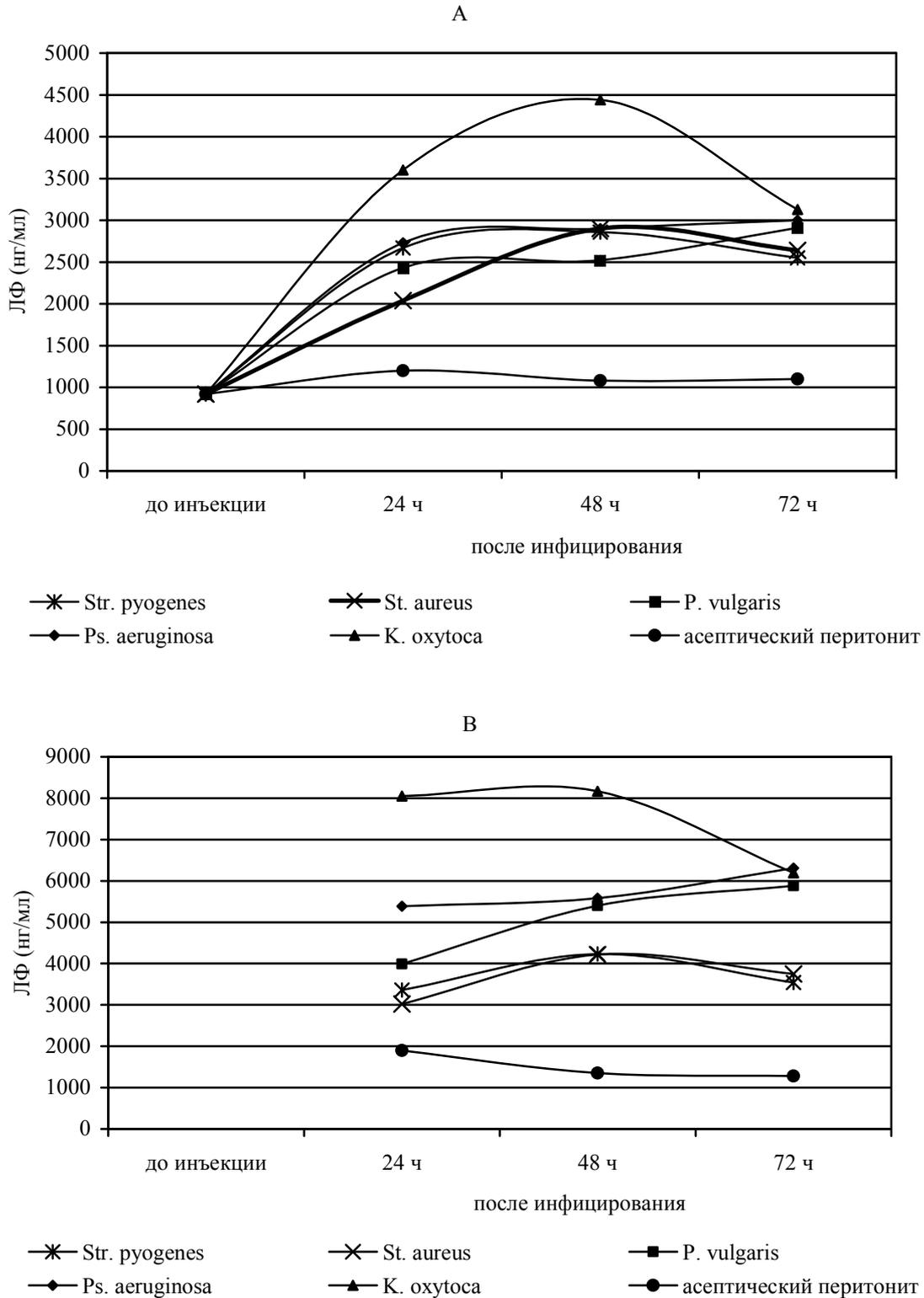


Рис. 1. Изменения концентрации ЛФ в сыворотке крови (А) и ПЖ (В) крыс до и через 24, 48 и 72 часа после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

Второй тип, характерный для перитонитов, вызванных грамотрицательными бактериями *P. vulgaris* и синегнойной палочкой (*Ps. aeruginosa*), проявлялся в тенденции к непрерывному нарастанию концентрации ЛФ в ПЖ вплоть до 3 суток (рис. 1В), что, однако, не было связано с ухудшением общего состояния крыс на 3 сутки.

Третий тип динамики концентрации ЛФ в ПЖ был характерен для крыс, зараженных культурой *K. oxytoca* (рис. 1В), и проявлялся высокими уровнями ЛФ на 1 и 2 сутки перитонита и резким его падением на 3 сутки. Причем во все сроки наблюдения у крыс этой группы имелись достоверные различия ($p < 0,01$) значений ЛФ в сравнении с крысами, инфицированными грамположительными бактериями.

Результаты измерения уровней другого бактерицидного белка ЛЗЦ в сыворотке крови и ПЖ крыс представлены в таблице 2.

Таблица 2

Среднее содержание ЛЗЦ в сыворотке крови и ПЖ крыс в различные сроки после внутрибрюшинного введения каррагинана и монокультуры бактерий

Группы животных	ЛЗЦ (Ед/л) Ме, (5 и 95 процентиль)					
	Сыворотка крови			ПЖ		
	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч	24 ч	48 ч
Животные, зараженные <i>Str. Pyogenes</i> (n = 4×3)	6,5 (3–10)	10* (4–16)	10* (5–15)	10,5 (6–15)	13* (6–20)	11,5* (5–18)
Животные, зараженные <i>St. aureus</i> (n = 4×3)	6 (4–10)	9,5* (5–14)	9* (4–14)	12,5 (6–19)	15* (8–22)	13,5* (6–21)
Животные, зараженные <i>P. vulgaris</i> (n = 4×3)	7 (3–11)	7 (4–10)	8 (4–12)	11,5 (6–17)	14* (7–21)	13* (5–21)
Животные, зараженные <i>Ps. aeruginosa</i> (n = 4×3)	8 (4–12)	7,5 (3–12)	8 (3–13)	13,5 (6–21)	17* (8–26)	16* (7–25)
Животные, зараженные <i>K. oxytoca</i> (n = 4×3)	9^ (5–13)	9* (3–15)	7,5^ (2–13)	15* (6–23)	18* (7–29)	15,5* (6–25)
Животные с асептическим перитонитом (n = 10×3)	8 (2–13)	7,5 (0–14)	7,5 (0–12)	10,5 (5–26)	9 (2–21)	7,5 (3–19)
Контроль (n = 10)	5 (0–11)			–		

Примечание: * – статистически значимые различия с асептическим перитонитом ($pU < 0,01$). ^ – статистически значимые различия между грамположительным *St. aureus* и грамотрицательными возбудителями перитонита ($pU < 0,01$); n – число животных, n = 4×3 – по 4 животных на каждую из 3 точек исследования, n = 10×3 – по 10 животных на каждую из 3 точек исследования

В сыворотке крови крыс в первые 24 ч после заражения грамположительными бактериями не наблюдалось отклика в виде повышения концентрации ЛЗЦ (табл. 2, рис. 2А), поэтому уровень ЛЗЦ в крови этих групп крыс с бактериальным перитонитом был даже ниже, чем при асептическом перитоните (рис. 2А), хотя статистически достоверно от него не отличался (табл. 2). Максимальный подъем сывороточного ЛЗЦ в этот период вызывала *K. oxytoca* (рис. 2А), но ни один из бактериальных перитонитов достоверно не отличался от асептического по уровню ЛЗЦ в сыворотке крови через 24 ч после инъекции (табл. 2).

Через 48 ч в крови крыс статистически достоверно повышался уровень ЛЗЦ (табл. 2) после инфицирования брюшной полости стафилококком, стрептококком и клебсиеллой. Причем уровни ЛЗЦ в крови при перитонитах, вызванных грамположительной микрофлорой, имели максимальные величины (табл. 2, рис. 2А).

Еще более выраженное различие в сывороточных уровнях ЛЗЦ между грамположительной и грамотрицательной абдоминальной инфекциями наблюдалось на 3 сутки после внутрибрюшинных инъекций (рис. 2А).

Таким образом, в сыворотке крови крыс при моделировании монобактериального перитонита наблюдали «эффект ножниц»: в 1 сутки низкие уровни ЛЗЦ при грамположительной абдоминальной инфекции и высокие при грамотрицательной сменялись в последующие дни высокими сывороточными уровнями ЛЗЦ при перитонитах, вызванных грамположительными бактериями, и низкими уровнями ЛЗЦ при перитонитах, вызванных грамотрицательными бактериями (рис. 2А).

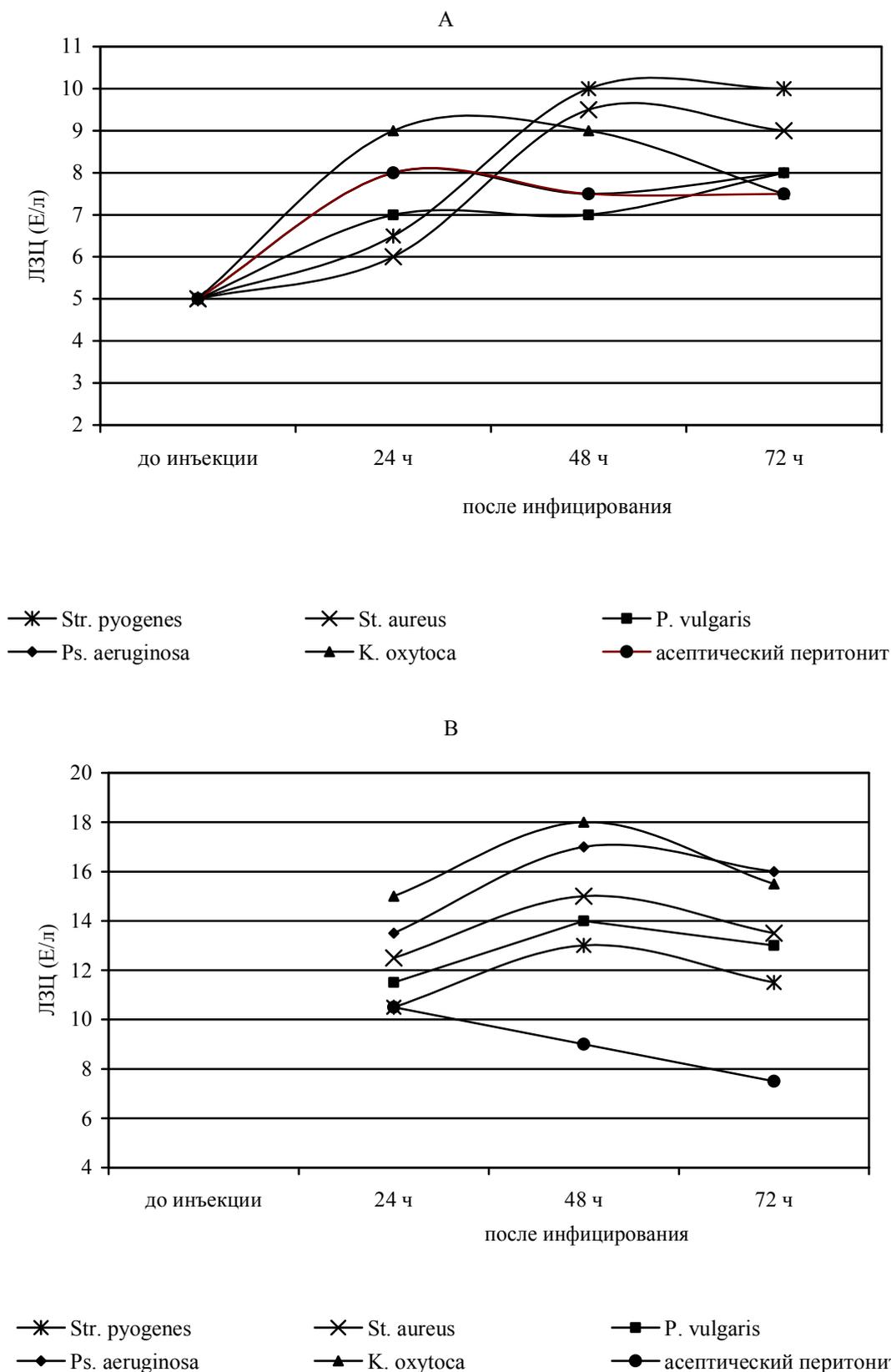


Рис. 2. Изменения концентрации ЛЗЦ в сыворотке крови (А) и ПЖ (Б) крыс до и через 24, 48 и 72 часа после внутрибрюшинного заражения различными штаммами бактерий

В ПЖ у крыс, зараженных всеми бактериальными монокультурами, уровни ЛЗЦ были достоверно выше при бактериальном перитоните, чем при асептическом на 2 и 3 сутки наблюдения (табл. 2). В 1 сутки достоверно повышенный ЛЗЦ в ПЖ наблюдался только при заражении

клебсиеллой (табл. 2). Динамика изменения концентрации ЛЗЦ при любом бактериальном перитоните имеет одинаковую кривую с пиком на 2 сутки (рис. 2В).

Таким образом, уровень ЛФ в сыворотке крови крыс был всегда выше при экспериментальном бактериальном перитоните, чем при асептическом. Однако сывороточный ЛФ не позволял дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной.

Уровень ЛФ в ПЖ крыс был не только выше при экспериментальном бактериальном перитоните, чем при асептическом, но и на 2–3 день после моделирования перитонита позволял дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной.

Уровень ЛЗЦ в сыворотке крови крыс при моделировании бактериального перитонита имел тенденцию к нарастанию после 2 суток при грамположительной инфекции и снижению при моделировании гнойного перитонита грамотрицательными бактериями.

Уровень ЛЗЦ в ПЖ крыс при экспериментальном бактериальном перитоните, как и уровень ЛФ, давал возможность отличить его от асептического перитонита, но не позволял дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной.

Усилить дифференциально-диагностическую эффективность тестов на ЛФ и ЛЗЦ может применение коэффициентов отношений концентраций этих белков $S_{\text{крови}}/\text{ПЖ}$. На способ предварительной ориентировочной диагностики типа возбудителя абдоминальной инфекции подана заявка на выдачу патента на изобретение № 2019100767 от 10.01.2019 г.

Заключение. Установлено, что внутрибрюшинное введение каррагинана одновременно с заражением крыс изолятами *St. aureus* и *Str. pyogenes* в концентрациях 10^8 микробных клеток/мл или *P. vulgaris*, *Ps. aeruginosa* и *K. oxytoca* в концентрациях 10^7 микробных клеток/мл вызывает развитие гнойного перитонита различной степени тяжести, а в крови и перитонеальной жидкости крыс повышается концентрация лактоферрина и лизоцима, причем их уровень в перитонеальной жидкости у крыс, как правило, превышал сывороточный уровень у этих же животных.

Уровень лактоферрина в сыворотке крови крыс при экспериментальном бактериальном перитоните был всегда выше, чем при асептическом. Однако сывороточный лактоферрин не позволял дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной. Уровень лактоферрина в перитонеальной жидкости крыс был не только выше при экспериментальном бактериальном перитоните, чем при асептическом, но и на 2–3 день после моделирования перитонита позволял дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной.

Уровень лизоцима в сыворотке крови крыс при моделировании бактериального перитонита имел тенденцию к нарастанию после 2 суток при грамположительной инфекции и снижению при моделировании гнойного перитонита грамотрицательными бактериями. Уровень лизоцима в перитонеальной жидкости крыс при экспериментальном бактериальном перитоните, как и уровень лактоферрина, позволял отличить его от асептического перитонита, но не позволял дифференцировать грамположительную абдоминальную инфекцию от грамотрицательной.

Таким образом, экспресс-определение уровней лактоферрина и лизоцима в двух биологических жидкостях и расчет отношения концентрации лактоферрина и лизоцима в крови и перитонеальной жидкости позволяют с определенной степенью вероятности с первых дней начинающейся абдоминальной инфекции предположить характер бактериальной обсемененности брюшной полости и начать соответствующую антибактериальную терапию.

Список литературы

1. Бойко, О. В. Влияние Астраханского газоперерабатывающего завода на загрязнение воздуха производственных помещений и территории / О. В. Бойко, А. Х. Ахминеева, В. И. Бойко, Н. И. Гудинская // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 2. – С. 167–171.
2. Бойко, О. В. Молекулярные механизмы персистирующей инфекции / О. В. Бойко, А. А. Терентьев, А. А. Николаев, А. М. Чомаев. – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2006. – 112 с.
3. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдоненко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 237 с.
4. Зурнаджянц, В. А. Уровни сывороточного термостабильного альбумина как маркера степени тяжести перитонита / В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, О. А. Луцева, А. А. Мусагалиев, А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2018. – С. 69–71.

5. Зурнаджьянц, В. А. Ферритин и лактоферрин в оценке степени тяжести состояния больных с перитонитом / В. А. Зурнаджьянц, Э. А. Кчибеков, М. А. Сердюков, В. А. Бондарев // *Инфекции в хирургии*. – 2014. – Т. 12, № 2. – С. 26–28.
6. Коханов, А. В. Уровни сывороточного ферритина и термостабильной фракции альбумина в крови у больных аппендикулярным перитонитом / А. В. Коханов, Э. А. Кчибеков, О. А. Луцева, А. А. Мусагалиев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 6. – Режим доступа : <http://www.scienceeducation.ru/article/view?id=25588>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.11.2018.
7. Кчибеков, Э. А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Кчибеков. – Астрахань, 2011. – 35 с.
8. Луцева, О. А. Активность ферментов лизоцима и термостабильной щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О. А. Луцева, А. В. Коханов, А. А. Мусагалиев, М. Ю. Воронкова // *Научное обозрение. Медицинские науки*. – 2019. – № 1. – С. 26–31.
9. Луцева, О. А. Значение сывороточного альбумина как фактора прогноза развития перитонита / О. А. Луцева, А. А. Мусагалиев, А. А. Серебряков, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов // *Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского*. – 2017. – № 1. – С. 611–612.
10. Мусагалиев, А. А. Динамика прокальцитонина и лизоцима в биологических жидкостях у пациентов с аппендикулярным перитонитом / А. А. Мусагалиев, О. А. Луцева, В. А. Зурнаджьянц, Э. А. Кчибеков, А. В. Коханов // *Инфекции в хирургии*. – 2018. – Т. 16, № 1–2. – С. 27.
11. Мусагалиев, А. А. Сравнительная эффективность некоторых современных биохимических маркеров в оценке степени тяжести перитонита / А. А. Мусагалиев, Э. А. Кчибеков, В. А. Зурнаджьянц, О. А. Луцева, А. В. Коханов // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2018. – № 1. – С. 56.
12. Мусагалиев, А. А. Уровни ферритина в сыворотках крови и перитонеальном экссудате крыс при внутрибрюшинном инфицировании монокультурой бактерий / А. А. Мусагалиев, А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова, А. А. Серебряков, И. М. Муртузалиев // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/article/view?id=26748>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 21.03.2019.
13. Рамазанов, М. В. Анализ корреляции ферропротеинов при распространенном перитоните / М. В. Рамазанов, Е. В. Бутырина, Э. А. Кчибеков // *Астраханский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 96–99.
14. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
15. Савельев, В. С. Абдоминальная хирургическая инфекция : клиника, диагностика, антимикробная терапия : практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, В. Р. Гельфанда. – М. : Литтерра, 2006. – 168 с.
16. Савельев, В. С. Перитонит : практическое руководство / В. С. Савельев, Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.
17. Сушков, С. В. Ферропротеины как биомаркеры при распространенном перитоните / С. В. Сушков, М. Я. Насиров, Н. Д. Гаджиев // *Новости хирургии*. – 2012. – Т. 20, № 1. – С. 67–70.
18. Чурляев, Ю. А. Значение белков острой фазы воспаления в диагностике тяжести состояния при септических и гнойных процессах / Ю. А. Чурляев, Ю. Д. Прокопенко, Л. С. Карташян // *Детская хирургия*. – 2005. – № 5. – С. 35–37.
19. Sormunen, P. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram strain-negative bacterial meningitis in children / P. Sormunen, M. J. T. Kallio, T. Kilpi, H. Peltola // *J. Pediatrics*. – 1999. – Vol. 134. – P. 725–729.

References

1. Boyko O. V., Akhmineeva A. Kh., Boyko V. I., Gudinskaya N. I. Vliyanie Astrakhanskogo gazopererabatyvayushchego zavoda na zagryazneniye vozdukha proizvodstvennykh pomeshcheniy i territorii [Influence of Astrakhan gas processing plant on the air pollution by harmful chemical substances of industrial premises and the territory]. *Gigiyena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation], 2019, vol. 95, no. 2, pp. 167–171.
2. Boyko O. V., Terent'yev A. A., Nikolayev A. A., Chomayev A. M. Molekulyarnyye mekhanizmy persistiruyushchey infektsii [Molecular mechanisms of persistent infection]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2006. 112 p.
3. Gostishchev V. K., Sazhin V. P., Avdonenk A. L. Peritonit [Peritonitis]. Moscow, GEOTAR-Media, 2002, 320 p.
4. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliyev A. A., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu. Urovni syvorotochnogo termostabil'nogo al'bumina kak markera stepeni tyazhesti peritonita [Levels of serum thermostable albumin as a marker of the severity of peritonitis]. *Materialy III Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the 3rd International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine" (Astrakhan, October 4–5, 2018)]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 69–71.

5. Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Serdyukov M. A., Bondarev V. A. Ferritin i laktoferrin v otsenke stepeni tyazhesti sostoyaniya bol'nykh s peritonitom [Ferritin and lactoferrin of an estimation of severity level of a condition sick of a peritonitis]. *Infektsii v khirurgii* [Infection in Surgery], 2014, vol. 12, no. 2, pp. 26–28.
6. Kokhanov A. V., Kchibekov E. A., Lutseva O. A., Musagaliyev A. A. Urovni syvorotochnogo ferritina i termostabil'noy fraktsii al'bmina v krovi u bol'nykh appendikulyarnym peritonitom [The level of serum ferritin and thermostable fraction of albumin in the blood of patients with appendicular peritonitis]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2016, no. 6. Available at: <http://www.scienceeducation.ru/article/view?id=25588> (accessed 01 November 2018).
7. Kchibekov E. A. Kompleksnaya diagnostika i prognozirovaniye oslozhneniy ostrykh vospalitel'nykh zabolovaniy organov bryushnoy polosti. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Integrated diagnosis and prognosis of complications of acute inflammatory diseases of the abdominal cavity. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 35 p.
8. Lutseva O. A., Kokhanov A. V., Musagaliyev A. A., Voronkova M. Yu. Aktivnost' fermentov lizotsima i termostabil'noy shchelochnoy fosfatazy pri razlichnykh vospalitel'nykh zabolovaniyakh zheludочно-kishechnogo trakta [Activity of alkaline phosphatase in various inflammatory diseases of the gastrointestinal tract]. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki*. [Scientific Review. Medical Sciences], 2019, no. 1, pp. 26–31.
9. Lutseva O. A., Musagaliyev A. A., Serebryakov A. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V. Znachenie syvorotochnogo al'bmina kak faktora prognoza razvitiya peritonita [The value of serum albumin as a predictive factor for the development of peritonitis]. *Al'manakh Instituta khirurgii imeni A.V. Vishnevskogo* [Bulletin of A.V. Vishnevsky Institute of Surgery], 2017, no. 1, pp. 611–612.
10. Musagaliyev A. A., Lutseva O. A., Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Kokhanov A. V. Dinamika prokalcitonina i lizotsima v biologicheskikh zhidkostyakh u patsiyentov s appendikulyarnym peritonitom [Dynamics of procalcitonin and lysozyme in biological fluids in patients with appendicular peritonitis]. *Infektsii v khirurgii* [Infection in Surgery], 2018, vol. 16, no. 1-2, p. 27.
11. Musagaliyev A. A., Kchibekov E. A., Zurnadzh'yants V. A., Lutseva O. A., Kokhanov A. V. Sravnitel'naya effektivnost' nekotorykh sovremennykh biokhimicheskikh markerov v otsenke stepeni tyazhesti peritonita [Comparative effectiveness of some modern biochemical markers in assessing the severity of peritonitis]. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* [Herald of Surgical Gastroenterology], 2018, no. 1, pp. 56.
12. Musagaliyev A. A., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu., Serebryakov A. A., Murtuzaliyev I. M. Urovni ferritina v syvorotkakh krovi i peritoneal'nom eksudate krysa pri vnutribryushinnoy infitsirovaniy monokul'turoy bakteriy [Levels of ferritin in serum and peritoneal exudate of rats in the intraperitoneal infection of the monoculture of bacteria]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2017, no. 5. Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=26748> (accessed 21 March 2019).
13. Ramazanov M. V., Butyrina Ye. V., Kchibekov E. A. Analiz korrelyatsii ferroproteinov pri rasprostranennom peritonite [The analysis of ferroproteins correlation in the distributed peritonitis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 96–99.
14. Rebrova O. Yu. Statisticheskyy analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh program Statistica [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs Statistica]. Moscow, Media Sfera [Media Sphere], 2002, 312 p.
15. Savel'yev V. S. Abdominal'naya khirurgicheskaya infektsiya: klinika, diagnostika, antimikrobnaya terapiya: Prakticheskoye rukovodstvo [Abdominal surgical infection: clinical presentation, diagnosis, antimicrobial therapy: A practical guide]. Edited by V. S. Savel'yev, V. R. Gelfand. Moscow, Litterra, 2006, 168 p.
16. Savel'yev V. S., Gelfand B. R., Filimonov M. I. Peritonit: Prakticheskoye rukovodstvo [Peritonitis: A Practical Guide]. Moscow, Litterra, 2006, 208 p.
17. Sushkov S. V., Nasirov M. Ya., Gadzhiyev N. D. Ferroproteiny kak biomarkery pri rasprostranennom peritonite [Ferroproteins as biomarkers at widespread peritonitis]. *Novosti khirurgii* [Surgery News], 2012, vol. 20, no. 1, pp. 80–82.
18. Churlyayev Yu. A., Prokopenko Yu. D., Kartashyan L. S. Znachenie belkov ostroy fazy vospaleniya v diagnostike tyazhesti sostoyaniya pri septicheskikh i gnoynnykh protsessakh [Significance of acute phase proteins in detection of the severity of pyoseptic processes in children]. *Detskaya khirurgiya* [Russian Journal of Pediatric Surgery], 2005, no. 5, pp. 35–37.
19. Sormunen P., Kallio M. J. T., Kilpi T., Peltola H. C-reactive protein is useful in distinguishing Gram strain-negative bacterial meningitis in children. *J. Pediatrics*, 1999, vol. 134, pp. 725–729.

УДК 616.233-007.272-037:616.248– 053.3

DOI 10.17021/2019.14.2.51.59

© Н.Д. Савенкова, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, 2019

КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФЕНОТИПОВ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ДЛЯ РАЗВИТИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Савенкова Наталья Дмитриевна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: savenkova.natasha@mail.ru.

Джумагазиев Анвар Абдрашитович, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, 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.

Представлены данные по определению предикторов фенотипов рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста с учетом нестабильности фенотипа по истечению времени и трансформации в бронхиальную астму. В исследование вошли 83 ребенка с диагнозом «Рецидивирующий бронхит» в возрасте от 1 года до 6 лет. На основании катamnестического исследования в течение шестилетнего периода исследуемых детей разделили на две группы с учетом фенотипических особенностей. В 1 группу вошли 39 (46,9 %) детей с благоприятным исходом заболевания, во 2 группу – 44 (53,1 %) ребенка, у которых за истекший период идентифицировали бронхиальную астму. При оценке факторов риска рецидивирующего бронхообструктивного синдрома выявлено, что пищевая сенсibilизация ($p = 0,021$), медикаментозная аллергия ($p = 0,021$), эозинофилия ($p = 0,034$), повышение IL-1 β ($p = 0,003$), IL-4 ($p = 0,034$), IL-6 ($p = 0,009$), IL-8 ($p = 0,008$) существенно влияют на формирование персистирующего фенотипа бронхообструктивного синдрома. Для транзитного фенотипа наиболее значимым предиктором стала сопутствующая патология верхних дыхательных путей – риносинусит ($p = 0,008$), аденоидит ($p = 0,008$).

Выявленные предикторы дают возможность идентифицировать фенотипы рецидивирующего бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста, что позволит персонализировать терапию и прогнозировать исход заболевания.

Ключевые слова: бронхообструктивный синдром, дети, бронхиальная астма, фенотип, прогнозирование, факторы риска.

CLINICAL AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF WHEEZING PHENOTYPES FOR THE DEVELOPMENT OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Savenkova Natal'ya D., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: savenkova.natasha@mail.ru.

Dzhumagaziev Anvar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: anver_d@mail.ru.

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

The article presents the author's own data on the determination of predictors of phenotypes of recurrent wheezing in children of early and preschool age, taking into account the instability of the phenotype after the expiration of time and transformation into bronchial asthma (BA). The study included 83 children with the diagnosis of recurrent bronchitis (RB) at the age of 1 to 6 years. Based on the follow-up study which lasted for a six-year period, the children under study were divided into 2 groups, taking into account the phenotypic characteristics. The first group included

39 (46,9 %) children with a favorable outcome of the disease, the second one – 44 (53,1 %) children diagnosed with bronchial asthma (BA) over the past period. When assessing risk factors for recurrent wheezing, it was revealed that food sensitization ($p = 0,021$), drug allergy ($p = 0,021$), eosinophilia ($p = 0,034$), increased IL-1 β ($p = 0,003$), IL-4 ($p = 0,034$), IL-6 ($p = 0,009$), IL-8 ($p = 0,008$) significantly affect the formation of the persistent wheezing phenotype. For the transient phenotype, the most significant predictors were comorbidities of the upper respiratory tract: rhinosinusitis ($p = 0,008$), adenoiditis ($p = 0,008$).

The discovered predictors make it possible to identify the phenotypes of recurrent wheezing in children of early and preschool age, which will allow personalizing therapy and predicting the outcome of the disease.

Key words: *wheezing, children, bronchial asthma, wheezing phenotypes, prediction, risk factors.*

Введение. В настоящее время изучение фенотипов бронхообструктивного синдрома (БОС) у детей раннего и дошкольного возраста остается предметом большого клинического интереса [12, 13, 14, 17, 18, 19, 20]. Обусловленный возрастными анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта и иммунной системы БОС (в англоязычном звучании – *wheeze*) является общим симптомокомплексом как для обструктивного бронхита, так и для бронхиальной астмы (БА). Во всем мире около 50 % детей младшего возраста имеют хотя бы один эпизод синдрома бронхиальной обструкции [3, 4, 16]. При этом более чем у половины из них (57,5 %) эпизоды обструкции рецидивируют [6, 7, 8], и только у 30–40 % в более старшем возрасте разовьется БА, у остальных пациентов эпизоды бронхиальной обструкции по истечению 6-летнего возраста не повторятся [3, 4, 16].

На протяжении 30 лет этой проблеме было посвящено множество работ, основанных на когортных исследованиях, позволяющих идентифицировать детей с характерными фенотипическими признаками, с целью прогнозирования исхода заболевания.

Одно из первых исследований – Tuscon children’s respiratory Study (TcrS) было проведено в Тусоне, штат Аризона США в 1980–1986 гг. J.A. Castro-Rodriguez с соавторами разработали прогностический индекс – API (Asthma Predictive Index) и предложили его использовать для прогноза риска реализации БА [15, 16]. Кроме того, эти исследователи впервые выделили wheeze-фенотипы:

- транзиторный фенотип БОС (Transient wheeze), характеризующийся благоприятным исходом заболевания, отсутствием рецидивов БОС при достижении 6-летнего возраста;
- персистирующий фенотип БОС (Persistent wheeze), трансформирующийся в БА [5, 8, 9, 15, 16].

Рецидивирование БОС у детей с персистирующим фенотипом продолжается в школьном возрасте [3, 4, 14, 16, 19, 20]. Несмотря на то, что в настоящее время не существует валидных диагностических критериев для верификации БА у детей раннего возраста, важно идентифицировать маленьких пациентов с персистирующим фенотипом БОС [1, 3, 4, 9, 10]. Определение фенотипов необходимо для лучшего понимания этиопатфизиологических механизмов заболевания, определения значимых факторов риска, что обеспечит персонифицированный подход, лучшее управление и профилактику БА.

Цель: определить наиболее значимые предикторы, характеризующие транзиторный и персистирующий фенотипы бронхообструктивного синдрома у детей раннего и дошкольного возраста для прогнозирования развития бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования. В проспективное когортное клиническое исследование был включен 101 ребенок с рецидивирующим БОС в возрасте от 1 года до 6 лет, в том числе 60 (59,4 %) мальчиков и 41 (40,6 %) девочка.

Критерии включения:

- возраст ребенка от 1 года до 6 лет;
- наличие патогномичных признаков бронхиальной обструкции у пациента;
- наличие 3 и более эпизодов БОС в течение года;
- наличие информированного добровольного согласия родителей детей на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- острая респираторная вирусная инфекция, перенесенная в последние 3 недели;
- рентгенологические признаки инфильтрации легочной ткани;
- наличие врожденных пороков развития челюстно-лицевой зоны, сердечно-сосудистой системы, респираторного тракта, бронхиальной астмы, бронхолегочной дисплазии, генетических дефектов, сопровождающихся первичной или вторичной дыхательной недостаточностью;
- высокий прогностический индекс API у обследуемых детей [3, 4].

В ходе катamnестического наблюдения в течение 6 лет из исследования выбыли 18 человек: по причине смены места жительства (переезд в другой город или страну), отсутствия первичной медицинской документации, отказа родителей. Таким образом, под наблюдением осталось 83 ребенка.

На основании катamnестического наблюдения детей с рецидивирующим БОС разделили на две группы в зависимости от исхода заболевания. В состав 1 группы вошли 39 пациентов с благоприятным прогнозом заболевания, отсутствием рецидивов БОС в последующие 6 лет наблюдения, у которых идентифицировали транзиторный фенотип БОС. Во 2 группу (с персистирующим фенотипом БОС) включили 44 ребенка, у которых БОС продолжал отмечаться в последующие годы с трансформацией в БА.

Контрольную группу составили 32 здоровых ребенка в возрасте от 1 года до 6 лет, в том числе сюда вошли 19 (59,4 %) мальчиков и 13 (40,6 %) девочек. Дети контрольной группы в течение последних 4 недель перед обследованием не болели вирусными и бактериальными инфекциями.

У всех исследуемых определяли интерлейкины (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8) в сыворотке крови «сэндвич»-методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов: «ИФА-IL-1 β », «ИФА-IL-4», «ИФА-IL-6», «ИФА-IL-8», (ООО «Цитокин», Россия) [11].

С целью дальнейшего исследования клинико-патогенетических особенностей изучаемых фенотипов оценивали:

- *эндогенные факторы риска*: наследственную предрасположенность к атопии и БА, а именно – указание в анамнезе у матери, отца, братьев и сестер, бабушек и дедушек и других родственников на БА, аллергический ринит, бытовую, пищевую и медикаментозную аллергию; наследственную предрасположенность к заболеваниям органов дыхания, а именно – частые бронхиты, пневмонии у близких родственников; аллергологический анамнез (пищевая, бытовая, пыльцевая, эпидермальная, медикаментозная аллергия); данные соматического статуса – наличие хронической патологии органов желудочно-кишечного тракта, патологии верхних дыхательных путей; гендерные и возрастные особенности; факторы акушерского анамнеза (частота беременностей и родов, случаи антенатальной и интранатальной гибели плода, искусственное прерывание беременности); особенности течения настоящей беременности (угроза прерывания беременности, токсикоз, анемия, перенесенные острые респираторные заболевания во время беременности, сопутствующая хроническая патология у беременной, фетоплацентарная недостаточность; особенности родоразрешения (кесарево сечение); анти-и/или постнатальные факторы развития ребенка (гестационный возраст, массо-ростовые особенности новорожденного, грудное вскармливание и др.); лабораторные показатели (уровень общего гемоглобина, уровень лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов, лимфоцитов, скорость оседания эритроцитов; уровень в сыворотке крови IL-1 β , крови IL-4, крови IL-6, крови IL-8; уровень иммуноглобулинов А, М, G, E, уровень показателей фагоцитоза и клеточного иммунитета);

- *экзогенные факторы риска*: социально-гигиенические (место жительства, курение матери и/или членов семьи, наличие двух и более детей в семье). Анализировали временные и эпидемиологические данные – посещение детского сада, возраст ребенка при появлении первого синдрома бронхиальной обструкции, рецидивы бронхиальной обструкции после перенесенной пневмонии и/или бронхита.

Количественные переменные описывали с использованием среднего и стандартного отклонения. Номинальные переменные отображены с применением абсолютных и относительных частот. Клинические характеристики пациентов с транзиторным и персистирующим фенотипами БОС сравнивали с условно здоровыми детьми интересующего возрастного диапазона.

Полученные при анализе клинико-анамнестических данных качественные и количественные показатели были преобразованы в порядковые переменные, сгруппированы в четырехпольные таблицы сопряженности 2 \times 2. На 1 этапе анализа оценивали прогностические коэффициенты (ПК) значимости различий исходов в зависимости от воздействия факторов риска. На 2 этапе анализа сравнивали частоты встречаемости наиболее значимых признаков и проводили попарное сравнение групп, используя критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность и (или) точный (двусторонний) критерий Фишера. Различие двух сравниваемых величин считали достоверным при $p < 0,05$.

На 3 этапе анализа оценивали относительный риск (RR) и стандартную ошибку относительного риска (S) в виде (RR \pm S), и рассчитывали для него 95 % доверительный интервал (CI). Определяли чувствительность (Se) и специфичность (Sp) риска. Полученную информацию использовали для расчета прогностической ценности полученных результатов с целью оценки вероятности наличия (LR+) или отсутствия (LR-) заболевания.

На 4 этапе анализа определяли критерий ϕ для оценки силы связи между номинальными переменными факторов риска и исходом. Интерпретацию полученных значений осуществляли в соответствии с рекомендациями Rea & Parker. Все исследования были выполнены с использованием статистического пакета «SPSS Statistics 17.0.1» for Windows фирмы SPSS Inc. и Microsoft Office Excel 2007 с применением многовариантного поэтапного логистического анализа.

Результаты исследования и их обсуждение. Наибольший интерес представляло изучение факторов риска, характерных для рассматриваемых фенотипов рецидивирующего БОС.

Современные авторы говорят о том, что одним из значимых факторов риска в формировании БА является атопия [1, 3, 4]. В данном исследовании проявления атопии у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами БОС по сравнению с группой контроля является значимым предиктором. Так, у детей с персистирующим фенотипом БОС по сравнению с группой контроля ПК = 12,3, в то время как у детей с транзиторным фенотипом БОС по сравнению с группой контроля ПК = 10,3. Значимость этого фактора риска в развитии изучаемых фенотипов оказалась различной: для персистирующего фенотипа БОС критерий χ^2 составил 20,1 при $p = 0,001$, LR+ = 17,1, а для транзиторного фенотипа – критерий $\chi^2 = 8,7$ при $p = 0,004$, LR+ = 10,7.

Для персистирующего фенотипа БОС отягощенный наследственный анамнез по аллергическим заболеваниям информативен (ПК = 4,4), критерий χ^2 составил 4,8 при $p = 0,024$, в то время как для транзиторного фенотипа БОС не имеет существенного значения (ПК = -1,1). Если анализировать значимость атопии в связи с наследственной предрасположенностью в зависимости от степени родства, то становится ясным, что атопия по материнской линии: ПК = 0,5, критерий $\chi^2 = 0,6$ при $p = 0,845$, по отцовской линии – ПК = 3,1, критерий $\chi^2 = 0,1$ при $p = 0,899$, еще менее значимым оказался риск при указании в анамнезе атопии у родственников II линии родства атопии: у бабушки ПК = -1,7, критерий $\chi^2 = 0,1$ при $p = 0,934$ и бабушки ПК = 1,3, критерий $\chi^2 = 0,2$ при $p = 0,650$.

Манифестация заболевания на первом году жизни характерна как для персистирующего фенотипа БОС – ПК = 10,1, критерий $\chi^2 = 8,2$ при $p = 0,005$, так и для транзиторного фенотипа БОС – ПК = 9,7, критерий $\chi^2 = 6,6$ при $p = 0,010$. Дебют заболевания возможен и на 2–3 году жизни, что характерно для реализации персистирующего (ПК = 9,8, критерий $\chi^2 = 7,3$ при $p = 0,007$) и транзиторного фенотипов БОС (ПК = 10,9, критерий $\chi^2 = 11,0$ при $p = 0,001$).

Несмотря на то, что в анализируемых фенотипах отмечался половой диссонанс (в исследуемых группах преобладали мальчики), гендерные характеристики не определены как значимые факторы риска в прогнозировании исхода рецидивирующего БОС. У детей с персистирующим фенотипом БОС сопутствующая патология верхних дыхательных путей не влияет на исход заболевания, в отличие от транзиторного фенотипа, при котором выявление такой патологии, как риносинусит (ПК = 9,3, критерий $\chi^2 = 5,7$ при $p = 0,018$), аденоидит (ПК = 19,3, критерий $\chi^2 = 7,8$ при $p = 0,018$), является достоверно значимым фактором в развитии заболевания.

Исследование стандартных лабораторных показателей крови выявило, что для детей с персистирующим фенотипом бронхообструкции характерны следующие изменения в гемограмме – эозинофилия (ПК = 4,4, критерий $\chi^2 = 7,009$ при $p = 0,009$), лейкопения (ПК = 2,9, критерий $\chi^2 = 11,726$, при $p = 0,001$).

При транзиторном фенотипе бронхообструкции достоверно значимых изменений в гемограмме не выявлено.

Анализ показателей фагоцитарного звена иммунитета достоверно значимых различий между группами сравнения не выявил. По-видимому, изменения в иммунограмме носят транзиторный характер, присущий детям раннего и дошкольного возраста. Достоверно высокие показатели IgG определены в обеих исследуемых группах: у детей с персистирующим фенотипом БОС – ПК = 8,5, критерий $\chi^2 = 21,1$ при $p = 0,001$, у детей с транзиторным фенотипом – ПК = 8,6, критерий $\chi^2 = 32,6$ при $p = 0,001$, что соответствует данным исследования, проведенного в Астраханском регионе [2].

Изучая на следующем этапе анализа наиболее значимые факторы риска в реализации рецидивирующего БОС, выявили, что для персистирующего фенотипа проявления атопии у исследуемых детей повышают вероятность реализации бронхиальной обструкции в 2,4 раза (RR = 2,42 ± 0,18, 95 % CI: 1,69–3,47), для транзиторного фенотипа БОС – в 2 раза (RR = 2,02 ± 0,16, 95 % CI: 1,46–2,77).

При оценке наследственного анамнеза установлено, что частота встречаемости атопии у родителей и родственников II линии (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит) выше у детей с персистирующим фенотипом (RR = 1,25 ± 0,16, 95 % CI: 0,92–1,19).

Согласно представленным данным для транзиторного фенотипа БОС значимыми были такие факторы со стороны матери, как обострение хронической патологии во время беременности

(RR = 1,45 ± 0,21, 95 % CI: 0,96–2,22), а для персистирующего фенотипа – количество беременностей более 2 (RR = 1,84 ± 0,26, 95 % CI: 1,09–3,09).

Также установлено, что в гемограмме у детей с персистирующим фенотипом БОС достоверно чаще определялись эозинофилия (RR = 1,54 ± 0,17, 95 % CI: 1,10–2,16), лимфоцитоз (RR = 1,44 ± 0,18, 95% CI: 1,01–2,05), лейкопения (RR = 2,54 ± 0,33, 95% CI: 1,33–4,84).

Особого внимания заслуживает определение уровня цитокинов в сыворотке крови. Так, у детей с транзиторным фенотипом БОС достоверно чаще определяли повышение IL-6 (RR = 1,63 ± 0,23, 95 % CI: 1,04–2,57), в то время как у детей с персистирующим фенотипом БОС отмечалось повышение всех изучаемых интерлейкинов: IL-1β (RR = 1,92 ± 0,24, 95 % CI: 1,19–3,09), IL-4 (RR = 1,54 ± 0,17, 95 % CI: 1,10–2,16), IL-6 (RR = 1,73 ± 0,22, 95 % CI: 1,11–2,67), IL-8 (RR = 2,08 ± 0,373, 95 % CI: 1,0–4,31).

На следующем этапе был проведен сравнительный анализ значимости выявленных факторов риска развития рецидивирующего БОС (табл. 1).

Таблица 1

**Анализ значимости факторов риска
у детей с персистирующим и транзиторным фенотипами БОС**

Фактор риска	Транзиторный фенотип БОС	Персистирующий фенотип БОС
Проявления атопии у обследованных детей		
Пищевая аллергия	0,378	0,021*
Медикаментозная аллергия	0,128	0,021*
Отягощенный наследственный анамнез		
Атопия у матери (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	0,646	1,000
Атопия у отца (пищевая, медикаментозная, бытовая, пыльцевая аллергия)	1,000	1,000
Возраст возникновения первого эпизода БОС		
До года	0,004*	0,001*
2–3 года	0,001*	0,002*
Коморбидная патология верхних дыхательных путей		
Риносинусит	0,008*	0,229
Аденоидит	0,008*	0,134
Количество беременностей в анамнезе у матери		
Более 2	0,809	0,012*
Экстрагенитальные заболевания матери		
Обострение хронической патологии во время беременности	1,000	1,000
Массо-ростовые показатели при рождении		
Масса более 4 000 г	1,000	0,074
Лабораторные показатели исследования периферической крови		
Лейкопения	1,000	0,001*
Эозинофилия	0,392	0,034*
Исследование цитокинового профиля		
Повышение в сыворотке крови IL-1β	0,602	0,003*
Повышение в сыворотке крови IL-4	0,392	0,034*
Повышение в сыворотке крови IL-6	0,030*	0,009*
Повышение в сыворотке крови IL-8	0,189	0,008*
Анализ иммунограммы		
Снижение иммуноглобулина А	0,627	1,000
Повышение иммуноглобулина G	0,001*	0,001*

Примечание: точный критерий Фишера (двусторонний), * – $p < 0,05$

Применяя пошаговое исключение предикторов с учетом достоверности, построили клинико-прогностическую модель персистирующего фенотипа БОС с высоким риском трансформации в БА (табл. 2).

Сравнительный анализ величины эффекта предикторов персистирующего фенотипа БОС у детей

Предикторы	Значение критерия χ^2 с поправкой Йейтса	Уровень значимости $p < 0,05$	Значение критерия ϕ^{\wedge}
Проявления атопии у ребенка	20,1	0,001	0,550***
Проявления атопии у родственников I и II линии родства (пищевая и медикаментозная аллергия, аллергический ринит)	4,8	0,024	0,255*
Количество беременностей более 2 у матери	6,1	0,014	0,315*
Эозинофилия	7,0	0,009	0,340*
Лейкопения	11,7	0,001	0,427**
Повышение в сыворотке крови IL-1 β	8,1	0,005	0,359*
Повышение в сыворотке крови IL-4	7,0	0,009	0,340*
Повышение в сыворотке крови IL-6	5,9	0,015	0,317*
Повышение в сыворотке крови IL-8	6,1	0,005	0,317*
Повышение иммуноглобулина G	21,1	0,001	0,562***

Примечание: \wedge – интерпретация полученных значений критерия ϕ согласно рекомендациям Rea&Parker:

* – средняя взаимосвязь; ** – относительно сильная взаимосвязь; *** – сильная взаимосвязь

Многими исследователями доказана высокая вероятность (76 %) развития БА у детей в школьном возрасте с положительным прогностическим индексом – API, в то время как изучению возможного риска трансформации рецидивирующего БОС в БА у детей с отрицательным прогностическим индексом – API посвящено весьма мало работ [15, 17, 18, 20].

Таким образом, выявление у детей раннего возраста, имеющих на момент исследования отрицательный прогностический индекс API, наиболее значимых факторов риска возрастной эволюции рецидивирующего БОС в БА стало приоритетным направлением для данного исследования.

По данным литературы, одним из валидных критериев риска реализации БА у детей с рецидивирующим БОС, оцениваемых с помощью индекса API, является верифицированный диагноз БА у родителей [3]. В данном исследовании показана значимость любых проявлений атопии у родственников ребенка (как I, так и II линии родства).

В связи с тем, что эозинофилия, являясь одним из малых критериев прогностического индекса API, не имела в совокупности с другими критериями достаточных оснований для утверждения обратного, в исследование были включены дети, у которых определено содержание эозинофилов в периферической крови более 4 %. Так, у детей с транзитным фенотипом БОС среднее значение эозинофилов в гемограмме составило $3,4 \pm 0,5\%$, а у детей с персистирующим фенотипом – $4,7 \pm 0,8\%$, ($p = 0,900$, критерий Краскела-Уоллеса). Таким образом, в ходе многомерного анализа эозинофилия у детей с персистирующим фенотипом определена как значимый фактор риска развития БА.

Выявленные с помощью рутинных методов диагностики изменения иммунологической реактивности у детей с рецидивирующим БОС не имеют гендерных, возрастных и межгрупповых отличий, в связи с чем важным представлялось исследовать цитокиновый профиль у детей с исследуемыми фенотипами БОС.

Несмотря на то, что у детей с персистирующим фенотипом БОС отмечалось повышение уровня всего спектра представленных цитокинов, не все они могут быть использованы для верификации фенотипа. Так, повышение в сыворотке крови IL-6 выявлено в обоих изучаемых фенотипах БОС, поэтому для идентификации фенотипа он не пригоден.

Заключение. Наиболее значимыми предикторами в реализации бронхиальной астмы у детей с рецидивирующим бронхообструктивным синдромом являются любые проявления атопии у ребенка, у родственников (вне зависимости от степени родства), гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения), гипериммуноглобулинемия G и повышение в сыворотке крови уровня IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8.

Для транзитного фенотипа бронхообструктивного синдрома предикторами являются сопутствующая патология верхних дыхательных путей (аденоидит, риносинусит), гипериммуноглобулинемия G, повышение в сыворотке крови уровня IL-6.

Для верификации персистирующего фенотипа могут быть использованы такие критерии, как любые проявления атопии у ребенка, у родственников (вне зависимости от степени родства), гематологические показатели (эозинофилия и лейкопения) и повышение в сыворотке крови уровня IL-4, IL-8.

Список литературы

1. Баранов, А. А. Разработка новых методов диагностики бронхиальной астмы у детей / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 71–75.
2. Башкина, О. А. Клинико-иммунологический мониторинг и цитокиновая терапия у детей с рецидивированием респираторных заболеваний : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. / О. А. Башкина. – М., 2006. – 50 с.
3. Геппе, Н. А. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, Е. Г. Кондюрина, А. Б. Малахов, Ю. Л. Мизерницкий, В. А. Ревякина. – М. : Оригинал-макет, 2017. – 160 с.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2014 г.) / пер. с англ. под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2015. – 148 с.
5. Ильенкова, Н. А. Дифференциальный подход к бронхообструктивному синдрому у детей грудного возраста / Н. А. Ильенкова, С. В. Смирнова, Н. А. Соловьева, И. В. Черепанова // Доктор ру. – 2016 – Т. 6, № 123. – С. 6–11.
6. Савенкова, Н. Д. Использование аппарата неинвазивного микроволнового воздействия в реабилитации детей с рецидивирующим бронхитом / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // Экология человека. – 2017. – № 12. – С. 53–59.
7. Савенкова, Н. Д. Прогнозирование риска развития рецидивирующего бронхита у детей / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, Д. В. Райский // Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы II Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 5–6 октября 2017 г.) / под ред. О. А. Башкиной, О. В. Рубальского. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2017. – С. 146–148.
8. Савенкова, Н. Д. Рецидивирующий бронхит у детей : состояние проблемы / Н. Д. Савенкова, А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 29–37.
9. Симонова, О. И. Бронхообструктивный синдром у детей : новое решение старой проблемы / О. И. Симонова, Ю. В. Горинова, А. А. Алексеева, А. А. Томилова // Вопросы современной педиатрии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 276–280.
10. Стройкова, Т. Р. Критерий контроля при прогнозировании бронхиальной астмы / Т. Р. Стройкова, О. А. Башкина, Ю. Л. Мизерницкий / Актуальные вопросы современной медицины: мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (г. Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под. ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной. – Астрахань: Астраханский государственный медицинский университет, 2018. – С. 175–176.
11. Хайтов, Р. М. Аллергология и иммунология : национальное руководство / Р. И. Хайтов, Н. И. Ильина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 640 с.
12. Brand, P. L. P. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children : an evidence-based approach / P. L. P. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, P. L. Brand, E. Baraldi, H. Bisgaard, A. L. Boner, J. A. Castro-Rodriguez, A. Custovic // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 32. – P. 1096–1110.
13. Gern, J. E. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy / J. E. Gern, A. Calatroni, K. F. Jaffee, H. Lynn, A. Dresen // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 140, № 3, – P. 836–844.
14. Granell, R. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children : A population-based birth cohort / R. Granell, A. J. Henderson, J. A. Sterne // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2012. – Vol. 138, № 4. – P. 1060–1070.
15. Castro-Rodriguez, J. A. The Asthma Predictive Index : early diagnosis of asthma / J. A. Castro-Rodriguez // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 157–161.
16. Kim, H. Asthma biomarkers in the age of biologics / H. Kim, A. K. Ellis, D. Fischer, M. Noseworthy, R. Olivenstein, K. R. Chapman, J. Lee // Allergy, Asthma & Clinical Immunology. – 2017. – Vol. 13. – P. 48–65.
17. Morgan, W. J. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 years of life / W. J. Morgan, D. A. Stern, D. L. Sherrill, S. Guerra, C. J. Holberg, T. W. Guilbert, L. M. Taussig, A. L. Wright, F. D. Martinez // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 172, № 10 – P. 1253–1258.
18. Sly, P. D. Early identification of children likely to develop persistent asthma : atopy is an integral component of the high risk phenotype / P. D. Sly, A. L. Boner, B. Bjorksten, A. Bush, A. Custovic, P. A. Eigenmann, J. E. Gern, J. Gerritsen, E. Hamelmann, P. J. Helms, R. F. Lemanske, F. Martinez, S. Pedersen, H. Renz, H. Sampson, E. Mutius, U. Wahn, P. G. Holt // Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9643. – P. 1100–1106.
19. Uphoff, E. P. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe / E. P. Uphoff, P. K. Bird, J. M. Antó, M. Basterrechea, A. von Berg, A. Bergström, J. Bousquet, L. Chatzi, M. P. Fantini, A. Ferrero, U. Gehring, D. Gori, J. Heinrich // European Respiratory Journal. Open Research. – 2017. – Vol. 3. № 3. – pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.
20. Usemann, J. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age / J. Usemann, B. Xu, E. Delgado-Eckert, I. Korten, P. Anagnostopoulou, O. Gorlanova, C. Kuehni, M. Rössli, P. Latzin, U. Frey // European Respiratory Journal. Open Research. – 2018. – Vol. 4, № 4. – pii: 00037–2018. doi:10.1183 / 23120541.00037-2018.

References

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Razrabotka novykh metodov diagnostiki bronkhial'noy astmy u detey [The working – out of new methods of diagnostics of bronchial asthma in children]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 2, pp. 71–75.
2. Bashkina O. A. Kliniko-immunologicheskiy monitoring i tsitokinovaya terapiya u detey s retsidivirovaniem respiratornykh zabolovaniy. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinical and immunological monitoring and cytokine therapy in children with respiratory disease recurrence. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 50 p.
3. Geppe N. A., Kolosova N. G., Kondyurina E. G., Malakhov A. B., Mizernitskiy Yu. L., Revyakina V. A. Natsional'naya programma "Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika" [National program "Bronchial asthma in children. Treatment and prevention strategy"]. Moscow, Original-maket Publishing house, 2017, 160 p.
4. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2014 g.), perevod s angliyskogo, Pod red. Belevskogo A. S. [The global strategy of treatment and prophylaxis of bronchial asthma (revision of 2014), translated from English, ed. Belevskiy A.S.]. Moscow, Russian Respiratory Society, 2015, 148 p.
5. Il'yenkova N. A., Smirnova S. V., Solov'yova N. A., Cherepanova I. V. Differentsial'nyy podkhod k bronkhoobstruktivnomu sindromu u detey grudnogo vozrasta [Bronchial obstruction in infants: case-specific approach]. *Doktor.Ru [Doctor.Ru]*, 2016, no. 6 (123), pp. 6–11.
6. Savenkova N. D., Dzhumagaziyev A. A., Bezrukova D. A., Rayskiy D. V. Ispol'zovaniye apparata neinvasivnogo mikrovolnovogo vozdeystviya v reabilitatsii detey s retsidiviruyushchim bronkhitom [Rehabilitation of children with recurrent bronchitis using a non-invasive apparatus of microwave exposure] *Ekologiya cheloveka [Human Ecology]*, 2017, no. 12, pp. 53–59.
7. Savenkova N. D., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Rayskiy D. V. Prognozirovaniye riska razvitiya retsidiviruyushchego bronkhita u detey [Prediction of the risk of recurrent bronchitis in children]. *Materialy II Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the 2nd International Conference of the Caspian Littoral States "Current issues of modern medicine". Astrakhan, October 5–6, 2017]. Astrakhan. Astrakhan State Medical University, 2017, pp. 146–148.
8. Savenkova N. D., Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A. Retsidiviruyushchiy bronkhit u detey: sostoyaniye problemy [Recurrent bronchitis in children: state of the problem]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2014, vol. 9, no. 1, pp. 29–37.
9. Simonova O. I., Gorinova Yu. V., Alekseeva A. A., Tomilova A. A. Bronkhoobstruktivnyy sindrom u detey: novoye resheniye staroy problemy [Bronchial obstruction in children: a new solution to an old problem]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*, 2015, vol. 14, no. 2, pp. 276–280.
10. Stroykova T. R., Bashkina O. A., Mizernitskiy Yu. L. Kriteriy kontrolya pri prognozirovanii bronkhial'noy astmy [Criterion of control in predicting bronchial asthma]. *Materialy III Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nyye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the 3rd International Conference of the Caspian Littoral States "Current issues of modern medicine". Astrakhan, October 4–5, 2018]. Astrakhan. Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 175–176.
11. Khaitov R. M., Il'ina N. I. Allergologiya i immunologiya. Natsional'noye rukovodstvo [Allergology and Immunology. National guidance]. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, 640 p.
12. Brand, P. L. P., Baraldi E., Bisgaard H., Brand P. L., Baraldi E., Bisgaard H., Boner A. L., Castro-Rodriguez J. A., Custovic A. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *European Respiratory Journal*, 2018, vol. 32, pp. 1096–1110.
13. Gern J. E., Calatroni E. A., Jaffee K. F., Lynn H., Dresen A. Patterns of immune development in urban preschoolers with recurrent wheeze and/or atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, vol. 140, no. 3, pp. 836–844.
14. Granell R., Henderson A. J., Sterne J. A. Associations of wheezing phenotypes with late asthma outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: a population-based birth cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012, vol. 138, no. 4, pp. 1060–1070.
15. Castro-Rodriguez J.A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 2011, vol. 11, no. 3, pp. 157–161.
16. Kim H., Ellis A. K., Fischer D., Noseworthy M., Olivenstein R., Chapman K. R., J. Lee J. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2017, vol. 13, pp. 48–65.
17. Morgan W. J., Stern D. A., Sherril D. L., Guerra S., Holberg C. J., Guilbert T. W., Taussig L. M., Wright A. L., Martinez F. D. Outcome of Asthma and Wheezing in the First 6 years of life. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005, vol. 172, no. 10, pp. 1253–1258.
18. Sly P. D., Boner A. L., Bjorksten B., Bush A., Custovic A., Eigenmann P. A., Gern J. E., Gerritsen J., Hamelmann E., Helms P. J., Lemanske R. F., Martinez F., Pedersen S., Renz H., Sampson H., Mutius E., Wahn U., Holt P. G. Early identification of children likely to develop persistent asthma: atopy is an integral component of the high risk phenotype. *Lancet*, 2008, vol. 372, no. 9643, pp. 1100–1106.

19. Uphoff E. P. Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. *European Respiratory Journal. Open Research*, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

20. Usemann J. Xu B., Delgado-Eckert E., Korten I., Anagnostopoulou P., Gorlanova O., Kuehni C., Rössli M., Latzin P., Frey U. Dynamics of respiratory symptoms during infancy and associations with wheezing at school age. *European Respiratory Journal. Open Research*, 2018, vol. 4, no. 4, pii: 00037–2018. doi:10.1183 / 23120541.00037-2018.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616.233-007.272-053.3-078.73-037

DOI 10.17021/2019.14.2.59.66

© Е.Н. Селиверстова, Д.Ф. Сергиенко, О.А. Башкина,
Т.Р. Стройкова, З.М. Гапархоева, 2019

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ГЕНА ИЛ-4 ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ ТЕЧЕНИИ СИНДРОМА БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У ДЕТЕЙ

Селиверстова Екатерина Николаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

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

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: mega.astor@mail.ru.

Гапархоева Залина Муссаевна, ассистент кафедры факультетской педиатрии, 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.

Среди детей младшего возраста отмечается тенденция к росту респираторной патологии, сопровождающейся синдромом бронхиальной обструкции, что является одной из актуальных медико-социальных проблем. Сегодня в связи с гетерогенностью названного синдрома ведется активный поиск клинико-лабораторных предикторов, позволяющих прогнозировать дальнейшее его течение с трансформацией в ту или иную нозологическую форму заболеваний нижних дыхательных путей для формирования персонализированного подхода к терапии. Особый интерес вызывает изучение иммуногенетических основ с выявлением протективных аллелей генов, участвующих в воспалительном ответе (в частности, генов цитокинов и их рецепторов) и позволяющих формировать долгосрочный прогноз заболевания. Изучено влияние полиморфизма С-590Т гена интерлейкин 4 на реализацию таких заболеваний у детей, как бронхиальная астма и рецидивирующий бронхит, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции. Рассмотрено воздействие данных аллелей и полиморфизмов на фенотипические характеристики синдрома бронхиальной обструкции и клинико-anamnestические особенности течения заболеваний. Полученные результаты могут служить дополнительными критериями для постановки диагноза и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: обструктивный бронхит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма, ген ИЛ-4, цитокины.

CLINICAL, DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF THE IL-4 GENE IN RECURRENT WHEEZING IN CHILDREN

Seliverstova Ekaterina N., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: podsolnyh2008@rambler.ru.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gazken@rambler.ru.

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

Stroykova Tat'yana R., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: mega.astor@mail.ru.

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

Among young children, there is a tendency to growth of respiratory pathology, accompanied by wheezing, which is one of the most urgent medical and social problems. Today, due to the heterogeneity of wheezing, there is an active search for clinical and laboratory predictors, allowing to predict the further course of wheezing with its transformation into one or another nosological form of diseases of the lower respiratory tract to form a personalized approach to therapy. Of particular interest now is the study of immunogenetic bases with the identification of protective alleles of the genes involved in the inflammatory response (in particular, cytokine genes and their receptors) and allowing for the formation of a long-term prognosis of the disease. In this work, the effect of the C-590T polymorphism of the IL-4 gene on the realization of such diseases as bronchial asthma in children and recurrent bronchitis with wheezing was studied. The influence of these alleles and polymorphisms on the phenotypic characteristics of wheezing and clinical and anamnestic features of the course of the diseases is considered. The results can serve as additional criteria for diagnosis and prediction of the disease course.

Key words: obstructive bronchitis, recurrent bronchitis, bronchial asthma, IL-4 gene, cytokines.

Введение. В последние годы во всех развитых странах мира в структуре общей заболеваемости детей наблюдается рост респираторной патологии с преобладанием рецидивирующего и хронического течения. Увеличивается доля бронхитов, при которых наблюдается рецидивирующий характер течения синдрома бронхиальной обструкции (СБО). Повторные эпизоды СБО являются главным фактором риска снижения легочной функции, как правило, усугубляют бронхиальную гиперреактивность и создают условия для реализации генерализованной реакции и повышенной чувствительности с формированием хронических форм бронхолегочных заболеваний, в том числе бронхиальной астмы (БА) [4, 9, 11, 16].

БА является полифакторным заболеванием, этиология и патогенез которого определяется сложным взаимодействием факторов окружающей среды и генетических факторов [7, 12, 15].

Особое место среди основных патогенетических механизмов СБО у детей принадлежит дизрегуляторным нарушениям иммунологической защиты организма. Исследования последних лет содержат неоспоримые доказательства существенных изменений иммунного статуса при различных нозологических формах заболеваний нижних дыхательных путей у детей, сопровождающиеся СБО [3, 6, 19]. В то же время изучение патогенетических механизмов на современном этапе невозможно без знаний иммуногенетических основ [1, 10, 17, 18]. Во многих работах, посвященных изучению генетических основ аллергических заболеваний бронхов у детей, доказано участие наследственных факторов в развитии недуга. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие напрямую или опосредованно в формировании рецидивирующего характера СБО при инфекционных и аллергических заболеваниях бронхов у детей, особое внимание привлекают гены цитокиновой регуляции, а именно – интерлейкин 4 (ИЛ-4) [2, 13, 15].

Функция данного гена заключается в кодировании ИЛ-4, противовоспалительного цитокина, который активирует гуморальный иммунитет, контролирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток и Т-хелперов, а также продукцию иммуноглобулина Е [5, 8, 14].

Вышеизложенное позволяет утверждать, что поиск ассоциаций между фенотипическими проявлениями заболеваний, протекающих с СБО различными полиморфизмами гена ИЛ-4, позволит выявить новые механизмы патогенеза бронхиальной обструкции при бронхитах (острых и рецидивирующих) и БА у детей, а также разработать дополнительные дифференциально-диагностические критерии для заболеваний дыхательной системы у детей, протекающих с СБО.

Цель: проанализировать влияние полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 на развитие и течение бронхитов и бронхиальной астмы у детей с определением предикторов каждой нозологической формы.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 184 пациентов. В зависимости от нозологической формы заболевания их разделили на 3 группы: 1 группа – 54 пациента с острым обструктивным бронхитом, 2 группа – 72 ребенка с рецидивирующим бронхитом (РБ), 3 группа – 58 больных с БА. Сравнительная характеристика в возрастном и гендерном аспекте представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика обследуемых детей

Острый обструктивный бронхит, n = 54		Рецидивирующий бронхит, n = 72		Бронхиальная астма, n = 58	
Возраст пациентов:					
3,50 ± 0,21 лет		3,8 ± 0,36 лет		7,36 ± 0,50 лет	
Гендерные различия					
Мальчики n = 24 (44,4 %)	Девочки n = 30 (55,6 %)	Мальчики n = 30 (41,7 %)	Девочки n = 42 (58,3 %)	Мальчики n = 37 (63,8 %)	Девочки n = 21 (36,2 %)

Всем детям установлены диагнозы по общим клиническим методикам в соответствии с общепринятыми стандартами и клиническими рекомендациями для данных категорий больных.

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие у пациентов верифицированного диагноза;
- соответствующий возрастной интервал (в 1 группе – от 2 месяцев до 5 лет, 11 месяцев, 29 дней; во 2 группе – от 1 года до 5 лет, 11 месяцев, 29 дней; во 3 группе – от 1 года до 17 лет, 11 месяцев, 29 дней;
- наличие информированного добровольного согласия родителей или законных представителей;
- отсутствие наследственных заболеваний или врожденных пороков развития бронхолегочной системы.

В исследование не были включены пациенты с наличием наследственных заболеваний или врожденных пороков развития бронхолегочной системы, или не входящие в требуемый возрастной интервал.

В контрольную группу для проведения генетических исследований вошли 50 условно здоровых жителей г. Астрахани, проходивших плановое обследование согласно декретированным срокам в амбулаторно-поликлинических условиях, в анамнезе которых не было отмечено ни одного эпизода СБО, а также на момент обследования и за 2 недели до него отсутствовали вирусные и бактериальные инфекции.

Иммунологический блок обследования был представлен определением в сыворотке крови уровня ИЛ-4 методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов «ИФА-ИЛ-4», разработанных ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск).

Определение полиморфных генетических маркеров генов проводили на базе НИИ медицинской генетики ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (г. Томск). Для выполнения молекулярно-генетического анализа производили выделение тотальной ДНК из цельной крови с помощью стандартного метода фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфных маркеров изучаемых генов осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и анализа полиморфизма длины рестриционных фрагментов (ПДРФ-анализа). При определении полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 выявлены аллели С и Т, а также генотипы С/С, С/Т и Т/Т.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft», США). Поиск статистической достоверности был осуществлен посредством определения таких показателей, как: χ^2 Пирсона, отношение шансов, критерий Фишера (F), t-критерий Стьюдента, критерий Краскела-Уоллиса. Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ уровня ИЛ-4 в сыворотке крови у обследуемых детей выявил уверенный тренд нарастания его количества от группы условно здоровых детей к группе пациентов с БА (табл. 2). Отмечено, что уровень ИЛ-4 у пациентов из 2 и 3 групп

достоверно выше по сравнению с условно здоровыми детьми и пациентами из 1 группы. В то же время уровень данного показателя у пациентов с РБ оказался статистически значимо ниже, чем у детей с БА.

Таблица 2

Среднее арифметическое значение уровня ИЛ-4 (пг/мл) у обследуемых детей (M ± m)

Контрольная группа (условно здоровые), n = 50	1 группа, n = 54	2 группа, n = 72	3 группа, n = 58	t-критерий Стьюдента; p
M ± m 0,11 ± 0,01	M ± m 0,15 ± 0,02	M ± m 0,52 ± 0,07	M ± m 1,41 ± 0,14	<u>1-2</u> 5,08; p < 0,001
	t-критерия Стьюдента с группой контроля			<u>1-3</u> 8,91; p < 0,001
	1,79; p < 0,001	5,80; p < 0,001	9,26; p < 0,001	<u>2-3</u> 5,69; p < 0,001

При анализе полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 обнаружена ассоциация генотипа Т/Т с развитием БА у детей (χ^2 с поправкой Йейтса = 4,471, p = 0,035, df = 1; OR = 2,899 (ДИ 1,162–7,231)) (рис. 1). Ассоциаций полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с развитием обструктивного бронхита, как острого, так и рецидивирующего, выявлено не было.

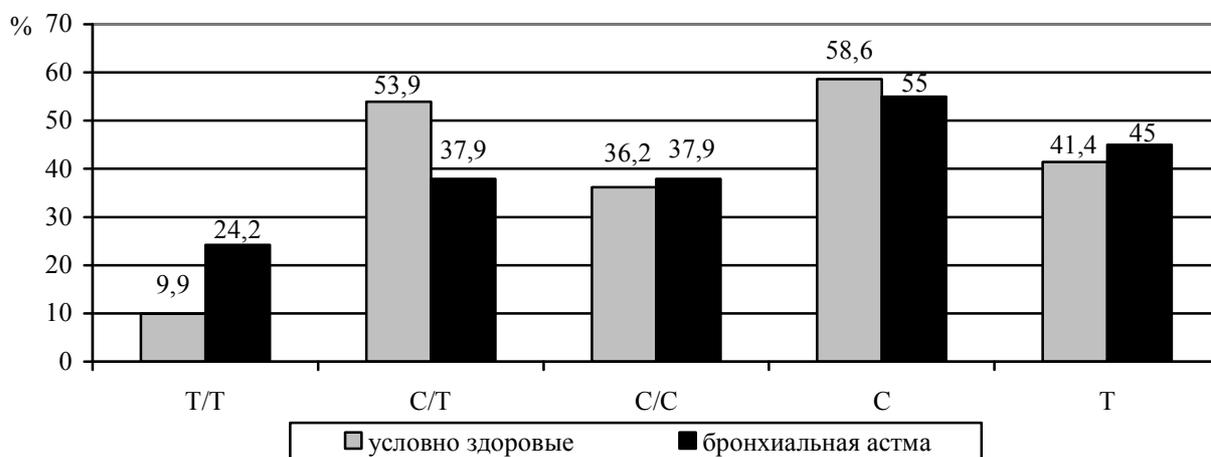


Рис. 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в группах условно здоровых детей и пациентов с БА

Проведен статистический анализ взаимосвязи различных генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с фенотипическими проявлениями СБО среди обследуемых пациентов.

Выявлено достоверное преобладание генотипа С/С среди девочек в группе пациентов с острым обструктивным бронхитом (χ^2 с поправкой Йейтса = 5,685, p = 0,018, df = 1, OR = 4,969 (ДИ 1,465–16,857)). Данные указаны в таблице 3. В группах с РБ и БА различий по распределению генотипов по гендерному признаку выявлено не было.

Таблица 3

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 по гендерному признаку среди пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Мальчики, абс. (%), n = 24	Девочки, абс. (%), n = 30
T/T	4 (16,7)	1 (3,3)
C/T	15 (62,5)	12 (40,0)
C/C	5 (20,8)	17 (56,7)
Аллели	n = 39	n = 42
T	19 (48,7)	13 (31,0)
C	20 (51,3)	29 (69,0)

Доказано предрасполагающее влияние генотипа С/С и протективное действие генотипа С/Т к частым респираторным заболеваниям верхних дыхательных путей у больных с острым

обструктивным бронхитом (табл. 4). Частыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей считались более 8 эпизодов в год в течение первых 3 лет жизни и 5–6 – в дошкольном и младшем школьном возрасте. В группах пациентов с РБ и БА данной взаимосвязи отмечено не было.

Таблица 4

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от частоты эпизодов ОРВИ у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Генотипы	Частые респираторные инфекции верхних дыхательных путей, абс. (%), n = 35	Редкие респираторные инфекции верхних дыхательных путей, абс. (%), n = 19	Статистическая достоверность
Т/Т	4 (11,4)	1 (5,3)	F = 0,64611 p > 0,05, df = 1
С/Т	13 (37,1) OR = 0,211 (ДИ 0,062–0,722)	14 (73,7)	χ^2 с поправкой Йейтса = 0,197, p = 0,023, df = 1
С/С	18 (51,4) OR = 3,971 (ДИ 1,096–4,379)	4 (21,0)	F = 0,04304 p < 0,05, df = 1
Аллели	(n = 48)	(n = 33)	$\chi^2 = 0,812, p = 0,368, df = 1$
Т	17 (35,4)	15 (45,5)	
С	31 (64,6)	18 (54,5)	

Установлена связь данного гена с отягощенной наследственностью по каким-либо аллергическим заболеваниям в группе пациентов с острым обструктивным бронхитом: генотип С/С является предрасполагающим ($\chi^2 = 4,040, p = 0,045, df = 1, OR = 1,868$ (ДИ 1,013–3,448) и F=0,01085 p < 0,05, df = 1 OR = 5,833 (ДИ 1,524–22,330) соответственно), а генотип С/Т при данной патологии оказывал протективное действие. Данные отражены в рисунке 2. В группах пациентов с РБ и БА достоверных различий по распределению генотипов выявлено не было. Отмечено отсутствие ассоциации полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с наличием отягощенной семейной наследственности по БА.

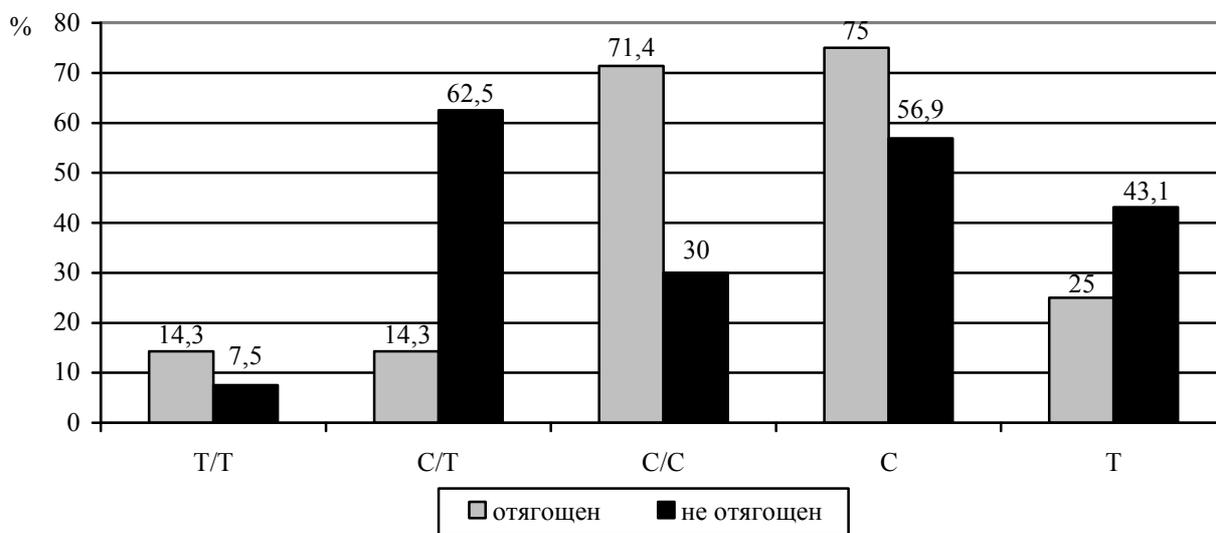


Рис. 2. Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в зависимости от наличия отягощенной наследственности по иным аллергическим заболеваниям у пациентов с острым обструктивным бронхитом

Доказано протективное действие генотипа С/Т и предрасполагающее значение генотипа С/С в общей группе пациентов в отношении степени выраженности обструкции дыхательных путей. Из-за крайне малого количества детей с легкими нарушениями функции внешнего дыхания (ФВД) (табл. 5), определение ассоциаций полиморфизма С-590Т гена ИЛ 4 в каждой нозологической группе в отдельности оказалось не информативным.

Распределение генотипов и частот аллелей полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 в связи с уровнем нарушения ФВД у обследуемых пациентов

Генотипы	Легкие нарушения, абс. (%), n = 24	Умеренные нарушения, абс. (%), n = 80	Выраженные нарушения, абс. (%), n = 80	Статистическая достоверность:
Т/Т	1 (4,2)	9 (11,2)	13 (16,3)	$\chi^2 = 2,667, p = 0,264, df = 2$
С/Т	21 (87,5) OR = 0,103 (ДИ 0,029–0,359)	35 (43,8)	32 (40,0)	$\chi^2 = 17,636, p < 0,001, df = 2$
С/С	2 (8,3)	36 (45,0)	35 (43,7)	$\chi^2 = 11,353, p = 0,04, df = 2$
Аллели	n = 45	n = 115	n = 102	$\chi^2 = 1,706, p = 0,427, df = 2$
Т	22 (48,9)	44 (38,3)	45 (44,1)	
С	23 (51,1)	71 (61,7)	57 (55,9)	

Статистический анализ показал отсутствие ассоциации различных генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 у обследуемых детей с такими фенотипическими проявлениями, как ранний дебют СБО, ранний старт острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей (а именно – на первом году жизни), наличие сопутствующих заболеваний назофарингеальной зоны и аллергопатологии.

Статистический анализ ассоциаций генотипов полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови у обследуемых детей не выявил (табл. 6).

Таблица 6

Ассоциация полиморфизма С-590Т гена ИЛ-4 с уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови (M ± m)

Заболевания	Генотипы			Критерий Краскела–Уоллиса р
	С/С	С/Т	Т/Т	
Острый обструктивный бронхит	0,15 ± 0,03	0,16 ± 0,02	0,14 ± 0,06	0,37586 p = 0,82867
Рецидивирующий бронхит	0,46 ± 0,08	0,59 ± 0,11	0,35 ± 0,07	1,09316 p = 0,57893
Бронхиальная астма	1,34 ± 0,24	1,50 ± 0,19	1,36 ± 0,35	1,2648 p = 0,53131

Заключение. Определен предрасполагающий генотип Т/Т к развитию бронхиальной астмы у детей. Установлено предрасполагающее действие генотипа С/С и протективное действие генотипа С/Т в отношении частоты респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, наличияотяженной семейной наследственности по различным атопическим заболеваниям у детей с острым обструктивным бронхитом, а также степени выраженности обструкции дыхательных путей в зависимости от скоростных показателей функции внешнего дыхания в общей группе пациентов.

Список литературы

1. Аллергология : федеральные клинические рекомендации / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. – М. : Фармарус Принт Медиа, 2014. – 126 с.
2. Андрейчикова, Е. А. Популяционные особенности полиморфизма генов цитокинов (IL-4, IL-10) у оренных жителей Республики Хакасия, больных аллергической бронхиальной астмой / Е. А. Андрейчикова, Ю. А. Сенникова, А. А. Пискунов, С. В. Сенников, В. А. Козлов // Цитокины и воспаление. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 37–40.
3. Баранов, А. А. Детская аллергология / А. А. Баранов, И. И. Балаболкин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 688 с.
4. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В. С. Баранова – СПб. : Издательство Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Геппе, Н. А. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в течение бронхиальной астмы и крупа (консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, О. В. Зайцева, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников, Ю. Л. Мизерницкий, А. Б. Малахов, В. А. Ревякина, Е. Г. Кондюрина, С. А. Царькова, Н. А. Иванова, Е. Г. Фурман // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 124–132.

6. Гималова, Г. Ф. Ген-генные взаимодействия в развитии аллергических заболеваний / Г. Ф. Гималова, А. С. Карунас, А. И. Кондрахова, Э. Н. Гизатулина, И. А. Сальманова, А. С. Кувайцев, Э. К. Хуснутдинова // Биотехнология – от науки к практике : мат-лы Всероссийской конференции с международным участием (посвященная памяти профессора Наили Ахняфовны Киреевой) (Уфа, 23–26 сентября 2014 г.) / под ред. Р. И. Ибрагимова. – Уфа : Башкирский ГУ, 2014. – Т. 2. – С. 19–24.
7. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А. С. Белевского. – М. : Российское респираторное общество, 2012. – 108 с.
8. Малахов, А. Б. Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся синдромом бронхиальной обструкции в раннем детском возрасте / А. Б. Малахов, Н. А. Геппе, Л. С. Старостина, С. А. Макарова, М. А. Малахова-Капанадзе, В. С. Малышев // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 3–7.
9. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей. От теории – к практике / Л. С. Намазова-Баранова. – М. : ПедиатрЪ, 2011. – 668 с.
10. Учайкин, В. Ф. Инфекционные болезни у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 688 с.
11. Фрейдин, М. Б. Генетика атопии : современное состояние / М. Б. Фрейдин, Е. Ю. Брагина, Л. М. Огородова, Л. П. Пузырев // Информационный вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 492–503.
12. Хаптваева, Г. Э. Респираторная инфекция и роль сывороточных биомаркеров при обострении атопической бронхиальной астмы / Г. Э. Хаптваева, А. Г. Чучалин, А. А. Пустовалов, К. А. Зыков, Н. А. Колганова // Пульмонология. – 2010. – № 3. – С. 46–52.
13. Ярилин, А. А. Иммунология / А. А. Ярилин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 748 с.
14. Cohn L. Asthma : mechanisms of disease persistence and progression / L. Cohn, J. A. Elias, G. L. Chupp // Annu. Rev. Immunol. – 2004. – Vol. 22. – P. 789–815.
15. Ergin, A. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of Streptococcus pneumoniae clinical isolates / A. Ergin, O. K. Eser, B. Sener, G. Hasçelik // Mikrobiyol. Bui. – 2009. – Vol. 43, № 1. – P. 11–17.
16. Henmar, H. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy / H. Henmar, G. Lund, L. Lund, A. Petersen, P. A. Würtzen // Clin. Exp. Immunol. – 2008. – Vol. 153, № 3. – P. 316–323.
17. Lee, K. A. Interaction of polymorphisms in the Interleukin 1B-31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer / K. A. Lee, J. H. Park, T. S. Sohn, S. Kim, J. C. Rhee, J. W. Kim // Cytokine. – 2007. – Vol. 38, № 2. – P. 96–100.
18. Olenec, J. P. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons / J. P. Olenec, W. K. Kim, W. M. Lee, F. Vang, T. E. Pappas, L. E. Salazar, M. D. Evans, J. Bork, K. Roberg, R. F. Lemanske Jr., J. E. Gern // The Journal Of Allergy And Clinical Immunology. – 2010. – Vol. 125, № 5. – P. 1001–1006.
19. Tomita, K. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population / K. Tomita, M. Sakashita, T. Hirota, S. Tanaka, K. Masuyama, T. Yamada, S. Fujieda, A. Miyatake, N. Hizawa, M. Kubo, Y. Nakamura, M. Tamari // Allergy. – 2013. – Vol. 68, № 1. – P. 92–100.

References

1. Allergologiya. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii [Allergology. Federal Clinical Recommendations]. Ed. R. M. Khaitov, N. I. Il'ina, Moscow, Farmarus Print Media, 2014, 126 p.
2. Andreychikova E. A., Sennikova Yu. A., Piskunov A. A., Sennikov S. V., Kozlov V. A. Populyatsionnye osobennosti polimorfizma genov tsitokinov (IL-4, IL-10) u korennykh zhiteley respubliki Khakasiya, bol'nykh allergicheskoy bronkhial'noy astmoy [Populational peculiarities of the IL-4, IL-10 gene polymorphism in patients with asthma who are fundamental inhabitants of Republic of Khakassia]. Tsitsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation], 2009, vol. 8, no. 4, pp. 37–40.
3. Baranov A. A., Balabolkin I. I. Detskaya allergologiya [Pediatric allergology]. Moscow, Geotar-Media, 2006, 688 p.
4. Baranov V. S. Geneticheskiy pasport – osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny [Genetic passport is the basis of individual and predictive medicine]. Ed. V. S. Baranov. Saint Petersburg. Publishing house N-L, 2009, 528 p.
5. Geppe N. A., Kolosova N. G., Zaytseva O. V., Zakharova I. N., Zaplatnikov A. L., Mizernitskiy Yu. L., Malakhov A. B., Revyakina V. A., Kondyurina E. G., Tsar'kova S. A., Ivanova N. A., Furman E. G. Diagnostika i terapiya bronkhial'noy astmy u detey doshkol'nogo vozrasta. Mesto nebulizirovannykh ingalyatsionnykh glyukokortikosteroidov v techenie bronkhial'noy astmy i krupa (konsensus po rezul'tatam soveta ehkspertov Pediatriceskogo respiratornogo obshchestva) [Diagnostic and treatment of bronchial asthma in children of preschool age. Place of nebulized inhaled glucocorticosteroids in treatment of bronchial asthma and croup (Consensus on the results of the Council of experts of the Pediatric respiratory society)]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2018, vol. 63, no. 3, pp. 124–132.

6. Gimalova G. F., Karunas A. S., Kondrakhova A. I., Gizatullina E. N., Sal'manova I. A., Kuvaytsev A. S., Khusnutdinova E. K. Gen-gennye vzaimodeystviya v razvitii allergicheskikh zabolevaniy [Gene - gene interactions in the development of allergic diseases]. Materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem "Biotehnologiya – ot nauki k praktike" (posvyashchennaya pamyati professora Naili Akhnyafovny Kireevoy) [Materials of the All-Russian conference with international participation "Biotechnology – from science to practice" (dedicated to the memory of Professor Nailya Akhnyafovna Kireeva)]. September 23–26, 2014]. Ufa, Bashkir State University, 2014, vol. 2, pp. 19–24.
7. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy (peresmotr 2011 g.) [Global strategy for asthma management and prevention (updated 2011)]. Ed. A. S. Belevskiy. Moscow, Russian Respiratory Society, 2012, 108 p.
8. Malakhov A. B., Geppe N. A., Starostina L. S., Makarova S. A., Malakhova-Kapanadze M. A., Malyshev V. S. Sovremennye podkhody k diagnostike i lecheniyu zabolevaniy, soprovozhdayushchikhsya sindromom bronkhial'noy obstruktsii v rannem detskom vozraste [Modern approaches to the diagnosis and treatment of diseases involving the syndrome of bronchial obstruction in early childhood]. Trudnyy patsient [Difficult Patient], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 3–7.
9. Namazova-Baranova L. S. Allergiya u detey: ot teorii k praktike [Allergies in children: from theory to practice]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii [The Union of Pediatricians of Russia], 2011, 668 p.
10. Uchaykin V. F., Nisevich N. I., Shamsheva O. V. Infektsionnye bolezni u detey [Infectious diseases in children]. Moscow, Geotar-Media, 2013, 688 p.
11. Freydin M. B., Bragina E. Yu., Ogorodova L. M., Puzyrev L. P. Genetika atopii: sovremennoe sostoyanie [Genetics of atopy: current state]. Informatsionnyy vestnik VOGiS [VOGiS Herald], 2006, vol. 10, no. 3, pp. 492–503.
12. Khaptkhaeva G. E., Chuchalin A. G., Pustovalov A. A., Zykov K. A., Kolganova N. A. Respiratornaya infektsiya i rol' syvorotochnykh biomarkerov pri obostrenii atopicheskoy bronkhial'noy astmy [Respiratory infection and the role of serum biomarkers in exacerbation of atopic asthma]. Pul'monologiya [Pulmonology], 2010, no. 3. pp. 46–52.
13. Yarilin A. A. Immunologiya [Immunology]. Moscow, Geotar-Media, 2010, 748 p.
14. Cohn L., Elias J. A., Chupp G. L. Asthma: mechanisms of disease persistence and progression. Annu. Rev. Immunol., 2004, vol. 22, pp. 789–815.
15. Ergin A., Eser O. K., Sener B., Hasçelik G. Value of demonstration of pneumococcal surface antigen A and autolysin genes for the identification of Streptococcus pneumoniae clinical isolates. Mikrobiyol Bul., 2009, vol. 43, no. 1. pp. 11–17.
16. Henmar H., Lund G., Lund L., Petersen A., Würtzen P. A. Allergenicity, immunogenicity and dose-relationship of three intact allergen vaccines and four allergoid vaccines for subcutaneous grass pollen immunotherapy. Clin. Exp. Immunol., 2008, vol. 153, pp. 316–323.
17. Lee K. A., Park J. H., Sohn T. S., Kim S., Rhee J. C., Kim J. W. Interaction of polymorphisms in the Interleukin 1B-31 and general transcription factor 2A1 genes on the susceptibility to gastric cancer. Cytokine, 2007, vol. 38, no. 2. pp. 96–100.
18. Olenec J. P., Kim W. K., Lee W. M., Vang F., Pappas T. E., Salazar L. E., Evans M. D., Bork J., Roberg K., Lemanske R. F. Jr., Gern J. E. Weekly monitoring of children with asthma for infections and illness during common cold seasons. The Journal Of Allergy And Clinical Immunology, 2010, vol. 125, no. 5, pp. 1001–1006.
19. Tomita K., Sakashita M., Hirota T., Tanaka S., Masuyama K., Yamada T., Fujieda S., Miyatake A., Hizawa N., Kubo M., Nakamura Y., Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. Allergy, 2013, vol. 68, no. 1. pp. 92–100.

14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки)

УДК 591.471:665.353.4

DOI 10.17021/2019.14.2.66.74

© И.Г. Степаненко, В.И. Лузин, 2019

СТРОЕНИЕ НИЖНЕГО РЕЗЦА У БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ 60-СУТОЧНОГО ПРИМЕНЕНИЯ БЕНЗОАТА НАТРИЯ И ВОЗДЕЙСТВИЯ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Степаненко Игорь Геннадьевич, ассистент кафедры стоматологии факультета последипломного образования, Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, тел.: +38-095-343-30-00, e-mail: boomstom@mail.ru.

Лужин Владислав Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Государственное учреждение Луганской народной республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки», Луганская Народная Республика, 91045, г. Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г, тел.: +38-050-682-79-95, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

В эксперименте на 240 белых крысах исходной массой 180–200 г изучено влияние комбинации внутрижелудочного введения бензоата натрия в дозе 1 500 мг/кг/сутки в течение 60 суток и ионизирующего облучения (4 сеанса суммарной дозой 4 Гр) на гистологическое строение нижнего резца. Исследованы возможности профилактики и коррекции выявленных изменений путем внутрижелудочного введения облепихового масла в дозе 300 мг/кг/сутки. Введение бензоата натрия сопровождалось сужением слоев одонтобластов, предентина и дентина, а также уменьшением мезио-дистального размера нижнего резца; в период реадaptации гистологическое строение нижнего резца постепенно восстанавливалось. Воздействие ионизирующего излучения в суммарной дозе 4 Гр приводило к аналогичным по характеру изменениям, однако процессы восстановления протекали медленнее. Сочетанное воздействие бензоата натрия и ионизирующего излучения приводило к более грубым нарушениям морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур, а восстановление гистологического строения в период реадaptации практически не регистрировалось. Использование в качестве корректора облепихового масла сопровождалось снижением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры гистологического строения нижнего резца, что, в первую очередь, было связано с восстановлением функциональной активности одонтобластов.

Ключевые слова: крысы, нижний резец, гистологическое строение, бензоат натрия, ионизирующее излучение, облепиховое масло.

STRUCTURE OF LOWER INCISOR IN RATS AFTER 60-DAY APPLICATION OF SODIUM BENZOATE AND EXPOSURE TO IONIZING RADIATION

Stepanenko Igor' G., Assistant, Lugansk State Medical University, 1g 50-letiya oborony of Lugansk Street, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, tel.: +38-095-343-30-00, e-mail: boomstom@mail.ru.

Luzin Vladyslav I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Lugansk State Medical University, 1g 50-letiya oborony of Lugansk Street, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, tel.: +38-050-682-79-95, e-mail: vladyslav_luzin@mail.ru.

In the study that involved 240 rats with the initial body weight of 180–200 grams we investigated the influence of intragastric sodium benzoate in quantity of 1500 mg per kg administered daily for 60 days and exposure to ionizing radiation (total 4 Gr. in 4 sessions) on histological structure of the lower incisor. We also investigated the possibility of prophylaxis and correction of alterations found with intragastric administration of sea-buckthorn oil in quantity of 300 mg/kg daily. Sodium benzoate administration resulted in narrowing of odontoblasts, predentin and dentin layers and diminishing of mesio-distal size of the lower incisor; in the readaptation period histological structure of the lower incisor gradually restored. Exposure to ionizing radiation resulted in similar changes though restoration period was longer. Combined action of sodium benzoate and ionizing radiation resulted in more severe derangement of morphological and functional state of dentin secreting structures and restoration was not observed. Administration of sea-buckthorn oil reduced negative effects of experimental influence on histological structure of the lower incisor which was connected with restoration of functioning of odontoblasts.

Key words: rats, lower incisor, histological structure, sodium benzoate, ionizing radiation, sea-buckthorn oil.

Введение. На состояние здоровья населения оказывает влияние целый ряд многочисленных факторов риска, преимущественно связанных с неблагоприятным воздействием окружающей среды [2]. Зачастую эти факторы комбинируются, а их соотношение и степень влияния на состояние здоровья изменяются по мере развития научно-технического процесса [6].

Если в конце прошлого века основным источником ионизирующего облучения (ИИ) являлся естественный радиационный фон, то в настоящее время преобладает облучение населения за счет антропогенных источников. К таковым относят различные ядерные испытания, производство электроэнергии в ядерном топливном цикле, профессиональное облучение, а также медицинское облучение населения, в первую очередь – за счет различных диагностических и терапевтических процедур в ядерной медицине [4]. В частности, прирост количества ядерно-медицинских диагностических

процедур с 1991 г. составлял 0,2 млн за год (около 1 % в год) [3].

С другой стороны, в настоящее время при производстве пищевых продуктов с целью улучшения вкуса, аромата, внешнего вида изготавливаемого продукта, а также для увеличения сроков хранения и транспортировки широко используются различные пищевые добавки, в частности E211 – бензоат натрия (БН). E211 обладает высокими консервирующими свойствами за счет подавления активности некоторых ферментов микроорганизмов, отвечающих за расщепление жиров и углеводов, а также дрожжевых культур и плесневых грибов [19].

Имеются данные о том, что употребление продуктов, содержащих БН, детьми приводит к нарушениям психического развития, таким как гиперактивность, дефицит внимания и снижение интеллекта из-за его генотоксического и мутагенного действия [18, 25]. По другим данным, использование E211 приводит к задержке внутриутробного развития плода и плаценты [13, 26], сенсбилизации организма и развитию аллергических реакций, а также к изменению биохимических показателей и форменных элементов крови [20, 24]. В то же время международная программа по химической безопасности не выявила негативных влияний БН на здоровье человека [17].

В доступной литературе имеются отрывочные сведения о неблагоприятном воздействии на морфогенез зубочелюстной системы как ИИ, так и длительного употребления БН, однако исследования структурно-функционального состояния минерализованных тканей зубов при комбинированном воздействии данных агентов не проводилось.

Поэтому в качестве объекта исследования был определен нижний резец, который у лабораторных крыс характеризуется интенсивными процессами дентиногенеза и роста, вследствие чего динамично реагирует на воздействие разнообразных внешних факторов [9].

Цель: изучить гистологическое строение нижнего резца у крыс после 60-суточного введения бензоата натрия и воздействия ионизирующего облучения как в качестве отдельных агентов, так и в комбинации, а также обосновать возможность профилактики и коррекции выявленных изменений облепиховым маслом (ОМ).

Материалы и методы исследования. На 240 белых крысах-самцах с исходной массой тела 180–200 г было проведено экспериментальное исследование. Выделено 8 групп животных:

- 1 группа – контроль;
- 2 группа получала БН в дозе 1 500 мг/кг/сутки в течение 60 суток интрагастрально через зонд;
- 3 группа облучалась ИИ 4 сеанса за 60 суток (всего – 4 Гр);
- 4 группа получала комбинированное воздействие БН и ИИ;
- 5 группа принимала ОМ в дозе 300 мг/кг/сутки внутривентрикулярно;
- 6 группа получала ОМ и БН;
- 7 группа принимала ОМ и ИИ
- 8 группа получала ОМ вместе с приемом БН и облучением ИИ.

Все манипуляции над лабораторными животными и их содержание были проведены в соответствии с «Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [16]. Дозы используемых препаратов были рассчитаны с учетом биологической видовой устойчивости [12].

Через 1, 7, 15, 30 и 60 суток после завершения воздействия животные были декапитированы под эфирным наркозом, нижняя челюсть скелетировалась, затем был произведен фронтальный распил на уровне третьего большого коренного зуба. Выделенные зубочелюстные сегменты были фиксированы в 10 % растворе нейтрального формалина, декальцинированы в 5 % растворе муравьиной кислоты, обезвожены в спиртах возрастающей концентрации и залиты в парафин. Гистологические срезы толщиной 4–6 мкм были окрашены гематоксилином-эозином [1] и обработаны с использованием цифрового морфометрического комплекса на базе микроскопа Olympus BX 41 с объективом 40^x и компьютерной программы «Morpholog», адаптированной для изучения реактивных отделов нижних челюстей [10]. Была измерена дистанция между двумя цементно-эмалевыми соединениями резца, а также вычислена средняя ширина слоев одонтобластов, преддентина и зрелого дентина.

Для обработки цифровых данных применяли методы вариационной статистики и использовали программное обеспечение Microsoft OfficeExcel 2007 (Microsoft, США), BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1 [8]. Кроме того, использован t-критерий Стьюдента с поправкой Бонфферони; статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, были сопоставлены с показателями соответствующей одновозрастной контрольной группы; приведенные цифровые отличия были статистически значимыми ($p \leq 0,05$).

Внутрижелудочное введение БН в дозе 1 500 мг/кг/сутки в течение 60 суток подопытным животным приводило к угнетению дентинсекретирующей активности одонтобластов нижнего резца. На 1 сутки после окончания введения БН ширина слоя одонтобластов была меньше, чем в 1 группе на 4,83 %, предентина – на 4,93 %, дентина – на 5,53 %, а мезио-дистальный размер резца – на 7,01 % (рис. 1).

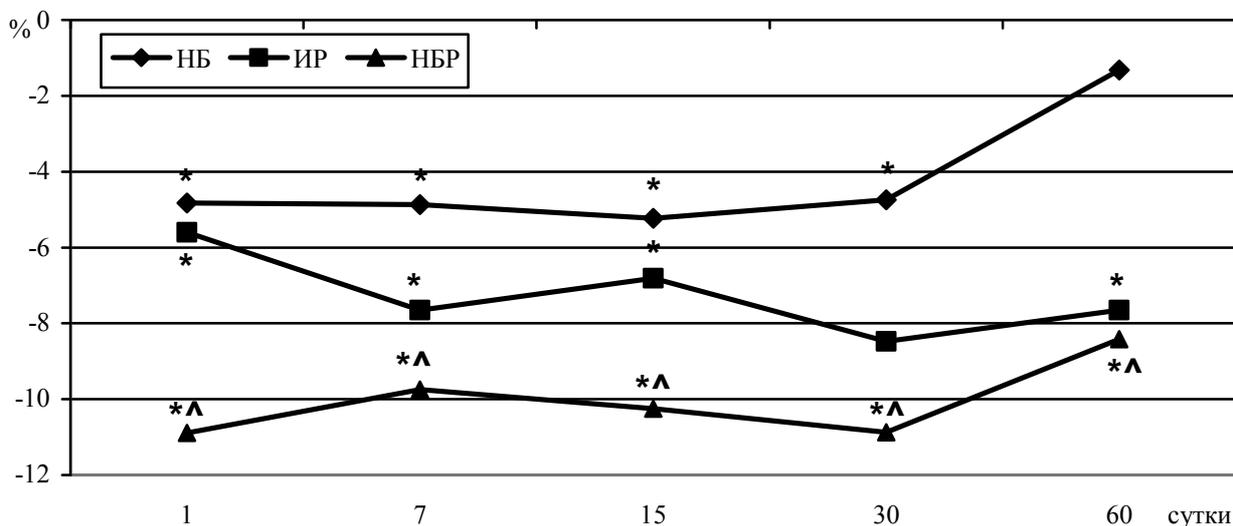


Рис. 1. Динамика изменения ширины слоя одонтобластов нижнего резца подопытных животных в зависимости от вида воздействия и длительности периода реадaptации (в % по отношению к 1 группе)

Примечания: НБ – подопытные животные, получавшие БН; ИР – подопытные животные, подвергавшиеся ИИ; НБР – подопытные животные, подвергавшиеся воздействию комбинации БН и ИИ.

* – обозначает статистически значимые отличия от значений 1 группы ($p < 0,05$);

^ – обозначает статистически значимые отличия от значений 2 группы ($p < 0,05$)

После введения БН в период реадaptации структурно-функциональное состояние одонтобластов восстанавливалось постепенно; к 60 суткам наблюдения достоверные отличия от контрольной группы сохранялись – ширина слоя минерализованного дентина и суммарная ширина всех слоев дентина оставались меньше значений 1 группы на 3,58 и 3,40 %.

После облучения подопытных животных ИИ (3 группа) угнетение морфофункциональной активности одонтобластов нижнего резца было выражено сильнее. К 1 суткам после завершения воздействия ширина слоя одонтобластов была меньше, чем в 1 группе на 5,60 %, ширина слоя предентина – на 5,04 %, дентина – на 8,14 %, а мезио-дистальный размер резца – на 9,40 %.

После воздействия ИИ в период реадaptации угнетение функциональной активности дентинсекретирующих структур резца до 30 суток наблюдения регистрировалось практически на одном уровне и только потом начинало восстанавливаться. К 60 суткам реадaptации в итоге ширина слоя одонтобластов оставалась меньше, чем в 1 группе на 7,65 %, ширина слоя предентина – на 6,45 %, дентина – на 4,61 %, общая ширина слоев дентина – на 5,00 %, а мезио-дистальный размер резца – на 4,74 %.

При воздействии комбинации введения подопытным животным БН и облучения ИИ в течение 60 суток определялось более выраженное угнетение функциональной активности дентинсекретирующих структур нижнего резца. К 1 суткам наблюдения ширина слоя одонтобластов была меньше, чем во 2 группе (введение БН без ИИ) на 6,37 %, ширина предентина – на 4,16 %, дентина – на 5,25 %, а мезио-дистальный размер нижнего резца – на 4,75 %.

После воздействия условий 4 группы эксперимента в период реадaptации восстановление структуры нижнего резца сравнительно со 2 группой не наблюдалось, а амплитуда выявленных отклонений нарастала.

В итоге к 60 суткам наблюдения ширина слоя одонтобластов была уже меньше, чем во 2 группе на 7,19 %, ширина слоя предентина – на 7,38 %, дентина – на 6,60 %, а мезио-дистальное расстояние нижнего резца – на 7,13 %.

Таким образом, введение БН в комплексе с облучением ИИ приводит к более выраженному нарушению гистоструктуры нижнего резца, чем изолированное применение этих агентов. Сравнительно со 2 группой (введение только БН) восстановление дентинсекретирующей активности одонтобластов нижнего резца в период реадaptации не происходило, а в некоторых случаях амплитуда отклонений даже нарастала.

Можно предположить, что и введение БН, и воздействие ИИ индуцирует оксидативный стресс [11, 28], который негативно влияет на функциональную активность одонтобластов нижнего резца и в дальнейшем сопровождается угнетением процессов дентиногенеза. Комбинирование обоих повреждающих агентов усугубляет их негативное влияние.

Выявленные признаки угнетения функциональной активности дентинсекретирующих структур нижнего резца после продолжительного воздействия БН, ИИ либо их комбинации диктуют необходимость профилактики и лечения выявленных при этом изменений.

ОМ привлекло внимание как потенциально возможный корректор, поскольку в своем составе содержит широкий спектр различных биологически активных веществ: витамины (А, С, Е, К, рибофлавин, фолиевая кислота), каротиноиды, органические кислоты (яблочная кислота, щавелевая кислота), фитостерины, полиненасыщенные жирные кислоты и некоторые незаменимые аминокислоты [15, 23, 27]. Помимо этого, ОМ действует как антиоксидант, предотвращающий образование свободных радикалов в митохондриях, которые могут способствовать ингибированию радиационно-индуцированным апоптозу и цитотоксичности [13, 14].

Введение подопытным животным ОМ в течение 60 суток в дозе 300 мг/кг/сутки (5 группа) внутрижелудочно в дальнейшем сопровождалось признаками некоторой оптимизации гистоструктуры нижнего резца.

На 1 сутки после окончания введения ОМ на поперечном срезе нижнего резца ширина слоя предентина была больше, чем в 1 группе на 7,91 %, ширина слоя дентина – на 3,14 %, а мезио-дистальное расстояние резца – на 3,61 %. После введения ОМ в период реадaptации признаки оптимизации гистоструктуры резца наблюдались до 30 суток наблюдения, когда ширина слоя дентина и мезио-дистальный размер оставались больше значений 1 группы на 4,17 % и 2,59 %, соответственно.

Одновременное применение ОМ в дозе 300 мг/кг/сутки с БН (6 группа) компенсировало негативное влияние условий эксперимента на морфофункциональную активность дентинсекретирующих структур нижнего резца с 7 суток наблюдения. Максимальные проявления корректирующего влияния наблюдались на 30 сутки, когда ширина слоя дентина была больше, чем во 2 группе на 5,13 %, а ширина слоя одонтобластов и мезио-дистальное расстояние – на 3,97 % и 2,86 %, соответственно (рис. 2).

Одновременное воздействие ОМ и ИИ (7 группа) приводило к восстановлению гистоструктуры нижнего резца, что проявлялось в ходе всего периода реадaptации. В итоге к 60 суткам мезио-дистальное расстояние было больше, чем в 3 группе на 3,35 %, ширина слоя одонтобластов – на 6,93 %, дентина – на 4,42 %, а предентина – на 6,83 %.

Комбинирование ОМ на фоне сочетания БН и ИИ (8 группа) также оказывало корректирующее влияние на исследуемые морфологические показатели, что проявлялось в ходе всего периода реадaptации. К концу периода реадaptации ширина слоя одонтобластов была больше, чем в 4 группе на 4,68 %, предентина – на 4,80 %, дентина – на 6,63 %, а мезио-дистальное расстояние – на 5,48 %.

Из полученных данных следует, что использование в качестве корректора ОМ способствует сглаживанию изменений морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур нижнего резца во все сроки периода адаптации, что проявляется в восстановлении процессов дентиногенеза и роста нижнего резца у подопытных животных. Это может быть связано с тем, что ОМ содержит большое количество флавоноидов (кверцетин, рутин, кемпферол и др.), витаминов (В₁, В₂, С, Е и др.), макро- и микроэлементов (Fe, Ca, Mn, Cu и др.), аминокислоты и полиненасыщенные жирные кислоты [5, 7, 21, 22, 29]. Витамины и микроэлементы, как известно, являются важными кофакторами многих ферментных систем, а флавоноиды обладают антиоксидантными свойствами, чем и можно объяснить уменьшение проявлений оксидативного стресса [28], индуцированного введением БН и воздействием ИИ. Это выражалось в более быстром восстановлении изучаемых параметров гистологического строения нижнего резца по отношению к данным экспериментальных групп без введения ОМ.

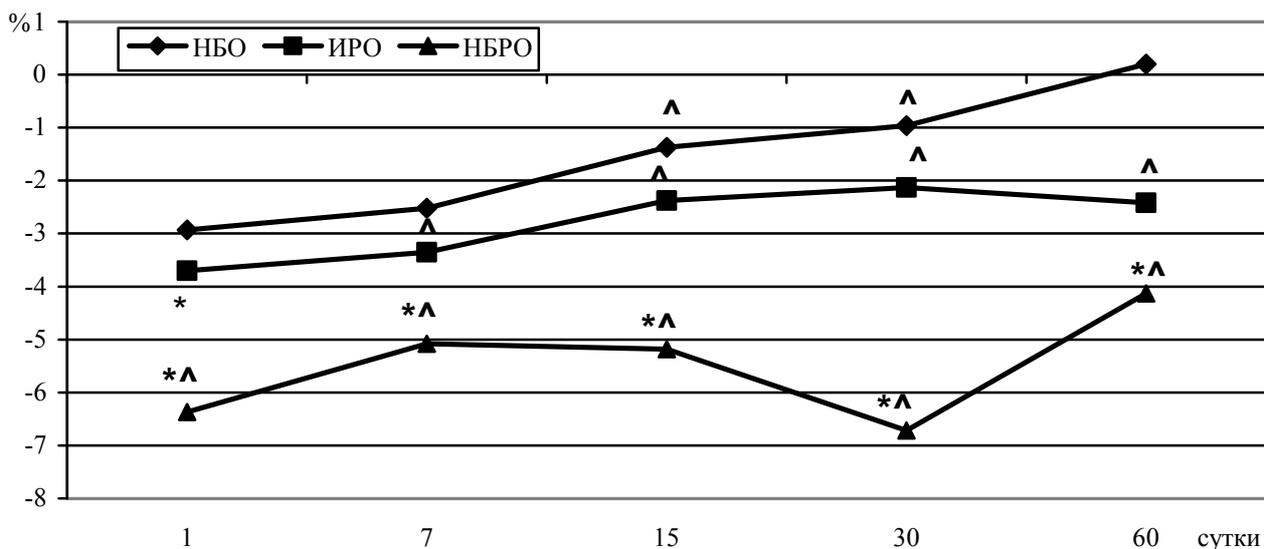


Рис. 2. Динамика изменения ширины слоя одонтобластов нижнего резца подопытных животных, получавших ОМ, в зависимости от вида воздействия и длительности периода реадaptации (в % по отношению к 1 группе)

Примечания: НБО – подопытные животные, получавшие БН и ОМ;

ИРО – подопытные животные, подвергавшиеся облучению ИИ и получавшие ОМ;

НБР – подопытные животные, подвергавшиеся воздействию комбинации БН и ИИ и получавшие ОМ.

* – обозначает статистически значимые отличия от значений 1 группы ($p < 0,05$);

^ – обозначает статистически значимые отличия от значений от группы без коррекции ($p < 0,05$)

Выводы.

1. 60-суточное внутрижелудочное введение бензоата натрия в дозе 1 500 мг/кг/сутки сопровождается угнетением морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур нижнего резца. В период реадaptации гистологическое строение нижнего резца к 60 суткам эксперимента постепенно восстанавливалось.

2. 4-кратное воздействие ионизирующего облучения в суммарной дозе 4 Гр приводило к аналогичным по характеру изменениям гистологического строения нижнего резца, однако процессы восстановления по времени протекали медленнее и достоверные изменения исследуемых морфометрических показателей регистрировались и на 60 суток периода реадaptации.

3. Сочетанное воздействие бензоата натрия и ионизирующего облучения приводило к более грубым нарушениям морфофункционального состояния дентинсекретирующих структур нижнего резца, а восстановление гистологического строения в период реадaptации практически не регистрировалось.

4. Использование в качестве корректора облепихового масла в дозе 300 мг/кг/сутки сопровождалось снижением неблагоприятного влияния условий эксперимента на исследуемые параметры гистологического строения нижнего резца. Восстановление гистологического строения нижнего резца происходило быстрее в течение всего периода реадaptации, что, в первую очередь, было связано с восстановлением функциональной активности одонтобластов.

Список литературы

1. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
2. Алексахин, Р. М. Дозы облучения человека и биоты в современном мире: состояние и некоторые актуальные проблемы / Р. М. Алексахин // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2009. – Т. 54, № 4. – С. 21–25.
3. Большов, Л. А. Ядерные аварии : последствия для человека, общества и энергетики / Л. А. Большов, Р. В. Арутюнян, И. И. Линге, И. Л. Абалкина // Радиационная гигиена. – 2016. – Т. 9, № 3. – С. 43–52.
4. Верещако, Г. Г. Влияние внешнего облучения и иммобилизационного стресса на репродуктивную систему крыс-самцов / Г. Г. Верещако, Н. В. Чуешова, Г. А. Горох, И. Г. Козлов, А. Д. Наумов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 56–63.

5. Горемыкина, Н. В. Свойства облепихового масла, полученного ферментативным гидролизом / Н. В. Горемыкина, А. Л. Верещагин, Ю. А. Кошелев // Ползуновский вестник. – 2013. – № 1. – С. 248–249.
6. Иванов, А. В. Роль факторов окружающей среды в формировании патологии пищеварительного тракта у детей / А. В. Иванов, Н. В. Рылова, Г. Н. Хафизова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 4. – С. 590–593.
7. Изтлеуов, М. К. Влияние облепихового масла и липоевой кислоты на морфофункциональные показатели репродуктивной системы крыс самцов при хром-индуцированном микроэлементозе / М. К. Изтлеуов, Е. М. Изтлеуов, И. В. Исмаилова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 124–126.
8. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – Киев : Морион, 2000. – 320 с.
9. Лузин, В. И. Современные представления о морфофункциональной организации нижней челюсти крыс / В. И. Лузин, В. Н. Морозов // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 161–166.
10. Овчаренко, В. В. Комп'ютерна програма для морфометричних досліджень «Master of Morphology» / В. В. Овчаренко, В. В. Маврич // Свід. про реєстрацію авт. права на винахід № 9604, дата реєстрації 19.03.2004.
11. Осипенкова-Вичтомова, Т. К. Судебно-медицинская экспертиза костей / Т. К. Осипенкова-Вичтомова. – М. : БИНОМ, 2017. – 272 с.
12. Рыболовлев, Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады АН СССР. – 1979. – Т. 247, № 6. – С. 1513–1516.
13. Afshar, M. Effect of long term consumption of sodium benzoate before and during pregnancy on growth indexes of fetal Balb/c mice / M. Afshar, S. A. Moallem, M. H. Taheri, M. Shahsavan, F. Sukhtanloo, F. Salehi // Mod. Care J. – 2013. – Vol. 9, № 3. – P. 173–180.
14. Agrawala, P. K. Modulation of radiation-induced cytotoxicity in U 87 cells by RH-3 (a preparation of Hippophae rhamnoides) / P. K. Agrawala, J. S. Adhikari // Indian Journal of Medical Research. – 2009. – Vol. 130, № 5. – P. 542–549.
15. Beveridge, T. Sea buckthorn products: manufacture and composition / T. Beveridge, T. S. Li, B. D. Oomah, A. Smith // Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 1999. – Vol. 47, № 9. – P. 3480–3488.
16. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.1986. – Strasbourg, 1986. – 52 p.
17. Gräber, T. Effects of dietary benzoic acid and sodium-benzoate on performance, nitrogen and mineral balance and hippuric acid excretion of piglets / T. Gräber, H. Kluge, F. Hirche, J. Broz, G. I. Stangl // Archives of animal nutrition. – 2012. – Vol. 66, № 3. – P. 227–236.
18. Khoshnoud, M. J. Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice / M. J. Khoshnoud, A. Siavashpour, M. Bakhshizadeh, M. Rashedinia // J. Biochem. Mol. Toxicol. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. e22022.
19. Linke, B. G. O. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate / B. G. O. Linke, T. A. C. Casagrande, L. A. C. Cardoso // African Journal of Biotechnology. – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 306–310.
20. Monanu, M. O. In vitro effects of sodium benzoate on the activities of aspartate and alanine amino transferases, and alkaline phosphatase from human erythrocytes of different genotypes / M. O. Monanu, A. A. Uwakwe, D. Onwubiko // Biochemistry. – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 33–38.
21. Olas, B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) oil / B. Olas // Journal of Ethnopharmacology. – 2018. – Vol. 213. – P. 183–190.
22. Olas, B. The Anticancer Activity of Sea Buckthorn [*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson] / B. Olas, B. Skalski, K. Ulanowska // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – Vol. 9. – ID article 232.
23. Pintea, A. Chromatographic analysis of carotenol fatty acid esters in *Physalis alkekengi* and *Hippophae rhamnoides* / A. Pintea, A. Varga, P. Stepnowski, C. Socaciu, M. Culea, H. A. Diehl // Phytochemical Analysis 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 188–195.
24. Piper, J. D. Benzoate and Sorbate Salts : A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate / J. D. Piper, P. W. Piper // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. – 2017. – Vol. 16, № 5. – P. 1–5.
25. Pongsavee, M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes / M. Pongsavee // Biomed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–5.
26. Saatci, C. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns / C. Saatci, Y. Erdem, R. Bayramov, H. Akalin, N. Tascioglu, Y. Ozkul // Biotechnology and biotechnological equipment. – 2016. – Vol. 30, № 6. – P. 1179–1183.
27. Yang, B. Fatty acid composition of lipids in Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries of different origins / B. Yang, H. P. Kallio // Journal of Agriculture and Food Chemistry. – 2001. – Vol. 49. – P. 1939–1947.
28. Zeb, A. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids / A. Zeb, S. Ullah // Food Chem. – 2015. – Vol. 186. – P. 6–12.

29. Zielińska, A. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil / A. Zielińska, I. Nowak // *Lipids Health Dis.* – 2017. – Vol. 16, № 1. – P. 95.

References

1. Avtandilov G. G. *Osnovy kolichestvennoy patologicheskoy anatomii* [Basics of quantitative pathological anatomy]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2002, 240 p.
2. Aleksakhin R. M. *Dozy oblucheniya cheloveka i bioty v sovremennom mire: sostoyaniye i nekotoryye aktual'nyye problemy* [Exposure doses to humans and biota in the modern world: state-of-the-art and some topical problems]. *Meditsinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost'* [Medical Radiology and Radiation Safety], 2009, vol. 54, no. 4, pp. 25-31.
3. Bol'shov L. A., Arutyunyan R. V., Linge I. I., Abalkina I. L. *Yadernye avarii: posledstviya dlya cheloveka, obshchestva i energetiki* [Nuclear accidents: consequences for human, society and energy sector]. *Radiatsionnaya gigiena* [Radiation Hygiene], 2016, vol. 9, no. 3, pp. 43–52.
4. Vereshchako G. G., Chuyeshova N. V., Gorokh G. A., Kozlov I. G., Naumov A. D. *Vliyaniye vneshnego oblucheniya i immobilizatsionnogo stressa na reproduktivnyuyu sistemu kry-s-samtsov* [Effect of external irradiation and immobilization stress on the reproductive system of male rats]. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya* [Radiation biology. Radioecology], 2016, vol. 56, no. 1, pp. 56–63
5. Goremykina N. V., Vereshchagin A. L., Koshelev Yu. A. *Svoystva oblepikhovogo masla, poluchennogo fermentativnym gidrolizom* [Properties of sea buckthorn oil obtained by enzymatic hydrolysis]. *Polzunovskiy vestnik* [Polzunovsky bulletin], 2013, vol. 1, pp. 248–249.
6. Ivanov A. V., Rylova N. V., Khafizova G. N. *Rol' faktorov okruzhayushchey sredy v formirovaniy patologii pishchevaritel'nogo trakta u detey* [The role of environmental factors in the formation of the digestive tract diseases in children]. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal], 2009, vol. 90, no. 4, pp. 590–593.
7. Iztleuov M. K., Iztleuov Ye. M., Ismailova I. V. *Vliyaniye oblepikhovogo masla i lipoyevoy kisloty na morfofunktsional'nyye pokazateli reproduktivnoy sistemy kry-s samtsov pri khrom-indutsirovannom mikroelementoze* [The influence of the sea-buckthorn berries oil and lipoic acid on morfo-funtional indicators of reproductive system of rat-males in cromium-induction microelementosis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 4, pp. 124–126.
8. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. *Statisticheskiye metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispol'zovaniyem Excel* [Statistical methods in biomedical research using Excel]. Kiev, Morion, 2000, 320 p.
9. Luzin V. I., Morozov V. N. *Sovremennye predstavleniya o morfo-funktsional'noy organizatsii nizhney chelyusti kry-s* [Contemporary presentations about morfo-funktsional'noy organizatsii nizhney chelyusti kry-s]. *Ukrains'kiy morfologichniy al'manakh* [Ukrainian Morphological Almanac], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 161–166.
10. Ovcharenko V. V., Mavrich V. V. *Komp'yuterna programa dlya morfometrichnikh doslidzhen' "Master of Morphology"* [Computer program for morphometric studies "Master of Morphology"]. The certificate of registration of copyright for an invention № 9604, date of registration 19.03.2004.
11. Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.
12. Rybolovlev Yu. R., Rybolovlev R. S. *Dozirovanie veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstante biologicheskoy aktivnosti* [Dosing of substances for mammals according to the constant of biological activity]. *Doklady AN SSSR* [Reports of the USSR Academy of Sciences], 1979, vol. 247, no. 6, pp. 1513–1516.
13. Afshar M., Moallem S. A., Taheri M. H., Shahsavan M., Sukhtanloo F., Salehi F. *Effect of long term consumption of sodium benzoate before and during pregnancy on growth indexes of fetal Balb/c mice*. *Mod. Care J.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 173-180.
14. Agrawala P. K., Adhikari J. S. *Modulation of radiation-induced cytotoxicity in U 87 cells by RH-3 (a preparation of Hippophae rhamnoides)*. *Indian Journal of Medical Research*, 2009, vol. 130, no. 5, pp. 542–549.
15. Beveridge T., Li T. S., Oomah B. D., Smith A. *Sea buckthorn products: manufacture and composition*. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 1999, vol. 47, no. 9, pp. 3480–3488.
16. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose*: Council of Europe 18.03.1986. Strasbourg, 1986, 52 p.
17. Gräber T., Kluge H., Hirche F., Broz J., Stangl G. I. *Effects of dietary benzoic acid and sodium-benzoate on performance, nitrogen and mineral balance and hippuric acid excretion of piglets*. *Archives of animal nutrition*, 2012, vol. 66, no. 3, pp. 227–236. doi: 10.1080/1745039X.2012.676812.
18. Khoshnoud M. J., Siavashpour A., Bakhshizadeh M., Rashedinia M. *Effects of sodium benzoate, a commonly used food preservative, on learning, memory, and oxidative stress in brain of mice*. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2018, vol. 32, no. 2, pp. e22022.
19. Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. *Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate*. *African Journal of Biotechnology*, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.
20. Monanu M. O., Uwakwe A. A., Onwubiko D. *In vitro effects of sodium benzoate on the activities of aspartate and alanine amino transferases, and alkaline phosphatase from human erythrocytes of different genotypes*. *Biochemistry*, 2005, vol. 17, no. 1, pp. 33–38.

21. Olas B. The beneficial health aspects of sea buckthorn (*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson) oil. *Journal of Ethnopharmacology*, 2018, vol. 213, pp. 183–190.
22. Olas B., Skalski B., Ulanowska K. The Anticancer Activity of Sea Buckthorn [*Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. Nelson]. *Frontiers in Pharmacology*, 2018, vol. 9, article 232.
23. Pintea, A., Varga, A., Stepnowski, P., Socaciu, C., Culea, M., Diehl, H. A. Chromatographic analysis of carotenol fatty acid esters in *Physalis alkekengi* and *Hippophae rhamnoides*. *Phytochemical Analysis*, 2005, vol. 16, no. 3, pp. 188–195.
24. Piper J. D., Piper P. W. Benzoate and Sorbate Salts: A Systematic Review of the Potential Hazards of These Invaluable Preservatives and the Expanding Spectrum of Clinical Uses for Sodium Benzoate. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2017, vol. 16, no. 5, pp. 1–5.
25. Pongsavee M. Effect of sodium benzoate preservative on micronucleus induction, chromosome break, and Ala40Thr superoxide dismutase gene mutation in lymphocytes. *Biomed Research International*, 2015, vol. 2015, pp. 1–5.
26. Saatci C., Erdem Y., Bayramov R., Akalin H., Tascioglu N., Ozkul Y. Effect of sodium benzoate on DNA breakage, micronucleus formation and mitotic index in peripheral blood of pregnant rats and their newborns. *Biotechnology and biotechnological equipment*, 2016, vol. 30, no. 6, pp. 1179–1183.
27. Yang B., Kallio H. P. Fatty acid composition of lipids in Sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides* L.) berries of different origins. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2001, vol. 49, pp. 1939–1947.
28. Zeb A., Ullah S. Sea buckthorn seed oil protects against the oxidative stress produced by thermally oxidized lipids. *Food Chem.*, 2015, vol. 186, pp. 6–12.
29. Zielińska A., Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis.*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 95.

УДК 616.342-002-002.44-053.3

DOI 10.17021/2019.14.2.75.81

© С.Д. Ихсанов, Д.Ф. Сергиенко, А.Н. Деточкин, 2019

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ
У ДЕТЕЙ**

Ихсанов Сабит Даутович, врач-эндоскопист, Эндоскопическое отделение клинко-диагностического центра, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2; заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-662-68-22, e-mail: sihsanov777@gmail.com.

Сергиенко Диана Фикретовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-280-40-21, e-mail: gazken@rambler.ru.

Деточкин Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-060-56-48, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Лечение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей является приоритетной задачей современной гастроэнтерологии. Изменение образа жизни ассоциируется с трансформациями в морфогенезе и характере течения патологического процесса в гастродуоденальной зоне, что приводит к диверсификации клинической картины заболевания. Проведенное исследование доказывает трансформацию клинического течения язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитов у детей с девиацией в бессимптомные и стертые формы. Установлено, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки достоверно чаще бывает диагностирована у детей, проживающих в городских условиях. Это связано с доступностью высококвалифицированной медицинской помощи, наличием специализированных стационаров.

Ключевые слова: язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, эрозивный гастродуоденит, возраст, дети, клиника, болевой синдром.

**CLINICAL FEATURES OF DUODENAL ULCER DISEASE
AND EROSIIVE GASTRODUODENITIS IN CHILDREN**

Ikhsanov Sabit D., endoscopist, Clinical and Diagnostic Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia; postgraduate student, Astakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-662-68-22, e-mail: sihsanov777@gmail.com.

Sergienko Diana F., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-280-40-21, e-mail gazken@rambler.ru.

Detochkin Andrey N., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-905-060-56-48, e-mail: ddan1962@gmail.com.

Treatment of erosive and ulcerative lesions of the gastroduodenal zone in children is a priority task of modern gastroenterology. Lifestyle changes are associated with transformations in morphogenesis and the nature of the pathological process in the gastroduodenal zone, which leads to a diversification of the clinical picture of the disease. The study proves the transformation of the clinical course of peptic ulcer and erosive gastroduodenitis in children with deviation into asymptomatic and obliterated forms. It has been established that duodenal ulcer disease is significantly more often diagnosed in children living in urban areas. This is due to the availability of highly qualified medical care, the presence of specialized hospitals.

Key words: duodenal ulcer disease, erosive gastroduodenitis, age, children, clinical features, pain syndrome.

Введение. Лечение эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны у детей является приоритетной задачей современной гастроэнтерологии [9]. Это связано с расширением распространенности и омоложением данных заболеваний, нарушением качества жизни таких пациентов, с возможностью реализации грозных осложнений, приводящих к инвалидизации [3, 11, 17]. История патологии язвенной болезни, как и эрозивных гастродуоденитов, известна с древних времен, в то же время этиопатогенез подвергается постоянному пересмотру до настоящего времени в связи с появлением новых данных о возможных этиотропных и провоцирующих факторах [15]. В частности, новой вехой явилось уточнение этиопатогенетического значения *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) в XX веке [14, 19, 20, 21].

Патогенез язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) у детей исследователи изучают уже на структурно-молекулярном уровне. Уточняют и внедряют в практику новые данные о генетическом наследовании как одном из возможных вариантов формирования компонентов генетической памяти с развитием в последующем фенотипических проявлений заболевания у будущего поколения [16]. В связи с постоянно меняющимися средовыми факторами, трансформацией образа жизни детей необходимо говорить об изменившемся морфогенезе и характере течения патологического процесса в гастродуоденальной зоне, что ведет к диверсификации клинической картины заболевания, проявляющейся основной триадой синдромов (болевого, диспепсического и астено-невротического) [12].

Цель: изучить особенности клинической картины у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и эрозивными гастродуоденитами у детей на современном этапе.

Материалы и методы исследования. Основу исследования составили 100 пациентов, прошедших лечение на базе ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой» отделения педиатрии с 2014 по 2018 гг. по поводу эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта. Возраст пациентов – от 1 года до 17 лет включительно (17 лет 11 месяцев 29 дней). Согласно классифицируемым нозологическим формам, пациенты были разделены на две группы: первую составили больные с диагностированной ЯБДПК (46 (46,0 %) человек), вторую – дети с эрозивными гастродуоденитами (54 (54,0 %) человека). Все больные были обследованы согласно стандартам оказания медицинской помощи по каждой нозологической форме. Помимо унифицированных методов исследования, была разработана персонифицированная анкета-опросник, включающая в себя комплексы вопросов, характеризующих анамнестические и паспортные данные, варианты особенности течения заболевания с подробным описанием клинических синдромов и сопутствующих заболеваний.

Критериями включения в исследование стали:

1. Возраст от 1 года до 17 лет 11 месяцев 29 дней.
2. Наличие эндоскопических признаков язвенного процесса на разных стадиях заболевания или эрозивных изменений на слизистой желудка и/или двенадцатиперстной кишки.
3. Отсутствие сопутствующей эндокринной, неврологической, гематологической, онкологической патологий, требующих приема гормональных и противовоспалительных препаратов.

Критериями исключения стали:

1. Возраст младше 1 года и старше 18 лет.
2. Наличие у ребенка заболеваний, сопровождающихся длительным приемом гормональных и/или противовоспалительных средств, цитостатических средств.
3. Отсутствие информированного согласия родителей на включение их ребенка в исследование.

Исследование проводили в соответствии с этическими стандартами Национального этического комитета Российской медицинской ассоциации и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующими изменениями.

Обследование детей с ЯБДПК и эрозивными гастродуоденитами (ЭГД) было комплексным и включало в себя общеклинические анализы, лабораторные исследования крови, мочи, кала, инструментальное исследование: фиброэзофагогастродуоденоскопия с биопсией со слизистой оболочки, ультразвуковое исследование брюшной полости, обследование на *H. pylori* (с использованием метода полимеразной цепной реакции и дыхательного уреазного теста) [4, 6, 8, 10, 13].

Среди обследованных пациентов количество девочек ($n = 52$; 52,0 %) незначительно превышало количество мальчиков ($n = 48$; 48,0 %).

Возрастной состав пациентов общей когорты представлен следующим образом: от 1 года до 3 лет – 2 (2,0 %) ребенка, от 3 до 7 лет – 10 (10,0 %) детей, от 7 до 12 лет – 36 (36,0 %) пациентов, подростки старше 12 лет – 52 (52,0 %) человека. Средний возраст постановки диагноза составил $13,1 \pm 0,25$ года. Распределение больных по возрасту представлено на рисунке 1.

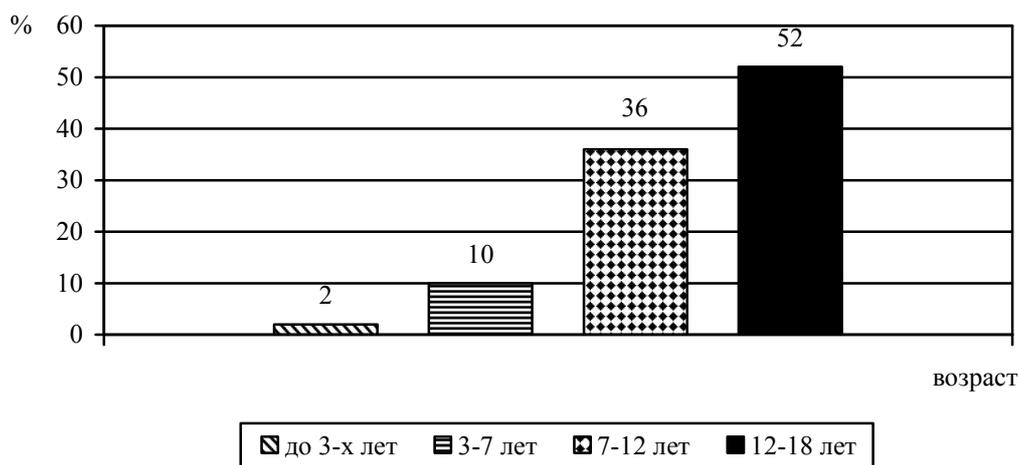


Рис. 1. Распределение обследованных больных по возрасту

В дальнейшем все пациенты были разделены на две возрастные группы: до 12-летнего возраста – 48 (48,0 %) детей и старше 12-летнего возраста – 52 (52,0 %) ребенка, согласно физиологической и психосоциальной периодизации, принимая во внимание психосоматический генез заболеваний.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Согласно данным индивидуального анкетирования, дебют ЯБДПК среди школьников в подростковом возрасте обусловлен влиянием эндо-экзогенных факторов. У большинства пациентов среди экзогенных факторов лидирующее место занимает нарушение ритма и качества питания [1], а именно:

- нерегулярное питание с большими промежутками между приемами пищи – 35 (35,0 %) пациентов;
- плохое пережевывание пищи – 17 (17,0 %) случаев;
- еда всухомятку – 22 (22,0 %) эпизода;
- частое употребление фастфуда – 10 (10,0 %) человек;
- наличие у ряда пациентов вредных привычек в виде курения – 16 (16,0 %) случаев.

Среди эндогенных причин были выделены следующие:

- наследственная предрасположенность: ЯБДПК у близких родственников – 56 (56,0 %) эпизодов;
- психотравмы и частые стрессовые ситуации – 44 (44,0 %) наблюдения [18].

Согласно полученным данным, достоверно чаще в подростковом возрасте встречаются поражения гастродуоденальной зоны в виде ЯБДПК, в то время как хронические гастродуодениты с эрозивным поражением достоверно чаще встречаются в младшем и среднем школьном возрасте (табл. 1).

Таблица 1

Частота встречаемости ЯБДПК и хронического ЭГД в зависимости от возраста пациентов

Клинический диагноз	Возраст		χ^2	p
	до 12 лет	старше 12 лет		
ЯБДПК	16 (33 %)	30 (58 %)	5,962	< 0,05
ЭГД	32 (67 %)	22 (42 %)	5,962	< 0,05
Итого	48 (100 %)	52 (100 %)	0,320	> 0,05

При анализе распределения по месту проживания было выявлено, что эрозивно-язвенные поражения в форме ЯБДПК и хронического ЭГД достоверно чаще выявляются среди городских детей ($\chi^2 < 0,01$) (табл. 2). Это можно объяснить частой обращаемостью и госпитализацией городских детей, модернизацией в сфере здравоохранения (улучшение методов обследования, оснащение поликлиник и больниц современной медицинской аппаратурой), а также, возможно, более рациональным и правильным питанием детей в сельской местности. Необходимо принять во внимание и меньшее количество сельского детского населения по отношению к городскому.

Частота встречаемости ЯБДПК и хронического ЭГД в зависимости от места жительства пациентов

Место жительства	Диагноз		χ^2	p
	ЯБДПК	ЭГД		
Город	38 (83 %)	46 (85 %)	39,130	< 0,01

В возрастном аспекте у детей старше 12 лет ЯБДПК превалирует среди городских жителей, в то время как среди областных пациентов достоверных различий не выявлено (12 (23,07 %) детей до 12-летнего возраста, 26 (50,0 %) городских детей старше 12 лет, по 4 (8,3 %) больных среди сельских жителей; χ^2 (df1) > 0,05). Количество пациентов до 12 лет в области и городе сопоставимо, в то время как у детей старше 12 лет количество городских пациентов достоверно превалирует над областными.

Согласно полученным данным, эрозивное поражение в гастродуоденальной зоне чаще встречается у городских детей в возрастной категории до 12 лет – 30 (65,3 %) детей и 16 (34,7 %) детей старше 12 лет, у областных жителей данная патология превалирует среди детей старшего возраста – 2 (25,0 %) ребенка до 12 лет и 6 (75,0 %) детей старше 12 лет.

Сегодня следует говорить об изменившемся морфогенезе и характере течения патологического процесса в гастродуоденальной зоне. Изменение данных факторов приводит к трансформации клинической картины заболевания, точнее, к изменению выраженности болевого, диспепсического и астеновегетативного синдромов [6, 11]. Согласно полученным данным, у детей дошкольного и младшего школьного возрастов характеристики болевого синдрома четко не дифференцируются, что связано с невозможностью описания характера боли у детей данной возрастной группы [5].

При анализе характера болевого синдрома при ЯБДПК были выявлены следующие особенности (рис. 2).

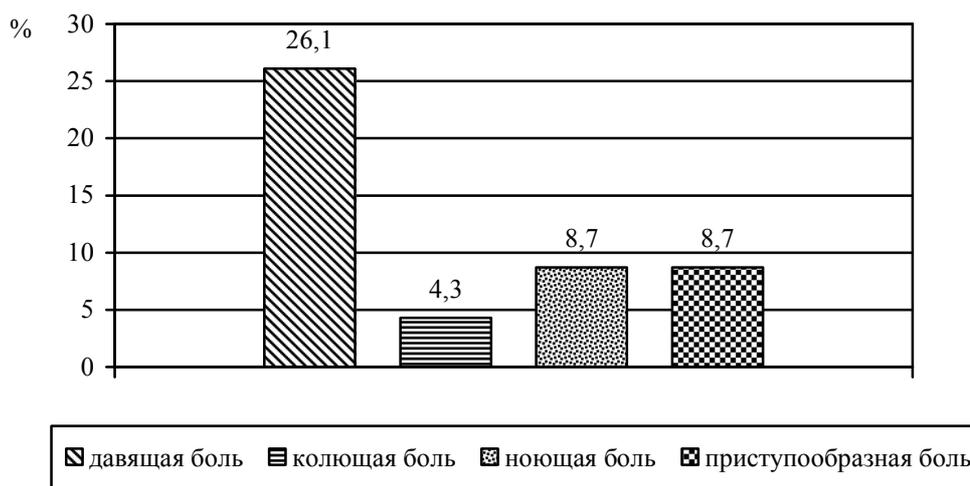


Рис. 2. Характеристика болевого синдрома при ЯБДПК

Подавляющее количество пациентов, а именно – 40 (86,9 %) детей, локализовало боль в эпигастриальной области. По времени возникновения боль, не ассоциированная с приемом пищи, встречалась у 10 (21,7 %) пациентов, поздний характер боли отмечали 2 (8,7 %) ребенка, ранний – 8 (13,04 %) респондентов.

Характер болевого синдрома как преимущественно давящий описывали 12 (26,1 %) детей, ноющий – 4 (8,7 %) ребенка, в то время как колющие и приступообразные боли зафиксированы лишь у 2 (4,3 %) пациентов и 4 (8,7 %) больных, соответственно. Степень интенсивности боли классифицировали как умеренную 2 (4,3 %) детей.

У 10 (22,0 %) детей сохранялась периодичность болей в животе. Не иррадиирующая боль встречалась у 5 (9,0 %) детей, ночная – у 2 (4,3 %) обследованных. Уточнить характер болевого синдрома с четким описанием локализации, иррадиации и времени возникновения можно было лишь у пациентов старшей возрастной группы.

Согласно полученным данным, классический болевой синдром, который был описан ранее в виде поздних, ночных, интенсивных, колющих, режущих болей, в настоящий момент определяется крайне редко. Это объясняется резким ухудшением экологической обстановки в среде обитания

человека с трансформацией внутренних структур организма и нарастающей частотой вторичных иммунодефицитных состояний [7] и, как следствие, скрытым началом болезни, вовлечением в патологический процесс других органов пищеварительной системы, что ведет к «стертой» картине болевого синдрома.

Общеизвестно, что характерный мойнингановский ритм, который был описан ранее, в настоящее время диагностируется значительно реже, что требует уточнения этиологических и патогенетических аспектов эрозивно-язвенных заболеваний гастроэзофагальной зоны у детей [2, 14].

При анализе диспепсического синдрома у детей с ЯБДПК было выявлено, что среди прочих симптомов (рвота, тяжесть в животе, плохой аппетит и др.) наиболее часто встречалась тошнота (10 (52,1 %) пациентов). Такие диспепсические симптомы, как отрыжка и рвота (приносящая облегчение) со снижением аппетита встречались у меньшего количества пациентов – 10 (21,7 %) детей и 8 (17,4 %) пациентов, соответственно. Еще реже были указаны икота и изжога – 4 (8,7 %) ребенка.

Нарушение стула, а также его эквиваленты исключены из исследования в связи с малочисленностью и невозможностью обработки статистических данных.

Астеноневротический синдром в виде головокружения, головной боли, сонливости, утомляемости, раздражительности выявлен у 6 (13,04 %) детей с ЯБДПК.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о стойкой трансформации клинического течения язвенной болезни и эрозивных гастродуоденитов на современном этапе у детей с девиацией в бессимптомные и стертые формы. Наблюдается превалирование эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта у городских детей.

Список литературы

1. Бельмер, С. В. Болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / С. В. Бельмер, А. Ю. Разумовский, А. И. Хавкина. – М. : Медпрактика-М, 2017. – 536 с.
2. Бельмер, С. В. Гастроэнтерология детского возраста / С. В. Бельмер, А. И. Хавкин, П. Л. Щербаков. – М. : Медпрактика-М, 2011. – 420 с.
3. Белоусов, Ю. В. Педиатрическая гастроэнтерология : новейший справочник / Ю. В. Белоусов. – М. : Эксмо, 2006. – 703 с.
4. Бунова, С. С. Лабораторные и инструментальные методы диагностики заболеваний желудочно-кишечного тракта : учебное пособие для студентов / С. С. Бунова, Л. Б. Рыбкина, Е. В. Усачева. – Омск : Омская государственная медицинская академия, 2014. – 57 с.
5. Голубкина, Е. В. Некоторые эпидемиологические аспекты хеликобактериоза / Е. В. Голубкина, Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Н. В. Камнева // Астраханский Медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 6–16.
6. Заблодский, А. Н. Синдромы и болезни в гастроэнтерологии и эндоскопии / А. Н. Заблодский, А. А. Будзинский. – М. : Медпрактика-М, 2018. – Т. 1. – 266 с.
7. Запруднов, А. М. Детские болезни : учебник : в 2 т. / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, Л. А. Харитоновна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. – Т. 1. – 768 с.
8. Корсунский, А. А. Оценка информативности и рациональный выбор методов выявления *Helicobacter pylori* при хронических болезнях органов пищеварения у детей // Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / А. А. Корсунский, Е. А. Корниенко, П. Л. Щербаков, Л. В. Кудрявцева, К. Т. Момыналиев, В. М. Говорун. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 224 с.
9. Мельникова, И. Ю. Диспансеризация детей и подростков с патологией пищеварительной системы : учебно-методическое пособие / И. Ю. Мельникова, В. П. Новикова. – СПб. : СпецЛит, 2011. – 215 с.
10. Молостова, В. В. Методы исследования кислотообразующей функции желудка : учебно-методическое пособие / В. В. Молостова, З. Ш. Голевцова. – Омск : Омская государственная медицинская академия, 2009. – 37 с.
11. Москалев, А. В. Гетерогенность цитокинов в иммуннопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки, эрозивных и хронических гастритов, ассоциированных с наследственными нарушениями соединительной ткани / А. В. Москалев, А. С. Рудой, В. Я. Апчел // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2015. – № 1 (49). – С. 101–110.
12. Приворотский, В. Ф. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение) : учебное пособие / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова. – СПб. : Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2005. – 136 с.
13. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Лабораторная и инструментальная диагностика : учебник / Г. Е. Ройтберг, А. В. Стругинский. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 816 с.
14. Циммерман, Я. С. Клиническая гастроэнтерология : избранные разделы / Я. С. Циммерман. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 416 с.

15. Циммерман, Я. С. Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии / Я. С. Циммерман. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
16. Шаймарданова, Э. Х. Молекулярно-генетические аспекты язвенной болезни / Э. Х. Шаймарданова, А. Х. Нурғалиева, Д. Д. Надыршина, Э. К. Хуснутдинова // Медицинская генетика. – 2014. – Т. 13, № 11 (149). – С. 3–14.
17. Щербаков, П. Л. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / П. Л. Щербаков, А. А. Корсунский, В. А. Исаков. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 224 с.
18. 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 // J. Periodontol. – 2006. – Vol. 77, № 4. – P. 692–698.
19. Boyanova, L. *Helicobacter pylori* and *Helicobacter heilmannii* in untreated Bulgarian children over a period of 10 years / L. Boyanova, E. Lazarova, C. Jevlev, G. Gergova, I. Mitov // J. Med. Microbiol. – 2007. – Vol. 56 (Pt 8). – P. 1081–1085.
20. Shmueli, H. *Helicobacter pylori* and nonmalignant diseases / H. Shmueli, M. Katicic, T. Filipec Kanizaj, Y. Niv // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 22–25.
21. Urribarri, A. M. *Helicobacter pylori* in children seen in Cayetano Heredia National Hospital (HNCH) between 2003 and 2006 / A. M. Urribarri, J. C. Garcia, A. B. Rivera, D. C. Cardo, A. M. Saito, F. T. Angeles // *Rev. Gastroenterol. Peru.* – 2008. – Vol. 28, № 2. – P. 109–118.

References

1. Bel'mer S. V., Razumovskiy A. Yu., Khavkina A. I. *Bolezni zheludka i dvenadsatiperstnoy kishki u detey* [Diseases of the stomach and duodenum in children]. Moscow, Medpraktika-M, 2017, 536 p.
2. Bel'mer S. V., Khavkin A. I., Shcherbakov P. L., *Gastroenterologiya detskogo vozrasta* [Pediatric gastroenterology]. Moscow, Medpraktika-M, 2011, 420 p.
3. Belousov Yu. V. *Pediatricheskaya gastroenterologiya: noveyyshiy spravochnik*. [Pediatric gastroenterology: the latest reference book]. Moscow, Eksmo, 2006, 703 p.
4. Bunova S. S., Rybkina L. B., Usacheva E. V. *Laboratornye i instrumental'nye metody diagnostiki zabolevaniy zheludочно-kishechnogo trakta: uchebnoe posobie dlya studentov* [Laboratory and instrumental methods of diagnosis of diseases of the gastrointestinal tract: a textbook for students]. Omsk, Omsk State Medical Academy, 2014, 57 p.
5. Golubkina E. V., Levitan B. N., Umerova A. R., Kamneva N. V. *Nekotorye epidemiologicheskie aspekty khelikobakterioza* [Some epidemiological aspects of helicobacteriosis]. *Astrakhanskiy Meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2018, vol. 13, no. 2, pp. 6–16.
6. Zablodskiy A. N., Budzinskiy A. A. *Sindromy i bolezni v gastroenterologii i endoskopii. Tom 1* [Syndromes and diseases in gastroenterology and endoscopy. Vol. 1]. Moscow, Medpraktika-M, 2018, 266 p.
7. Zaprudnov A. M., Grigor'ev K. I., Kharitonova L. A. *Detskie bolezni: uchebnik: v 2 t.* [Childhood diseases: a textbook in two volumes]. Moscow, GEOTAR-Media, 2013, vol. 1, 768 p.
8. Korsunskiy A. A., Kornienko E. A., Shcherbakov P. L., Kudryavtseva L. V., Momynaliev K. T., Govorun V. M. *Otsenka informativnosti i ratsional'nyy vybor metodov vyyavleniya Helicobacter pylori pri khronicheskikh boleznyakh organov pishchevareniya u detey* [Evaluation of information content and rational choice of methods for detection of *Helicobacter pylori* in chronic diseases of the digestive system in children]. *Bolezni organov pishchevareniya u detey pri khelikobakterioze* [Digestive diseases in children with *Helicobacter pylori*]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2011, 224 p.
9. Mel'nikova I. Yu., Novikova V. P. *Dispanserizatsiya detey i podrostkov s patologiyey pishchevaritel'noy sistemy: uchebno-metodicheskoe posobie* [Clinical examination of children and adolescents with pathology of the digestive system. Teaching guide]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2011, 215 p.
10. Molostova V. V., Golevtsova Z. Sh. *Metody issledovaniya kisлотообразuyushchey funktsii zheludka: uchebno-metodicheskoe posobie* [Methods of research of acid-forming function of the stomach. Teaching guide]. Omsk State Medical Academy, 2009, 37 p.
11. Moskalev A. V., Rudoy A. S., Apchel V. Ya. *Geterogenost' tsitokinov v immunnopatogeneze yazvy dvenadsatiperstnoy kishki, erozivnykh i khronicheskikh gastritov, assotsiirovannykh s nasledstvennyimi narusheniyami soedinitel'noy tkani* [Heterogeneity of cytokines in immunopathogenesis of duodenal ulcer, erosive and chronic gastritis associated with hereditary connective tissue disorders]. *Vestnik rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy], 2015, no. 1 (49), pp. 101–110.
12. Privorotskiy V. F., Luppova N. E. *Kislotozavisimye zabolevaniya u detey (klinicheskaya kartina, diagnostika, lechenie). Uchebnoe posobie* [Acid-dependent diseases in children (Clinical picture, diagnosis, treatment). Study guide]. Saint Petersburg, Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2005, 136 p.
13. Roytberg G. E., Strutynskiy A. V. *Vnutrennie bolezni. Laboratornaya i instrumental'naya diagnostika: uchebnik* [Internal disease. Laboratory and instrumental diagnostics. Textbook]. Moscow, Medpress-inform, 2013, 816 p.
14. Tsimmerman Ya. S. *Klinicheskaya gastroenterologiya: izbrannye razdely* [Clinical gastroenterology: selected sections]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 416 p.

15. Tsimmerman Ya. S. Nereshennye i spornye problemy sovremennoy gastroenterologii [Unresolved and Debatable Issues of Modern Gastroenterology]. Moscow, Medpress-inform, 2013, 224 p.
16. Shaymardanova E. Kh., Nurgalieva A. Kh., Nadyrshina D. D., Khusnutdinova E. K. Molekulyarno-geneticheskie aspekty yazvennoy bolezni [Molecular genetic aspects of peptic ulcer disease]. Meditsinskaya genetika [Medical Genetics], 2014, vol. 13, no. 11 (149), pp. 3–14.
17. Shcherbakov P. L., Korsunskiy A. A., Isakov V. A. Bolezni organov pishchevareniya u detey pri khelikobakterioze [Digestive diseases in children with Helicobacter pylori]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2011, 224 p.
18. Anand P. S., Nandakumar K., Shenoy K. T. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with Helicobacter pylori infection? J. Periodontol, 2006, vol. 77, no. 4, pp. 692–698.
19. Boyanova L., Lazarova E., Jelev C., Gergova G., Mitov I. Helicobacter pylori and Helicobacter heilmannii in untreated Bulgarian children over a period of 10 years. J. Med. Microbiol., 2007, vol. 56 (Pt 8), pp. 1081–1085.
20. Shmuely H., Katicic M., Filipec Kanizaj T., Niv Y. Helicobacter pylori and nonmalignant diseases. Helicobacter, 2012, vol. 17, suppl. 1, pp. 22–25.
21. Urribarri A. M., Garcia J. C., Rivera A. B., Cardo D. C., Saito A. M., Angeles F. T. Helicobacter pylori in children seen in Cayetano Heredia National Hospital (HNCH) between 2003 and 2006. Rev. Gastroenterol. Peru. 2008, vol. 28, no. 2, pp. 109–118.

14.01.17 – Surgery (medical science)

UDC 616.65-007.61-089.154-089.819-06

DOI 10.17021/2019.14.2.81.86

© P.R. Nasirov, 2019

COMPARATIVE EVALUATION OF MONOPOLAR AND BIPOLAR TRANSURETHRAL RESECTION OF THE PROSTATE

Nasirov Parviz R., Candidate for a degree, Department of Urology, Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A. Aliyev, Baku Azerbaijan; Private clinics – Turan Hospital, Modern Hospital, Stimul Hospital, Tbilisi Avenue, 3165, Baku, AZ1012, Azerbaijan Republic, tel.: +994-55-230-87-97, e-mail: pnassirov@hotmail.com.

The article discusses the author's experience with monopolar (M-TURP) and bipolar (B-TURP) transurethral resection (TUR) of the prostate for benign prostatic hyperplasia (BPH) performed in a total of 49 patients, approximately the same number of patients in each group, in three private clinics. Information from modern urological literature on the technical characteristics of operations, indications and complications are given.

The main purpose of the article is to give recommendations to general practitioners and novice urologists for adequate preparation of patients with BPH for TUR of prostate surgery, optimization of the choice of endourological instruments and irrigation solutions, taking into account reduction of intraoperative complications.

It has been revealed that with a large prostate gland (> 70 g), bipolar resection of the prostate gland is a relatively safe method of resection compared with monopolar resection, taking into account the risk of TUR syndrome. It is confirmed that epidural anesthesia is preferable to spinal one, especially in simultaneous operations, taking into account the control of postoperative pain. Antibacterial treatment 24 hours before surgery reduces the risk of developing postoperative infection in patients with acute urinary retention and / or when handling the Foley catheter *in situ*. In this study, no significantly higher urethral stricture frequency has been found in the bipolar group. It has also been established that chronic urinary tract infections (chronic epididymitis, chronic prostatitis) in elderly men are not a contraindication for performing surgically "clean" operations in the inguinal-scrotal region.

Key words: prostate gland, benign prostatic hyperplasia, monopolar transurethral resection, bipolar transurethral resection, transrectal ultrasound, elderly men, indications and contraindications for surgery, intraoperative complications.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most common disease of the genitourinary system in older men, but may appear as early as the age of 40–50 years. The social significance and topicality of this problem are emphasized by demographic studies indicating a significant increase in the population of the planet over the age of 60, whose rates significantly outpace the growth of the population as a whole [2].

Until recently, and especially in the countries of the former CIS, the term "prostate adenoma" was most widely used. However, today the overwhelming majority of specialists in the world recognize the

definition of “benign prostatic hyperplasia,” which most fully reflects the pathogenesis of the disease and its histological features. The change in terminology was the result of large-scale studies that confirmed the non-specificity of the symptoms and clinical manifestations observed in BPH [2, 8].

Preparing a patient with BPH for transurethral resection (TUR), inpatient treatment and postoperative rehabilitation is a multifaceted process that has a number of features related to age, moral and ethical, socio-economic, cultural and other factors [4]. It is necessary to remember the features of these diseases, such as diabetes mellitus, arterial hypertension, coronary heart disease [1]. Despite the fact that digital rectal examination is the simplest, cheapest and safest method for diagnosing BPH and this technique has not been canceled, the correct interpretation of the results of digital rectal examination largely depends on the experience and classification of the doctor [3]. But in the conditions of modern medicine, general practitioners often refer patients for instrumental examinations for diagnosis, and sometimes for patient satisfaction, especially in private clinics. Ultrasound examination (ultrasound) of the pelvic organs is widespread because of the relative simplicity, safety, high information content and accessibility for the public [6]. Often, patients with BPH come to the urologist already with the results of ultrasound, only to learn an alternative opinion. The appearance and development in recent years of a huge variety of ultrasound machines have made this method in the diagnosis of BPH the leading. Although classical radiologists of ultrasound in most cases do not hinder the transfer of their methods to urologists, it is impossible to keep the progress and development of technology, especially in conditions of competition between private clinics and insurance medicine. An increasing number of practicing urologists master ultrasound diagnostic techniques, which are actively used in their work [3, 6].

In everyday practice in urology, two main methods of ultrasound are used: transabdominal and transrectal. During a transabdominal ultrasound scanning of the kidneys, bladder and prostate gland is performed, the state of the kidney parenchyma, the change of the renal pelvis system, the mobility of the kidneys, the state of the ureters are evaluated. The study allows to quickly and effectively visualize the bladder, to determine of residual urine volume. The disadvantage of the method is the low quality of visualization of the parenchyma of the prostate gland, a large error in determining its size and volume (especially if it is difficult for urine to accumulate in the bladder), the dependence of the obtained data on the qualifications and skills of a specialist. We must remember that an integral part of the ultrasound of the prostate is the determination of residual urine volume [3, 6].

The “gold standard” of instrumental examination of the prostate gland is transrectal ultrasound (TRUS). It is performed by a rectal sensor, which is injected into the patient's rectum, in the lying position on the left side, with the knees tucked into the stomach [3, 6, 8]. In the transrectal study, the ultrasound sensor is located in close proximity to the prostate gland, which can significantly improve the quality of visualization and give the most accurate definition of the size, volume and condition of the tissues (presence of tumors and destruction sites) of the prostate gland. TRUS is especially effective for patients who have undergone TUR surgeries, but still complain of difficulty urinating (Figure 1).

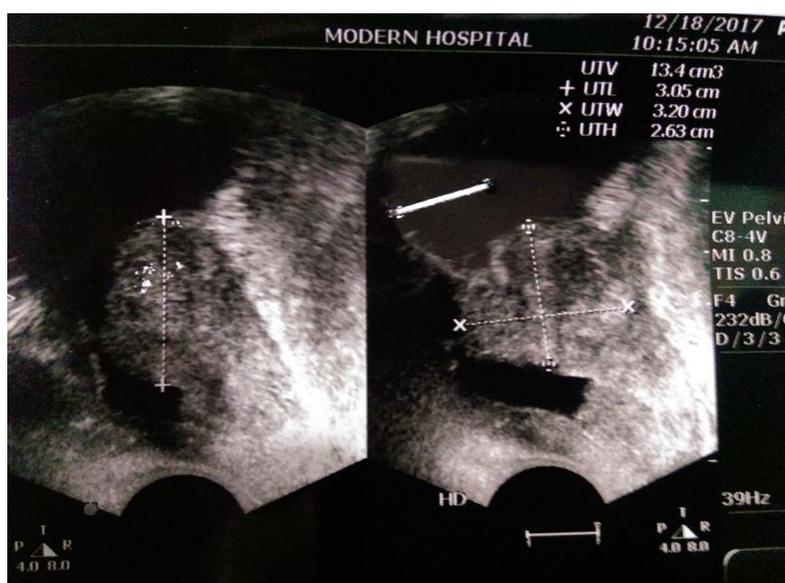


Figure 1. Transrectal ultrasound examination of the prostate after TUR surgery. The node of the lateral lobe of the prostate is not resected and causes obstruction of the posterior urethra

In a modern urological clinic, there are enough research methods for making a definitive diagnosis of BPH for a patient and the choice of surgical treatment tactics. Treatment tactics include:

- Definition of indications and contraindications (absolute and relative) for surgical treatment;
- Determination of the type of surgery and the specific methodology of the selected operation;
- Exclusion or delay of the operation and the appointment of conservative (or palliative) therapy [4, 10].

TUR of the prostate gland is the “gold standard” for treatment of BPH with a volume of the prostate gland (RV) of no more than 80–100 cm³. TUR is a type of endoscopic electrosurgical operation, in which the removal of tissues (resection) and vascular coagulation are carried out by a high-frequency current with the help of a special instrument – a resectoscope, conducted along the urethra. The resectoscope consists of metal tubes, optics, an electrotome and a special resection loop. The operation consists in removing the prostate tissue with this loop, which is inserted into the prostatic urethra by a resectoscope [2, 8, 9].

Absolute indications for the implementation of TURP (according to the European Association of Urology – EAU Guidelines) are:

- refractory (refractory to treatment) urinary retention;
- recurrent (repeating) urinary retention;
- recurrent hematuria, which is not amenable to drug treatment with 5-alpha-reductase inhibitors;
- bladder stones;
- renal failure due to BPH[8].

Relative indication for TURP surgery is:

- morphological changes in the bladder or upper urinary tract, such as bladder diverticulum or hydronephrosis caused by prostate infrasive obstruction;
- chronic and recurrent urinary tract infection caused by intravesical obstruction;
- a constant and increasing residual urine volume more than 100 ml.

It is important to remember that urodynamic indicators and the size of the prostate gland are not an absolute indication for surgery. The final decision also depends on the patient's readiness for surgery, economic, social and other reasons [4, 8, 10].

There are also absolute and relative contraindications for the implementation of TUR of the prostate gland. Depending on the experience and qualifications of the urologist, the technical equipment of the endourological surgical unit, as well as the qualification level of the anesthesiology team and the medical staff of the operating unit, the ratio of absolute and relative contraindications changes [7, 11]. Contraindications include the following diseases and conditions of the patient:

- acute inflammatory diseases of the urinary and other organs and systems;
- uncorrected coagulopathy;
- ureteral stones and bladder more than 2 cm in diameter;
- coxarthrosis;
- lengthed (more than 1 cm) strictures of the urethra;
- narrow urethra (diameter of the urethra is smaller than the diameter of the resectoscope tube available);
- long urethra (the length of the urethra is longer than the length of the resectoscope tube available);
- varicose veins of the bladder neck;
- vesicoureteral reflux;
- large bladder diverticulum;
- bladder tumors;
- small bladder (less than 100 cm³);
- patients of reproductive age and with preserved sexual activity, especially those who plan to start a family.

Adenoma size more than 50 ml is not for novice surgeons, more than 100 ml is only for experienced endoscopic surgeons, the alternative is open adenectomy.

Monopolar TUR (M-TUR) is the earliest and most common configuration of transurethral resection. High-frequency current from the resection (coagulation) generator is fed to the resectoscope held by the urologist. The current density is high, and when this electrode touches the tissues of the body, a pronounced effect of local heating on the tip of the resection loop occurs. The tissue is removed by “shave off” the pieces

of the prostate. The current then spreads throughout the body and returns to the generator through the patient plate (often incorrectly referred to as the “ground plate”). This plate should be in good contact with the patient (often on the gluteal region) on an area of at least 70 cm². Improper use of the patient plate is the most common cause of failure of resection and coagulation, as well as accidental burns in the area of the plate [10]. In addition to the high-frequency current generator, the system for electrical resection also includes an illuminator, an optical fiber, a fluid supply system, and a foot-pedal control (Figure 2) [10].

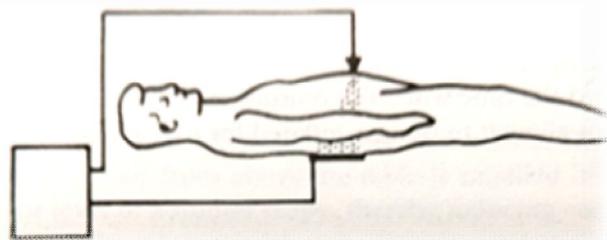


Figure 2. Diagram of current flow pattern for monopolar resection and cutting loop

M-TUR typically uses a 3.2 % Turusol solution per 3000 ml for irrigation of the bladder. The solution contains 2.7 % sorbitol, 0.54 % mannitol and water for injection, which does not contain electrolytes [5]. During M-TUR of the prostate, a certain amount of irrigation fluid enters the blood through intravascular absorption of the solution, which can lead to undesirable TUR syndrome – arterial hypotension, tachycardia, nausea, vomiting, and pulmonary edema due to hypo-osmolar overhydration.

Prevention of TUR syndrome should include: the hydrostatic pressure of the Trusol irrigation solution should not exceed 50 cm H₂O, the resection time should not exceed 60 minutes, it is desirable to operate the patient under regional (spinal or epidural) anesthesia to control consciousness and the early manifestations of TUR syndrome (restlessness, confusion, shortness of breath and weakness) [5, 10]. It should be noted that not only the volume and composition of the irrigation solution, but also the initial level of azotemia affects the half-life of the absorbed liquid. Therefore, renal tests (urea, creatinine, uric acid) must be included in laboratory tests in the preoperative preparation of a patient with TUR surgeries [1, 7].

Bipolar TUR (B-TUR) is identical to the traditional TUR method. The bipolar resectoscope is also connected to a high-frequency generator, and isotonic saline is used as a solution for irrigation (0.9 % NaCl to 3000 ml). Unlike the monopolar resectoscope, the current does not pass through the patient's entire body, but is limited by the distance between the electrodes (active and passive) of the resection loop inside the resectoscope. Bipolar resection also eliminates the need for a plate and uses significantly less energy. During irrigation, NaCl is not absorbed into the bloodstream by intravascular absorption and the likelihood of TUR syndrome decreases sharply [4, 8, 11, 12] (Figure 3).

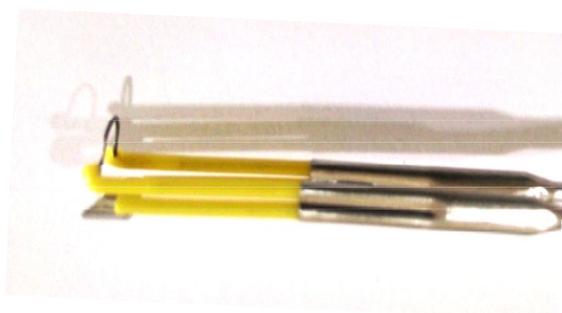
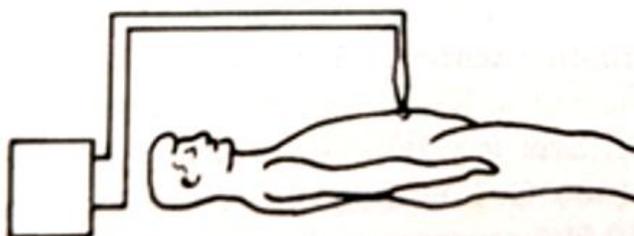


Figure 3. Diagram of current flow pattern for bipolar resection and cutting loop

However, it is necessary to fully realize that isotonic solutions cannot prevent severe heart and pulmonary insufficiency, in cases of absorption of a large volume of irrigant. Accordingly, B-TUR offers a theoretical advantage of allowing more time to perform the resection and control of hemostasis. Some authors believe that B-TURP may be associated with a higher frequency of urethral strictures. Despite its increasing use, B-TURP has not yet become a “new standard” [8, 9].

It should be noted that TUR-operations have intraoperative, early and late complications. For example, according to various literature, intraoperative bleeding is up to 3.3–7.2 %, acute inflammation of the urinary tract (including epididymitis) is 1.5–2.3 %, urethral stricture – 3.8–7.6 %, cervical perforation – 1.2 %, bladder neck sclerosis – 3.5–4.0 %, retrograde ejaculation – 65–70 %, erectile dysfunction – up to 6 % [8, 10, 11].

We have performed 49 operations, of which 24 (49 %) of the B-TUR, 25 (51 %) of the M-TUR surgeries. The age of patients ranged from 55 to 85 years (Table 1). The total volume of the prostate was from 45 to 80 g. Acute urinary retention, often caused by prostate infrasing obstruction, was observed in 10 patients with an average age of ~ 70 years. Simultaneous operations –TURP + hernioplasty by Liechtenstein, for BPH and inguinal hernia, were performed in a total of 17 patients. Of the 49 patients, 7 patients underwent simultaneous endoscopic surgery for urolithiasis – posterior urethral stricture (3), cystolithotripsy (2) and ureterolithotripsy (2). One patient (63 years old, B-TURP surgery) was diagnosed with prostate cancer during histopathological examination (TURP material). At the next stage, this patient was undergoing open radical prostatectomy in a planned manner.

Table 1

Distribution of patients by age groups, types of operations, concomitant surgical diseases, anesthesia and complications

Age groups	The number of patients	Frequency, %
55-60	7	14.2
60-65	15	30.6
65-70	11	22.4
70-75	8	16.3
>75	8	16.3
<i>Transurethral resection of the prostate gland (TUR)</i>		
Bipolar TUR	24	48.9
Monopolar TUR	25	51.0
<i>Related surgical diseases</i>		
Left-sided inguinal hernia	6	12.2
Right-sided inguinal hernia	8	16.3
Bilateral inguinal hernia	3	6.1
Stricture of the posterior urethra	3	6.1
Bladder stone	2	4.1
Ureteral stone	2	4.1
<i>Anesthesia</i>		
Spinal	37	75.5
Epidural	9	18.3
Combined – spinal with endotracheal	3	6.1
<i>Complications</i>		
Retrograde ejaculation	28	57.1
Erectile dysfunction	23	46.9
TUR syndrome	0	0
Acute inflammation of the urinary tract	2	4.1
Stricture of the posterior urethra	3	6.1

Conclusion: It has been revealed that with a large prostate gland (> 70 g), bipolar resection of the prostate gland is a relatively safe method of resection compared with monopolar resection, taking into account the risk of TUR syndrome. The same method costs less cheaply in private clinics, since isotonic solutions are used for irrigation solution. However, the success of a surgical operation largely depends on the skill and experience of the urologist and often on the technical support of the surgical unit, the availability of an experienced anesthesiologist and the intensive care team. It is confirmed that epidural anesthesia is preferable to spinal, especially in simultaneous operations, taking into account the control of postoperative pain [7, 11].

Antibacterial treatment 24 hours before surgery reduces the risk of developing postoperative infection in patients with acute urinary retention and / or when handling the Foley catheter *in situ*.

B-TURP was associated with a relatively higher incidence of urethral strictures. Of the 3 strictures, two were operated on using the bipolar method. In this study, no significantly higher urethral stricture frequency has been found in the bipolar group. Perhaps this is most related to the diameter of the shell of the resectoscope and postoperative catheter dwell time. It has also been established that chronic urinary tract infections (chronic epididymitis, chronic prostatitis) in elderly men are not a contraindication for performing surgically “clean” operations in the inguinal-scrotal region.

Thus, increasing the effectiveness of operative methods for treating diseases of the prostate gland by preventing the development of intraoperative complications in TUR of the prostate and in the postoperative period is one of the urgent problems of urology. A well-designed, multicenter, randomized control study with long-term observation and cost analysis is still needed.

References

1. Leshchenko I. G., Bratchikov O. I., Slivkin V. V., Shumakova Ye. A., Krechko N. A., Lazarev I. Yu., Shatokhina I. V. Klassifikatsiya simul'tannykh operatsiy u urologicheskikh bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Classification of simultaneous operations of urological patients of old and gerontic age]. Meditsinskiy al'manakh [Medical Almanac], 2014, vol. 33, no. 3, pp. 149–153.
2. Lopatkin N. A. Urologiya. Sed'moye izdaniye [Urology. Seventh edition], Moscow, Medicine, 2013, 539 p.
3. Pushkar' D. Yu., Govorov A. V., Sidorenkov A. V., Prilepskaya Ye. A., Kovylyna M. V. Rannaya diagnostika raka predstatel'noy zhelezy. Metodicheskiye rekomendatsii № 19 [Early diagnosis of prostate cancer. Methodical recommendations № 19]. Moscow, ABV-press, 2015, 52 p.
4. Sergiyenko N. F., Begayev A. I., Vasil'chenko M. I., Bratchikov O. I. Oshibki i oslozhneniya transuretral'noy rezektsii predstatel'noy zhelezy pri adenome. 2-ye izdaniye dopolnennoye [Errors and complications of transurethral resection of the prostate gland in adenoma. 2nd edition enlarged]. Moscow, Binom, 2013, 112 p.
5. Stus' V. P., Osenniy I. A. Ispol'zovaniye Turusola pri transuretral'noy rezektsii opukholey predstatel'noy zhelezy i mochevogo puzыrya [The use of Turusol in the transurethral resection of prostate and bladder tumors]. Zdorov'ye muzhchiny [Men's Health], 2012, no. 1, pp. 35–37.
6. Ul'trazvukovaya diagnostika v urologii [Practical Urological Ultrasound]. Ed. Fulgham P. F., Gilbert B. R. Translated from English by K.A. Shiranov. Ed. A.V. Zubarev, D.Yu. Pushkar'. Moscow, Geotar-Media, 2016, 328 p.
7. Shirokorad V. I. Khirurgicheskoye lecheniye mestno rasprostranennykh opukholey organov malogo taza [Surgical treatment of locally advanced tumors of the pelvic organs]. Moscow, Medicine, 2008, 192 p.
8. Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C., Partin A. W., Peters C. A. Campbell-Walsh Urology (9th Edition). Saunders, 2006, 4592 p.
9. Chapple Cr. Overview of evidence for contemporary management of lower urinary tract symptoms presumed due to benign prostatic hyperplasia males. European Urology Supplements, 2010, vol. 9, issue 4, pp. 482–485.
10. Hohenfellner R., Stolzenburg J-U. Manual of Endourology. Training for residents. Springer, 2005, 117 p.
11. Smith J. A., Smith J. Jr., Howards S. S., Preminger G. M. Hinman's Atlas of Urologic Surgery (3rd edition). Elsevier Saunders, 2012, 1184 p.
12. Kirk R. M., Mansfield A. O., Cochrane J. P. S. Clinical Surgery in General. RCS Course Manual (3rd edition). London, Churchill Livingstone, 1999, 453 p.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

УДК 616.8-085.2.3

DOI 10.17021/2019.14.2.86.92

© М.А. Ямин, И.В. Черникова, 2019

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОНОТЕРАПИИ И РАННЕЙ ПОЛИТЕРАПИИ ПРИ ФОКАЛЬНОЙ ЭПИЛЕПСИИ С ФЕНОМЕНОМ ВТОРИЧНОЙ БИЛАТЕРАЛЬНОЙ СИНХРОНИЗАЦИИ НА ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЕ

Ямин Максим Анатольевич, врач-невролог консультативного отдела, ГАУ Ростовской области «Областной консультативно-диагностический центр», Россия, 344000, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, д. 127, тел.: (8632) 255-79-11, e-mail: ma_yamin@mail.ru.

Черникова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсами мануальной терапии и рефлексотерапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел.: (8632) 201-44-09, e-mail: SafonovaIrinaAlex@yandex.ru.

Появление феномена вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме при фокальной эпилепсии ассоциировано с утяжелением течения эпилепсии и влияет на тактику подбора противоэпилептических препаратов. В отечественной и зарубежной литературе представлены единичные работы по изучению эффективности противоэпилептических препаратов при фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме. Исследование эффективности монотерапии и ранней политерапии может улучшить прогноз по достижению ремиссии для этой группы сложных пациентов.

Ключевые слова: феномен вторичной билатеральной синхронизации, монотерапия, политерапия.

THE EFFECTIVENESS OF MONOTHERAPY AND EARLY POLYOTHERAPY IN FOCAL EPILEPSY WITH THE PHENOMENON OF SECONDARY BILATERAL SYNCHRONY ON THE ELECTROENCEPHALOGRAM

Yamin Maksim A., neurologist, Advisory Department, Regional Consulting and Diagnostic Center, 127 Pushkinskaya St., Rostov-on-Don, 344000, Russia, tel.: (8632) 255-79-11, e-mail: ma_yamin@mail.ru.

Chernikova Irina V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (8632) 201-44-09, e-mail: SafonovaIrinaAlex@yandex.ru.

The emergence of secondary bilateral synchrony phenomenon on the electroencephalogram in focal epilepsy is associated with a worsening of the course of epilepsy and features in the selection of anti-epileptic drugs. There are very few works that study the effectiveness of anti-epileptic drugs in focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchrony on the electroencephalogram, in both domestic and foreign sources. Studying the effectiveness of monotherapy and early polytherapy can improve the prognosis for achieving remission for this group of difficult patients.

Key words: phenomenon of secondary bilateral synchrony, monotherapy, polytherapy.

Введение. С момента описания феномена вторичной билатеральной синхронизации (ВБС) на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) канадским нейрофизиологом Н.Н. Jasper в 1947 г. большинство авторов указывает на трудности в подборе противоэпилептических препаратов (ПЭП) и малую эффективность монотерапии [1, 3, 6, 11]. Так, в своей статье, опубликованной в 2006 г. К.Ю. Мухин отмечает высокую резистентность приступов к терапии, только 21,6 % пациентов смогли достичь полной ремиссии. В большинстве случаев (72,6 %) положительный эффект был получен при политерапии. Стартовую терапию начинали с препаратов вальпроевой кислоты. К.Ю. Мухин отмечает высокую эффективность вальпроатов в отношении миоклонических приступов, абсансов и тонико-клонических приступов с фокальным началом. Препаратом второй линии стал топирамат, который был эффективен при фокальных моторных, тонических и тонико-клонических приступах и даже при абсансах. Карбамазепин в монотерапии вызвал аггравацию приступов у 3 из 7 пациентов, но в качестве дополнительной терапии при добавлении к вальпроатам он мог уменьшать частоту приступов, а в некоторых случаях способствовать достижению полной электроэнцефалографической ремиссии. Остальные антиконвульсанты (ламотриджин, леветирацетам, этосуксимид, клобазам) использовали только в качестве дополнительной терапии. Высокая эффективность этосуксимида и клобазама была выявлена при абсансах [3].

В 2012 г. М.Б. Миронов в совместной с работе с К.Ю. Мухиным, посвященной эффективности ПЭП при эпилептических синдромах, ассоциированных с атипичными абсансами (базовый препарат вальпроат натрия), была показана высокая эффективность в качестве дополнительной терапии этосуксимида (65 %) и леветирацетама (54 %). Влияние топирамата и карбамазепина не столь выражено – 31 % и 27 %, соответственно. Карбамазепин в монотерапии в большинстве случаев приводил к учащению приступов (83,3 %) [2].

В 2012 г. Н. Капетуга опубликовал исследование об эффективности леветирацетама у детей

с рефрактерной эпилепсией и феноменом ВБС в качестве дополнительной терапии [8]. Леветирацетам был выбран неслучайно, так как этот препарат имеет уровень доказательности А для лечения фокальных приступов у взрослых. Кроме того, известна его эффективность при генерализованных приступах, особенно миоклонических, и выраженное влияние на межприступную эпилептиформную активность [9, 12, 13]. Практически идеальный фармакокинетический профиль и уникальный механизм действия делают леветирацетам препаратом выбора в качестве дополнительной терапии у больных как с фокальными, так и генерализованными формами эпилепсии [14]. В выборку вошли 11 человек – 3 пациента с электрическим эпилептическим статусом сна (ESES), 2 ребенка – с атипичной фокальной эпилепсией (ФЭ) детского возраста (АФЭДВ), 6 больных – с фокальной эпилепсией неуточненной этиологии. Леветирацетам (средняя доза – 44,8 мг/кг/сутки) добавляли к базовым ПЭП (вальпроат, зонисамид, клобазам, этосуксимид, ламотриджин). Полной ремиссии достигли 6 человек (> 50 %). Лучший результат был достигнут при ESES (100 %) и АФЭДВ (66 %). При фокальной эпилепсии неуточненной этиологии процент ответивших на терапию (≥ 50 %) составил 80 %, из них полной ремиссии достигли 40 %.

Т.Р. Садыков, оценивая эффективность вальпроевой кислоты в качестве монотерапии [4], пришел к выводу, что клиническая ремиссия была достигнута лишь у 11,0 % пациентов.

F. Bisulli с соавторами [5] выявили высокую эффективность комбинации ламотриджина и вальпроата натрия у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ, уменьшилась не только частота приступов, но и интериктальная активность. В группе из 12 взрослых больных с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ, у которых основным типом приступов были дроп-атаки (drop-attacks) и фокальные приступы с вторичной генерализацией, дополнительно к вальпроату натрия был назначен ламотриджин в дозе от 200 до 600 мг в день. Приступы дроп-атак прекратились у всех, а у 6 пациентов исчез феномен ВБС.

В настоящее время отсутствуют протоколы медикаментозного лечения эпилепсии с феноменом ВБС на ЭЭГ. По данным разных авторов, эффективность ПЭП составляет от 21 до 50 %, большинство пациентов достигает ремиссии при политерапии. Дальнейшее изучение эффективности монотерапии и ранней политерапии может внести ясность, насколько реален такой подход для достижения ремиссии у указанной категории больных.

Цель: выявить оптимальный подход к медикаментозному лечению пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме.

Материалы и методы исследования. С 2014 по 2018 г. в Областном эпилептологическом центре на базе ГАУ РО «Областной консультативно-диагностический центр» г. Ростова-на-Дону было обследовано 878 пациентов с различными формами эпилепсии, из них 89 больных с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ, соответствующим установленным критериям для данного энцефалографического паттерна (W.T. Blum, 1985) [7]. Из исследования были исключены пациенты с «кидиопатическим» вариантом феномена ВБС (с атипичной фокальной эпилепсией детского возраста, синдромом ESES или Ландау-Клеффнера).

При планировании работы и проведении пилотного исследования 500 больных феномен ВБС был выявлен у 45 пациентов. По формуле определения необходимого объема выборки было рассчитано требуемое число пациентов в основной группе – 80. Исследование было продолжено, из 878 пациентов у 89 обнаружен феномен ВБС. Такой объем выборки позволил выявить различия с необходимым уровнем точности (был задан повышенный уровень), мощности исследования (задан 85 %), уровня значимости 0,05.

Для стартовой терапии выбраны 4 противоэпилептических препарата – вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат и леветирацетам. Первые два являются стандартными (базовыми) препаратами для лечения эпилепсии, оставшиеся относятся к группе новых ПЭП. Карбамазепин и леветирацетам обладают уровнем доказательности А при фокальных приступах у взрослых [7]. Вальпроат натрия и топирамат эффективны как при фокальных, так и генерализованных приступах [9]. Для второй монотерапии использовались те же препараты, за исключением карбамазепина, так как он наиболее часто вызывает аггравацию. В ранней политерапии назначали все препараты, но был добавлен ламотриджин, учитывая его фармакодинамический синергизм с вальпроевой кислотой и эффективность в качестве дополнительной терапии при ФЭ с феноменом ВБС на ЭЭГ [10].

Величины изучаемых параметров были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины (M и m). При их расчете использовали модуль «Описательная статистика» программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). Доли качественных признаков в выборке определяли с помощью модуля «Частотный анализ» также программы Statistica 12.0 (StatSoft, США).

При оценке статистической значимости различия средних величин независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Проверку на нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Оценку различия долей с определением статистической значимости различий выполняли с помощью критерия Пирсона χ^2 с непараметрической поправкой на непрерывность Йетса. При малой численности выборки (менее 20) для оценки различия долей использовали критерий Фишера. Критический уровень значимости доверительной вероятности (p) принимали равным 0,05.

Основными этапами исследования стали:

- установка диагноза фокальной эпилепсии с феноменом ВБС на ЭЭГ;
- назначение одного из четырех ПЭП (вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат, леветирацетам) слепым методом;
 - для пациентов, достигших ремиссии (в нашем исследовании – отсутствие приступов в течение 12 недель) – фаза последующего наблюдения (24 недели);
 - пациенты, не достигшие ремиссии или не переносившие назначенный препарат, разделены на 2 группы для второй монотерапии или политерапии (все пациенты, не переносившие первый назначенный ПЭП, перешли в группу второй монотерапии);
 - для группы второй монотерапии назначался один из трех ПЭП (вальпроат натрия, топирамат, леветирацетам) слепым методом, для группы политерапии назначался один из пяти ПЭП (вальпроат натрия, карбамазепин, топирамат, леветирацетам, ламотриджин);
 - фаза лечения (24 недели), включающая период подбора дозы и поддерживающей терапии;
 - для пациентов, достигших ремиссии, фаза последующего наблюдения (24 недели).

При оценке эффективности учитывали:

- процент пациентов, достигших ремиссии приступов в течение 24 недель;
- процент пациентов, достигших уменьшения частоты приступов более чем на 50 %.

Критериями включения в настоящее исследование стали следующие :

1. Возраст мужчин и женщин во время участия в исследовании составлял более 18 лет;
2. Наличие у пациентов эпилепсии согласно определению Международной противозепилептической лиги (2017 г.);
3. Наличие у пациентов феномена ВБС на ЭЭГ (для основной группы);
4. На момент включения в исследования пациент ранее не принимал ПЭП.

Критериями исключения (для основной группы) были:

1. Наличие у пациента атипичной фокальной эпилепсии детского возраста, синдрома ESES или Ландау-Клеффнера;
2. Наличие у пациента идиопатической генерализованной эпилепсии.

Результаты исследования и их обсуждение. При стартовой монотерапии ремиссии достигли только 15 (16,9 %) пациентов, что значительно отличается от показателей эффективности при впервые диагностированной фокальной эпилепсии. Наилучшие результаты в монотерапии по сравнению с другими ПЭП (6–17 %) получены при назначении леветирацетама (41,2 %). Наименее эффективным в монотерапии оказался топирамат (6,3 %). Карбамазепин наиболее часто вызывал аггравацию приступов (22,2 %) (табл. 1).

Таблица 1

Эффективность первой монотерапии у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ

Препарат	Количество пациентов	Результат							
		Ремиссия		> 50 %		< 50 %		Аггравация	
Вальпроат натрия	38	4	10,5 %	21	55,3 %	12	31,6 %	1	2,6 %
Карбамазепин	18	3	16,7 %	5	27,8 %	6	33,3 %	4	22,2 %
Топирамат	16	1	6,3 %	9	56,2 %	6	37,5 %	0	0
Леветирацетам	17	7	41,2 %	7	41,2 %	2	11,7 %	1	5,9 %
Всего	89	5	16,9 %	42	47,2 %	26	29,2 %	6	6,7 %
χ^2, p		$\chi^2 = 9,55,$ $p = 0,023$		$\chi^2 = 4,49,$ $p = 0,21$		$\chi^2 = 3,29,$ $p = 0,35$		$\chi^2 = 9,06,$ $p = 0,028$	

Для того чтобы выяснить, что является более предпочтительным – переход на вторую монотерапию или раннюю политерапию – пациенты, не достигшие ремиссии, были разделены на две группы:

- 1) вторая монотерапия (35 больных);
- 2) ранняя политерапия (39 пациентов).

Результаты отражены в таблице 2 и 3.

Таблица 2

Эффективность второй монотерапии у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ

Препарат	Количество пациентов	Результат						
		ремиссия		> 50 %		< 50 %		Агgravация
Вальпроат натрия	19	2	10,5 %	15	79 %	2	10,5 %	0
Топирамат	5	1	20 %	3	60 %	1	10 %	0
Леветирацетам	11	1	9,1 %	7	63,6 %	3	27,3 %	0
Всего	35	4	11,4 %	25	71,4 %	6	17,1 %	0
χ^2, p		$\chi^2 = 0,44,$ $p = 0,80$		$\chi^2 = 1,17,$ $p = 0,55$		$\chi^2 = 1,41,$ $p = 0,49$		–

Таблица 3

Эффективность ранней политерапии у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом ВБС на ЭЭГ

Препарат	Количество пациентов	Результат							
		ремиссия		> 50 %		< 50 %		Агgravация	
Вальпроат натрия + леветирацетам	12	8	66,7 %	4	33,3 %	0	0	0	0
Вальпроат натрия + ламотриджин	7	4	57,1 %	1	14,3 %	2	28,6 %	0	0
Вальпроат натрия + топирамат	10	4	40 %	2	20 %	4	40 %	0	0
Вальпроат натрия + карбамазепин	6	1	16,7 %	3	50 %	0	0	2	33,3 %
Леветирацетам + ламотриджин	4	3	75 %	0	0	1	25 %	0	0
Всего	39	20	51,3 %	10	25,6 %	7	18 %	2	5,1 %
χ^2, p		$\chi^2 = 5,52,$ $p = 0,24$		$\chi^2 = 4,26,$ $p = 0,37$		$\chi^2 = 7,9,$ $p = 0,09$		$\chi^2 = 11,6,$ $p = 0,02$	

Вторая монотерапия оказалась также малоэффективной – ремиссии достигли лишь 11,4 % пациентов, влияния выбора ПЭП не выявлено. Лучшие результаты (51,3 %) получены при ранней политерапии: при назначении комбинации «вальпроат натрия + леветирацетам» – в 66,7 % случаев, «вальпроат натрия + ламотриджин» – в 57,1 %, «вальпроат натрия + топирамат» – в 40 %. Перспективной представляется комбинация «леветирацетам + ламотриджин», однако объем выборки слишком мал для того, чтобы сделать окончательный вывод.

Выводы:

1. Монотерапия у пациентов с фокальной эпилепсией и феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме малоэффективна. При назначении противоэпилептических препаратов предпочтение следует отдавать леветирацетаму и вальпроату натрия.
2. Карбамазепин чаще других антиконвульсантов вызывает агgravацию приступов.
3. При неудачной первой монотерапии необходимо прибегнуть к ранней политерапии.
4. Комбинация вальпроат натрия с леветирацетамом или ламотриджином является более предпочтительной.

Список литературы

1. Белоусова, Е. Д. Вторичная билатеральная синхронизация : проблемы диагностики и лечения / Е. Д. Белоусова, А. Ю. Ермаков, З. Х. Горчханова, Г. И. Коваленко // Фарматека. – 2006. – № s2-06. – С. 80–90.
2. Миронов, М. Б. Эффективность терапии при эпилептических синдромах, ассоциированных с атипичными абсансами / М. Б. Миронов, М. К. Мухин // Фарматека. – 2012. – № s3-12. – С. 55–60.
3. Мухин, К. Ю. Электро-клиническая характеристика больных симптоматической фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на ЭЭГ / К. Ю. Мухин, М. Б. Миронов, М. Д. Тысячина, А. А. Алиханов, А. С. Петрухин // Русский журнал детской неврологии. – 2006. – Т. 1, № 1. – С. 6–17.
4. Садыков, Т. Р. Особенности клинической картины и энцефалографических проявлений фокальной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации на электроэнцефалограмме у подростков и молодых взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т. Р. Садыков. – М., 2013. – 32 с.
5. Ямин, М. А. Эффективность леветирацетама в качестве дополнительной терапии у больных фокальной эпилепсией с феноменом вторичной билатеральной синхронизации / М. А. Ямин, И. В. Черникова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1 (65) – С. 71–73.
6. Bisulli, F. Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG / F. Bisulli, A. Baruzzi, A. Rosati, R. Riva, P. Avoni, A. Cerullo, P. Tinuper // Epileptic Disord. – 2001. – Vol. 3, № 3. – P. 151–156.

7. Blume W. T. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony / W. T. Blume, N. Pillay: *Epilepsia*. – 1985. – Vol. 26, № 6. – P. 636–641.
8. Cereghino, J. J. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial / J. J. Cereghino, V. Biton, B. Abou-Khalil, F. Dreifuss, L. J. Gauer, I. Leppik // *Neurology*. – 2000. – № 55. – P. 236–242.
9. Glauser, T. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes / T. Glauser, E. Ben-Menachem, B. Bourgeois, A. Cnaan, C. Guerreiro, R. Kalviainen, R. Mattson, A. French, E. Perucca, T. Tomson; ILAE Subcommittee on AED Guidelines // *Epilepsia*. – 2013. – Vol. 54, № 3, P. 551–563.
10. Kanemura, H. Effects of levetiracetam on seizure frequency and neuropsychological impairments in children with refractory epilepsy with secondary bilateral synchrony / H. Kanemura, F. Sano, K. Sugita, M. Aihara // *Seizure*. – 2013. – Vol. 22, № 1. – P. 43–47.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Epilepsies : Diagnosis and Management. Clinical guideline CG137*; Published date: January 2012; Last updated: April 2018. – Режим доступа: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 04.06.2019.
12. Patsalos, P. N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies / P. N. Patsalos // *Epilepsia*. – 2005. – № 46, Suppl 9. – P. 140–148.
13. Pisani, F. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures : evidence for a pharmacodynamic interaction / F. Pisani, G. Oteri, M. F. Russo, R. Di Perri, E. Perucca, A. Richens : *Epilepsia*. – 1999. – Vol. 40, № 8. – P. 1141–1146.
14. Stodieck, S. Effect of levetiracetam in patients with epilepsy and interictal epileptiform discharges / S. Stodieck, B. J. Steinhoff, S. Kolmsee, K. Van Rijckevorsel // *Seizure*. – 2001. – Vol. 10, № 8. – P. 583–587.

References

1. Belousova E. D., Ermakov A. Yu., Gorchkhanova Z. Kh., Kovalenko G. I. Vtorichnaya bilateral'naya sinkhronizatsiya: problemy diagnostiki i lecheniya [Secondary bilateral synchrony: problems of diagnosis and treatment]. *Farmateka [Pharmateca]*, 2006, no. s2-06, pp. 80–90.
2. Mironov M. B., Mukhin K. Yu. Effektivnost' terapii pri epilepticheskikh sindromakh, assotsirovannykh s atipichnymi absansami [Effectiveness of therapy of epileptic syndromes associated with atypical absences]. *Farmateka [Pharmateca]*, 2012, no. s3-12, pp. 55–60.
3. Mukhin K. Yu., Mironov M. B., Tsyachina M. D., Alikhanov A. A., Petrukhin A. S. Elektro-klinicheskaya kharakteristika bol'nykh simptomaticheskoy fokal'noy epilepsii s fenomenom vtorichnoy bilateral'noy sinkhronizatsii na EEG [Electro-clinical characteristics of patients with symptomatic focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchrony on EEG]. *Russkiy zhurnal detskoy nevrologii [Russian Journal of Child Neurology]*, 2006, vol. 1, no. 1, pp. 6–17.
4. Sadykov, T. R. Osobennosti klinicheskoy kartiny i entsefalograficheskikh proyavleniy fokal'noy epilepsii s fenomenom vtorichnoy bilateral'noy sinkhronizatsii na elektroentsefalogramme u podrostkov i molodykh vzroslykh. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of the clinical picture and encephalographic manifestations of focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization on the electroencephalogram in adolescents and young adults. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Moscow, 2013, 32 p.
5. Yamin M. A., Chernikova I. V. Effektivnost' levetiratsetama v kachestve dopolnitel'noy terapii u bol'nykh fokal'noy epilepsii s fenomenom vtorichnoy bilateral'noy sinkhronizatsii [The efficacy of levetiracetam as adjunctive therapy in patients with focal epilepsy with the phenomenon of secondary bilateral synchronization]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University]*, 2018, no. 1 (65), pp. 71–73.
6. Bisulli F., Baruzzi A., Rosati A., Riva R., Avoni P., Cerullo A., Tinuper P. Efficacy of lamotrigine add-on therapy in severe partial epilepsy in adults with drop seizures and secondary bilateral synchrony on EEG. *Epileptic Disord*, 2001, vol. 3, no. 3, pp. 151–156.
7. Blume W. T., Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia*, 1985, vol. 26, no. 6, pp. 636–641.
8. Cereghino J. J., Biton V., Abou-Khalil B., Dreifuss F., Gauer L. J., Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 2000, no. 55, pp. 236–242.
9. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Guerreiro C., Kalviainen R., Mattson R., French J. A., Perucca E., Tomson T. ; ILAE Subcommittee on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013, vol. 54, no. 3, pp. 551–563.
10. Kanemura H., Sano F., Sugita K., Aihara M. Effects of levetiracetam on seizure frequency and neuropsychological impairments in children with refractory epilepsy with secondary bilateral synchrony. *Seizure*, 2013, vol. 22, no. 1, pp. 43–47.

11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies : Diagnosis and Management. Clinical guideline CG137; Published date: January 2012; Last updated: April 2018. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (accessed June 04, 2019).
12. Patsalos P. N. Properties of antiepileptic drugs in the treatment of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2005, no. 46, suppl. 9, p. 140–148.
13. Pisani F., Oteri G., Russo M. F., Di Perri R., Perucca E., Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*, 1999, vol. 40, no. 8, pp. 1141–1146.
14. Stodieck S., Steinhoff B. J., Kolmsee S., Van Rijckevorsel K. Effect of levetiracetam in patients with epilepsy and interictal epileptiform discharges. *Seizure*, 2001, vol. 10, no. 8, pp. 583–587.

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) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р:

- 03.02.03 – Микробиология (медицинские науки),
- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки),
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки),
- 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки),
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки),
- 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

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 обязательна), 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 деления 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 подрисуночными 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 языках (на кириллице), затем – иностранные (на латинице). 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; опублик. 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. : ГБОУ ДПО ВУНМИЦ 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 <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окно переключения между стандартами размещается над 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:** Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 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:** Ponezheva Zh. B. *Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 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 detoksitsiryushchey 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 Astrakhanskoys gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. *Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra* [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. *Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicines]. Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).

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>), выписки из протокола этического комитета, договора о передаче авторского права и согласия на обработку персональных данных.
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.

Скан-копии сопроводительных документов, первой страницы одного из экземпляров рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов, а также текст статьи направлять на электронный адрес astrakhan_medical_journal@mail.ru.

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.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed to meet the "**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media. You can't use more than 10% of your own previously published text.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the submitted material** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. For correct reproduction of the published material the authors should remember that any **plagiarism is prohibited**. Plagiarism is word-for-word copying, compiling, and paraphrasing of someone else's text, illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected**. In this connection, when submitting an original article to the editorial board, please, include a **certificate of originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions**. Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the manuscript should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The manuscript should be submitted in 3 copies and in an electronic form**. The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the manuscript are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the manuscript is to contain **the accompanying information**:

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):

03.02.03 – Microbiology (medical sciences),

14.01.01 – Obstetrics and gynecology (medical sciences),

14.01.04 – Internal diseases (medical sciences),

- 14.01.05 – **Cardiology** (medical sciences),
- 14.01.08 – **Pediatrics** (medical sciences),
- 14.01.09 – **Infectious diseases** (medical sciences),
- 14.01.16 – **Phthisiology** (medical sciences),
- 14.01.17 – **Surgery** (medical science),
- 14.01.21 – **Hematology and blood transfusion** (medical sciences),
- 14.01.25 – **Pulmonology** (medical sciences),
- 14.01.28 – **Gastroenterology** (medical sciences),
- 14.03.01 – **Human anatomy** (medical sciences),
- 14.03.06 – **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),
- 14.03.09 – **Clinical immunology, allergology** (medical sciences),
- 14.03.10 – **Clinical laboratory diagnostics** (medical sciences),
- 14.03.11 – **Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy** (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise and informative, and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **letters to the editor and other types of publication** - 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (at least 20 sources - for original works and at least 30 - for reviews).

14. **The text of the manuscript** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc.;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);

- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, lg), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by **“References”** (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: list the names and initials of all authors if six or fewer, otherwise list the first six and add the “et al.”; do not use periods after the authors' initials; the title of the publication; the name of the journal (collection); the year of publication, volume, issue number, page (from - to).

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromytko G. A. Sovremennyye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.

if the source is in the Latin characters

Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.

Uphoff E. P., Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research, 2017, vol. 3, no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: provide the names and initials of all authors, the book title by the cover sheet, place of publication, publisher, year, total number of pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

if the source is in the Latin characters

Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2016, 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: provide inclusive page numbers, authors, chapter titles, book title, editor, publisher and year.

Example:

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 93–113.

Media: provide specific URL address and date information was accessed.

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.

Conferences and Meetings:

if the source is in the Cyrillic characters

Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv “Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny” [Materials of III International Conference of the Caspian States “Actual issues of modern medicine”. 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

if the source is in the Latin characters

Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002, Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany), Peter Lang, 2004, 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo, 2005, 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

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.

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc., 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives 3 copies of the manuscript, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality (<http://www.antiplagiat.ru>), an extract from the protocol of the Ethics Committee for original articles, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.

2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author (within 1 month) of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).

3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.

4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.

5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents, the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa “In print”, the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, the last page with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2019

ТОМ 14

№ 2

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов
Подписан в печать – 27.06.2019

Уч. печ. л. – 6,1

Заказ № 4723

Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Цена свободная

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