

Научно-практический
медицинский
журнал



**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**№ 3
2019**

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 14
№ 3

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
№ 3

ASTRAKHAN – 2019

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2019 **Том 14** **№ 3**

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, профессор (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** **№ 3**

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, Professor (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. ZURNADZHANTS – 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

<i>Х.М. Галимзянов, О.А. Башкина, Э.Г. Досмуханова, Р.О. Абдрахманова, Ю.З. Демина, А.Д. Даудова, А.В. Алешкин, Ю.В. Несвижский, В.С. Рыбкин, С.С. Афанасьев, Л.Г. Сентюрова, М.М. Карнаух, И.М. Ариба, М.О. Рубальский, Н.И. Стемпковская, И.О. Кужина, Е.О. Рубальский</i> Методы исследования биопленок.....	8
<i>С.И. Жукова, И.А. Хабарова, А.В. Топорков, Д.В. Викторов, Н.П. Агеева, Т.В. Сенина</i> Совершенствование экстренной профилактики и лечения опасных инфекций с помощью иммуномодуляторов.....	20
<i>Ф.Г. Колпацниди, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.Т. Мустафаев, А.И. Боков, Ф.Р. Асфандияров, Н.Б. Забродина</i> Оперативное лечение протяженных стриктур уретры.....	36
<i>М.А. Самоструева, М.У. Сергалиева</i> Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования.....	45

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>С.Е. Бадмаева, Д.Л. Теплый</i> Активность антиоксидантных систем и интенсивность процессов перекисидации у животных на фоне бальнеотерапии.....	58
<i>А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, К.А. Мирошниченко</i> Оценка дозозависимого действия нового производного пиримидина в условия хронической травматической энцефалопатии.....	66
<i>О.В. Кондратенко, Д.А. Викторов, А.Н. Тороповский, Ю.В. Назарова, А.В. Жестков, Д.Ф. Сергиенко, С.А. Красовский</i> Разработка и апробация тест-систем для раннего выявления ДНК бактерий <i>Burkholderia cerasia</i> complex в мокроте методом полимеразной цепной реакции при муковисцидозе.....	71
<i>Б.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, Д.С. Тарасочкина, О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева, Е.А. Липницкая, Е.А. Полунина</i> Гипергомоцистеинемия как фактор риска осложненного течения инфаркта миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.....	79
<i>О.Н. Кулешова, Д.Д. Теплый, Ю.В. Азизова, Н.В. Рябыкина, Е.Ю. Панкрашова, Ю.В. Мягкова</i> Коррекция α -токоферолом ацетатом индуцированного стрессом апоптоза нейронов различных отделов головного мозга мышей линии BALB-c.....	88
<i>А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева, Л.А. Андреева, М.А. Самоструева, Н.Ф. Мясоедов</i> Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на состояние иммунной системы крыс при экспериментальной депрессии.....	94

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>К.Р. Aliyeva</i> Functional status and quality of life dynamics, heart rhythm disorders in patients with chronic heart failure during furosemide and torasemide therapy.....	104
<i>И.Дж. Гараев</i> Хирургическое лечение дискогенной компрессии нервных элементов шейного отдела позвоночника.....	109

<i>V.L. Hasanova</i> The results of treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses.....	115
<i>А.А. Джумагазиев, Н.М. Шилина, И.Б. Дадова, И.П. Малышева, Д.В. Райский, Н.Ю. Никулина, Д.А. Безрукова, М.В. Богданьянц, Г.С. Хазова, А.Ю. Шмелева</i> Физическое развитие детей первых двух лет жизни, родившихся от матерей с избыточной массой тела и ожирением.....	121
<i>Ю.Л. Набока, М.И. Коган, И.А. Гудима, К.Т. Джалагония, Е.В. Митусова, А.К. Алькина</i> Этиологическая структура и антибиотикочувствительность уропатогенов при неосложненной инфекции нижних мочевых путей у женщин.....	131
<i>В.Ф. Фараджли</i> Анализ результатов хирургического лечения пациентов с желчнокаменной болезнью на фоне панкреатита в зависимости от этапа воспалительного процесса.....	139
 НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ	
<i>С.Н. Щава, Э.Б. Белан</i> О сочетании атопического дерматита и многоочаговой бляшечной склеродермии.....	146
 ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ	150

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

<i>Kh.M. Galimzyanov, O.A. Bashkina, E.G. Dosmukhanova, R.O. Abdrakhamanova, Yu.Z. Demina, A.D. Daudova, A.V. Aleshkin, Yu.V. Nesvizhsky, V.S. Rybkin, S.S. Afanas'ev, L.G. Sentyurova, M.M. Karnaukh, I.M. Arshba, M.O. Rubalskii, N.I. Stempkovskaya, I.O. Kuzhina, E.O. Rubalskii</i> Methods of study of biofilms.....	8
<i>S.I. Zhukova, I.A. Khabarova, A.V. Toporkov, D.V. Victorov, N.P. Ageeva, T.V. Senina</i> Improving emergency prevention and treatment of dangerous infections using immunomodulators.....	20
<i>F.G. Kolpatsinidi, P.S. Kyzlasov, A.G. Martov, A.T. Mustafayev, A.I. Bokov, F.R. Asfandiyarov, N.B. Zabrodina</i> Surgical treatment of extended urethral strictures.....	36
<i>M.A. Samotrueva, M.U. Sergalieva</i> Diabetes mellitus: features of experimental modeling.....	45

ORIGINAL INVESTIGATIONS

<i>S.E. Badmaeva, D.L. Teply</i> Activity of antioxidant systems and intensity of peroxidation processes in animals under the influence of balneotherapy.....	58
<i>A.V. Voronkov, D.I. Pozdnyakov, K.A. Miroshnichenko</i> Assessment of dose-dependent action of new pyrimidine derivative in the conditions of chronic traumatic encephalopathy.....	66
<i>O.V. Kondratenko, D.A. Viktorov, A.N. Toropovskiy, Yu.V. Nazarova, A.V. Zhestkov, D.F. Sergienko, S.A. Krasovskiy</i> Development and testing test systems for the early detection of <i>Burkholderia cepacia</i> complex DNA in sputum by polymerase chain reaction in cystic fibrosis.....	71
<i>B.Yu. Kuzmichev, L.P. Voronina, D.S. Tarasochkina, O.S. Polunina, T.V. Prokofieva, E.A. Lipnitskaya, E.A. Polunina</i> Hyperhomocysteinemia as a risk factor for a complicated course of myocardial infarction against the background of the chronic obstructive pulmonary disease.....	79
<i>O.N. Kuleshova, D.D. Teply, Yu.V. Azizova, N.V. Ryabykina, E.Yu. Pankrashova, Yu.V. Myagkova</i> α -Tocopherol acetate correction of stress-induced apoptosis of neurons in different parts of the brain of BALB-c mice.....	88
<i>A.L. Yasenyavskaya, V.Kh. Murtalieva, L.A. Andreeva, M.A. Samotrueva, N.F. Myasoedov</i> Influence of neuropeptides ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on the immune system of the rats under the experimental depression.....	94

AID TO PRACTICAL DOCTOR

<i>K.R. Aliyeva</i> Functional status and quality of life dynamics, heart rhythm disorders in patients with chronic heart failure during furosemide and torasemide therapy.....	104
<i>I.D. Garayev</i> Surgical treatment of discogenic compression of nervous elements of the cervical spine.....	109

<i>V.L. Hasanova</i> The results of treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses.....	115
<i>A.A. Dzhumagaziev, N.M. Shilina, I.B. Dadova, I.P. Malysheva, D.V. Rayskiy, N.Yu. Nikulina, D.A. Bezrukova, M.V. Bogdan'yants, G.S. Khazova, A.Yu. Shmeleva</i> Physical development of children of the first two years of life born from mothers with the excess body weight and obesity.....	121
<i>Yu.L. Naboka, M.I. Kogan, I.A. Gudima, K.T. Dzhalagoniya, E.V. Mitusova, A.K. Al'kina</i> Etiological structure and antibiotic sensitivity of uropatogenes determined in women with uncomplicated lower urinary tract infection.....	131
<i>V.F. Farajli</i> Analysis of the surgical treatment results of patients with cholelithiasis on the pancreatitis background, depending on the stage of the inflammatory process.....	139
 OBSERVATION FROM PRACTICE	
<i>S.N. Shchava, E.B. Belan</i> About combination of atopic dermatitis and multifocal plaque scleroderma.....	146
 ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES	150

УДК 579.61:579.262

DOI 10.17021/2019.14.3.8.20

© Х.М. Галимзянов, О.А. Башкина, Э.Г. Досмуханова,
Р.О. Абдрахманова, Ю.З. Демина, А.Д. Даудова,
А.В. Алешкин, Ю.В. Несвижский, В.С. Рыбкин,
С.С. Афанасьев, Л.Г. Сентюрова, М.М. Карнаух,
И.М. Аршба, М.О. Рубальский, Н.И. Стемповская,
И.О. Кужина, Е.О. Рубальский, 2019

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПЛЕНОК

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.

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.

Досмуханова Эльмира Галиевна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: ametist07@mail.ru.

Абдрахманова Радмила Охасовна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: radmilaazo@mail.ru.

Демина Юлия Заурбековна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: j_d_79@mail.ru.

Даудова Адиля Джэгангировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: adaudova@mail.ru.

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

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

Рыбкин Владимир Семенович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-902-350-88-42, e-mail: rvs2009@mail.ru.

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

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

Карнаух Мария Михайловна, аспирант, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

Аршба Илона Мурмановна, кандидат биологических наук, и. о. заведующей лабораторией инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354376, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

Рубальский Максим Олегович, аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-061-88-61, e-mail: m.o.rubalsky@gmail.com.

Стемпковская Наталья Иосифовна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: astempkovskiy@yandex.ru.

Кужина Ираида Олеговна, руководитель центра поддержки технологий и инноваций, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: innoagma@gmail.com.

Рубальский Евгений Олегович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; научный сотрудник кафедры кардиоторакальной, трансплантационной и сосудистой хирургии Высшей медицинской школы Ганновера, Германия, 30625, Ганновер, Карл Нойберг Штрассе, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Образование биопленки является одним из ключевых факторов вирулентности микроорганизмов и формирования персистирующих форм, ведущих к хронизации патологических процессов в макроорганизме. Развитие новых технологий в молекулярной биологии, биохимических исследованиях и методах визуализации приводит к лучшему пониманию механизмов биопленкообразования. Вопрос о совершенствовании этих технологий *in vitro* и/или *in vivo* актуален в современных условиях. Отсутствие стандартизированных методов культивирования биопленок является одной из ключевых проблем, с которой сталкиваются исследователи в этой области. Результаты, полученные в одной лаборатории, не всегда могут быть в точности воспроизведены и подтверждены другими независимыми исследователями. Методы культивирования, предназначенные для микроскопических исследований, могут быть неинформативными для других видов анализа, таких, например, как сбор биомассы биопленки для биохимических измерений. В большинстве случаев методы культивирования могут быть адаптированы для изучения различных компонентов и свойств системы, в которых заинтересован исследователь.

Все методы экспериментального воспроизведения биопленок можно разделить на две основные группы – с использованием «закрытых» и «открытых» систем. Основным преимуществом последних является постоянное поступление и обновление питательных веществ, удаление метаболитов и создание, как следствие, внешних условий, максимально схожих с естественными условиями обитания микроорганизмов.

Для визуализации и изучения количественного и качественного состава биопленок используются разнообразные микробиологические, физические, химические и молекулярные методы.

Ключевые слова: биопленки, междисциплинарные исследования, количественная характеристика биопленки, качественная характеристика биопленки.

METHODS OF STUDY OF BIOFILMS

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.

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.

Dosmukhanova El'mira G., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: ametist07@mail.ru.

Abdrakhamanova Radmila O., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: radmilaaazo@mail.ru.

Demina Yulia Z., Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: j_d_79@mail.ru.

Daudova Adilya D., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: adaudova@mail.ru.

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

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

Rybkin Vladimir S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-902-350-88-42, e-mail: rvs2009@mail.ru.

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

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

Karnaukh Mariya M., post-graduate student, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-917-196-16-06, e-mail: mascha.karnaukh@yandex.ru.

Arshba Ilona M., Cand. Sci. (Biol.), Head of Department, Leading Researcher, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354376, Russia, tel.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

Rubalskii Maxim O., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-988-061-88-61, e-mail: m.o.rubalsky@gmail.com.

Stempkovskaya Natalya I., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: astempkovskiy@yandex.ru.

Kuzhina Iraida O., Head of Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: innoagma@gmail.com.

Rubalskii Evgenii O., Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology G.N. Gabrichevsky, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212; Research Fellow, Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, 1 Carl-Neuberg-Straße, Hannover, 30625, Germany, tel.: +7-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

Biofilm formation is a key virulence factor among many microorganisms, it is also important for the formation of persistent forms which result in chronicity of pathological processes within macro organisms. The development of new technologies in molecular biology, biochemical studies and imaging techniques leads to a better understanding of biofilm formation. The question of using these technologies in vitro and/or in vivo is relevant in modern conditions. The lack of standardized methods of biofilm culturing is troublesome for researchers. The results of studies performed in one laboratory might not be reproduced and confirmed by other independent researchers.

Culturing techniques designed for microscopy investigation may be useless for other types of analyses, such as harvesting biofilm biomass for biochemical measurements. In most cases these culturing methods can be adapted to study certain aspects of the system in which the researcher is interested.

All methods of experimental reproduction of biofilms can be divided into two major groups – methods using “closed” and those using “open” systems. The main advantage of the second group of methods consists in receipt and renewal of nutrients, removal of metabolites and, as a result, the creation of external conditions maximally similar to the natural habitats of microorganisms.

A variety of microbiological, physical, chemical and molecular methods are used to visualize and study the quantitative and qualitative composition of biofilms.

Key words: *biofilms, interdisciplinary research, quantitative characteristics of biofilms, qualitative characteristics of biofilms.*

Биопленки представляют собой микробные сообщества, прикрепленные к поверхности и внедренные во внеклеточное полимерное вещество, которое обеспечивает защиту, стабильность и запас питательных веществ для бактерий сообщества [33]. Биопленки, как правило, состоят из множества видов микроорганизмов, которые демонстрируют сложную организацию микробного сообщества и взаимодействия его членов. В биопленках клетки обмениваются небольшими молекулами,

влияющими на состав и структуру биопленки и координирующими взаимодействие микроорганизмов, что способствует их выживанию. Биопленки содержат живые и мертвые бактериальные клетки, внеклеточные полимерные соединения и другие вещества, выделяемые клетками [27]. Структура и пространственная организация биопленки определяются, прежде всего, видами бактерий и их соотношением. Физические структуры и свойства материала матрицы биопленки адаптируются бактериями при изменении состава популяций и внешних условий [33].

Адаптация матрицы биопленок является важным фактором устойчивости микроорганизмов в неблагоприятных условиях, в том числе из-за снижения диффузии антимикробных агентов через биопленку [33, 39]. Кроме того, особенности архитектоники биопленки, в частности близкое взаиморасположение клеток, обеспечивают лучшие условия для обмена генетическим материалом, кодирующим антимикробную устойчивость представителей сообщества.

Биопленка – это сложное трехмерное образование, которое формируется на границе раздела взаимодействующих сред [42, 68]. Формирование биопленок сопровождается 60–80 % микробных инфекций и усложняет диагностику и лечение заболеваний [22, 31].

Для определения характеристик биопленок используют разнообразные количественные и качественные методы.

Методы количественной оценки. Существуют прямые и косвенные методы количественного определения клеток в биопленках. Методы прямого подсчета включают в себя: определение количества жизнеспособных клеток (колониеобразующих единиц (КОЕ)) путем прямого посева биопленочного материала на питательные среды; микроскопический метод подсчета клеток; подсчет клеток с помощью счетчика Коултера; проточную цитометрию; флуоресцентную микроскопию. Косвенные методы измерения основаны на определении сухой биомассы биопленки, общего органического углерода, биOLUMИнесценции аденозинтрифосфата (АТФ), определении общего белка, микробаланса кварцевых кристаллов и др. [3, 36, 65].

Прямые методы количественной оценки. Визуализация и автоматический подсчет клеток являются наиболее распространенными методами количественной оценки биопленки. Кроме того, использование красителей или флуоресцентных маркеров для более точной идентификации представляющих интерес клеток позволяет повысить точность их подсчета и упростить интерпретацию данных [68].

Определение количества жизнеспособных клеток путем посева биопленочного материала на агаровые пластинки и подсчета количества выросших колоний (подсчет КОЕ в 1 мл исследуемого материала) является стандартным методом количественного определения жизнеспособных клеток [2, 21, 48, 52]. Основная концепция этого анализа состоит в том, чтобы разделить клетки на чашке с агаром и выращивать колонии из клеток, таким образом, дифференцируя живые клетки от мертвых и количественно определяя живые.

Методы автоматизированного подсчета клеток в культурах микроорганизмов на жидких средах – метод Коултера и проточная цитометрия.

Метод Коултера включает в себя пропускание заряженных частиц (клеток микроорганизмов) в растворе электролита через отверстие, которое является частью электрической цепи [64]. При этом частицы изменяют сопротивление цепи и регистрируются на основании изменений напряжения. Изменения напряжения коррелируют с размерами клеток. Импульсы напряжения подсчитываются в течение определенного периода времени и соотносятся с количеством клеток. Этот метод не позволяет различать живые и мертвые клетки.

В **проточной цитометрии** используется система гидрофокусировки, которая обеспечивает прохождение клеток в потоке поодиночке. Индикация микроорганизмов основана на рассеивании лазерного луча при прохождении через него клеток. Основными преимуществами проточной цитометрии являются скорость, простота и точность измерений. С помощью этого метода можно одновременно собрать большое количество дополнительной информации о микроорганизмах, включающей в себя размеры клеток, свойства их поверхности, метаболическую активность. Кроме того, такой подход позволяет произвести дифференцировку клеток с использованием дополнительного окрашивания или эндогенных флуоресцентных меток [10, 45].

Методы микроскопии. Световая микроскопия объективизирует анализ клеточных и внеклеточных компонентов образующейся биопленки. После окрашивания выявляется спектр структур, а также их тинкториальные свойства. Возможно выявление степени резистентности к микроокружению или деструкции под влиянием микроокружения [62].

Подсчет клеток и определение 3D-характеристик биопленок могут быть выполнены с использованием нескольких методов микроскопии – от простой световой микроскопии взвешенных биопленок до измерения объема и морфологии прикрепленных биопленок с использованием конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (Confocal laser scanning microscopy – CLSM).

Подсчет клеток с помощью микроскопии может быть выполнен на незрелых биопленках *in situ* или после гомогенизации биопленки с помощью световой микроскопии неокрашенных или окрашенных микроорганизмов, а также флуоресцентной микроскопии. После приобретения биопленкой трехмерной структуры требуется ее гомогенизация с последующим подсчетом взвеси микроорганизмов в камере Петрова-Хауссера [69].

Дополнительные преимущества методов световой и флуоресцентной микроскопии обеспечивает использование различных метаболических или избирательно проникающих красителей, позволяющих отличить живые клетки от мертвых [38, 46, 57].

CLSM позволяет получать четкие изображения биопленок с высоким разрешением в трех измерениях [6, 13, 36, 49]. Кроме того, в конфокальной микроскопии можно использовать один или несколько лазеров возбуждения для последовательного или одновременного просмотра нескольких флуоресцентных маркеров, включающихся в биологические соединения, или флуоресцентных белков и генетического материала, экспрессирующихся модифицированными микроорганизмами [16, 33, 34, 35, 68].

L. Vidaković и соавторы, используя автоматизированную конфокальную микроскопию с адаптивной обратной связью в реальном времени между получением изображения, распознаванием признаков и контролем микроскопа, а затем с помощью откалиброванной новой трехмерной методики сегментации изображения получили полное развитие трехмерной биопленки при клеточном разрешении с минимальной фототоксичностью и минимальной ошибкой сегментации. Что позволило реконструировать клеточную линию, измерить локальные скорости роста и идентифицировать все клетки в поле зрения, которые не связаны с исходной клеткой – основателем биопленки [68].

Атомно-силовая микроскопия – один из наиболее важных инструментов для получения изображений биологических объектов в диапазоне от нанометра до микрометра с высоким разрешением, позволяющим количественно оценить силы адгезии между живыми клетками, поверхностью и даже отдельными молекулами. Была показана консистенция биопленочных структур с разнообразным распределением клеток, внеклеточного матрикса и заполненных каналов и пор водой [44].

Методы косвенной количественной оценки включают в себя определение сухой массы, общего содержания белка, ДНК, РНК, полисахаридов, различных метаболитов [67], общего органического углерода.

Определение сухой массы. Для получения сухой массы биопленку с субстратом для выращивания помещают в печь при постоянной температуре до тех пор, пока не будет удалена вода и достигнут постоянный вес [17, 18]. Если субстрат чувствителен к теплу, биопленка может быть экстрагирована с поверхности, суспендирована в физиологическом растворе, осаждена холодным этанолом, а осадок собран для последующего анализа [37]. Сухая биомасса – это разница в весе между биомассой на субстрате и субстратом без биомассы [17, 18].

Определение общего белка. Существует ряд признанных методов определения содержания общего белка, пригодных для исследования биопленок. Наиболее востребованными являются *методы Брэдфорда, Лоури и метод с использованием бичинхониновой кислоты*.

Суть метода Брэдфорда сводится к оценке комплекса красителя (кислотного синего 90) с белком посредством адсорбционной фотометрии. При взаимодействии аминокислот и красителя происходит смещение спектра поглощения от более низких показателей до 595 нм. Количество белка оценивается с помощью калибровочных кривых [15, 20, 30, 53, 61].

Анализ по Лоури предполагает исследование оптической плотности окрашенных продуктов, образуемых при взаимодействии белков с солями меди в присутствии реактива Фолина при длине волны 750 нм [32, 63].

Химический механизм анализа содержания белка, основанного на использовании бичинхониновой кислоты, аналогичен методу Лоури и основан также на восстановлении ионов меди при взаимодействии с рядом аминокислот (цистеином, цистином, триптофаном, тирозином). Оптические плотности измеряют при длине волны 562 нм.

Общий органический углерод определяется с помощью метода каталитического окисления при $t = 680^\circ \text{C}$. Содержание общего органического углерода составляет разницу между значениями общего углерода и неорганического углерода [5, 23, 25, 28, 53, 58].

Анализ интенсивности окрашивания связанным красителем биопленки, выращенной с использованием микротитровальных планшетов, также позволяет косвенно оценить выраженность биопленкообразования бактерий. Для окрашивания используется 0,1 % раствор кристаллического фиолетового. Применяемая при фотометрии длина волны составляет 530–600 нм [7, 8, 12, 24, 50, 51, 68].

Одним из вариантов определения количества жизнеспособных клеток является добавление к биопленке **тетразолиевой соли** с последующим инкубированием в течение 1–3 часов. Восстановление красителя свидетельствует о жизнеспособности клеток. Детекция водорастворимого формазана производится с помощью спектрометрического анализа. Нерастворимый в воде формазан кристаллизуется и попадает в клеточную мембрану, что оценивается с помощью проточной цитометрии и микроскопии [9, 11, 59, 66].

АТФ биолюминесценция – еще один способ оценки жизнеспособности клеток биопленки. Излучение фотона, испускаемого молекулой АТФ в реакции биолюминесценции, детектируется на длине волны 550–570 нм [19, 29, 43, 44, 60].

Микровесы на кристаллах кварца (кварцевые микровесы) позволяют проводить измерение накопления биопленки во времени [47]. Прибор состоит из небольшого диска монокристаллического кварца, который приводится в движение посредством приложенной разности колеблющихся потенциалов. Для образования биопленки на поверхности диска его помещают в проточный канал биореактора. Изменение массы биопленки пропорционально сдвигу резонансной частоты, что позволяет измерять накопление биопленки по мере ее формирования [56]. Дополнительная информация о вязкоупругих свойствах биопленки может быть получена при отключении приложенного потенциала и отслеживании экспоненциального затухания колебаний [4, 38, 40, 41, 54]. Количественный анализ компонентов матрикса биопленки целесообразно проводить в сочетании с определением КОЕ [14, 26, 37, 49, 55].

Преимущества и недостатки количественных методов изучения биопленок изложены в таблице.

Таблица

Преимущества и недостатки количественных методов изучения биопленок

Методы	Преимущества	Недостатки
1	2	3
Определение количества жизнеспособных клеток путем посева	Не требуется высокоспециализированного дорогостоящего оборудования	Длительность (до нескольких дней), возможна ошибка подсчета
Метод Коултера	Простота в выполнении	Не дифференцируются живые и мертвые клетки
Проточная цитометрия	Скорость, простота, точность	Дорогостоящее оборудование
Световая микроскопия	Простота, легкость в реализации, не требуется дорогостоящего оборудования	Не дифференцируются живые и мертвые клетки
Флуоресцентная микроскопия	Большая чувствительность наряду с высокой контрастностью. Позволяет увеличить получаемый эффект в 100 раз и обнаружить вещества, присутствующие в минимальных количествах	Дорогостоящее оборудование
Конфокальная сканирующая лазерная микроскопия	Четкость изображения биопленок с высоким разрешением	Дорогостоящее оборудование
Флуоресцентные красители и белки	Точность, позволяет получать информацию о жизнеспособности клетки и их функционировании без разрушения биопленки	Длительность
Сухая масса	Относительная легкость. Экономическая эффективность	Клеточная биомасса не дифференцируется от других компонентов пленки. Образец после сушки не может быть использован для других методов

Продолжение таблицы

1	2	3
Общий органический углерод	Точность	Дорогостоящее специализированное оборудование. Отсутствие специфичности при количественном определении
Окрашивание кристаллическим фиолетовым	Простота и доступность исследования не требует высокоспециализированного дорогостоящего оборудования. Возможность анализа нескольких образцов одновременно	Не дифференцируются живые и мертвые клетки. Наличие внешних факторов, влияющих на результат (температура, время культивирования и т.д.)

Методы качественной оценки биопленкообразования включают в себя визуализацию поверхности биопленки, ее пространственную организацию, морфологическую оценку компонентов, а также особенности взаимодействия с окружающей средой.

Сканирующая электронная микроскопия может использоваться для получения увеличенного изображения рельефа поверхности с высоким разрешением. Общее увеличение может варьировать от 10 до 500 000 крат, что дает возможность получить изображение с высоким разрешением, позволяющим оценить бактериальные взаимодействия внутри биопленки, организацию полисахаридного матрикса и морфологию биопленки, помогает изучить динамику ее формирования и деструкции [2, 37].

Топологическую структуру и химические свойства поверхностей биопленки можно оценить с помощью **сканирующей электрохимической микроскопии**. Этот универсальный метод демонстрирует трехмерную модель биопленок на основе распределения реактивных групп, используемых для выявления распределения компонентов внеклеточного полимерного вещества на поверхности биопленки.

Малоугловое рентгеновское рассеяние может быть использовано для изучения компонентов экзополисахаридного матрикса, структуры и молекулярного взаимодействия [49, 50].

Поверхностный плазмонный резонанс и **электрохимический поверхностный плазмонный резонанс** – это новые безметковые методы, используемые для изучения физиологии бактерий и их электрохимической активности в режиме реального времени [1, 47].

Список литературы

1. Abadian, P. N. Using surface plasmon resonance imaging to study bacterial biofilms / P. N. Abadian, N. Tandogan, J. J. Jamieson, E. D. Goluch // *Biomicrofluidics*. – 2014. – Vol. 8. – P. 1–11.
2. Adetunji, V. Assessment of biofilm in E. coli O157:H7 and Salmonella strains: influence of cultural conditions / V. Adetunji, I. A. Odetokun // *American Journal Food Technology*. – 2012. – Vol. 7. – P. 582–595.
3. Ambriz-Aviña, V. Applications of flow cytometry to characterize bacterial physiological responses / V. Ambriz-Aviña, J. A. Contreras-Garduño, M. Pedraza-Reyes // *Biomed Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – Art. 461941. doi: 10.1155/2014/461941.
4. Asadishad, B. Transport, motility, biofilm forming potential and survival of Bacillus subtilis exposed to cold temperature and freeze-thaw / B. Asadishad, A. L. Olsson, D. H. Dusane, S. Ghoshal, N. Tufenkji // *Water Research*. – 2014. – Vol. 58. – P. 239–247.
5. Bakke, R. Activity of Pseudomonas aeruginosa in biofilms: Steady state / R. Bakke, M. G. Trulear, J. A. Robinson, W. G. Characklis // *Biotechnology and bioengineering*. – 1984. – Vol. 26. – P. 1418–1424.
6. Bandara, H. M. Research article Pseudomonas aeruginosa inhibits in-vitro Candida biofilm development / H. M. Bandara, J. Y. Yau, R. M. Watt, L. J. Jin, L. P. Samaranayake // *BMC Microbiology*. – 2010. – Vol. 10. – P. 1–9.
7. Bartholomew, J. W. Variables influencing results, and the precise definition of steps in gram staining as a means of standardizing the results obtained / J. W. Bartholomew // *Stain Technology*. – 1962. – Vol. 37. – P. 139–155.
8. Basak, S. Biofilms : A Challenge to Medical Fraternity in Infection Control / S. Basak, M. N. Rajurkar, R. O. Attal, S. K. Mallick // In book : *Infection Control*. – London : IntechOpen Ltd., 2013. – P. 57–74.
9. Bernas, T. The role of plasma membrane in bioreduction of two tetrazolium salts, MTT, and CTC / T. Bernas, J. W. Dobrucki // *Archives of biochemistry and biophysics*. – 2000. – Vol. 380. – P. 108–116.
10. Berney, M. Assessment and interpretation of bacterial viability by using the LIVE/DEAD BacLight kit in combination with flow cytometry / M. Berney, F. Hammes, F. Bosshard, H. U. Weilenmann, T. Egli // *Applied and environmental microbiology*. – 2007. – Vol. 73. – P. 3283–3290.
11. Berridge, M. V. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction / M. V. Berridge, P. M. Herst, A. S. Tan // *Biotechnology annual review*. – 2005. – Vol. 11. – P. 127–152.

12. Beveridge, T. J. Use of the gram stain in microbiology / T. J. Beveridge // *Biotechnic and Histochemistry*. – 2001. – Vol. 76. – P. 111–118.
13. Bjarnsholt, T. Applying insights from biofilm biology to drug development – can a new approach be developed? / T. Bjarnsholt, O. Ciofu, S. Molin, M. Givsov, N. Hoiby // *Nature reviews. Drug discovery*. – 2013. – Vol. 12. – P. 791–808.
14. Bober, C. Quantification of single-species marine biofilm with alcian blue / C. Bober // *Journal Young Investigators*. – 2005. – Режим доступа: <https://www.jyi.org/2005-april/2005/4/9/quantification-of-single-species-marine-biofilm-with-alcian-blue#>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.09.2019.
15. Bradford, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding / M. M. Bradford // *Analytical biochemistry*. – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
16. Chalfie, M. Green fluorescent protein as a marker for gene expression / M. Charfi, Y. Tu, G. Euskirchen, W. W. Ward, D. C. Prasher // *Science*. – 1994. – Vol. 263. – P. 802–805.
17. Characklis, W. G. *Laboratory Biofilm Reactors. Biofilm* / W. G. Characklis, K. C. Marshall. – New York : John Wiley & Sons, 1990, Vol. 1. – P. 55–89.
18. Choi, Y. C. Monitoring biofilm detachment under dynamic changes in shear stress using laser-based particle size analysis and mass fractionation / Y. C. Choi, E. Morgenroth // *Water Sci. Technol.* – 2003. – Vol. 47, № 5. – P. 69–76.
19. Chollet, R. Use of ATP bioluminescence for rapid detection and enumeration of contaminants: The milliflex rapid microbiology detection and enumeration system / R. Chollet, S. Ribault // In book : *Bioluminescence – Recent Advances in Oceanic Measurements and Laboratory Applications* / Ed. D. Lapota. – Rijeka : InTech., 2012. – P. 99–118.
20. Chua, S. L. In vitro and in vivo generation and characterization of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm-dispersed cells via c-di-GMP manipulation / S. L. Chua, L. D. Hultqvist, M. Yuan, M. Rybtke, T. E. Nielsen, M. Givskov, T. Tolker-Nielsen, L. Yang // *Nature Protocols*. – 2015. – Vol. 10. – P. 1165–1180.
21. Cloete, T. E. Practical aspects of biofouling control in industrial water systems / T. E. Cloete, S. B. Volker, Alexander Von Holy // *International Biodeterioration and Biodegradation*. – 1992. – Vol. 29. – P. 299–341.
22. Coenye, T. In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation / T. Coenye, H. J. Nelis // *Journal of Microbiological Methods*. – 2010. – Vol. 83. – P. 89–105.
23. Critchley, M. M. Biofilms and microbially influenced cuprosolvency in domestic copper plumbing systems / M. M. Critchley, N. J. Cromar, H. McClure, H. J. Fallowfield // *Journal of applied microbiology*. – 2001. – Vol. 91. – P. 646–651.
24. Djordjevic, D. Microtiter plate assay for assessment of *Listeria monocytogenes* biofilm formation / D. Djordjevic, M. Wiedmann, L. A. McLandsborough // *Applied and environmental microbiology*. – 2002. – Vol. 68. – P. 2950–2958.
25. Dobor, J. Biofilm controlled sorption of selected acidic drugs on river sediments characterized by different organic carbon content / J. Dobor, M. Varga, G. Zaray // *Chemosphere*. – 2012. – Vol. 87. – P. 105–110.
26. Elliott, D. R. Quantification of biofilm and planktonic communities / D. R. Elliott, S. A. Rolfe, J. D. Scholes, S. A. Banwart // In book : *Biofilms: Coming of Age* / Ed. P. Gilbert, D. Allison, M. Brading, J. Pratten, D. Spratt, M. Upton. – London : Biofilm Club, 2007. – 240 p.
27. Flemming, H. C. The biofilm matrix / H. C. Flemming, J. Wingender // *Nature Reviews Microbiology*. – 2010. – Vol. 8. – P. 632–633.
28. Flemming, H. C. *Biofilms : Investigative methods & applications* / H. C. Flemming, U. Szewzyk, T. Griebe. – Boca Raton : CRC Press., 2000. – 268 p. doi: 10.1201/9781482293968.
29. Ford, S. R. Improvements in the application of firefly luciferase assays / S. R. Ford, F. R. Leach // *Methods in Molecular Biology*. – 1998. – Vol. 102. – P. 3–20.
30. Georgiou, C. Mechanism of Coomassie brilliant blue G-250 binding to proteins : a hydrophobic assay for nanogram quantities of proteins / C. Georgiou, K. Grintzalis, G. Zervoudakis, I. Papapostolou // *Analytical and bioanalytical chemistry*. – 2008. – Vol. 91. – P. 391–403.
31. Hall-Stoodley, L. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections / L. Hall-Stoodley, P. Stoodley, S. Kathju, N. Hoiby, C. Moser, J. W. Costerton, A. Moter, T. Bjarnsholt // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. – 2012. – Vol. 65. – P. 127–145.
32. Hartree, E. Determination of protein : a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response / E. Hartree // *Analytical Biochemistry*. – 1972. – Vol. 48. – P. 422–427.
33. Hartmann, R. Emergence of three-dimensional order and structure in growing biofilms / R. Hartmann, P. K. Singh, P. Pearce, R. Mok, B. Song, F. Díaz-Pascual, J. Dunkel, K. Drescher // *Nature Physics*. – 2019. – Vol. 15. – P. 251–256.
34. Heydorn, A. Quantification of biofilm structures by the novel computer program COMSTAT / A. Heydorn, A. T. Nielsen, M. Hentzer, C. Sternberg, M. Givskov, B. K. Ersbøll, S. Molin // *Microbiology*. – 2000. – Vol. 146. – P. 2395–2407.
35. Jakobs, S. EGFP and DsRed expressing cultures of *Escherichia coli* imaged by confocal, two-photon and fluorescence lifetime microscopy / S. Jakobs, V. Subramaniam, A. Schönle, T. M. Jovin, S. W. Hell // *Federation of European Biochemical Societies letters*. – 2000. – Vol. 479. – P. 131–135.

36. Koo, H. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and ttfarnesol / H. Koo, M. F. Hayacibara, B. D. Schobel, J. A. Cury, P. L. Rosalen, Y. K. Park, A. M. Vacca-Smith, W. H. Bowen // *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. – 2003. – Vol. 52. – P. 782–789.
37. Lenz, A. P. Localized gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / A. P. Lenz, K. S. Williamson, B. Pitts, P. S. Stewart, M. J. Franklin // *Applied and environmental microbiology*. – 2008. – Vol. 74. – P. 4463–4471.
38. Li, H. Microbiologically influenced corrosion of 2707 hyper-duplex stainless steel by marine *Pseudomonas aeruginosa* biofilm / H. Li, E. Zhou, D. Zhang, D. Xu, J. Xia, C. Yang, H. Feng, Z. Jiang, X. Li, T. Gu, K. Yang // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 1–12.
39. Marcus, I. M. *Pseudomonas aeruginosa* attachment on QCM-D sensors : the role of cell and surface hydrophobicities / I. M. Marcus, M. Herzberg, S. L. Walker, V. Freger // *Langmuir the ACS journal of surfaces and colloids*. – 2012. – Vol. 28. – P. 6396–6402.
40. Maslakci, N. N. Electrospun fibers of chemically modified chitosan for in situ investigation of the effect on biofilm formation with quartz crystal microbalance method / N. N. Maslakci, R. B. Akalin, S. Ulusoy, L. Oksuz, A. U. Oksuz // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. – 2015. – Vol. 54. – P. 8010–8018.
41. Maurer-Jones, M. A. Impact of TiO₂ nanoparticles on growth, biofilm formation, and flavin secretion in *Shewanella oneidensis* / M. A. Maurer-Jones, I. L. Gunsolus, B. M. Meyer, C. J. Christenson, C. L. Haynes // *Analytical Chemistry*. – 2013. – Vol. 85. – P. 5810–5818.
42. McBain, A. J. Chapter 4: In vitro Biofilm Models : an Overview / A. J. McBain // *Advances in applied microbiology*. – 2009. – Vol. 69. – P. 99–132.
43. McElroy, W. D. The energy source for bioluminescence in an isolated system / W. D. McElroy // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. – 1947. – Vol. 33. – P. 342–345.
44. Muller, S. Functional single-cell analyses : flow cytometry and cell sorting of microbial populations and communities / S. Muller, G. Nebe-von-Caron // *FEMS Microbiology reviews*. – 2010. – Vol. 34, № 4. – P. 554–587.
45. Nett, J. E. Optimizing a *Candida* biofilm microtiter plate model for measurement of antifungal susceptibility by tetrazolium salt assay / J. E. Nett, M. T. Cain, K. Crawford, D. R. Andes // *Journal of clinical microbiology*. – 2011. – Vol. 49. – P. 1426–1433.
46. Nivens, D. E. Long-term, on-line monitoring of microbial biofilms using a quartz crystal microbalance / D. E. Nivens, J. Q. Chambers, T. R. Anderson, D. C. White // *Analytical Chemistry*. – 1993. – Vol. 65 (1). – P. 65–69.
47. Nwaneshiudu, A. Introduction to confocal microscopy / A. Nwaneshiudu, C. Kuschal, F. H. Sakamoto, R. R. Anderson, K. Schwarzenberger, R. C. Young // *The Journal of investigative dermatology*. – 2012. – Vol. 132. – P. 1–5.
48. O'Connor, L. Quantification of ALS1 gene expression in *Candida albicans* biofilms by RT-PCR using hybridisation probes on the LightCycler / L. O'Connor, S. Lahiff, F. Casey, M. Glennon, M. Cormican, M. Maher // *Molecular and cellular probes*. – 2005. – Vol. 19, № 3. – P. 153–162.
49. Olsson, A. L. QCM-D for non-destructive real-time assessment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm attachment to the substratum during biofilm growth / A. L. Olsson, M. R. Mitzel, N. Tufenkji // *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*. – 2015. – Vol. 136. – P. 928–934.
50. O'Toole, G. A. Microtiter dish biofilm formation assay / G. A. O'Toole // *Journal of visualized experiments*. – 2011. – № 47. – P. 2437.
51. Pettit, R. K. Microplate alamar blue assay for *Staphylococcus epidermidis* biofilm susceptibility testing / R. K. Pettit, C. A. Weber, M. J. Kean, H. Hoffmann, G. R. Pettit, R. Tan, K. S. Franks, M. L. Horton // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2005. – Vol. 49. – P. 2612–2617.
52. Ragusa, S. R. Indicators of biofilm development and activity in constructed wetlands microcosms / S. R. Ragusa, D. McNevin, S. Qasem, C. Mitchell // *Water Research*. – 2004. – Vol. 38. – P. 2865–2873.
53. Reviakine, I. Hearing what you cannot see and visualizing what you hear : interpreting Quartz Crystal Microbalance data from solvated interfaces / I. Reviakine, D. Johannsmann, R. P. Richter // *Analytical Chemistry*. – 2011. – Vol. 83. – P. 8838–8848.
54. Rice, K. C. The cidA murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus* / K. C. Rice, E. E. Mann, J. L. Endres, E. C. Weiss, J. E. Cassat, M. S. Smeltzer, K. W. Bayles // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2007. – Vol. 104. – P. 8113–8118.
55. Rodahl, M. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q-factor measurements in gaseous and liquid environments / M. Rodahl, F. Höök, C. Fredriksson, C. A. Keller, A. Krozer, P. Brzezinski, M. Voinova, B. Kasemo // *Review of Scientific Instruments*. – 1995. – Vol. 66. – P. 3924–3930.
56. Ruiz, E. Microbiologically induced corrosion sulfate reducing bacteria in stainless steel AISI 316L / E. Ruiz // *International journal of chemical science*. – 2016. – Vol. 14. – P. 683–692.
57. Schumacher, B. A. Methods for the determination of total organic carbon (TOC) in soils and sediments / B. A. Schumacher // *National Service Center for Environmental Publications*. – 2002. – Режим доступа: <https://nepis.epa.gov/Exec/ZipPDF.cgi/P100S8MB.PDF?Dockey=P100S8MB.PDF>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.09.2019.
58. Schwartz, T. Formation of natural biofilms during chlorine dioxide and U.V. disinfection in a public drinking water distribution system / T. Schwartz, S. Hoffmann, U. Obst // *Journal of applied microbiology*. – 2003. – Vol. 95, № 3. – P. 591–601.

59. Shimoda, T. ATP bioluminescence values are significantly different depending upon material surface properties of the sampling location in hospitals / T. Shimoda, R. Yano, S. Nakamura, M. Yoshida, S. Yoshimura, H. Yamaguchi // *Biomed Central research notes*. – 2015. – Vol. 8. – P. 1–8.
60. Smith, W. L. Reduction and precipitation of chromate by mixed culture sulphate-reducing bacterial biofilms / W. L. Smith, G. M. Gadd // *Journal of applied microbiology*. – 2000. – Vol. 88, № 6. – P. 983–991.
61. Southey-Pillig, C. J. Characterization of temporal protein production in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms / C. J. Southey-Pillig, D. G. Davies, K. Sauer // *Journal of Bacteriology*. – 2005. – Vol. 187, № 23. – P. 8114–8126.
62. Strathmann, M. Application of fluorescently labelled lectins for the visualization and biochemical characterization of polysaccharides in biofilms of *Pseudomonas* / M. Strathmann, J. Wingender, H. C. Flemming // *Journal of Microbiological Methods*. – 2002. – Vol. 50. – P. 237–248.
63. Swanton, E. M. Experiences with the Coulter counter in bacteriology / E. M. Swanton, W. A. Curby, H. E. Lind // *Journal of applied microbiology*. – 1962. – Vol. 10. – P. 480–485.
64. Swartz, K. The use of drip flow and rotating disk reactors for *Staphylococcus aureus* biofilm analysis / K. Swartz, R. Stephenson, M. Hernandez, N. Jambang, B. R. Boles // *Journal of visualized experiments*. – 2010. – Vol. 46. – P. 2470.
65. Trafny, E. A. Use of MTT assay for determination of the biofilm formation capacity of microorganisms in metalworking fluids / E. A. Trafny, R. Lewandowski, I. Zawistowska-Marciniak, M. Stępińska // *World Journal of Microbiological Biotechnology*. – 2013. – Vol. 29, № 9. – P. 1635–1643.
66. Trulear, M. G. Dynamics of biofilm processes / M. G. Trulear, W. G. Characklis // *Jornal of the Water Pollution Control Federation*. – 1982. – Vol. 54. – P. 1288–1301.
67. Vert, M. Terminology for biorelated polymers and applications / M. Vert // *Pure and Applied Chemistry*. – 2012. – Vol. 84. – P. 377–410.
68. Vidakovic, L. Dynamic biofilm architecture confers individual and collective mechanisms of viral protection / L. Vidakovic, K. P. Singh, R. Hartmann, D. C. Nadell, K. Drescher // *Nature Microbiology*. – 2018. – Vol. 3, № 1. – P. 26–31.
69. Wilson, C. Quantitative and qualitative assessment methods for biofilm growth : A mini-review / C. Wilson, R. Lukowicz, S. Merchant, H. Valquier-Flynn, J. Caballero, J. Sandoval, M. Okuom, C. Huber, T. D. Brooks, E. Wilson, B. Clement, C. D. Wentworth, A. E. Holmes // *Res. Rev. J. Eng. Technol.* – 2017. – Vol. 6, № 4. – Режим доступа: <http://www.rroj.com/open-access/quantitative-and-qualitative-assessment-methods-for-biofilm-growth-a-mini-review-.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 01.09.2019.

References

1. Abadian P. N., Tandogan N., Jamieson J. J., Goluch E. D. Using surface plasmon resonance imaging to study bacterial biofilms. *Biomicrofluidics*, 2014, vol. 8, pp. 1–11.
2. Adetunji V., Odetokun I. A. Assessment of biofilm in *E. coli* O157:H7 and *Salmonella* strains: influence of cultural conditions. *American Journal Food Technology*, 2012, vol. 7, pp. 582–595.
3. Ambriz-Aviña V., Contreras-Garduño J. A., Pedraza-Reyes M. Applications of flow cytometry to characterize bacterial physiological responses. *Biomed Research International*, 2014, vol. 2014, art. 461941, doi: 10.1155/2014/461941.
4. Asadishad B., Olsson A. L., Dusane D. H., Ghoshal S., Tufenkji N. Transport, motility, biofilm forming potential and survival of *Bacillus subtilis* exposed to cold temperature and freeze–thaw. *Water Research*, 2014, vol. 58, pp. 239–247.
5. Bakke R., Trulear M. G., Robinson J. A., Characklis W. G. Activity of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms: Steady state. *Biotechnology and bioengineering*, 1984, vol. 26, pp. 1418–1424.
6. Bandara H. M., Yau J. Y., Watt R. M., Jin L. J., Samaranyake L. P. Research article *Pseudomonas aeruginosa* inhibits in-vitro *Candida* biofilm development. *BMC Microbiology*, 2010, vol. 10, pp. 1–9.
7. Bartholomew J. W. Variables influencing results, and the precise definition of steps in gram staining as a means of standardizing the results obtained. *Stain Technology*, 1962, vol. 37, pp. 139–155.
8. Basak S., Rajurkar M. N., Attal R. O., Mallick S. K. Biofilms: A Challenge to Medical Fraternity in Infection Control. In book : *Infection Control*. London, IntechOpen Limited, 2013, pp. 57–74.
9. Bernas T., Dobrucki J. W. The role of plasma membrane in bioreduction of two tetrazolium salts, MTT, and CTC. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2000, vol. 380, pp. 108–116.
10. Berney M., Hammes F., Bosshard F., Weilenmann H. U., Egli T. Assessment and interpretation of bacterial viability by using the LIVE/DEAD BacLight kit in combination with flow cytometry. *Applied and environmental microbiology*, 2007, vol. 73, pp. 3283–3290.
11. Berridge M. V., Herst P. M., Tan A. S. Tetrazolium dyes as tools in cell biology: new insights into their cellular reduction. *Biotechnology annual review*, 2005, vol. 11, pp. 127–152.
12. Beveridge T. J. Use of the gram stain in microbiology. *Biotechnic and Histochemistry*, 2001, vol. 76, pp. 111–118.
13. Bjarnsholt T., Ciofu O., Molin S., Givsov M., Hoiby N. Applying insights from biofilm biology to drug development – can a new approach be developed? *Nature reviews. Drug discovery*, 2013, vol. 12, pp. 791–808.

14. Bober C. Quantification of single-species marine biofilm with alcian blue. *Journal Young Investigators*, 2005. Available at: <https://www.jyi.org/2005-april/2005/4/9/quantification-of-single-species-marine-biofilm-with-alcian-blue#> (accessed 01 September 2019).
15. Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical biochemistry*, 1976, vol. 72, pp. 248–254.
16. Chalfie M., Tu Y., Euskirchen G., Ward W. W., Prasher D. C. Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science*, 1994, vol. 263, pp. 802–805.
17. Characklis W. G., Marshall K. C. *Laboratory Biofilm Reactors*. Biofilm. New York, John Wiley & Sons, 1990, vol. 1, pp. 55–89.
18. Choi Y. C., Morgenroth E. Monitoring biofilm detachment under dynamic changes in shear stress using laser-based particle size analysis and mass fractionation. *Water Science Technology*, 2003, vol. 47, no. 5, pp. 69–76.
19. Chollet R., Ribault S. Use of ATP bioluminescence for rapid detection and enumeration of contaminants: The milliflex rapid microbiology detection and enumeration system. In book: *Bioluminescence – Recent Advances in Oceanic Measurements and Laboratory Applications*, Ed. D. Lapota, 2012, pp. 99–118.
20. Chua S. L., Hultqvist L. D., Yuan M., Rybtke M., Nielsen T. E., Givskov M., Tolker-Nielsen T., Yang L. In vitro and in vivo generation and characterization of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm–dispersed cells via c-di-GMP manipulation. *Nature Protocols*, 2015, vol. 10, pp. 1165–1180.
21. Cloete T. E., Volker S. B., Von Holy A. Practical aspects of biofouling control in industrial water systems. *International Biodeterioration and Biodegradation*, 1992, vol. 29, pp. 299–341.
22. Coenye T., Nelis H. J. In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation. *Journal of Microbiological Methods*, 2010, vol. 83, pp. 89–105.
23. Critchley M. M., Cromar N. J., McClure H., Fallowfield H. J. Biofilms and microbially influenced cuprosolvency in domestic copper plumbing systems. *Journal of applied microbiology*, 2001, vol. 91, pp. 646–651.
24. Djordjevic D., Wiedmann M., McLandsborough L. A. Microtiter plate assay for assessment of *Listeria monocytogenes* biofilm formation. *Applied and environmental microbiology*, 2002, vol. 68, pp. 2950–2958.
25. Dobor J., Varga M., Zaray G. Biofilm controlled sorption of selected acidic drugs on river sediments characterized by different organic carbon content. *Chemosphere*, 2012 vol. 87, pp. 105–110.
26. Elliott D. R., Rolfe S. A., Scholes J. D., Banwart S. A. Quantification of biofilm and planktonic communities. In book: *Biofilms: Coming of Age*. Ed. P. Gilbert, D. Allison, M. Brading, J. Pratten, D. Spratt, M. Upton. London, Biofilm Club, 2007, 240 p.
27. Flemming H. C., Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology*, 2010, vol. 8, pp. 632–633.
28. Flemming H. C., Szewzyk U., Griebe T. *Biofilms: Investigative methods & applications*. Boca Raton, CRC Press, 2000, 268 p. doi: 10.1201/9781482293968.
29. Ford S. R., Leach F. R. Improvements in the application of firefly luciferase assays. *Methods in Molecular Biology*, 1998, vol. 102, pp. 3–20.
30. Georgiou C., Grintzalis K., Zervoudakis G., Papapostolou I. Mechanism of Coomassie brilliant blue G-250 binding to proteins: a hydrophobic assay for nanogram quantities of proteins. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2008, vol. 91, pp. 391–403.
31. Hall-Stoodley L., Stoodley P., Kathju S., Hoiby N., Moser C., Costerton J. W., Møller A., Bjørnsholt T. Towards diagnostic guidelines for biofilm-associated infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2012, vol. 65, pp. 127–145.
32. Hartree E. Determination of protein: a modification of the Lowry method that gives a linear photometric response. *Analytical Biochemistry*, 1972, vol. 48, pp. 422–427.
33. Hartmann R., Singh P. K., Pearce P., Mok R., Song B., Díaz-Pascual F., Dunkel J., Drescher K. Emergence of three-dimensional order and structure in growing biofilms. *Nature Physics*, 2019, vol. 15, pp. 251–256.
34. Heydorn A., Nielsen A. T., Hentzer M., Sternberg C., Givskov M., Ersbøll B. K., Molin S. Quantification of biofilm structures by the novel computer program COMSTAT. *Microbiology*, 2000, vol. 146, pp. 2395–2407.
35. Jakobs S., Subramaniam V., Schönle A., Jovin T. M., Hell S. W. EGFP and DsRed expressing cultures of *Escherichia coli* imaged by confocal, two-photon and fluorescence lifetime microscopy. *Federation of European Biochemical Societies letters*, 2000, vol. 479, pp. 131–135.
36. Koo H., Hayacibara M. F., Schobel B. D., Cury J. A., Rosalen P. L., Park Y. K., Vacca-Smith A. M., Bowen W. H. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and ttfarnesol. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2003, vol. 52, pp. 782–789.
37. Lenz A. P., Williamson K. S., Pitts B., Stewart P. S., Franklin M. J. Localized gene expression in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Applied and environmental microbiology*, 2008, vol. 74, pp. 4463–4471.
38. Li H., Zhou E., Zhang D., Xu D., Xia J., Yang C., Feng H., Jiang Z., Li X., Gu T., Yang K. Microbiologically influenced corrosion of 2707 hyper-duplex stainless steel by marine *Pseudomonas aeruginosa* biofilm. *Scientific reports*, 2016, vol. 6, pp. 1–12.
39. Marcus I. M., Herzberg M., Walker S. L., Freger V. *Pseudomonas aeruginosa* attachment on QCM-D sensors: the role of cell and surface hydrophobicities. *Langmuir the ACS journal of surfaces and colloids*, 2012, vol. 28, pp. 6396–6402.

40. Maslakci N. N., Akalin R. B., Ulusoy S., Oksuz L., Oksuz A. U. Electrospun fibers of chemically modified chitosan for in situ investigation of the effect on biofilm formation with quartz crystal microbalance method. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2015, vol. 54, pp. 8010–8018.
41. Maurer-Jones M. A., Gunsolus I. L., Meyer B. M., Christenson C. J., Haynes C. L. Impact of TiO₂ nanoparticles on growth, biofilm formation, and flavin secretion in *Shewanella oneidensis*. *Analytical Chemistry*, 2013, vol. 85, pp. 5810–5818.
42. McBain A. J. Chapter 4: In vitro Biofilm Models : an Overview. *Advances in applied microbiology*, 2009, vol. 69, pp. 99–132.
43. McElroy W. D. The energy source for bioluminescence in an isolated system. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1947, vol. 33, pp. 342–345.
44. Muller S., Nebe-von-Caron G. Functional single-cell analyses: flow cytometry and cell sorting of microbial populations and communities. *FEMS Microbiology reviews*, 2010, vol. 34, no. 4, pp. 554–587.
45. Nett J. E., Cain M. T., Crawford K., Andes D. R. Optimizing a *Candida* biofilm microtiter plate model for measurement of antifungal susceptibility by tetrazolium salt assay. *Journal of clinical microbiology*, 2011, vol. 49, pp. 1426–1433.
46. Nivens D. E., Chambers J. Q., Anderson T. R., White D. C. Long-term, on-line monitoring of microbial biofilms using a quartz crystal microbalance. *Analytical Chemistry*, 1993, vol. 65 (1), pp. 65–69.
47. Nwaneshiudu A., Kuschal C., Sakamoto F. H., Anderson R. R., Schwarzenberger K., Young R. C. Introduction to confocal microscopy. *The Journal of investigative dermatology*, 2012, vol. 132, pp. 1–5.
48. O'Connor L., Lahiff S., Casey F., Glennon M., Cormican M., Maher M. Quantification of ALS1 gene expression in *Candida albicans* biofilms by RT-PCR using hybridisation probes on the LightCycler. *Molecular and cellular probes*, 2005, vol. 19, no. 3, pp. 153–162.
49. Olsson A. L., Mitzel M. R., Tufenkji N. QCM-D for non-destructive real-time assessment of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm attachment to the substratum during biofilm growth. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 2015, vol. 136, pp. 928–934.
50. O'Toole G. A. Microtiter dish biofilm formation assay. *Journal of visualized experiments*, 2011, no. 47, pp. 2437.
51. Pettit R. K., Weber C. A., Kean M. J., Hoffmann H., Pettit G. R., Tan R., Franks K. S., Horton M. L. Microplate alamar blue assay for *Staphylococcus epidermidis* biofilm susceptibility testing. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, vol. 49, pp. 2612–2617.
52. Ragusa S. R., McNevin D., Qasem S., Mitchell C. Indicators of biofilm development and activity in constructed wetlands microcosms. *Water Research*, 2004, vol. 38, pp. 2865–2873.
53. Reviakine I., Johannsmann D., Richter R. P. Hearing what you cannot see and visualizing what you hear: interpreting Quartz Crystal Microbalance data from solvated interfaces. *Analytical Chemistry*, 2011, vol. 83, pp. 8838–8848.
54. Rice K. C., Mann E. E., Endres J. L., Weiss E. C., Cassat J. E., Smeltzer M. S., Bayles K. W. The *cidA* murein hydrolase regulator contributes to DNA release and biofilm development in *Staphylococcus aureus*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2007, vol. 104, pp. 8113–8118.
55. Rodahl M., Höök F., Fredriksson C., Keller C. A., Krozer A., Brzezinski P., Voinova M., Kasemo B. Quartz crystal microbalance setup for frequency and Q-factor measurements in gaseous and liquid environments. *Review of Scientific Instruments*, 1995, vol. 66, pp. 3924–3930.
56. Ruiz, E. Microbiologically induced corrosion sulfate reducing bacteria in stainless steel AISI 316l. *International journal of chemical science*, 2016, vol. 14, pp. 683–692.
57. Schumacher B. A. Methods for the determination of total organic carbon (TOC) in soils and sediments. National Service Center for Environmental Publications., 2002, Available at: <https://nepis.epa.gov/Exe/ZyPDF.cgi/P100S8MB.PDF?Dockey=P100S8MB.PDF> (accessed 01 September 2019).
58. Schwartz T., Hoffmann S., Obst U. Formation of natural biofilms during chlorine dioxide and U.V. disinfection in a public drinking water distribution system. *Journal of applied microbiology*, 2003, vol. 95, no. 3, pp. 591–601.
59. Shimoda T., Yano R., Nakamura S., Yoshida M., Yoshimura S., Yamaguchi H. ATP bioluminescence values are significantly different depending upon material surface properties of the sampling location in hospitals. *Biomed Central research notes*, 2015, vol. 8, pp. 1–8.
60. Smith W. L., Gadd G. M., Reduction and precipitation of chromate by mixed culture sulphate-reducing bacterial biofilms. *Journal of applied microbiology*, 2000, vol. 88, no. 6, pp. 983–991.
61. Southey-Pillig C. J., Davies D. G., Sauer K. Characterization of temporal protein production in *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Bacteriology*, 2005, vol. 187, no. 23, pp. 8114–8126.
62. Strathmann M., Wingender J., Flemming H. C. Application of fluorescently labelled lectins for the visualization and biochemical characterization of polysaccharides in biofilms of *Pseudomonas*. *Journal of Microbiological Methods*, 2002, vol. 50, pp. 237–248.
63. Swanton E. M., Curby W. A., Lind H. E. Experiences with the Coulter counter in bacteriology. *Journal of applied microbiology*, 1962, vol. 10, pp. 480–485.
64. Swartz K., Stephenson R., Hernandez M., Jambang N., Boles B. R. The use of drip flow and rotating disk reactors for *Staphylococcus aureus* biofilm analysis. *Journal of visualized experiments*, 2010, vol. 46, pp. 2470.

65. Trafny E. A., Lewandowski R., Zawistowska-Marciniak I., Stępińska M. Use of MTT assay for determination of the biofilm formation capacity of microorganisms in metalworking fluids. *World Journal of Microbiological Biotechnology*, 2013, vol. 29, no. 9, pp. 1635–1643.
66. Trulear M. G., Characklis W. G. Dynamics of biofilm processes. *Jornal of the Water Pollution Control Federation*, 1982, vol. 54, pp. 1288–1301.
67. Vert, M. Terminology for biorelated polymers and applications. *Pure and Applied Chemistry*, 2012, vol. 84, pp. 377–410.
68. Vidakovic L., Singh P. K., Hartmann R., Nadell C. D., Drescher K. Dynamic biofilm architecture confers individual and collective mechanisms of viral protection. *Nature Microbiology*, 2018, vol. 3, no. 1, pp. 26–31.
69. Wilson C., Lukowicz R., Merchant S., Valquier-Flynn H., Caballero J., Sandoval J., Okuom M., Huber C., Brooks T. D., Wilson E., Clement B., Wentworth C. D., Holmes A. E. Quantitative and qualitative assessment methods for biofilm growth: A mini-review. *Res. Rev. J. Eng. Technol.*, 2017, vol. 6, no. 4. Available at: <http://www.rroj.com/open-access/quantitative-and-qualitative-assessment-methods-for-biofilm-growth-a-minireview-.pdf> (accessed 01 September 2019).

03.02.03-Микробиология (медицинские науки)

УДК 576.8.097.3

DOI 10.17021/2019.14.3.20.36

© С.И. Жукова, И.А. Хабарова, А.В. Топорков,
Д.В. Викторов, Н.П. Агеева, Т.В. Сенина, 2019

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ЭКСТРЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОМОЩЬЮ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

Жукова Светлана Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории коллекционных штаммов, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-902-313-21-76, e-mail: svetlana25.01@yandex.ru.

Хабарова Ирина Андреевна, научный сотрудник лаборатории биологической безопасности, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-905-336-14-16, e-mail: irina.lebede2009@yandex.ru.

Топорков Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, директор института, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-905-391-77-77, e-mail: toporkov-andreyu@rambler.ru.

Викторов Дмитрий Викторович, доктор биологических наук, заместитель директора по научно-экспериментальной работе, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-905-339-59-08, e-mail: dvictorov09@gmail.com.

Агеева Наталья Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории коллекционных штаммов, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-903-370-55-73, e-mail: n.p.ageeva.m@mail.ru.

Сенина Татьяна Васильевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории коллекционных штаммов, ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, Россия, 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7, тел.: 8-927-506-27-25.

Представлены сведения о современном подходе к вопросу о стимуляции иммунитета при экстренной профилактике и лечении опасных бактериальных инфекций. Любой инфекционный процесс независимо от вида возбудителя, степени его вирулентности и заражающей дозы неизменно сопровождается снижением защитных сил организма. В связи с этим разумная иммунокоррекция возникающих иммунодефицитных состояний является важной составной частью комплексной терапии при инфекционных поражениях вообще и при особо опасных инфекциях в частности. Наибольшее практическое применение в борьбе с инфекциями, обусловленными бактериальными патогенами, нашли препараты, преимущественно воздействующие на Т-систему иммунитета: рекомбинантные цитокины (беталейкин, ронколейкин, ингарон, интерфероны, колониестимулирующие факторы), синтетические пептиды – аналоги активных центров тимических гормонов (бестим, имунофан),

тиопоэтиновый препарат глутоксим. В литературе сообщается о разработке новых иммунокорректирующих препаратов различной природы, в том числе биополимеров природного происхождения, выделенных из морских гидробионтов и ряда видов растений.

Ключевые слова: экстренная профилактика, опасные бактериальные инфекции, лечение инфекций, иммуномодуляторы, синтетические пептиды, рекомбинантные цитокины, дефензины.

IMPROVING EMERGENCY PREVENTION AND TREATMENT OF DANGEROUS INFECTIONS USING IMMUNOMODULATORS

Zhukova Svetlana I., Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-902-313-21-76, e-mail: svetlana25.01@yandex.ru.

Khabarova Irina A., Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-905-336-14-16, e-mail: irina.lebede2009@yandex.ru.

Toporkov Andrey V., Dr. Sci. (Med.), Director of Institute, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-905-391-77-77, e-mail: toporkov-andrey@rambler.ru.

Victorov Dmitriy V., Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research and Experimental Work, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-905-339-59-08, e-mail: dvictorov09@gmail.com.

Ageeva Natal'ya P., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-903-370-55-73, e-mail: n.p.ageeva.m@mail.ru.

Senina Tat'yana V., Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Volgograd Research Anti-Plague Institute, 7 Golubinskaya St., Volgograd, 400131, Russia, tel.: 8-927-506-27-25.

The review presents information on the current approach to the issue of stimulation of immunity in the emergency prevention and treatment of dangerous bacterial infections. Any infectious process, regardless of the type of pathogen, degree of virulence and infecting dose is invariably accompanied by a decrease in the body's defenses. In this regard, a reasonable immunocorrection of emerging immunodeficiency states is an important part of the complex therapy for infectious lesions in general and for especially dangerous infections, in particular. The greatest practical application in the fight against infections caused by bacterial pathogens have been found by drugs that mainly affect the T-system of immunity: recombinant cytokines (betaleukin, roncoleukin, ingaron, interferons, colony-stimulating factors), synthetic peptides - analogues of active centers of thymic hormones (bestim, imunofan), the thiopietin drug glutoxim. The data on the development and testing of new immunocorrective drugs of various nature, including biopolymers of natural origin, isolated from marine hydrobionts and representatives of the Far Eastern flora.

Key words: emergency prophylaxis, dangerous bacterial infections, treatment of infections, immunomodulators, synthetic peptides, recombinant cytokines, defensins.

Введение. Инфекционные болезни играют значительную роль в патологии человека. В отличие от соматических заболеваний, некоторые опасные инфекционные болезни с высоким эпидемическим потенциалом способны к глобальному распространению, отличаются непредсказуемостью, а реальный контроль за ними представляет большую проблему. Использование новых технологий в производстве препаратов для специфической профилактики инфекций привело к созданию более совершенных современных вакцин, сочетающих в себе не только высокую иммуногенность, но и существенно сниженную реактогенность, что позволило успешно бороться с гриппом, гемофильной, менингококковой, пневмококковой и другими инфекциями. Однако и по сей день практическая медицина не располагает действенными средствами специфической профилактики ряда опасных инфекционных заболеваний, таких как холера, сап, мелиоидоз, псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз, легионеллез и некоторых других [45]. Борьба с такими инфекциями сводится в основном к применению антибактериальной терапии, используемой в режимах экстренной профилактики или лечения. Несмотря на большие достижения по созданию новых, более эффективных антибиотиков и других антибактериальных препаратов, заболеваемость и смертность от особо опасных инфекций в эндемичных районах мира продолжает оставаться высокой, поэтому сохраняет свою актуальность дальнейшее совершенствование средств экстренной профилактики и лечения опасных инфекций.

Экстренная профилактика – это комплекс неотложных мер, которые принимают в отношении людей, заразившихся возбудителями опасных инфекций или при реальной угрозе подобного инфицирования. В таких ситуациях применяются препараты, способствующие быстрому формированию

невосприимчивости к возбудителю инфекции. К ним относятся антибиотики, химиопрепараты, иммунные сыворотки, иммуноглобулины, бактериофаги. Основной задачей экстренной профилактики является максимально быстрое купирование симптомов начинающейся инфекции с помощью антибиотиков и антибактериальных препаратов.

В зависимости от алгоритма проводимых мероприятий принято разделять экстренную профилактику на общую и специальную. На первом этапе, до определения вида патогенного микроорганизма – возбудителя инфекции, предпринимаются меры по общей экстренной профилактике, которые сводятся в основном к применению антибиотиков. По современным рекомендациям специалистов в режиме общей экстренной профилактики может быть применен один из следующих эффективных антибиотиков: доксициклин, рифампицин, тетрациклин в сочетании с сульфатоном (комбинированный препарат, состоящий из сульфаниламида сульфамонетоксина и производного диаминопиримидина триметоприма) [1]. Средняя рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет 5 дней, средние суточные дозы: для доксициклина – 5 г, рифампицина – 3 г, тетрациклина 7,5 г, сульфатона – 14 г.

Специальная экстренная профилактика осуществляется после установления вида биологического агента и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам. Продолжительность приема антибактериальных средств устанавливается с учетом особенностей инкубационного периода и течения конкретной бактериальной инфекции, а также с учетом химической природы препарата и закономерностей его накопления в тканях и выведения из организма. Согласно действующим рекомендациям, при специальной экстренной профилактике опасных инфекционных заболеваний применяются антибактериальные препараты четырех групп: антибиотики фторхинолонового ряда, тетрациклинового ряда, полусинтетический антибиотик широкого спектра действия (рифампицин) и сульфаниламидный препарат ко-тримоксазол, который используется как изолированно, так и в сочетании с доксициклином или ципрофлоксацином. Продолжительность приема данных препаратов при специальной экстренной профилактике варьирует от 4 (при холере) до 10 (при сапе, мелиоидозе, бруцеллезе) суток, в среднем составляет 5–7 суток (при чуме, туляремии, сибирской язве, легионеллезе) [32, 54, 59].

Существует объективная необходимость увеличения арсенала средств для экстренной профилактики и лечения инфекций за счет изучения и внедрения в практику новых, более эффективных препаратов, предназначенных для оперативной ликвидации очага инфекции. В России и за рубежом постоянно проводится работа по поиску препаратов, превосходящих по эффективности основных представителей разных классов антибиотиков, прежде всего, антибиотиков широкого спектра действия, таких как препараты фторхинолонового ряда. Так, по экспериментальным данным, спарфлоксацин и пефлоксацин проявили высокую эффективность при экстренной профилактике сапной и туляремийной инфекций, обеспечивая выживаемость 90–100 % инфицированных животных [8, 9].

В случае возможного террористического акта с использованием биологического оружия в программу экстренной профилактики, помимо симптоматического лечения, входит экстренная противинфекционная профилактика (общая и специальная) [1].

Снижение сопротивляемости организма, угнетение функций клеточного и гуморального иммунитета, выраженных в той или иной степени в зависимости от вирулентности возбудителя, являются установленным фактом практически для любого инфекционного процесса, поэтому неотъемлемой частью современной экстренной профилактики инфекций, в том числе и особо опасных, является применение иммунокорректирующих средств в сочетании с антибактериальной терапией. В связи с этим изучение механизма действия имеющихся иммуномодулирующих препаратов и разработка новых безопасных и эффективных средств с иммуномодулирующими свойствами представляют собой весьма актуальную научно-практическую задачу.

Иммуномодуляторы (ИМ) – это группа иммуностропных лекарственных препаратов, предназначенных для восстановления измененных функций иммунной системы. Все ИМ, используемые для коррекции инфекционной патологии человека, по своему происхождению можно разделить на три основные группы – экзогенные, эндогенные и химически чистые [52].

Экзогенные ИМ представляют собой препараты, полученные тем или иным способом из различных бактерий. К ним относятся такие ИМ, как вакцина БЦЖ, продигиозан (липополисахарид из *Bacillus prodigiosum*), сальмозан (полисахарид из соматического О-антигена сальмонеллы), пирогенал (липополисахарид из *Salmonella typhi*), постеризан и постеризан-форте (инактивированные фенолом микробные клетки *Escherichia coli* с добавлением небольшого количества гидрокортизона – для постеризана-форте). Предназначены для местного применения при патологии анальной области

(геморрой, анальные трещины, экзема). К экзогенным ИМ относятся также микробные ИМ с поликомпонентным составом – бактериальные лизаты: бронхомунал, бронховаксом, ИРС-19, рибомунил, имудон, исмиген. Все экзогенные ИМ обладают способностью усиливать функциональную активность нейтрофилов и макрофагов [38].

Вакцина БЦЖ в настоящее время как самостоятельный иммуномодулятор не используется, за исключением вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (Имурон-вак), применяющейся в онкологической практике [38].

Эффективность сальмозана, по данным экспериментальных исследований, основана на его способности стимулировать продукцию цитокинов (интерлейкинов-1, -12 (ИЛ-1, ИЛ-12) и фактора некроза опухолей- α – ФНО- α) с активацией Th1-клеточного иммунного ответа [39].

Все иммуномодуляторы бактериальной природы, независимо от их состава, формы выпуска и назначения, имеют общий механизм действия: специфический (вакцинирующее действие) и неспецифический (иммуностимулирующее действие). Наиболее часто применяемые в клинической практике экзогенные ИМ – это лизаты бактерий (бронхомунал, имудон, рибомунил, ИРС-19); микробные макромолекулярные соединения (мурамилдипептид, пирогенал, сальмозан, продигиозан, нуклеинат натрия); средства растительного происхождения: (эхинацея пурпурная) [37, 38].

К **ИМ эндогенного происхождения** относятся иммунорегуляторные пептиды, полученные из центральных органов иммунитета, в частности, тативин, тималин, тимоптин, тимактид, тимоген, тимулин, вилозен, тимопептин. Механизм действия всех тимических производных связан с их способностью вызывать дифференциацию Т-лимфоцитов из незрелых предшественников, стимулировать синтез цитокинов, вызывающих созревание Т- и В-лимфоцитов и усиливающих фагоцитарные реакции [49]. Препарат из костного мозга миелопид также относится к эндогенным ИМ и проявляет свое основное действие в усилении реакций гуморального иммунитета. Новыми препаратами из группы миелопептидов являются серамил с антибактериальной активностью и бивален с противоопухолевым действием [49].

К **экзогенным ИМ** относится группа цитокиновых препаратов. Цитокины вырабатываются активированными клетками иммунной системы и осуществляют взаимодействие между различными клетками и тканями, участвуя в поддержании гомеостаза [29]. Создано много ИМ, состоящих из естественных и рекомбинантных цитокинов, которые достаточно широко используются в клинической практике – лейкинферон, суперлимф, молграмостим, беталейкин, ронколейкин, интерфероны (альфа-, бета- и гамма-), лейкомакс.

Беталейкин (рекомбинантный ИЛ-1 человека) – один из наиболее важных регуляторов иммунного ответа. Беталейкин увеличивает пролиферацию клеток – предшественников различных ростков кроветворения, усиливает фагоцитоз, стимулирует продукцию цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α макрофагами, усиливает выработку ИЛ-2, ИЛ-4, интерферона- γ (ИФН- γ) Т-лимфоцитами [46].

Ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2 человека) также является ключевым регулятором иммунитета, который мобилизует на борьбу с патогеном как клеточные, так и гуморальные защитные факторы за счет стимуляции В-клеток, моноцитов и макрофагов [49, 52, 67].

Из цитокинов интерферонового ряда наиболее востребованы в практической медицине препараты, содержащие рекомбинантный ИФН- α -2b: интераль, виферон, кипферон, гриппферон, реаферон-ЕС, офтальмоферон, герпферон, реаферон-ЕС-липид [2].

Ключевую роль в защите организма от бактериальных инфекций играют полиморфноядерные гранулоциты, количество и функциональная активность которых контролируется миелоцитокинами: гранулоцитарным и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующими факторами (Г-КСФ и ГМ-КСФ). Препараты Г-КСФ (Г-КСФ, ленограстим, филграстим, нейпоген) практически используются в тех же ситуациях, что и препараты ГМ-КСФ (молграмостим, сарграмостим) [29].

На основе одного из гормонов тимуса – тимопоэтина был синтезирован пептид имунофан (аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), обладающий иммунорегуляторным действием, связанным с усилением реакций фагоцитоза, стимуляцией клеточного и гуморального иммунитета, восстановлением баланса окислительно-антиокислительной реакции организма, снижением продукции медиаторов воспаления. Кроме иммуностимулирующего, препарат обладает также детоксикационным и гепатопротекторным действием [49]. Полусинтетический препарат ликопид является отечественным препаратом, близким по структуре к пептидогликану всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Иммуностимулирующая активность ликопида связана с повышением функции фагоцитов и усилением пролиферации Т- и В-лимфоцитов [29].

Препарат бестим (γ -Д-глутамил-триптофан) – синтетический дипептид, обладающий иммуностимулирующим действием, направленным на повышение продукции ИЛ-2 и ИФН- γ . Бестим стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, повышает антибактериальную и противовирусную резистентность организма [52].

Глутоксим – российский инновационный химически чистый пептидный препарат – представитель нового класса лекарственных средств дефензинов – регуляторов внутренних защитных систем организма (IDR, innate defense regulators – регуляторы защитных систем организма) [29]. В настоящее время в США, Канаде, Европе, Китае разрабатываются новые подходы к лечению и экстренной профилактике инфекций с использованием иммуномодулирующего эффекта дефензинов, обладающих противомикробной, антивирусной, противоопухолевой активностью. Дефензины синтезируются эпителиальными клетками слизистых оболочек респираторного, урогенитального и пищеварительного тракта [64]. Глутоксим является тиопозитиновым препаратом и относится к иммуномодуляторам широкого спектра действия, стимулирующим процессы костномозгового кроветворения, активирующим систему фагоцитоза, способствующим восстановлению уровня нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов в периферической крови и функциональной способности тканевых макрофагов [33].

Среди современных ИМ особое внимание практических врачей привлекают препараты относительно селективного действия с преимущественным влиянием на Т-систему иммунитета, играющую доминирующую роль в защите от большинства инфекций, в том числе и особо опасных: чумы, туляремии, мелиоидоза, сибирской язвы [49, 76]. К таким ИМ относятся препараты рекомбинантных цитокинов (беталейкин, ронколейкин, ингарон), тиопозитинов (глутоксим) и синтетических аналогов тимических гормонов (бестим, имунофан).

В зависимости от особенностей клинического течения инфекций ИМ применяют как изолированно, так и в сочетании с другими общепринятыми средствами борьбы с инфекциями: антибиотиками, противовирусными и противогрибковыми препаратами, причем комбинированное применение оказывается, как правило, более эффективным [18], что особенно актуально в плане экстренной профилактики и лечения особо опасных инфекций.

Применение иммуномодуляторов в схемах экстренной профилактики опасных инфекционных заболеваний. Способность организма противостоять возбудителям различных инфекций, в том числе и особо опасных, связана не только с механизмами специфического иммунитета, но и с неспецифическими защитными реакциями. Исходное состояние неспецифической резистентности организма в значительной степени влияет на течение и исход любого инфекционного процесса. В связи с этим весьма актуальным является применение иммунокорректирующих средств в условиях экстренной профилактики инфекций, когда в силу чрезвычайных обстоятельств (стихийные бедствия, техногенные катастрофы, террористические акты и др.) у людей возникают, как правило, вторичные иммунодефицитные состояния. По мнению ряда авторов, для повышения эффективности экстренной профилактики необходимо комбинировать применение лекарственных средств с иммуномодулирующими препаратами [17].

Так, в экспериментальных условиях было показано, что использование полиоксидония совместно с антибиотикотерапией в схеме экстренной профилактики чумы позволяет увеличить выживаемость и продолжительность жизни животных, зараженных высоковирулентным штаммом 231 чумного микроба [7]. При экстренной профилактике сибиреязвенной инфекции отмечена эффективность комбинированного применения глюкозаминилмурамилдипептида, введенного за 1–3 суток до заражения, с антибиотиком доксициклином, который животные получали в течение 3 суток после заражения [23]. Авторами зарегистрировано увеличение на 20–50 % количества выживших мышей и показателя средней продолжительности жизни на 1–5 суток. В опытах М.А. Раммит [68] было отмечено увеличение выживаемости животных, зараженных туляремией, при комбинированном лечении их гентамицином с препаратом цитокина ИЛ-12, примененных в режиме экстренной профилактики через 8 и 24 ч после заражения, по сравнению с животными, получавшими только антибиотик.

В ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора было исследовано влияние аналога тимических гормонов имунофана на уровень и функциональную активность иммунокомпетентных клеток животных, цитокиновый профиль, а также на течение и исход заболевания холерой. Применение имунофана оказывало положительное действие на иммунологические показатели и снижало степень выраженности клинических проявлений холеры у экспериментальных животных, что свидетельствует о целесообразности использования имунофана для совершенствования экстренной профилактики этой инфекции [19, 50]. Учитывая нарастающую тенденцию появления новых холерных штаммов с множественной лекарственной устойчивостью, продолжается поиск

новых средств лечения и профилактики холеры, в частности активно изучаются препараты с иммуномодулирующими свойствами из растительного сырья [71]. Зарубежными исследователями показано, что капсаицин из перца чили снижал выработку холерного токсина различными штаммами холерного вибриона за счет резкого уменьшения экспрессии основных генов, связанных с вирулентностью (ctxA, tcpA, toxT) [78]. О.В. Маркиной и соавторами доказано, что экстракты некоторых растений обладают антимикробными и антиадгезивными свойствами и являются перспективными для использования в комплексе с этиотропной терапией при холере [34].

Практически важным является поиск эффективных ИМ при экстренной профилактике мелиоидозной инфекции, борьба с которой осложнена отсутствием вакцины [58]. Зарубежными исследователями показано, что использование ИФН- γ может повысить эффективность антибактериальной терапии для лечения острой инфекции, обусловленной *Burkholderia pseudomallei* (*B. pseudomallei*) [69]. В исследованиях J.A. Skyberg [72] полисахарид из ягод асаи повышал устойчивость экспериментальных животных к мелиоидозной и туляреминой инфекциям, что, по данным авторов, зависит от способности данного полисахарида увеличивать продукцию ИФН- γ .

Многие исследователи отмечают определяющую роль Т-клеток и Th1-цитокинов в формировании резистентности к мелиоидозной инфекции [57, 65]. По мнению зарубежных ученых, резистентность к мелиоидозной инфекции связана с уровнем продукции ИФН- γ в ранние сроки после инфицирования возбудителем мелиоидоза ИФН- γ [66, 70], поскольку этот цитокин играет важную роль в клеточном иммунном ответе [16]. В экспериментальных условиях показано, что ИФН- γ значительно повышал бактерицидную активность мышинных макрофагов в отношении *B. pseudomallei* [74].

Важная роль ИФН- γ при мелиоидозной инфекции подтверждается также при исследовании крови у больных мелиоидозом людей, у которых определяются существенные количества цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-18, являющихся активаторами выработки в организме ИФН- γ [75].

С целью повышения эффективности экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза И.А. Лебедевой с соавторами [31] были использованы препараты рекомбинантных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ), пептидных препаратов нового поколения (бестим, имунофан, глютоксим) при их комбинированном введении с антибиотиком доксициклином. В предварительных исследованиях было выявлено, что 2–3-кратное изолированное введение мышам глютоксима, бестима, имунофана, ИФН- γ увеличивало резистентность животных к мелиоидозной инфекции. Все эти ИМ были испытаны в схеме экстренной профилактики мелиоидоза при комбинированном введении с антибиотиком доксициклином. Было показано, что комбинированное введение доксициклина и имунофана приводило к повышению на 20 % выживаемости мышей от 5ЛД₅₀ *B. pseudomallei* и существенному увеличению показателя средней продолжительности их при заражении 5-12 ЛД₅₀. Проведенные эксперименты показали, во-первых, целесообразность включения имунофана в схему экстренной профилактики мелиоидоза, во-вторых, преимущества семикратного введения животным имунофана по сравнению с двукратным его применением [51]. Иммуностимулирующая активность бестима, глютоксима и ИФН- γ в сочетании с антибиотиком была менее выраженной.

Полученные результаты вполне объяснимы, учитывая преимущественное действие имунофана на Т-систему иммунитета. Более высокая способность имунофана повышать резистентность к мелиоидозу у мышей по сравнению с бестимом и глютоксимом, по-видимому, связана с его более широким спектром неспецифического иммуностимулирующего действия. Помимо стимуляции пролиферации предшественников Т-лимфоцитов, имунофан проявляет выраженный детоксикационный эффект и способствует нормализации печеночных проб [51].

В экспериментах на белых мышах была показана способность гетерологичной чумной вакцины, примененной в режиме экстренной профилактики, повышать резистентность животных к мелиоидозной инфекции. Однократное введение вакцины EV за 1 сутки до заражения защищало 90 % мышей от 6 LD₅₀ *B. pseudomallei* и 60 % – при повышении заражающей дозы возбудителя мелиоидоза до 15 LD₅₀. Такой же уровень защиты от мелиоидозной инфекции обеспечивал и 3-дневный курс антибиотикотерапии доксициклином [30]. Выявленное протективное действие чумной вакцины, которая была использована как средство экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза, скорее всего представляет собой суммарный эффект ее стимулирующего действия на неспецифические механизмы иммунитета в совокупности с формированием специфического иммунного ответа на общие антигены *Yersinia pestis* и *Burkholderia pseudomallei* [20, 51].

Ряд авторов разрабатывает новые подходы к экстренной профилактике псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза, основанные на сочетанном применении антибактериальной терапии с ИМ и пребиотиками. Экспериментальные данные, полученные О.А. Бургасовой с соавторами [11],

свидетельствуют о защитном влиянии бестима, проявлявшемся в ограничении диссеминации *Yersinia pseudotuberculosis* в органы и ткани у 80–90 % мышей, сокращении сроков развития (на 6 дней) патологического процесса, предотвращении гибели животных.

Включение иммуномодуляторов в схему лечения инфекций. Внедрение иммуномодулирующих препаратов в клиническую практику характеризует современный уровень оказания медицинской помощи больным различными инфекционными заболеваниями. Включение ИМ в схемы лечения инфекций способствует нормализации иммунологических показателей, нарушенных в процессе инфекции и интоксикации, что улучшает результаты лечения. В отечественной и зарубежной литературе накопилось немало экспериментальных и клинических данных об успешном сочетании этиотропной терапии и различных иммунокорректоров для лечения бактериальных, вирусных и паразитарных заболеваний. Большое количество работ посвящено клиническому применению препаратов рекомбинантных цитокинов. По данным разных авторов, ронколейкин (рекомбинантный ИЛ-2) успешно применяется совместно с традиционной терапией для лечения как бактериальных (острые кишечные инфекции, хирургические инфекции, туберкулезная, хламидийная инфекции), так и вирусных (гепатиты С и В, герпес) инфекций [10, 14, 15, 18, 36]. Использование ронколейкина вместе с химиотерапевтическими препаратами при хламидиозе ускоряло выведение возбудителя из организма на 5–6 сутки. Кроме того, у больных наблюдалась более быстрая положительная динамика стихания воспалительных явлений и существенное сокращение (в 2 раза) количества рецидивов [36].

Иммунотерапия ронколейкином совместно с антибактериальной терапией больных фиброзно-кавернозным туберкулезом повышала продукцию противотуберкулезных антител, приводила к прекращению бактериовыделения, санации и рассасыванию инфильтратов в легких у 80 % больных [14].

Весьма обнадеживающие результаты были получены при включении ронколейкина в схему лечения рецидивирующих форм псевдотуберкулеза. При совместном с антибиотиком применении ронколейкина отмечено существенное уменьшение явлений кардиопатии и интоксикации, более быстрое исчезновение кожных проявлений псевдотуберкулезной инфекции.

Необходимо отметить полное отсутствие рецидивов в группе пациентов, получавших ронколейкин, что крайне важно для этой нозологии [6].

Рекомбинантный ИЛ-1 (беталейкин), стимулирующий различные механизмы противоинфекционной защиты, также достаточно широко применяется для лечения бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний (риносинуситы, тонзиллиты, отиты, абсцессы легких, гепатиты С и В, туберкулез легких, урогенитальный хламидиоз) [3, 25, 42]. Отмечена также высокая эффективность беталейкина при местном применении для лечения ран и трофических язв в хирургической практике [12].

В экспериментальных условиях получены положительные результаты в лечении мышей, зараженных возбудителем псевдотуберкулеза, при включении в схему терапии, помимо антибиотиков, беталейкина [53].

Интерфероновые препараты в достаточно широком ассортименте успешно применяются в составе антибактериальных и противовирусных лечебных схем для борьбы с различными патогенами. Рекомбинантный ИФН- γ (ингарон) применяется для лечения вирусных гепатитов В и С, цитомегаловирусной и герпетической инфекций, хламидиоза [2]. По данным Г.Ф. Железниковой [16], обнаружена прямая связь между низкой концентрацией ИФН- γ в организме и неблагоприятным течением инфекций различной этиологии.

Препарат ИФН- α успешно апробирован в детской практике для лечения больных псевдотуберкулезом. Так, В.Н. Тимченко с соавторами [47] пришли к выводу о том, что ИФН- α (виферон) при его комплексном использовании с антибактериальными препаратами способствовал существенному снижению степени выраженности основных клинических синдромов псевдотуберкулеза, что сопровождалось также положительной динамикой иммунологических показателей. Кроме интерфероновых препаратов, в практической медицине используются индукторы интерферонов и цитокинов: амиксин, арбидол, циклоферон, неовир, ларифан, ридостин, полудан [24]. Показано, что использование циклоферона совместно с антибиотиками при лечении псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза у детей приводило к более быстрой элиминации возбудителя, что коррелировало с положительной клинической симптоматикой [22].

Рекомбинантный аналог гранулоцитарного колониестимулирующего фактора – Г-КСФ применяется, в первую очередь, в онкологической практике. Однако сегодня этот препарат востребован и в терапии инфекционных заболеваний, что связано с его способностью увеличивать количество и усиливать фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, а также повышать активность ряда цитокинов (ИФН- α , ИЛ-6 и др.) [77]. В частности, по данным Н.Ф. Семаш [44], Г-КСФ успешно

апробирован в комплексном лечении бронхолегочных бактериальных инфекций, оппортунистических инфекций при СПИДе [63], а также инфекций кожи и слизистых оболочек [35]. Г-КСФ был успешно применен совместно с антибиотиками при лечении тропической особо опасной инфекции – мелиоидоза [61, 62, 73], при этом было констатировано существенное снижение смертности септических мелиоидозных больных с 95 до 10 % [60].

Иммуномодулирующие препараты из серии чистых, химически синтезированных также достаточно часто используются при лечении инфекционных заболеваний различной этиологии. Препарат имунофан используется в комбинации с антибактериальной и противовирусной терапией в лечении вирусного гепатита В, цитомегаловирусной и герпетической инфекций, листериоза, хламидиоза, бруцеллеза, гнойно-септических послеоперационных осложнений, оппортунистических инфекций [21, 26, 27, 55].

Бестим используется в лечении туберкулеза, пиелонефрита, хламидийной инфекции, острых респираторных вирусных болезней, гепатитов С и В [5, 28, 29].

Глутоксим, наиболее близкий к цитокинам по механизму действия, успешно применяется как при бактериальных, так и при вирусных поражениях, в частности в лечении вирусных гепатитов С и В, острых респираторных вирусных инфекций, туберкулеза [4, 41].

Примером двухэтапной иммунокоррекции с использованием экзогенного и эндогенного иммуномодулирующих препаратов явилось успешное применение продигиозана и тактивина у больных с инфекциями, обусловленными бактериями *Klebsiella spp.* Комбинированное использование у этих пациентов двух ИМ совместно с антибиотиками, способными проникать внутрь клетки (сумамед и ципрофлоксацин), приводило к нормализации иммунологических показателей и существенному улучшению клинической картины [48].

Экзогенный ИМ сальмозан показал хорошие результаты при использовании в ветеринарии. По данным клинических испытаний, проведенных в ряде ветеринарных учреждений, включение сальмозана в схему комплексной терапии инфекционных заболеваний домашних животных (кошек, собак) повышало терапевтическую эффективность антибиотиков, приводило к сокращению курса их приема и способствовало существенному сокращению сроков выздоровления от инфекции [43].

Заключение. Несмотря на наличие серьезных достижений науки и практики в борьбе с инфекциями в последнее десятилетие, сегодня остается немало серьезных проблем, требующих как теоретического осмысления, так и практического использования передовых технологий для создания новых средств защиты от инфекционных заболеваний. Тревогу вызывают особо опасные инфекции, все еще представляющие серьезную угрозу здоровью населения, прежде всего, в связи с отсутствием эффективных вакцинных препаратов. В связи с этим исключительную актуальность представляют мероприятия по совершенствованию экстренной профилактики и лечения опасных инфекционных болезней. Работы в этом направлении проводятся как в России, так и за рубежом.

Экстренной профилактике инфекционных заболеваний посвящено много специальной литературы, в которой описаны разработанные четкие схемы применения различных средств: антибиотиков, антибактериальных препаратов, при необходимости – вакцинных препаратов и иммуноглобулинов. Современное состояние экстренной профилактики и лечения инфекций характеризуется тем, что иммунокоррекция становится неотъемлемой частью лечебных мероприятий любого формата. Все более широкое использование иммунокорректирующих средств является теоретически абсолютно обоснованным, поскольку в основе любого инфекционного процесса лежат негативные изменения в функциональном состоянии иммунной системы. Так как при большинстве опасных бактериальных инфекций выявлено снижение показателей клеточного иммунитета, наибольшее практическое применение нашли иммуномодуляторы, стимулирующие Т-систему иммунитета – это рекомбинантные цитокины: ингарон, ронколейкин, беталейкин, препараты, содержащие гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, синтетические аналоги гормонов тимуса – бестим и имунофан, представитель нового класса лекарственных средств – дефензинов – глутоксим.

Продолжается поиск новых веществ с иммуномодулирующими свойствами, осуществляется их активное изучение. Сегодня исследовано огромное количество веществ различной природы, включая препараты, полученные из растений, водорослей, морских гидробионтов (арабиногалактан, митилан, кораллан, транслам, понасан и другие) [13, 40]. Стремительно развивается наука иммунофармакология, изучающая механизмы действия различных иммунотропных агентов, фармакодинамику иммунных реакций [56, 67]. Результатом ее успешного развития является накопление экспериментальных и клинических данных об использовании иммуномодуляторов в практической медицине, создание иммуномодулирующих препаратов нового поколения. Главная задача иммунокоррекции при

инфекционной патологии – это обоснованное применение тех или иных препаратов с иммуотропной активностью. Для ее успешного решения необходим строгий отбор наиболее безопасных и эффективных иммуномодуляторов, определение оптимальных доз и схем их использования в экстренной профилактике и терапии инфекционных заболеваний.

Список литературы

1. Арефьева, Е. В. Проблемы защиты населения и территорий в чрезвычайных ситуациях в условиях современных вызовов и угроз : справочное пособие / Е. В. Арефьева, М. С. Бабусенко, Е. М. Барышев, Д. А. Бобрешов, В. Я. Борейко, А. В. Верескун, В. Ю. Глебов, А. А. Ефимова, А. А. Железнов, В. М. Козача, А. И. Коровин, А. С. Котосонов, В. Н. Лисица, С. А. Молчанов, О. А. Морозова, И. Ю. Олтян, С. В. Папков, Н. Н. Посохов, И. В. Сосунов, А. С. Халимова, В. М. Чесноков; под общ. ред. И. В. Сосунова. – М. : Всероссийский научно-исследовательский институт по проблемам гражданской обороны и чрезвычайных ситуаций МЧС России, 2017. – 452 с.
2. Афанасьев, С. С. Интерферонотерапия инфекционных заболеваний – состояние проблемы и перспективы / С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, А. Н. Воробьев, Л. В. Фетисова, В. Ф. Попов, Ю. В. Несвижский, Е. Р. Мескина, М. С. Афанасьев, Т. Н. Манько, О. В. Рубальский // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 6. – С. 94–99.
3. Баринов, О. В. Использование люминолзависимой хемилюминесценции для оценки функциональной активности фагоцитарной системы при лечении рекомбинантным интерлейкином-1 бета гнойно-деструктивных заболеваний легких и плевры / О. В. Баринов, В. Г. Конусова, А. В. Саламатов, Б. Н. Котив, А. С. Симбирцев // Российский иммунологический журнал. – 2010. – Т. 4 (13), № 1. – С. 68–76.
4. Баймурадов, Ф. У. Новый иммуномодулирующий препарат глутоксим как средство профилактики и терапии острых респираторных вирусных инфекций в общей врачебной практике : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф. У. Баймурадов. – СПб., 2003. – 21 с.
5. Безпалько, Ю. В. Бестим и беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин / Ю. В. Безпалько, О. Р. Зиганшин, В. Л. Рышков, А. А. Колобов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2008. – Т. 7, № 4. – С. 58–62.
6. Бениова, С. Н. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулеза у детей / С. Н. Бениова, Е. В. Маркелова // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 13–17.
7. Бондарева, Т. А. Использование полиоксидония в комплексном лечении генерализованных форм экспериментальной чумы / Т. А. Бондарева, А. Ю. Поярков, Е. Ю. Вахнов // Проблемы особо опасных инфекций. – 2009. – № 99. – С. 67–69.
8. Бондарева, Т. А. Сравнительная оценка эффективности современных фторхинолонов при лечении экспериментальной туляремии / Т. А. Бондарева, В. Б. Калининский, И. В. Борисевич, Г. В. Барамзина, О. О. Фоменков // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – № 3 (97). – С. 43–45.
9. Бондарева, Т. А. Эффективность современных фторхинолонов при экстренной профилактике и лечении экспериментального сапа / Т. А. Бондарева, В. Б. Калининский, И. В. Борисевич, В. П. Бондарев, О. О. Фоменков // Военно-медицинский журнал. – 2008. – Т. 329, № 11. – С. 78–79.
10. Бубнова, Н. А. Обобщенный опыт применения ронколейкина (рекомбинантного интерлейкина-2) в лечении хирургических заболеваний : пособие для врачей / Н. А. Бубнова, В. Н. Егорова. – СПб. : Альтер Эго, 2010. – 80 с.
11. Бургасова, О. А. Протективное влияние препарата «Бестим» на течение экспериментальной псевдотуберкулезной инфекции / О. А. Бургасова, Н. Д. Юшук, Е. А. Воскресенская, Г. А. Ценева // Здоровье нации и среда обитания. – 2011. – № 6. – С. 27–29.
12. Варюшина, Е. А. Использование интерлейкина-1 бета для местного лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей / Е. А. Варюшина, В. В. Москаленко, Т. П. Лебедева, А. Н. Бубнов, А. С. Симбирцев // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4–5. – С. 439–448.
13. Долматова, Л. С. Исследование механизмов апоптоз модулирующего влияния термостабильного токсина *Yersinia pseudotuberculosis* и корригирующего действия экстракта из дальневосточных видов голотурий на нейтрофилы крыс *in vitro* / Л. С. Долматова, О. А. Заика, Е. Н. Недашковская, Н. Ф. Тимченко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 76–80.
14. Елькин, А. В. Исследование эффективности и переносимости ронколейкина при лечении прогрессирующего туберкулеза легких / А. В. Елькин : пособие для врачей. – СПб. : Альтер Эго, 2009. – 35 с.
15. Ерюхин, И. А. Проблема перитонита и абдоминальный сепсис / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников // Consilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 468–472.
16. Железникова, Г. Ф. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике инфекционных заболеваний / Г. Ф. Железникова // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 70–77.
17. Жукова, С. И. Проблема экстренной профилактики инфекционных болезней (обзор) / С. И. Жукова, В. А. Антонов, О. Б. Демьянова, Р. О. Абдрахманова // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2015. – № 1 (45). – С. 24–31.

18. Земсков, В. М. Современная концепция и общие закономерности иммуномодулирующей терапии / В. М. Земсков, А. М. Земсков // Успехи современной биологии. – 2014. – Т. 134, № 1. – С. 26–34.
19. Иванова, И. А. Современное состояние вопроса и перспективы развития неспецифической профилактики холеры / И. А. Иванова, Н. Р. Телесманич, В. Д. Кругликов // Здоровье нации и среда обитания. – 2012. – № 4. – С. 15–17.
20. Илюхин, В. И. Перекрестно-реагирующие антигены патогенных буркхольдерий и некоторых опасных возбудителей инфекционных болезней / В. И. Илюхин, Д. В. Виктор, Н. Н. Пивень, А. В. Абраменко, В. Б. Тимошин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2005. – № 2. – С. 14–19.
21. Караулов, А. В. Клинико-иммунологическая эффективность применения иммунофана при оппортунистических инфекциях / А. В. Караулов // Лечащий врач. – 2000. – № 4. – С. 52–55.
22. Кветная, А. С. Применение циклоферона в комплексной терапии сальмонеллезной и иерсиниозной инфекции у детей / А. С. Кветная, М. К. Бехтерева, Л. И. Железнова, О. С. Калиногорская // Антибиотики и химиотерапия. – 2012. – № 3–4. – С. 9–16.
23. Коготкова, О. И. Повышение эффективности антибиотикотерапии сибирской язвы в эксперименте / О. И. Коготкова, В. В. Оверченко, Е. И. Ефременко // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47, № 12. – С. 27–30.
24. Красильников, И. В. Перспективы развития рынка рекомбинантных препаратов / И. В. Красильников // Фармацевтический вестник. – 2005. – Т. 16, № 379. – С. 26.
25. Кузнецов, Н. И. Результаты использования рекомбинантных препаратов интерлейкина-1 β и интерферона α -2b в терапии больных хроническим вирусным гепатитом С / Н. И. Кузнецов, В. И. Кабанова, В. Г. Конусова, А. В. Жахов, А. С. Симбирцев, А. В. Семенов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 5. – С. 10–16.
26. Кузнецова, Р. Н. Особенности изменений местного иммунитета у больных с хроническим аденоидитом и возможности их коррекции препаратом имунофан / Р. Н. Кузнецова, В. В. Сысоев, Лебедев, А. А. Тутельян, А. А. Тотолян // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 551–562.
27. Кузник, Б. И. Действие имунофана на уровень провоспалительных цитокинов и показатели системной воспалительной реакции у больных с острым гнойным перитонитом / Б. И. Кузник, М. Н. Цыбиков, И. Д. Лиханов, В. С. Борщевский, В. Л. Цепелев, Е. Ю. Масло, Н. Н. Цыбиков // Анналы хирургии. – 2012. – № 3. – С. 30–33.
28. Кукаркин, Н. Ю. Клинико-иммунологическая эффективность бестима у больных вторичным пиелонефритом в раннем послеоперационном периоде : дис. ... канд. мед. наук / Н. Ф. Кукаркин. – Челябинск, 2006. – 157 с.
29. Лазарева, Д. Н. Иммуномодуляторы / Д. Н. Лазарева, Л. И. Самигуллина, Т. В. Моругова. – Уфа : Здравсохранение Башкортостана, 2012. – 258 с.
30. Лебедева, И. А. Гетерологичные вакцины как неспецифические иммуномодуляторы при экстренной профилактике экспериментального мелиоидоза / И. А. Лебедева // Цитокины и воспаление. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 88.
31. Лебедева, И. А. Синтетические пептиды и рекомбинантные цитокины в схеме экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза / И. А. Лебедева, А. В. Топорков, С. И. Жукова, К. А. Ротов, Е. А. Снатенков // Цитокины и воспаление. – 2016. – Т. 15, № 2. – С. 181–185.
32. Малеев, В. В. Экстренная профилактика и лечение опасных инфекционных болезней : методические рекомендации / В. В. Малеев, Г. Г. Онищенко, Ю. М. Федоров, В. В. Кутырев, И. В. Рыжко, В. В. Алексеев, А. Н. Куличенко, И. В. Малов, В. И. Покровский; под ред. В. В. Малеева. – М., 2009. – 128 с.
33. Мамчур, В. И. Дефензины – эндогенные пептиды с антиинфекционными и противоопухолевыми свойствами (обзор литературы) / В. И. Мамчур, А. Э. Левых // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2–3. – С. 315–321.
34. Маркина, О. В. Влияние экстрактов растений на активность холерного токсина *Vibrio cholerae* / О. В. Маркина, Л. П. Алексеева, Н. В. Маркин, Н. Р. Телесманич // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – № 1. – С. 9–13.
35. Марченко, В. И. Терапевтический потенциал гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний человека / В. И. Марченко, Л. А. Денисов // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 59–62.
36. Мусалимова, Г. Г. Клинико-иммунологическая оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 человека (ронколейкина) в комплексном лечении пневмоний микоплазменной и хламидийной этиологии / Г. Г. Мусалимова, В. Н. Саперов, Д. С. Марков, Л. А. Воропаева, А. Р. Рахимзянов, Ю. М. Нагаева // Вестник современной клинической медицины. – 2009. – Т. 1, № 2. – С. 14–20.
37. Недельская, С. Н. Инновационный подход к лечению и профилактике респираторных инфекций у детей с использованием бактериальных лизатов / С. Н. Недельская // Здоровье ребенка. – 2010. – Т. 5, № 26. – С. 79–83.
38. Немировская, Т. И. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации / Т. И. Немировская, В. П. Ковтун, М. В. Абрамцева, Н. В. Александрова, А. П. Тарасов, Р. Д. Салахова, В. А. Волков, В. А. Меркулов // Биопрепараты. – 2014. – № 3. – С. 19–26.

39. Николаева, Т. Н. Комплексные эффекты «сальмозана» и пробиотических бактерий рода *Lactobacillus* на естественную резистентность и адаптивный иммунный ответ экспериментальных животных / Т. Н. Николаева, Е. А. Григорьева, В. В. Козлов, А. В. Пронин // Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12, № 1–2. – С. 81–86.
40. Омельченко, Н. Д. Современные аспекты неспецифической профилактики и лечения псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза / Н. Д. Омельченко, А. В. Филиппенко, Е. П. Дорошенко, И. А. Беспалова, И. А. Иванова, И. В. Морозова, А. Л. Трухачев, А. Л. Галичева // Национальные приоритеты России. – 2014. – Т. 3, № 13. – С. 80–84.
41. Островская, П. Ю. Глутоксим в комплексной терапии урогенитальных инфекций у пациентов репродуктивного возраста / П. Ю. Островская, Г. А. Флак, И. М. Корсунская, Н. И. Сюч // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия : Медицина. – 2011. – № 2. – С. 139–146.
42. Поддубняк, О. П. Оценка клинической эффективности и иммуномодулирующего действия беталейкина в комплексном лечении туберкулеза легких у впервые выявленных больных / О. П. Поддубняк, Л. А. Галицкий, А. С. Симбирцев, А. В. Степанов // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6, № 4. – С. 48–53.
43. Санин, А. В. Опыт применения препарата сальмозан / А. В. Санин, И. К. Васильев, Д. В. Божков // Ветеринария Кубани. – 2007. – № 5. – С. 23–24.
44. Семаш, Н. А. Адьювантная терапия внебольничной пневмонии / Н. А. Семаш, А. С. Белевский, Н. И. Вязьменова // Лечебное дело. – 2011. – № 4. – С. 50–54.
45. Семенов, В. М. Руководство по инфекционным болезням / В. М. Семенов, Т. И. Дмитраченко, В. М. Козин, И. В. Жильцов, Д. В. Пискун, С. К. Зенькова, Д. М. Семенов, И. В. Кучко. – М. : Медицинское информационное агентство, 2008. – 744 с.
46. Симбирцев, А. С. Интерлейкин-1. Физиология, патология, клиника / А. С. Симбирцев. – СПб. : Фолиант, 2011. – 480 с.
47. Тимченко, В. Н. Опыт применения виферона в комплексной терапии детей, больных псевдотуберкулезом / В. Н. Тимченко, Н. М. Калинина, Е. В. Баракина, Е. Б. Павлова, О. В. Булина, Н. И. Давыдова, Н. В. Бычкова, Г. С. Брагина // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 1–2. – С. 159–165.
48. Титов, Л. П. Использование продигоизана и тактивина в лечении больных хроническими клебсиеллезами / Л. П. Титов, А. И. Картель, Ж. Г. Шабан // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – № 5. – С. 46–49.
49. Федоров, Ю. Н. Стратегия и принципы иммунокоррекции и иммуномодулирующей терапии / Ю. Н. Федоров, В. И. Ключкина, М. Н. Романенко, О. А. Богомолова, А. Н. Денисенко // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2015. – № 3–1 (86). – С. 84–87.
50. Филиппенко, А. В. Некоторые аспекты неспецифической профилактики и лечения особо опасных инфекций / А. В. Филиппенко, Н. Д. Омельченко, И. А. Иванова, И. А. Беспалова, Е. П. Дорошенко, А. Л. Галичева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2015. – № 5. – С. 111–116.
51. Хабарова, И. А. Экстренная профилактика экспериментального мелиоидоза с использованием синтетических иммуномодуляторов и гетерологичных вакцин / И. А. Хабарова, А. В. Топорков, Д. В. Викторов, С. И. Жукова, К. А. Ротов, Е. А. Снатенков // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия : Медицина. – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 340–350.
52. Хаитов, Р. М. Иммунотерапия : руководство для врачей / Р. М. Хаитов, Р. И. Атауллахано. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 672 с.
53. Ценева, Г. Я. Влияние рекомбинантного интерлейкина 1 β на экспериментальный псевдотуберкулезный процесс / Г. Я. Ценева, Т. Е. Демакова, А. С. Симбирцев, Е. А. Воскресенская, Н. Н. Курова, И. А. Чмырь, Л. А. Липатова // Инфекционные болезни : современные проблемы диагностики и лечения : мат-лы Российской научно-практической конференции. – М.-СПб : Династия, 2008. – С. 282–283.
54. Цыркунов, В. М. Противозидемические мероприятия в очагах инфекционных болезней : учебное пособие / под ред. Г. Н. Чистенко. – Мн. : Белорусский государственный медицинский университет, 2006. – 324 с.
55. Шпотин, В. П. Эффективность иммунофана в коррекции цитокинового статуса у больных хроническим гнойным средним отитом / В. П. Шпотин, Х. М. Галимзянов, Н. В. Еремина, А. И. Проскурин // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 185–188.
56. Юшков, В. В. Фармакология иммунокорректоров / В. В. Юшков, Т. А. Юшкова, А. С. Ларионов. – Екатеринбург : Уральский центр медицинской и фармацевтической информации, 2005. – 163 с.
57. Barnes, J. L. Adaptive immunity in melioidosis : a possible role for T cells in determining outcome of infection with *Burkholderia pseudomallei* / J. L. Barnes, J. Warner, W. Melrose, D. Durrheim, R. Speare, J. C. Reeder, N. Ketheesan // Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, № 1. – P. 22–28.
58. Dance, D. Treatment and prophylaxis of melioidosis / D. Dance // Internation. J. of Antimicrobial Agents. – 2014. – Vol. 43, № 4. – P. 310–318.
59. Daya, M. Pulmonary disease from biological agents : anthrax, plague, Q fever and tularemia / M. Daya, Y. Nakamura // Crit. Care. Clin. – 2005. – Vol. 21, № 4. – P. 747–763.
60. Cheng, A. C. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor for treatment of septic shock due to melioidosis / A. C. Cheng, D. P. Stephens, N. M. Anstey, B. J. Currie // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 1. – P. 32–37.

61. Cheng, A. C. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand / A. C. Cheng, D. Limmathurotsakul, W. Chierakul, N. Getchalarat, V. Wuthiekanun, D. P. Stephens, N. P. Day, N. J. White, W. Chaowagul, B. J. Currie, S. J. Peacock // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, № 3. – P. 308–314.
62. Cheng, A. C. Granulocyte colony-stimulating factor and in vitro whole blood model of melioidosis / A. C. Cheng, P. Dasari, B. Y. Currie // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 23, № 3. – P. 205–207.
63. Chitu, V. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation / V. Chitu, E. Stanley // *Curr. Opin. Immunol.* – 2006. – № 18. – P. 39–48.
64. Garcia, A. E. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes / A. E. Garcia, G. Osapay, P. A. Tran, J. Yuan // *Selsted ME. Infect Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 12. – P. 5883–5891.
65. Haque, A. Role of T cells in innate and adaptive immunity against murine *Burkholderia pseudomallei* infection / A. Haque, A. Easton, D. Smith, A. O'Garra, N. Van Rooijen, G. Lertmemongkolchai, R. W. Titball, G. J. Bancroft // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 3. – P. 370–379.
66. Lauw, F. N. The CXC chemokines gamma interferon (IFN-gamma) – inducible protein 10 and monokine induced by IFN-gamma are released during severe melioidosis / F. N. Lauw, A. J. Simpson, J. M. Prins, S. J. van Deventer, W. Chaowagul, N. J. White, T. van der Poll // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68. – P. 2034–2042.
67. Nicamp, F. P. Principles of Immunopharmacology / F. P. Nicamp, M. J. Parnham. – Springer, 2011. – 760 p.
68. Pammit, M. A. Intranasal interleukin-12 treatment promotes antimicrobial clearance and survival in pulmonary *Francisella tularensis* subsp. *novicida* infection / M. A. Pammit // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2004. – Vol. 48, № 12. – P. 4513–4519.
69. Propst, K. L. Immunotherapy markedly increases the effectiveness of antimicrobial therapy for treatment of *Burkholderia pseudomallei* infection / K. L. Propst, R. M. Troyer, L. M. Kelliham, H. P. Schweizer, S. W. Dow // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 1785–1792.
70. Santanirand, P. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei* / P. Santanirand, V. S. Harley, D. A. Dance, B. S. Drasar, G. J. Bancroft // *Infect. Immun.* – 1999. – Vol. 67. – P. 3593–3600.
71. Sharm, A. Vibriocidal activity of certain medicinal plants in Indian folklore medicine by tribals of Mahakoshal region of central India / A. Sharm, V. K. Patel, A. N. Chaturvedi // *Indian J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 129–133.
72. Skyberg, J. A. Nasal acai polysaccharides potential innate immunity to protect against pulmonary *Francisella tularensis* and *Burkholderia pseudomallei* infections / J. A. Skyberg // *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. e1002587.
73. Stephens, D. P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock / D. P. Stephens, J.H. Thomas, A. Higgins, M. Bailey, N. M. Anstey, B. J. Currie, A. C. Cheng // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 448–454.
74. Utaisincharoen, P. Induction of iNOS expression and antimicrobial activity by interferon (IFN)-beta is distinct from IFN-gamma in *Burkholderia pseudomallei* infected mouse macrophages / P. Utaisincharoen, N. Anuntagool, S. Arjcharoen, K. Limposuvan, P. Chisuria, S. Sirisinha // *Exp. Immunol.* – 2004. – Vol. 136, № 2. – P. 277–283.
75. Wiersinga, W. J. Endogenous interleukin-18 improves the early antimicrobial host response in severe melioidosis / W. J. Wiersinga, K. U. Wieland, H. J. V. van der Windt, A. de Bourg, S. Florin, A. Dondorp, N. P. Day, S. J. Peacock, T. van der Poll // *Infect. Immun.* – 2007. – Vol. 75, № 8. – P. 3739–3746.
76. Wiersinga, W. J. Melioidosis : insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei* / W. J. Wiersinga, T. van der Poll, N. J. White, N. P. Day, S. G. Koh, S. J. Peacock // *Europ. J. Clin. Microbiol and Inf. Dis.* – 2012. – Vol. 31, № 4. – P. 379–388.
77. Xiao, B. G. Cell biology and clinical promise of G-CSF : immunomodulation and neuroprotection / B. G. Xiao, C. Z. Lu, H. Lin // *J. Cel. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 11, № 6. – P. 1272–1290.
78. Yamasaki, S. Inhibition of virulence potential of *Vibrio cholerae* by natural compounds / S. Yamasaki, M. Asakura, S. B. Neogi, A. Hinenoya, E. Iwaoka, S. Aoki // *Indian J. Med. Res.* – 2011. – Vol. 133, № 2. – P. 232–239.

References

1. Aref'eva E. V., Babusenko M. S., Baryshev E. M., Bobreshov D. A., Boreyko V. Ya., Vereskun A. V., Glebov V. Yu., Efimova A. A., Zheleznov A. A., Kozacha V. M., Korovin A. I., Kotosonov A. S., Lisitsa B. N., Molchanov S. A., Morozova O. A., Oltyan I. Yu., Papkov S. V., Posokhov N. N., Sosunov I. V., Khalimova A. S., Chesnokov V. M. Problemy zashchity naseleniya i territoriy v chrezvychaynykh situatsiyakh v usloviyakh sovremennykh vyzovov i ugroz. Spravochnoe posobie [Problems of protection of the population and territories in emergency situations in the context of modern challenges and threats. Reference guide]. Ed. I. V. Sosunov. Moscow, Vserossiyskiy nauchno-issledovatel'skiy institut po problemam grazhdanskoy oborony i chrezvychaynykh situatsiy MChS Rossii [All-Russian Research Institute for Civil Defense and Emergencies EMERCOM of Russia], 2017, 452 p.

2. Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Vorob'ev A. N., Fetisova L. V., Popov V. F., Nesvizhskiy Yu. V., Meskina E. R., Afanas'ev M. S., Man'ko T. N., Rubal'skiy O. V. Interferonoterapiya infektsionnykh zabolevaniy – sostoyanie problemy i perspektivy [Interferon therapy of infectious diseases – state of the problem and prospects]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2005, no. 6, pp. 94–99.
3. Barinov O. V., Konusova V. G., Salamatov A. V., Kotiv B. N., Simbirtsev A. S. Ispol'zovanie lyuminolzavisimoy khemilyuminestsentsii dlya otsenki funktsional'noy aktivnosti fagotsitarnoy sistemy pri lechenii rekombinantnym interleykinom-1 beta gnoyno-destruktivnykh zabolevaniy legkikh i plevry [The use of luminol-dependent chemiluminescence to assess the functional activity of the phagocytic system in the treatment of recombinant interleukin-1 beta purulent-destructive diseases of the lungs and pleura]. Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal [Russian immunological journal], 2010, vol. 4 (13), no. 1, pp. 68–76.
4. Baymuradov F. U. Novyy immunomoduliruyushchiy preparat glutoksim kak sredstvo profilaktiki i terapii ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiy v obshchey vrachebnoy praktike. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [New immunomodulating drug Glutoxim as a means of prevention and treatment of acute respiratory viral infections in general practice. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2003, 21 p.
5. Bezpalko Yu. V., Ziganshin O. R., Ryshkov V. L., Kolobov A. A., Simbirtsev A. S. Bestim i betaleykin v kompleksnoy terapii khronicheskoy gonokokkovoy infektsii mochepolovykh organov u zhenshchin [Bestim and betaleykin in the complex therapy of chronic gonococcal infection of the urinary organs in women]. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation], 2008, vol. 7, no. 4, pp. 58–62.
6. Beniova S. N., Markelova E. V. Immunokorreksiya retsidiviruyushchego techeniya psevdotuberkuleza u detey [Immunocorrection of recurrent pseudotuberculosis in children]. Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and inflammation], 2003, vol. 2, no. 3, pp. 13–17.
7. Bondareva T. A., Poyarkov A. Yu., Vakhnov E. Yu. Ispol'zovanie polioksidoniya v kompleksnom lechenii generalizovannykh form eksperimental'noy chumy [The use of polyoxidonium in the complex treatment of generalized forms of experimental plague]. Problemy osobo opasnykh infektsiy [Problems of especially dangerous infections], 2009, no. 99, pp. 67–69.
8. Bondareva T. A., Kalininskiy V. B., Borisevich I. V., Baramzina G. V., Fomenkov O. O. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti sovremennykh florkhinolonov pri lechenii eksperimental'noy tulyaremii [Comparative evaluation of the effectiveness of modern fluoroquinolones in the treatment of experimental tularemia]. Problemy osobo opasnykh infektsiy [Problems of especially dangerous infections], 2008, no. 3 (97), pp. 43–45.
9. Bondareva T. A., Kalininskiy V. B., Borisevich I. V., Bondarev V. P., Fomenkov O. O. Effektivnost' sovremennykh florkhinolonov pri ekstretnoy profilaktike i lechenii eksperimental'nogo sapa [The effectiveness of modern fluoroquinolones in emergency prevention and treatment of experimental glanders]. Voenno-meditsinskiy zhurnal [Military Medical Journal], 2008, vol. 329, no. 11, pp. 78–79.
10. Bubnova N. A., Egorova V. N. Obobshchennyy opyt primeneniya ronkoleykina (rekombinantnogo interleykina-2) v lechenii khirurgicheskikh zabolevaniy: posobie dlya vrachey [Generalized experience of using Roncoleukin (recombinant interleukin-2) in the treatment of surgical diseases: a manual for doctors]. Saint Petersburg, Alter ego, 2010, 80 p.
11. Burgasova O. A., Yushuk N. D., Voskresenskaya E. A., Tseneva G. A. Protektivnoe vliyanie preparata «Bestim» na techenie eksperimental'noy psevdotuberkuleznoy infektsii [The protective effect of the drug “Bestim” on the course of experimental pseudotuberculosis infection]. Zdorov'e natsii i sreda obitaniya [Nation Health and Habitat], 2011, no. 6, pp. 27–29.
12. Varyushina E. A., Moskalenko V. V., Lebedeva T. P., Bubnov A. N., Simbirtsev A. S. Ispol'zovanie interleykina-1 beta dlya mestnogo lecheniya gnoyno-nekroticheskikh porazheniy nizhnikh konechnostey [The use of interleukin-1 beta for the local treatment of purulent-necrotic lesions of the lower extremities]. Meditsinskaya immunologiya [Medical immunology], 2008, vol. 10, no. 4–5, pp. 439–448.
13. Dolmatova L. S., Zaika O. A., Nedashkovskaya E. N., Timchenko N. F. Issledovanie mekhanizmov apoptozmoduliruyushchego vliyaniya termostabil'nogo toksina Yersinia pseudotuberculosis i korriruyushchego deystviya ekstrakta iz dal'nevostochnykh vidov goloturiy na neytrofily krysa in vitro [Investigation of the mechanisms of the apoptosis modulating effect of the thermostable toxin Yersinia pseudotuberculosis and the corrective effect of the extract from Far Eastern species of holothuria on rat neutrophils in vitro]. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal [Pacific Medical Journal], 2010, no. 3, pp. 76–80.
14. El'kin A. V. Issledovanie effektivnosti i perenosimosti ronkoleykina pri lechenii progressiruyushchego tuberkuleza legkikh [Study of the efficacy and tolerability of Roncoleukin in the treatment of advanced pulmonary tuberculosis]. Posobie dlya vrachey [Manual for doctors]. Saint Petersburg, Alter Ego, 2009, 35 p.
15. Eryukhin I. A., Shlyapnikov S. A. Problema peritonita i abdominal'nyy sepsis [The problem of peritonitis and abdominal sepsis]. Consilium medicum, 2005, vol. 7, no. 6, pp. 468–472.
16. Zhelezniukova G. F. Rol' tsitokinov v patogeneze i diagnostike infektsionnykh zabolevaniy [The role of cytokines in the pathogenesis and diagnosis of infectious diseases]. Infektsionnye bolezni [Infectious diseases], 2008, vol. 6, no. 3, pp. 70–77.

17. Zhukova S. I., Antonov V. A., Dem'yanova O. B., Abdrakhmanova R. O. Problema ekstremnoy profilaktiki infektsionnykh bolezney (obzor) [The problem of emergency prevention of infectious diseases (review)]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Medical Journal], 2015, no. 1 (45), pp. 24–31.
18. Zemskov V. M., Zemskov A. M. Sovremennaya kontseptsiya i obshchie zakonomernosti immunomoduliruyushchey terapii [Modern concept and general patterns of immunomodulatory therapy]. *Uspekhi sovremennoy biologii* [Successes of modern biology], 2014, vol. 134, no. 1, pp. 26–34.
19. Ivanova I. A., Telesmanich N. R., Kruglikov V. D. Sovremennoe sostoyanie voprosa i perspektivy razvitiya nespetsificheskoy profilaktiki kholyery [The current state of the issue and the prospects for the development of non-specific cholera prevention]. *Zdorov'e natsii i sreda obitaniya* [Nation Health and Habitat], 2012, no. 4, pp. 15–17.
20. Ilyukhin V. I., Viktorov D. V., Piven' N. N., Abramenko A. V., Timoshin V. B. Perekrestno-reagiruyushchie antigeny patogennykh burkholderiy i nekotorykh opasnykh vozбудiteley infektsionnykh bolezney [Cross-reactive antigens of pathogenic Burkholderia and some dangerous pathogens of infectious diseases]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2005, no. 2, pp. 14–19.
21. Karaulov A. V. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' primeneniya imunofana pri oportunisticheskikh infektsiyakh [Clinical and immunological efficacy of imunofan for opportunistic infections]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2000, no. 4, pp. 52–55.
22. Kvetnaya A. S., Bekhtereva M. K., Zheleznova L. I., Kalinogorskaya O. S. Primenenie tsikloferona v kompleksnoy terapii sal'monelleznoy i yersinioznoy infektsii u detey [The use of cycloferon in the treatment of salmonella and yersiniosis infections in children]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], 2012, no. 3–4, pp. 9–16.
23. Kogotkova O. I., Overchenko V. V., Efremenko E. I. Povyshenie effektivnosti antibiotikoterapii sibirskoy yazvy v eksperimente [Improving the effectiveness of antibiotic treatment of anthrax in the experiment]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], 2002, vol. 47, no. 12, pp. 27–30.
24. Krasil'nikov I. V. Perspektivy razvitiya rynka rekombinantnykh preparatov [Prospects for the development of the market of recombinant drugs]. *Farmatsevticheskiy vestnik* [Pharmaceutical Herald], 2005, vol. 16, no. 379, p. 26.
25. Kuznetsov N. I., Kabanova V. I., Konusova V. G., Zhakhov A. V., Simbirtsev A. S., Semenov A. V. Rezul'taty ispol'zovaniya rekombinantnykh preparatov interleykina-1 β i interferona α -2b v terapii bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [Application of interleukin-1 β and interferon α -2b recombinant drugs in therapy of chronic viral hepatitis C patients]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii* [Clinical perspectives in gastroenterology and hepatology], 2006, no. 5, pp. 10–16.
26. Kuznetsova R. N., Sysoev V. V., Lebedev A. V., Tutel'yan A. A., Totolyan A. A. Osobennosti izmeneniy mestnogo immuniteta u bol'nykh s khronicheskim adenoiditom i vozmozhnosti ikh korrektsii preparatom imunofan [Features of changes in local immunity in patients with chronic adenoiditis and the possibility of their correction with Imunofan]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2008, vol. 10, no. 6, pp. 551–562.
27. Kuznik B. I., Tsybikov M. N., Likhanov I. D., Borshchevskiy V. S., Tsepelev V. L., Maslo E. Yu., Tsybikov N. N. Deystvie imunofana na uroven' provospalitel'nykh tsitokinov i pokazateli sistemnoy vospalitel'noy reaktsii u bol'nykh s ostrym gnoynym peritonitom [Effect of imunofan on the level of pro-inflammatory cytokines and indicators of systemic inflammatory response in patients with acute purulent peritonitis]. *Annaly khirurgii* [Annals of Surgery], 2012, no. 3, pp. 30–33.
28. Kukarkin N. Yu. Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' bestima u bol'nykh vtorichnym pielonefritom v rannem posleoperatsionnom periode. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and immunological efficacy of bestim in patients with secondary pyelonephritis in the early postoperative period. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Chelyabinsk, 2006, 157 p.
29. Lazareva D. N., Samigullina L. I., Morugova T. V. Immunomodulyatory [Immunomodulators]. Ufa, Zdravookhraneniye Bashkortostana [Bashkortostan Health Care], 2012, 258 p.
30. Lebedeva I. A. Geterologichnye vaksiny kak nespetsificheskie immunomodulyatory pri ekstremnoy profilaktike eksperimental'nogo melioidoza [Heterologous vaccines as non-specific immunomodulators in the emergency prevention of experimental melioidosis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2017, vol. 16, no. 3, pp. 88.
31. Lebedeva I. A., Toporkov A. V., Zhukova S. I., Rotov K. A., Sntenkov E. A. Sinteticheskie peptidy i rekombinantnye tsitokiny v skheme ekstremnoy profilaktiki eksperimental'nogo melioidoza [Synthetic peptides and recombinant cytokines in the scheme of emergency prophylaxis of experimental melioidosis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2016, vol. 15, no. 2, pp. 181–185.
32. Maleev V. V., Onishchenko G. G., Fedorov Yu. M., Kutyrev V. V., Ryzhko I. V., Alekseev V. V., Kulichenko A. N., Malov I. V., Pokrovskiy V. I. Ekstrennaya profilaktika i lechenie opasnykh infektsionnykh bolezney. Metodicheskie rekomendatsii [Emergency prevention and treatment of dangerous infectious diseases. Guidelines]. Ed. V. V. Maleev. Moscow, 2009, 128 p.
33. Mamchur V. I., Levykh A. E. Defenziny – endogennye peptidy s antiinfektsionnymi i protivopukholevymi svoystvami (obzor literatury) [Defensins – endogenous peptides with anti-infective and anti-tumor properties (literature review)]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiiy vestnik* [Tauride Medical and Biological Herald], 2012, vol. 15, no. 2–3, pp. 315–321.

34. Markina O. V., Alekseeva L. P., Markin N. V., Telesmanich N. R. Vliyanie ekstraktov rasteniy na aktivnost' kholernogo toksina *Vibrio cholerae* [The effect of plant extracts on the activity of the cholera toxin *Vibrio cholerae*]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2013, no. 1, pp. 9–13.
35. Marchenko V. I., Denisov L. A. Terapevticheskiy potentsial granulotsitarnogo koloniestimuliruyushchego faktora v lechenii infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy cheloveka [Therapeutic potential of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of infectious and inflammatory human diseases]. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases], 2006, vol. 4, no. 2, pp. 59–62.
36. Musalimova G. G., Saperov V. N., Markov D. S., Voropaeva L. A., Rakhimzyanov A. R., Nagaeva Yu. M. Kliniko-immunologicheskaya otsenka effektivnosti primeneniya rekombinantnogo interleykina-2 cheloveka (ronkoleykina) v kompleksnom lechenii pnevmoniy mikoplazmennoy i khlamidiynoy etiologii [Clinical and immunological evaluation of the effectiveness of the use of recombinant human interleukin-2 (Roncoleukin) in the complex treatment of pneumonia of mycoplasma and chlamydia etiology]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny* [Bulletin of modern clinical medicine], 2009, vol. 1, no. 2, pp. 14–20.
37. Nedel'skaya S. N. Innovatsionnyy podkhod k lecheniyu i profilaktike respiratornykh infektsiy u detey s ispol'zovaniem bakterial'nykh lizatov [Innovative approach to the treatment and prevention of respiratory infections in children using bacterial lysates]. *Zdorov'e rebenka* [Child health], 2010, vol. 5, no. 26, pp. 79–83.
38. Nemirovskaya T. I., Kovtun V. P., Abramtseva M. V., Aleksandrova N. V., Tarasov A. P., Salakhova R. D., Volkov V. A., Merkulov V. A. Immunomodulyatory bakterial'noy prirody, zaregistrirrovannye v Rossiyskoy Federatsii [Immunomodulators of bacterial nature, registered in the Russian Federation]. *Biopreparaty* [Biologics], 2014, no. 3, pp. 19–26.
39. Nikolaeva T. N., Grigor'eva E. A., Kozlov V. V., Pronin A. V. Kompleksnye efekty "sal'mozana" i probioticheskikh bakteriy roda *Lactobacillus* na estestvennyuyu rezistentnost' i adaptivnyy immunnyy otvet eksperimental'nykh zhivotnykh [The combined effects of "salmozan" and probiotic bacteria of the genus *Lactobacillus* on the natural resistance and adaptive immune response of experimental animals]. *Meditsinskaya immunologiya* [Medical immunology], 2010, vol. 12, no. 1–2, pp. 81–86.
40. Omel'chenko N. D., Filippenko A. V., Doroshenko E. P., Bespalova I. A., Ivanova I. A., Morozova I. V., Trukhachev A. L., Galicheva A. L. Sovremennyye aspekty nespetsificheskoy profilaktiki i lecheniya psevdotuberkuleza i kishchnogo yersinioza [Modern aspects of non-specific prevention and treatment of pseudotuberculosis and intestinal yersiniosis]. *Natsional'nyy priorityety Rossii* [National priorities of Russia], 2014, vol. 3, no. 13, pp. 80–84.
41. Ostrovskaya P. Yu., Flaks G. A., Korsunskaya I. M., Syuch N. I. Glutoksim v kompleksnoy terapii urogenital'nykh infektsiy u patientsov reprodukivnogo vozrasta [Glutoxim in the treatment of urogenital infections in patients of reproductive age]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya: meditsina* [Bulletin of St. Petersburg University. Series: medicine], 2011, no. 2, pp. 139–146.
42. Poddubnyak O. P., Galitskiy L. A., Simbirtsev A. S., Stepanov A. V. Otsenka klinicheskoy effektivnosti i immunomoduliruyushchego deystviya betaleykina v kompleksnom lechenii tuberkuleza legkikh u vperveyye vyyavlennykh bol'nykh [Evaluation of the clinical efficacy and immunomodulatory effects of betaleukin in the complex treatment of pulmonary tuberculosis in newly diagnosed patients]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2007, vol. 6, no. 4, pp. 48–53.
43. Sanin A. V., Vasil'ev I. K., Bozhkov D. V. Opyt primeneniya preparata sal'mozan [Experience with salmozan]. *Veterinariya Kubani* [Veterinary Kuban], 2007, no. 5, pp. 23–24.
44. Semash N. A., Belevskiy A. S., Vyaz'menova N. I. Ad'yuvantnaya terapiya vnebol'nichnoy pnevmonii [Adjuvant therapy of community-acquired pneumonia]. *Lechebnoe delo* [Medical business], 2011, no. 4, pp. 50–54.
45. Semenov V. M., Dmitrachenko T. I., Kozin V. M., Zhil'tsov I. V., Piskun D. V., Zen'kova S. K., Semenov D. M., Kuchko I. V. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam [Infectious Disease Guide]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2008, 744 p.
46. Simbirtsev A. S. Interleykin-1. Fiziologiya, patologiya, klinika [Interleukin-1. Physiology, pathology, clinic]. Saint Petersburg, Folio, 2011, 480 p.
47. Timchenko V. N., Kalinina N. M., Barakina E. V., Pavlova E. B., Bulina O. V., Davydova N. I., Bychkova N. V., Bragina G. S. Opyt primeneniya viferona v kompleksnoy terapii detey, bol'nykh psevdotuberkulezom [Experience of using Viferon in the treatment of children with pseudotuberculosis]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation], 2013, vol. 12, no. 1–2, pp. 159–165.
48. Titov L. P., Kartel' A. I., Shaban Zh. G. Ispol'zovanie prodigiozana i taktivina v lechenii bol'nykh khronicheskimi klebsiellazami [Use of Prodigiosan and Tactivin in the Treatment of Patients with Chronic Klebsiella infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2001, no. 5, pp. 46–49.
49. Fedorov Yu. N., Klyukina V. I., Romanenko M. N., Bogomolova O. A., Denisenko A. N. Strategiya i printsipy immunokorreksii i immunomoduliruyushchey terapii [Strategy and principles of immunocorrection and immunomodulatory therapy]. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo* [Vestnik of Yaroslav the Wise Novgorod State University], 2015, no. 3–1 (86), pp. 84–87.

50. Filippenko A. V., Omel'chenko N. D., Ivanova I. A., Bepalova I. A., Doroshenko E. P., Galicheva A. L. Nekotorye aspekty nespetsificheskoy profilaktiki i lecheniya osobo opasnykh infektsiy [Some aspects of non-specific prevention and treatment of especially dangerous infections]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii* [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology], 2015, no. 5, pp. 111–116.
51. Khabarova I. A., Toporkov A. V., Viktorov D. V., Zhukova S. I., Rotov K. A., Snatnikov E. A. Ekstremnaya profilaktika eksperimental'nogo melioidoza s ispol'zovaniem sinteticheskikh immunomodulyatorov i geterologichnykh vaksyn [Emergency prevention of experimental melioidosis using synthetic immunomodulators and heterologous vaccines]. *Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Meditsina* [Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Series: Medicine], 2018, vol. 22, no. 3, pp. 340–350.
52. Khaitov R. M., Ataulakhov R. I. Immunoterapiya. Rukovodstvo dlya vrachey [Immunotherapy. A guide for doctors]. Moscow, GEOTAR-Media, 2014, 672 p.
53. Tseneva G. Ya., Demakova T. E., Simbirtsev A. S., Voskresenskaya E. A., Kurova N. N., Chmyr' I. A., Lipatova L. A. Vliyanie rekombinantnogo interleykina 1 β na eksperimental'nyy psevdotuberkuleznyy protsess [The effect of recombinant interleukin 1 β on an experimental pseudotuberculosis process]. *Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Infektsionnye bolezni: sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya"* [Materials of the Russian scientific-practical conference "Infectious diseases: modern problems of diagnosis and treatment"]. Moscow, Saint Petersburg, 2008, pp. 282–283.
54. Tsyrukunov V. M. Protivoepidemicheskie meropriyatiya v ochagakh infektsionnykh bolezney: Uchebnoe posobie / pod redaktsiyey G. N. Chistenko [Anti-epidemic measures in the foci of infectious diseases: Study Guide]. Ed. G.N. Chistenko. Minsk, Belorusskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet [Belarusian State Medical University], 2006, 324 p.
55. Shpotin V. P., Galimzyanov Kh. M., Eremina N. V., Proskurin A. I. Effektivnost' imunofana v korrektsii tsi-tokinovogo statusa u bol'nykh khronicheskim gnoinym srednim otitom [The immunofan efficiency in the correction of cytokine status in patients with chronic purulent otitis media], *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2012, vol. 7, no. 3, pp. 185–188.
56. Yushkov V. V., Yushkova T. A., Larionov A. S. Farmakologiya immunokorrektorov [Immunocorrector Pharmacology]. Ekaterinburg, Ural'skiy tsentr meditsinskoy i farmatsevticheskoy informatsii [Ural Center for Medical and Pharmaceutical Information], 2005, 163 p.
57. Barnes J. L., Warner J., Melrose W., Durrheim D., Speare R., Reeder J. C., Ketheesan N. Adaptive immunity in melioidosis: a possible role for T cells in determining outcome of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Clin. Immunol.*, 2004, vol. 113, no. 1, pp. 22–28.
58. Dance D. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Internation. J. of Antimicrobial Agents*, 2014, vol. 43, no. 4, pp. 310–318.
59. Daya M., Nakamura Y. Pulmonary disease from biological agents: anthrax, plague, Q fever and tularemia. *Crit. Care. Clin.*, 2005, vol. 21, no. 4, pp. 747–763.
60. Cheng A. C., Stephens D. P., Anstey N. M., Currie B. J. Adjunctive granulocyte colony-stimulating factor for treatment of septic shock due to melioidosis. *Clin. Infect. Dis.*, 2004, vol. 38, no. 1, pp. 32–37.
61. Cheng A. C., Limmathurotsakul D., Chierakul W., Getchalarat N., Wuthiekanun V., Stephens D. P., Day N. P., White N. J., Chaowagul W., Currie B. J., Peacock S. J. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. *Clin. Infect. Dis.*, 2007, vol. 45, no. 3, pp. 308–314.
62. Cheng A. C., Dasari P., Currie B. Y. Granulocyte colony-stimulating factor and in vitro whole blood model of melioidosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 2004, vol. 23, no. 3, pp. 205–207.
63. Chitu V., Stanley E. Colony-stimulating factor-1 in immunity and inflammation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2006, no. 18, pp. 39–48.
64. Garcia A. E., Osapay G., Tran P. A., Yuan J. Isolation, synthesis, and antimicrobial activities of naturally occurring theta-defensin isoforms from baboon leukocytes. *Selsted ME. Infect Immun.*, 2008, vol. 76, no. 12, pp. 5883–5891.
65. Haque, A., Easton A., Smith D., O'Garra A., Van Rooijen N., Lertmemongkolchai G., Titball R. W., Bancroft G. J. Role of T cells in innate and adaptive immunity against murine *Burkholderia pseudomallei* infection. *J. Infect. Dis.*, 2006, vol. 193, no. 3, pp. 370–379.
66. Lauw F. N., Simpson A. J., Prins J. M., van Deventer S. J., Chaowagul W., White N. J., van der Poll T. The CXC chemokines gamma interferon (IFN-gamma) – inducible protein 10 and monokine induced by IFN-gamma are released during severe melioidosis. *Infect. Immun.*, 2000, vol. 68, pp. 2034–2042.
67. Nicamp F. P., Pamham M. J. Principles of Immunopharmacology. Springer, 2011, 760 p.
68. Pammit M. A. Intranasal interleukin-12 treatment promotes antimicrobial clearance and survival in pulmonary *Francisella tularensis* subsp. *novicida* infection. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, vol. 48, no. 12, pp. 4513–4519.
69. Propst K. L., Troyer R. M., Kelliham L. M., Schweizer H. P., Dow S. W. Immunotherapy markedly increases the effectiveness of antimicrobial therapy for treatment of *Burkholderia pseudomallei* infection. *Antimicrob. Agents Chemother*, 2010, vol. 54, no. 5, pp. 1785–1792.

70. Santanirand P., Harley V. S., Dance D. A., Drasar B. S., Bancroft G. J. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei*. *Infect. Immun.*, 1999, vol. 67, pp. 3593–3600.
71. Sharm, A., Patel V. K., Chaturvedi A. N. Vibriocidal activity of certain medicinal plants in Indian folklore medicine by tribals of Mahakoshal region of central India. *Indian J. Pharmacol.*, 2009, vol. 41, no. 3, pp. 129–133.
72. Skyberg J. A. Nasal acai polysaccharides potential innate immunity to protect against pulmonary *Francisella tularensis* and *Burkholderia pseudomallei* infections. *PLoS Pathog.*, 2012, vol. 8, no. 3, e 1002587.
73. Stephens D. P., Thomas J. H., Higgins A., Bailey M., Anstey N. M., Currie B. J., Cheng A. C. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with septic shock. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 2, pp. 448–454.
74. Utasincharoen P., Anuntagool N., Arjcharoen S., Limposuvan K., Chisuria P., Sirisinha S. Induction of iNOS expression and antimicrobial activity by interferon (IFN)-beta is distinct from IFN-gamma in *Burkholderia pseudomallei* infected mouse macrophages. *Exp. Immunol.*, 2004, vol. 136, no. 2, pp. 277–283.
75. Wiersinga W. J., Wieland K. U., van der Windt H. J. V., de Bourg A., Florkin S., Dondorp A., Day N. P., Peacock Sh. J., van der Poll T. Endogenous interleukin-18 improves the early antimicrobial host response in severe melioidosis. *Infect. Immun.*, 2007, vol. 75, no. 8, pp. 3739–3746.
76. Wiersinga W. J., van der Poll T., White N. J., Day N. P., Koh S. G., Peacock S. J. Melioidosis: insights into the pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*. *Europ. J. Clin. Microbiol. and Inf. Dis.*, 2012, vol. 31, no. 4, pp. 379–388.
77. Xiao B. G., Lu C. Z., Lin H. Cell biology and clinical promise of G-CSF: immunomodulation and neuroprotection. *J. Cel. Mol. Med.*, 2007, vol. 11, no. 6, pp. 1272–1290.
78. Yamasaki S., Asakura M., Neogi S. B., Hinenoya A., Iwaoka E., Aoki S. Inhibition of virulence potential of *Vibrio cholerae* by natural compounds. *Indian J. Med. Res.*, 2011, vol. 133, no. 2, pp. 232–239.

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

УДК 616.62-007.271-089

DOI 10.17021/2019.14.3.36.45

© Ф.Г. Колпациниди, П.С. Кызласов, А.Г. Мартов, А.Т. Мустафаев,
А.И. Боков, Ф.Р. Асфандияров, Н.Б. Забродина, 2019

ОПЕРАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРОТЯЖЕННЫХ СТРИКТУР УРЕТРЫ

Колпациниди Федор Георгиевич, ассистент кафедры урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: fedor_dr@mail.ru.

Кызласов Павел Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра урологии и андрологии, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, главный внештатный уролог ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: 499-190-95-68, e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru.

Мартов Алексей Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: martovalex@mail.ru.

Мустафаев Али Тельман оглы, аспирант кафедры урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.mustafayevat@gmail.com.

Боков Алексей Иванович, ассистент кафедры урологии и андрологии, Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования, ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Россия, 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, тел.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.bokov@bk.ru.

Асфандияров Фаик Растямович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой урологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: drfa@ Rambler.ru.

Забродина Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, главный врач, ФБУ «Центральная клиническая больница гражданской авиации», Россия, 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 7, тел.: (495) 490-04-90, e-mail: nbzabrodina@gmail.com.

Проблема хирургического лечения протяженных стриктур остается актуальной и сегодня. Приведены исторические данные об усовершенствовании методов оперативного лечения протяженных стриктур. Освещены основные методики оперативного лечения, преимущества и недостатки каждого метода, описаны современные виды хирургического лечения стриктур уретры. Представлены статистические данные мультицентровых исследований об эффективности хирургических методов лечения, а также о частоте рецидивов после операции.

Ключевые слова: *протяженная стриктура уретры, оперативное лечение стриктур уретры, исторические данные о лечении стриктур уретры.*

SURGICAL TREATMENT OF EXTENDED URETHRAL STRICTURES

Kolpatsinidi Fedor G., Assistant, Institute of Continuing Vocational Education of State Research Center, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-95-68, e-mail: fedor_dr@mail.ru.

Kyzlasov Pavel S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Urology and Andrology Center, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.kyzlasov@mail.ru.

Martov Aleksey G., Dr. Sci. (Med), Professor, Head of Department, Institute of Continuing Vocational Education of State Research Center, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-95-68, e-mail: martovalex@mail.ru.

Mustafaev Ali T., post-graduate student, Institute of Continuing Vocational Education of State Research Center, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.mustafayevat@gmail.com.

Bokov Aleksey I., Assistant, Institute of Continuing Vocational Education of State Research Center, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, 46 Zhivopisnaya St., Moscow, 123098, Russia, tel.: (499) 190-95-68, e-mail: dr.bokov@bk.ru.

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

Zabrodina Natal'ya B., Dr. Sci. (Med.), Chief Doctor, Central Clinical Hospital of Civil Aviation, 7 Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia, tel.: (495) 490-04-90, e-mail: nbzabrodina@gmail.com.

The problem of surgical treatment of extended strictures remains relevant to this day. This article presents the historical data of improving the methods of surgical treatment of extended strictures. The main methods of surgical treatment, the advantages and disadvantages of each method are highlighted, modern types of surgical treatment of urethral strictures are described. The article also presents statistical data from multicenter research on the effectiveness of surgical treatment methods, as well as the frequency of relapses after surgery.

Key words: *extended urethral stricture, surgical treatment of extended urethral strictures, historical data of treatment of urethral stricture.*

Реконструктивно-пластические вмешательства по поводу рецидивных и протяженных стриктур уретры, несмотря на внедрение новейших медицинских технологий, остаются одной из актуальных проблем урологии. Основной целью подобного вмешательства является восстановление проходимости уретры и обеспечение адекватного мочеиспускания. Методики и технологии постоянно совершенствуются, однако показатели эффективности лечения сохраняются на низком уровне, а внедрение в практику большого количества новых операций, наряду с использованием новейших материалов, шовного материала, инструментария, в полной мере не исключают повторного рецидивирования.

Возникновение рецидивов, в первую очередь, связано с недостатком пластического материала для выполнения пластики уретры, что обусловлено, в частности, ранее перенесенными вмешательствами, а также развитием в послеоперационном периоде гнойно-воспалительных осложнений, сужений, мочевого затеков. Вероятность развития рецидива стриктуры или образования свищей после оперативного лечения составляет от 10 до 40 % [8].

В оперативном лечении стриктур уретры значительное место занимают эндохирургические вмешательства. Однако при значительных по протяженности дефектах уретры единственным радикальным методом остается открытая хирургия. Неудачные результаты повторных эндоскопических вмешательств, наряду с бужированием уретры, приводят к росту числа больных с протяженными стриктурами [7]. Все это послужило стимулом для развития заместительной уретропластики как основного подхода к хирургическому лечению стриктур уретры. Основные принципы данного направления были разработаны G. Nove-Josserand в 1897 г. [31].

В настоящее время проходимость уретры у мужчин может быть восстановлена как одномоментной операцией [39], так и в ходе многоэтапного лечения [27].

Приоритетным процессом в формировании рецидива стриктуры после эндохирургического вмешательства является развитие спонгиофиброза, при этом сохраняются склеротически измененные ткани уретры (J.W. McAninch, 2005) [17].

Единственным патогенетически обоснованным методом оперативного лечения остается иссечение стриктуры в пределах здоровых тканей с формированием уретро-уретроанастомоза. Однако при наличии дефекта уретры большой протяженности данный метод неприемлем вследствие требуемого удаления значительного по протяженности сегмента мочеиспускательного канала [21]. В тех случаях, когда использование собственных неизмененных тканей невозможно вследствие первичной протяженности поврежденного участка уретры (либо ранее перенесенных неудачных вмешательств) и требуется замещение протяженного участка уретры, восстановление дефекта здоровых тканей возможно только с применением различных ауто- и аллотрансплантатов. Так, например, предлагалось использование аллогенной трупной уретры и вывернутой вены [38]. К сожалению, использование свободных лоскутов часто заканчивалось рецидивом заболевания, развивающимся вследствие склероза лоскута, либо его отторжением. Низкая скорость формирования собственных сосудов приводила к нежизнеспособности трансплантата. В результате последний либо отторгался, либо склерозировался, что приводило к образованию свищей и выраженных рубцовых изменений в окружающих тканях.

Более перспективным представляется применение таких материалов, как слизистая тонкого кишечника, влагалищная оболочка яичка, слизистая оболочка мочевого пузыря при условии сохранения питательной ножки. Проблема выбора материала обусловлена тем, что эпителий используемого трансплантата, значительно отличающийся от эпителия уретры, подвергается структурным и функциональным изменениям при контакте с мочой, с развитием гиперкератоза, склероза, как следствие, в зоне анастомоза возникает спонгиофиброз. Ухудшение приживления свободно пересаженного трансплантата обусловлено нарушением микроциркуляции и перифокальным склерозом. Кроме того, возможно применение синтетических рассасывающихся материалов.

Как считает большинство авторов, увеличительная уретропластика (аугментация уретры) является наиболее приемлемым способом лечения. Лоскут может быть васкуляризированным (flap), или свободным (graft). Использование невакуляризированных лоскутов демонстрирует удовлетворительные результаты в случае коротких стриктур. Неоангиогенез в трансплантате связан с состоянием спонгиозного тела и парауретральных тканей, обеспечивающих трофику лоскута [15]. Протяженные стриктуры уретры ассоциированы со склерозом в спонгиозной ткани. Применение в подобных случаях невакуляризированных трансплантатов в большинстве случаев обречено на формирование рецидива [30].

В начальном периоде после трансплантации лоскут получает питание за счет подлежащих тканей [1], что обуславливает преимущественное применение трансплантата с тонкой субэпителиальной пластинкой и относительно толстым эпителиальным слоем, так как это позволяет кислороду и метаболитам легко диффундировать из окружающих тканей. Наиболее подходящими для этого стали слизистая оболочка полости рта и в меньшей степени расщепленные кожные трансплантаты [18].

Использование трансплантатов с питающей ножкой стало значительным шагом. Впервые такой трансплантат предложил в 1968 г. A. Orandi, описавший способ формирования продольного пенильного лоскута на питающей ножке для замещения уретральной стенки в случае коротких стриктур пенильной части уретры [32].

Примерами заместительной уретропластики являются скротальный [39] и препуциальный [20] лоскуты. Эти трансплантаты кровоснабжаются сосудами из глубокой фасции мошонки и полового члена, соответственно [20]. Сохранение собственного кровоснабжения позволило избежать проблемы отторжения. Недостатком этих методов является развитие склеротических изменений кожи мошонки и полового члена при контактировании с мочой [29], что приводит к развитию склероза трансплантата с образованием рецидивной стриктуры. Кроме того, несмотря на превентивную эпиляцию, в кожном лоскуте продолжается рост волос, что приводит к образованию камней в просвете уретры. Для удаления камней приходится прибегать к контактной уретролитотрипсии, что обуславливает значительный рост осложнений после операций, где использовался лоскут кожи мошонки на сосудистой ножке, как было показано в исследовании D. Dubey с соавторами [19]. При этом частота повторного развития стриктуры у пациентов, которым выполняли пластику уретры с применением либо лоскута на сосудистой ножке, либо изолированного трансплантата, составляла 14,5 и 15,7 %, соответственно.

J.K. Quartey в 1983 г. сообщил об использовании пенильно-препуциального лоскута, который сочетает в себе циркулярный препуциальный и продольный пенильный лоскуты [35]. Таким образом, была достигнута возможность восстановления дефекта уретры протяженностью до 15 см. При данном методе оперативного лечения сохраняющиеся сосуды глубокой фасции обеспечивают удовлетворительное кровоснабжение трансплантата при увеличении его длины за счет пенильного отдела с вентральной поверхности полового члена. Автор сообщает о проведенном лечении 150 пациентов с применением данного метода. У 135 (90 %) пациентов достигнут положительный результат. В исследовании отмечается, что ни в одном случае не наблюдалось некроза трансплантата даже при развитии фистулы или абсцесса. Благодаря наличию у трансплантата кровоснабжения за счет сосудов глубокой фасции полового члена значительно повышается вероятность его благоприятного приживления. Морфофункциональные особенности обуславливают относительно редкое отторжение материала. В слизистой лоскута происходят минимальные изменения после контакта с мочой. В то же время отмечаемая другими исследователями недостаточная длина трансплантата ограничивает применение данного метода.

Улучшения приживаемости трансплантата можно добиться, используя пересадку лоскута на кровоснабжающейся ножке. В литературе имеется большое количество публикаций, освещающих ситуацию, когда при реконструкции уретры применяется кожно-фасциальный лучевой лоскут. При этом возможно использование трансплантата, обеспечивающего формирование неоуретры значительной протяженности. Улучшение кровоснабжения трансплантата с обеспечением лучшей приживаемости происходит также за счет развития сети дополнительных анастомозов. Улучшение трофики позволяет производить широкое иссечение рубцово-измененных тканей. Недостатком метода, наряду с технической сложностью, является развитие несостоятельности сосудистых анастомозов и некроза трансплантата. Кроме того, несмотря на предварительно проводимую эпиляцию, волосяные фолликулы частично сохраняются, что создает реальную опасность камнеобразования в отдаленном периоде.

Васкуляризированные трансплантаты в целом и препуциальный в частности имеют существенные преимущества. Главным недостатком использования фасциальных лоскутов является недостаточная длина самого трансплантата, что ограничивает размер восстанавливаемого дефекта [10]. В настоящее время применяется модификация использования циркулярного препуциального трансплантата, предложенная J.W. McAninch [26], при которой применяются два параллельных циркулярных разреза: первый – субкоронарный (дистальный) и второй – проксимальный (выполняют, отступив на 2,0–2,5 см от первого разреза). Способ позволяет значительно увеличить длину лоскута.

Формирование из трансплантата полной окружности уретры менее предпочтительно, при этом васкуляризированные трансплантаты чаще дают рецидивы, чем свободные лоскуты [1].

В настоящее время наиболее часто применяемым пластическим материалом является слизистая оболочка ротовой полости. Это обусловлено как доступностью материала, так и хорошей приживаемостью лоскута и адаптивными свойствами неороговевающего эпителия, обусловленными развитой капиллярной сетью слизистой щеки [34, 37]. Первые сообщения о применении свободных лоскутов слизистой оболочки щеки появились еще в конце XIX в. Широкое применение этого метода началось в 1993 г. Использование этого материала в настоящее время признается исследователями как «золотой стандарт» лечения больных с протяженными стриктурами уретры [16]. В опубликованных работах отмечены хорошие непосредственные результаты оперативного лечения стриктур уретры. По данным J. Fichtner с соавторами [21], все рецидивы стриктуры были выявлены в течение первого года наблюдения, в последующем отмечается стабилизация показателей мочеиспускания.

Слизистая щетки может использоваться как в бульбозном, так и в пенильном отделе уретры [3, 6, 24, 42]. При использовании свободных лоскутов замещение стенки уретры производится двумя видами принципиально отличающихся операций: вентральной и дорсальной пластикой. В первом случае выделяются зоны стриктуры, уретра рассекается продольно, к ее краям подшивается трансплантат, который укрывается спонгиозной тканью, играющей в данном случае роль реципиентной зоны. Однако в спонгиозном теле могут развиваться фиброзные изменения, что нарушает реваскуляризацию. Кроме того, в ряде случаев наблюдается пролабирование лоскута и образование дивертикулов [28]. Все перечисленное является причиной более частого использования в последнее время дорсальной пластики. Операция начинается с круговой мобилизации уретры. Затем мочеиспускательный канал рассекается со стороны кавернозных тел в области стриктуры. При этом белочная оболочка выполняет функцию ложа, что обеспечивает лучшую васкуляризацию. Однако после мобилизации уретры и ее рассечения нарушаются артериальные и венозные связи с кавернозными телами, что приводит к рубцовым изменениям в спонгиозной ткани и может сопровождаться трофическими изменениями в уретре [15].

Еще одним вариантом аугментационной пластики является техника «дорсальной вставки», или операция Asora. Ее особенностью является тот факт, что просвет уретры рассекается по вентральной поверхности в продольном направлении. Затем слизистая уретры продольно рассекается на дорсальной стороне. Буккальный графт вставляется в образовавшийся дефект слизистой [14]. Производится ушивание стенки уретры по вентральной поверхности. В случае дефицита слизистой выполняется методика вентральной накладки (операция Palmintera) [33].

Сравнительных исследований техник дорсальной и вентральной «накладок» не выявлено [36].

Видом аугментационной уретропластики является методика onlay (операция Barbagli, операция Kulkarni, операция Asora, Rajmitriy, Kodama). Операция подразумевает продольное вскрытие спонгиозного тела и просвета уретры на уровне стриктуры по вентральной поверхности. Свободный лоскут фиксируется по краям просвета уретры, являясь заплаткой, приводя к увеличению просвета уретры и закрытию дефекта уретры [2].

«Дорсальная накладка» была предложена G. Barbagli в 1996 г. [15]. Уретра полностью мобилизуется на уровне поражения. Спонгиозное тело и просвет уретры вскрываются по дорсальной поверхности. Буккальный графт фиксируется к краям слизистой и белочной оболочки кавернозных тел, закрывая дефект слизистой уретры и увеличивая просвет.

На первом этапе марсупиализации уретры (по Йогансену) производится продольное рассечение мочеиспускательного канала в области стриктуры на всю длину, края уретры сшиваются с кожей. В последующем производится заместительная уретропластика.

При локализации стриктуры в проксимальной части уретры и бульбо-мембранозного отдела используется методика интрауретрального анастомоза по D. E. Andrich, A. R. Mundy [13]. Первоначально рассекаются бульба и уретра, иссекают рубцово-измененные ткани. Затем производят наложение уретро-уретрального анастомоза, целостность бульбы и ее кровоснабжение не страдают.

Одна из главных проблем хирургии протяженных стриктур уретры заключается в том, что часто трансплантат на питающей ножке недостаточно длинен. Особенно это актуально при необходимости субтотального замещения уретры по длине и окружности. Попытки имплантации лоскута недостаточной длины приводят к нарушению его кровоснабжения и оканчиваются ишемическими и некротическими изменениями, формированием свищей, абсцессов, рецидива стриктуры [22]. Попытки комбинирования свободных трансплантатов и лоскутов на фасциальной ножке оказались избыточно трудоемкими при недостаточной эффективности [41]. Все это способствовало широкому внедрению в практику кожно-фасциальных лоскутов с осевым кровотоком с лучевой поверхности предплечья.

Данный вид трансплантации был впервые предложен G. Yang с соавторами в 1978 г. Метод получил дальнейшее развитие в трудах R. Song, сообщившего в 1982 г. о проведенной микрохирургической пластике дефектов головы и шеи у 31 пациента [38, 39], у которых использовали трансплантат с лучевой поверхности. Достижению хорошего результата лечения способствовала достаточная эластичность кожи, слабое развитие подкожной жировой клетчатки. Это обеспечивало хорошую адаптацию лоскута в области трансплантации. Сосудистый пучок в области предплечья развит достаточно хорошо для обеспечения кровоснабжения протяженных лоскутов (до 15–20 см), что дает возможность формировать трансплантат с длиной, достаточной для тотального замещения уретры.

В 1993 г. Н.О. Милоновым и соавторами был предложен лучевой лоскут для уретропластики. Размеры выделяемого лоскута составляют 3,0–3,5 × 18–22 см и позволяют его использовать при необходимости тотальной и субтотальной пластики уретры. Авторы акцентируют внимание на

целесообразности мобилизации максимально возможной длины сосудистой ножки. Неоуретра анастомозируется с уретрой, затем производится реваскуляризация с ротированной нижней эпигастральной артерией. На основании большого опыта исследователи рекомендуют использование лучевых трансплантатов как операцию выбора при коррекции протяженных стриктур и в случаях рецидивного течения заболевания [9]. К недостаткам метода можно отнести развитие склеротических изменений в трансплантате после контакта с мочой, а также сохранение роста волос с последующим камнеобразованием, несмотря на предварительно проведенную эпиляцию [23].

В последние годы было предложено большое количество способов хирургического лечения протяженных стриктур уретры у мужчин [4, 12, 30, 38, 40]. Однако эффективность указанных методов остается на весьма низком уровне. О сложности проблемы говорит тот факт, что рецидив стриктуры после операционного лечения наблюдается в 30–75 % случаев [11, 27].

М.И. Коган [5] в одном из своих исследований приводит результаты оперативного лечения 53 больных с протяженными стриктурами уретры в возрасте от 18 до 79 лет. Пациенты были разделены на группы с субтотальными стриктурами протяженностью более 11 см и протяженными стриктурами от 5 до 11 см.

Выполнялись следующие виды оперативных вмешательств:

1. Анастомотическая уретропластика:
 - кожный лоскут;
 - влагалищная оболочка яичка;
 - буккальный трансплантат.
2. Заместительная уретропластика:
 - кожный лоскут;
 - заместительная уретропластика по Барбагли буккальным трансплантатом.
3. Марсупиализация уретры (по Йогансену первый этап).
4. Уретроперинеостомия (временная или постоянная).

Анализ результатов позволил сделать следующие выводы: в 54,5 % случаев протяженных и в 44,4 % случаев субтотальных стриктур уретры удается восстановить проходимость уретры в ходе одномоментного вмешательства. У больных с протяженным дефектом уретры необходимо выполнять 2 или 3 этапа операций, с субтотальным – 3 этапа операций. Автор отмечает, что наименьшее количество осложнений и рецидивов получено при уретропластике с использованием буккального трансплантата.

В аналогичных зарубежных исследованиях о результатах использования слизистой полости рта сообщили М.Р. Markiewicz и соавторы [25]. Ими произведен анализ 1 267 работ, опубликованных в период с 1974 по 2006 гг., из которых были отобраны 39 публикаций, посвященных результатам оперативного лечения стриктур уретры с применением буккального трансплантата. У 76,4 % оперированных больных удалось достичь положительного эффекта. Техника onlay имела эффективность в 79,2 %, ventralonlay была эффективна в 87,7 %, а методика dorsalonlay – в 68,2 %.

Таким образом, в подходах к хирургическому лечению протяженных стриктур уретры в настоящее время сохраняются противоречия. Существование множества применяемых методик свидетельствует об отсутствии универсальности и удовлетворенности результатами, несмотря на часто наблюдаемый высокий процент успеха.

Успешная операция возможна при соответствующей подготовке техники операции, наличии достаточных знаний относительно основ и базовых принципов анатомии, кровоснабжения и оперативных приемов в области полового члена.

Список литературы

1. Абдуллаев, И. А. Пригодность свободного кожного лучевого васкуляризованного лоскута для заместительной уретропластики / И. А. Абдуллаев, Р. Т. Адамян, С. В. Гагарина // Андрология и генитальная хирургия. – 2000. – № 2. – С. 43–48.
2. Аустони, Э. Атлас по реконструктивной хирургии полового члена / Э. Аустони. – М. : АБВ-Пресс, 2012. – 568 с.
3. Деточкин, А. Н. Оперативное лечение стриктуры уретры / А. Н. Деточкин, Н. А. Деточкина, В. М. Мирошников, В. А. Зурнаджянц // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 100–105.
4. Живов, А. В. Особенности применения методики анастомотической уретропластики при посттравматических стриктурах бульбомембранозной уретры / А. В. Живов, О. Б. Лоран, А. Б. Богданов, С. В. Котов // Урология. – 2010. – № 5. – С. 41–45.

5. Коган, М. И. Эффективность хирургического лечения протяженных и субтотальных стриктур уретры у мужчин / М. И. Коган, В. В. Красулин, В. В. Митусов, В. А. Шангичев, Р. Э. Аметов, С. В. Наранов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 95–97.
6. Курбатов, Д. Г. Буккальная уретропластика. Иллюстрированный атлас операций / Д. Г. Курбатов. – М. : Медпрактика-М, 2009. – 92 с.
7. Лебедев, С. А. Особенности оперативного лечения и послеоперационного ведения больных с рецидивной посттравматической стриктурой и облитерацией уретры у мужчин : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995. – 18 с.
8. Мартов, А. Г. Эффективность и перспективы современной эндоурологии / А. Г. Мартов, Н. А. Лопаткин // Материалы X Российского съезда урологов (Москва, 01–03 октября 2002 г.) / под ред. Н.А. Лопаткина. – М. : Информполиграф, 2002. – С. 655–683.
9. Милонов, Н. О. Коррекция пола при транссексуализме / Н. О. Милонов, Р. Т. Адамян, Г. И. Козлов. – М. : Медицина, 1999. – 151 с.
10. Нестеров, С. Н. Заместительная пластика уретры у мужчин препуциальным лоскутом по оригинальной методике / С. Н. Нестеров, С. В. Гагарина, А. В. Бабыкин // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – Т. 2, № 1. – С. 102–104.
11. Пушкарь, Д. Ю. Качество жизни мужчин после различных операций по поводу стриктуры уретры / Д. Ю. Пушкарь, А. В. Живов, М. Р. Багаудинов, Р. М. Исмаилов // Андрология и генитальная хирургия. – 2013. – № 2. – С. 26–30.
12. Abouassaly, R. Augmented Anastomotic Urethroplasty / R. Abouassaly, K. W. Angermeier // J. Urol. – 2007. – Vol. 177, № 6. – P. 2211–2215.
13. Andrich, D. E. Non-transecting bulbar urethroplasty : a preliminary report / D. E. Andrich, A. R. Mundy // British Journal of urology. – 2012. – Vol. 109, № 7. – P. 1090–1094.
14. Asopa, H. S. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach / H. S. Asopa, M. Garg, G. G. Singhal, L. Singh, J. Asopa, A. Nischal // Urology. – 2001. – Vol. 58, № 5. – P. 657–659.
15. Barbagli, G. Dorsal onlay techniques for urethroplasty / G. Barbagli, E. Palminteri, M. Lazzeri // Urology clinics of North America. – 2002. – Vol. 29. – P. 389–395.
16. Bhargava, S. Buccal mucosal urethroplasty : is it the new gold standard? / S. Bhargava, C. Chapple // BJU Int. – 2004. – Vol. 93, № 9. – P. 1191–1193.
17. Blaschko, S. D. Repeat urethroplasty after failed urethral reconstruction : outcome analysis of 130 patients / S. D. Blaschko, J. W. McAninch, J. B. Myers, B. J. Schlomer, B. N. Breyer // J. Urol. – 2012. – Vol. 188, № 6. – P. 2260–2264.
18. Brannan, W. Free full thickness skin graft urethroplasty for urethral stricture : experience with 66 patients / W. Brannan, M. G. Ochsner, H. A. Fuselier, J. S. Goodlet // J. Urol. – 1976. – Vol. 115. – P. 677–680.
19. Dubey, D. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures : results from a randomized prospective trial / D. Dubey, V. Vijjan, R. Kapoor, A. Srivastava, A. Mandhani, A. Kumar, M. S. Ansari // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, № 6. – P. 2466–2469.
20. Duckett, J. W. The island flap technique for hypospadias repair / J. W. Duckett // The Urologic clinics of North America. – 1981. – № 3. – P. 152–159.
21. Fichtner, J. Long-term outcome of ventral buccal mucosa onlay graft urethroplasty for urethral stricture repair / J. Fichtner, D. Filipas, M. Fisch, R. Hohenfellner, J. W. Thüroff // Urology. – 2004. – Vol. 64, № 4. – P. 648–650.
22. Iselin, C. E. Dorsal onlay urethroplasty for urethral stricture repair / C. E. Iselin, G. D. Webster // World journal of urology. – 1998. – Vol. 16. – P. 181–183.
23. Lieberman, S. F. Retreat from transpubic urethroplasty for obliterated membranous urethral strictures / S. F. Lieberman, J. M. Barry // J. Urol. – 1982. – Vol. 128. – P. 379–381.
24. Lumen, N. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts : systematic review and meta-analysis / N. Lumen, W. Oosterlinck, P. Hoebeke // Urol. Int. – 2012. – Vol. 89, № 4. – P. 387–394.
25. Markiewicz, M. R. The oral mucosa graft : a systematic review / M. R. Markiewicz, M. A. Lukose, J. E. Margarone 3rd, G. Barbagli, K. S. Miller, S. K. Chuang // J. Urol. – 2007. – Vol. 178, № 2. – P. 387–394.
26. McAninch, J. W. Reconstruction of extensive urethral strictures : circular fasciocutaneous penile flap / J. W. McAninch // J. Urol. – 1993. – Vol. 149. – P. 488–491.
27. Mellon, M. 86 Buccal mucosal urethroplasty after failed prior open repair: a single institution experience / M. Mellon, R. Boris, R. Bihle // J. Urol. – 2013. – Vol. 189, № 4. – P. e35–e36.
28. Monfort, G. Urethral stricture in children : treatment by urethroplasty with bladder mucosal graft / G. Monfort, D. Breatheau, V. Di Benedetto, R. Bankole // J. Urol. – 1992. – Vol. 148. – P. 1504–1506.
29. Mundy, A. R. Pedicled preputial patch urethroplasty / A. R. Mundy, T. P. Stephenson // British Journal of Urology. – 1988. – Vol. 61. – P. 48–51.
30. Mundy, A. R. A comparison of urethral reconstruction techniques / A. R. Mundy // Genitourinary Reconstructive Surgeons Meeting. – London, 1994. – P. 29–32.
31. Nove-Josserand, G. Traitement de P hypospadias, nouvelle method / G. Nove-Josserand // Lyon medical. – 1897. – Vol. 85. – P. 198–203.

32. Orandi, A. One-stage urethroplasty : 4 year followup / A. Orandi // J. Urol. – 1972. – Vol. 107, № 6. – P. 997–980.
33. Palminteri, E. Two-sided dorsal plus ventral oral graft bulbar urethroplasty : long- term results and predictive factors / E. Palminteri, N. Lumen, E. Berdondini, G. B. Di Pierro, G. Cucchiarale, G. Tenti, C. De Nunzio // Urology. – 2015. – Vol. 85, № 4. – P. 942–947.
34. Peterson, A. Management of urethral stricture disease : developing options for surgical intervention / A. C. Peterson, G. D. Webster // BJU Int. – 2004 – Vol. 94, № 7. – P. 971–976.
35. Quartey, J. K. One-stage penile/preputial island flap urethroplasty for urethral stricture / J. K. Quartey // J. Urol. – 1985. – Vol. 134, № 3. – P. 474–485.
36. Raber, M. Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa for repair of bulbar urethral stricture : results of a prospective single center study / M. Raber, R. Naspro, E. Scapaticci, A. Salonia, V. Scattoni, B. Mazzoccoli, G. Guazzoni, P. Rigatti, F. Montorsi // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 1013–1017.
37. Rojas, A. Urethroplasty with buccal mucosa graft or penile skin graft for anterior urethral stricture? / A. Rojas, A. Saavedra // Medwave. – 2015. – Vol. 15, № 5. – P. e6148.
38. Song, R. Total reconstruction of male genitalia / R. Song // Clinics in plastic surgery. – 1982. – Vol. 9, № 1. – P. 97–104.
39. Urethral Reconstructive Surgery / Ed. S. B. Brandes. – Humana Press, 2008. – 373 p.
40. Warner, J. N. A Multi-institutional Evaluation of the Management and Outcomes of Long-segment Urethral Strictures / J. N. Warner, I. Malkawi, M. Dhradkeh, P. M. Joshi, S. B. Kulkarni, M. Lazzeri, G. Barbagli, R. Mori, K. W. Angermeier, O. Storme, R. Campos, L. Velarde, R. G. Gomez, J. S. Han, C. M. Gonzalez, D. Martinho, A. Sandul, F. E. Martins, R. A. Santucci // Urology. – 2015. – Vol. 85, № 6. – P. 1483–1488.
41. Wessells, H. Combined tissue transfer techniques in the single stage reconstruction of complex anterior urethral strictures / H. Wessells, A. F. Morey, J. W. McAninch // J. Urol. – 1996. – Vol. 155. – P. 502–505.
42. Zimmerman, W. B. Buccal mucosa urethroplasty for adult urethral strictures / W. B. Zimmerman, R. A. Santucci // Indian J. Urol. – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 364–370.

References

1. Abdullayev I. A., Adamyan R. T., Gagarina C. B. Prigodnost' svobodnogo kozhnogo lucheвого vaskulyarizirovannogo loskuta dlya zamestitel'noy urethroplastiki [Suitability of a free cutaneous radial vascularized flap for replacement urethroplasty]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*, 2000, vol. 1, no. 2, pp. 43–48.
2. Austoni E. Atlas po rekonstruktivnoy khirurgii polovogo chlena [Penis Reconstructive Atlas]. Moscow, ABV-Press, 2012, 568 p.
3. Detochkin A. N., Detochkina N. A., Miroshnikov V. M., Zurnadzh'yants V. A. Operativnoe lechenie striktury uretry [Operative treatment of urethral stricture]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan medical journal]*, 2015, vol. 10, no. 2, pp. 100–105.
4. Zhivov A. V., Loran O. B., Bogdanov A. B., Kotov S. V. Osobennosti primeneniya metodiki anastomoticheskoy urethroplastiki pri posttravmaticheskikh strikturakh bul'bomembranoznoy uretry [Anastomotic urethroplasty in posttraumatic strictures of bulbomembraneous urethra]. *Urologiya [Urologia]*, 2010, no. 5, pp. 41–45.
5. Kogan M. I., Krasulin V. V., Mitusov V. V., Shangichev V. A., Ametov R. E., Naranov S. V. Effektivnost' khirurgicheskogo lecheniya protyazhennykh i subtotal'nykh striktur uretry u muzhchin [Efficacy of surgical treatment of extended and subtotal urethral strictures in men]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Bashkortostan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 2, pp. 95–97.
6. Kurbatov D. G. Bukkal'naya urethroplastika. Ilyustrirovanny atlas operatsiy [Buccal urethroplasty. Illustrated Atlas of Operations]. Moscow, Medpraktika-M, 2009, 92 p.
7. Lebedev S. A. Osobennosti operativnogo lecheniya i posleoperatsionnogo vedeniya bol'nykh s retsidivnoy posttravmaticheskoy strikturoy i obliteratsiyey uretry u muzhchin. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of surgical treatment and postoperative management of patients with recurrent post-traumatic stricture and urethral obliteration in men. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Moscow, 1995, 18 p.
8. Martov A. G., Lopatkin N. A. Effektivnost' i perspektivy sovremennoy endourologii. [Efficiency and prospects of modern endourology]. *Materialy X Rossiyskogo s"ezda urologov [Materials of the 10th Russian Congress of Urology. Moscow, 01–03 October 2002]. Moscow, Informpoligraf, 2002, pp. 655–683.*
9. Milonov N. O., Adamyan R. T., Kozlov G. I. Korrektsiya pola pri transseksualizme [Sex correction for transsexualism]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1999, 151 p.
10. Nesterov S. N., Gagarina S. B., Babykin A. B. Zamestitel'naya plastika uretry u muzhchin preputzial'nym loskutom po original'noy metodike [Original method of urethroplasty with preputial island flap]. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I. Pirogova [Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center]*, 2007, vol. 2, no. 1, pp. 102–104.

11. Pushkar' D. Yu., Zhivov A. V., Bagaudinov M. R., Ismailov R. M. Kachestvo zhizni muzhchin posle razlichnykh operatsiy po povodu striktury uretry [Quality of life of men after various methods of operative treatment for urethral stricture]. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya [Andrology and Genital Surgery]*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 26–30.
12. Abouassaly R., Angermeier K. W. Augmented Anastomotic Urethroplasty. *J. Urol.*, 2007, vol. 177, no. 6, pp. 2211–2215.
13. Andrich D. E., Mundy A. R. Non-transecting bulbar urethroplasty: a preliminary report. *British Journal of urology*, 2012, vol. 109, no. 7, pp. 1090–1094.
14. Asopa H. S., Garg M., Singhal G. G., Singh L., Asopa J., Nischal A. Dorsal free graft urethroplasty for urethral stricture by ventral sagittal urethrotomy approach. *Urology*, 2001, vol. 58, no. 5, pp. 657–659.
15. Barbagli G., Palminteri E., Lazzeri M. Dorsal onlay techniques for urethroplasty. *Urology clinics of North America*, 2002, vol. 29, pp. 389–395.
16. Bhargava, S., Chapple C. Buccal mucosal urethroplasty: is it the new gold standard? *BJU Int.*, 2004, vol. 93, no. 9, pp. 1191–1193.
17. Blaschko S. D., McAninch J. W., Myers J. B., Schlomer B. J., Breyer B. N. Repeat urethroplasty after failed urethral reconstruction: outcome analysis of 130 patients. *J. Urol.*, 2012, vol. 188, no. 6, pp. 2260–2264.
18. Brannan W., Ochsner M. G., Fuselier H. A., Goodlet J. S. Free full thickness skin graft urethroplasty for urethral stricture: experience with 66 patients. *J. Urol.*, 1976, vol. 115, pp. 677–680.
19. Dubey D., Vijjan V., Kapoor R., Srivastava A., Mandhani A., Kumar A., Ansari M. S. Dorsal onlay buccal mucosa versus penile skin flap urethroplasty for anterior urethral strictures: results from a randomized prospective trial. *J. Urol.*, 2007, vol. 178, no. 6, pp. 2466–2469.
20. Duckett J. W. The island flap technique for hypospadias repair. *The Urologic clinics of North America*, 1981, no. 3, pp. 152–159.
21. Fichtner J., Filipas D., Fisch M., Hohenfellner R., Thüroff J. W. Long-term outcome of ventral buccal mucosa onlay graft urethroplasty for urethral stricture repair. *Urology*, 2004, vol. 64, no. 4, pp. 648–650.
22. Iselin C. E., Webster G. D. Dorsal onlay urethroplasty for urethral stricture repair. *World journal of urology*, 1998, vol. 16, pp. 181–183.
23. Lieberman S. F., Barry J. M. Retreat from transpubic urethroplasty for obliterated membranous urethral strictures. *J. Urol.*, 1982, vol. 128, pp. 379–381.
24. Lumen N., Oosterlinck W., Hoebeke P. Urethral reconstruction using buccal mucosa or penile skin grafts: systematic review and meta-analysis. *Urol. Int.*, 2012, vol. 89, no. 4, pp. 387–394.
25. Markiewicz, M. R. Lukose M. A., Margarone J. E. 3rd, Barbagli G., Miller K. S., Chuang S. K. The oral mucosa graft: a systematic review. *J. Urol.*, 2007, vol. 178, no. 2, pp. 387–394.
26. McAninch J. W. Reconstruction of extensive urethral strictures: circular fasciocutaneous penile flap. *J. Urol.*, 1993, vol. 149, pp. 488–491.
27. Mellon M., Boris R., Bihle R. 86 Buccal mucosal urethroplasty after failed prior open repair: a single institution experience. *J. Urol.*, 2013, vol. 189, no. 4, pp. e35–e36.
28. Monfort G., Breatheau D., Di Benedetto V., Bankole R. Urethral stricture in children: treatment by urethroplasty with bladder mucosal graft. *J. Urol.*, 1992, vol. 148, pp. 1504–1506.
29. Mundy A. R., Stephenson T. P. Pedicled preputial patch urethroplasty. *British Journal of Urology*, 1988, vol. 61, pp. 48–51.
30. Mundy A. R. A comparison of urethral reconstruction techniques. *Genitourinary Reconstructive Surgeons Meeting, London*, 1994, pp. 29–32.
31. Nove-Josserand G. Traitement de P hypospadias, nouvelle method. *Lyon medical*, 1897, vol. 85, pp. 198–203.
32. Orandi A. One-stage urethroplasty: 4 year followup. *J. Urol.*, 1972, vol. 107, no. 6, pp. 997–980.
33. Palminteri E., Lumen N., Berdondini E., Di Pierro G. B., Cucchiareale G., Tenti G., De Nunzio C. Two-sided dorsal plus ventral oral graft bulbar urethroplasty: long- term results and predictive factors. *Urology*, 2015, vol. 85, no. 4, pp. 942–947.
34. Peterson A., Webster G. D. Management of urethral stricture disease: developing options for surgical intervention. *BJU Int.*, 2004, vol. 94, no. 7, pp. 971–976.
35. Quartey J. K. One-stage penile/preputial island flap urethroplasty for urethral' stricture. *J. Urol.*, 1985, vol. 134, no. 3, pp. 474–485.
36. Raber M., Naspro R., Scapaticci E., Salonia A., Scattoni V., Mazzoccoli B., Guazzoni G., Rigatti P., Montorsi F. Dorsal onlay graft urethroplasty using penile skin or buccal mucosa for repair of bulbar urethral stricture: results of a prospective single center study. *Eur. Urol.*, 2005, vol. 48, pp. 1013–1017.
37. Rojas A., Saavedra A. Urethroplasty with buccal mucosa graft or penile skin graft for anterior urethral stricture? *Medwave*, 2015, vol. 15, no. 5, pp. e6148.
38. Song R. Total reconstruction of male genitalia. *Clinics in plastic surgery*, 1982, vol. 9, no. 1, pp. 97–104.
39. Steven B. Brandes. *Urethral Reconstructive Surgery*. Ed. S. B. Brandes. Humana Press, 2008, 373 p.

40. Warner J. N., Malkawi I., Dhradkeh M., Joshi P. M., Kulkarni S. B., Lazzeri M., Barbagli G., Mori R., Angermeier K. W., Storme O., Campos R., Velarde L., Gomez R. G., Han J. S., Gonzalez C. M., Martinho D., Sandul A., Martins F. E., Santucci R. A. A Multi-institutional Evaluation of the Management and Outcomes of Long-segment Urethral Strictures. *Urology*, 2015, vol. 85, no. 6, pp. 1483–1488.

41. Wessells H., Morey A. F., McAninch J. W. Combined tissue transfer techniques in the single stage reconstruction of complex anterior urethral strictures. *J. Urol.*, 1996, vol. 155, pp. 502–505.

42. Zimmerman W. B., Santucci R. A. Buccal mucosa urethroplasty for adult urethral strictures. *Indian J. Urol.*, 2011, vol. 27, no. 3, pp. 364–370.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616.43

DOI 10.17021/2019.14.3.45.57

© М.А. Самоотруева, М.У. Сергалиева, 2019

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ОСОБЕННОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Самоотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, 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.

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

В обзоре рассмотрены методы экспериментального моделирования сахарного диабета у лабораторных животных. Приведены научные литературные данные, раскрывающие вопросы разработки экспериментальных моделей сахарного диабета, а также нарушений, развивающихся при данном патофизиологическом процессе со стороны различных функциональных систем организма. Дана характеристика различных экспериментальных моделей сахарного диабета на животных (хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная и генетическая). Показано, что на фоне сахарного диабета изменяется функциональное состояние иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

Ключевые слова: эндокринная система, экспериментальная модель, экспериментальные животные, сахарный диабет, аллоксан, стрептозотоцин, дитизон.

DIABETES MELLITUS: FEATURES OF EXPERIMENTAL MODELLING

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

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

This review examines experimental modelling methods for diabetes mellitus in laboratory animals. There are presented scientific literary data revealing the development of experimental models of diabetes mellitus, as well as disorders developing in this pathophysiological process by various functional systems of the organism. The characteristics of various experimental models of diabetes mellitus in animals (surgical, chemical, endocrine, immune and genetic) are given. The functional state of immune, cardiovascular, nervous and other systems is shown to change against the background of diabetes mellitus.

Key words: endocrine system, experimental model, experimental animals, diabetes, alloxan, streptozotocin, dithizone.

В последние десятилетия одной из важнейших и актуальных медико-социальных проблем современного человечества являются заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб и др.) [11, 16, 24, 29, 49].

Заболевания эндокринной системы развиваются вследствие гиперфункции, гипофункции либо дисфункции эндокринных органов и требуют безотлагательного лечения с применением лекарственных средств. В связи с этим особый интерес вызывает поиск экспериментальных моделей эндокринных заболеваний с целью изучения и анализа фармакологических свойств новых соединений, а также достоверного выявления особенностей в механизме действия уже известных лекарственных средств.

Сегодня одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний является сахарный диабет (СД). По оценкам Всемирной организации здравоохранения, данной патологией во всем мире страдают более 180 млн человек, ожидается, что к 2025 г. это число вырастет до 380 млн [9, 36, 47]. СД – хроническое заболевание, которое характеризуется относительной или абсолютной инсулиновой недостаточностью, что приводит к гипергликемии, способствующей развитию различных осложнений (нейропатия, нефропатия и ретинопатия, сердечно-сосудистые заболевания и др.). В соответствии с современной классификацией выделяют СД первого типа (СД1) и СД второго типа (СД2), которые имеют многочисленные клинические, иммунологические и генетические различия [2]. СД1 (инсулинозависимый диабет, ювенильный диабет) – заболевание эндокринной системы, характеризующееся абсолютной недостаточностью инсулина, вызванной деструкцией β -клеток поджелудочной железы. В основе патогенетического механизма развития СД1 лежит недостаточность выработки инсулина эндокринными β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, вызванное их разрушением под влиянием разных патогенных факторов (вирусная инфекция, стресс, аутоиммунные заболевания и др.) [2].

СД2 (инсулиннезависимый диабет) – метаболическое заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, развивающейся в результате нарушения секреции инсулина или механизмов его взаимодействия с клетками тканей. СД2 относят к мультифакториальным заболеваниям, развитие которых обусловлено взаимодействием наследственных факторов и факторов внешней среды [4]. Согласно современным представлениям, в патогенезе СД2 ключевую роль играют два механизма: 1) нарушение секреции инсулина β -клетками; 2) повышенная периферическая резистентность к действию инсулина (снижение периферического захвата глюкозы печенью или повышение продукции глюкозы).

Принимая во внимание тот факт, что в настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости СД, большое значение для изучения вопросов патогенеза, клиники, лечения и профилактики данного заболевания имеет разработка экспериментальных моделей у лабораторных животных. При выборе экспериментальной модели необходимо учитывать ее адекватность, валидность, биоэтичность, чувствительность к различным физиологическим, фармакологическим, генетическим и иным манипуляциям.

К настоящему времени создано множество моделей экспериментального СД, основные из них – хирургическая, химическая, эндокринная, иммунная и генетическая [23, 37, 49].

В методике *хирургической модели* используется полное или частичное удаление поджелудочной железы (панкреатический СД). Первый вариант хирургической модели СД был воспроизведен в 1889 г. О. Минковским и Ж. ван Мерингом, которые вызвали диабет у собак путем удаления поджелудочной железы и установили, что необходимым фактором для развития СД является недостаточность секреции инсулина. Ученые наблюдали у животных с СД глюкозурию в сочетании с полиурией, выраженный голод, потерю веса и астению. Уровень сахара в крови экспериментальных животных был повышен, отмечалась ацетоноурия, запас гликогена в органах практически исчезал [2, 23].

В современной экспериментальной диабетологии широкое применение нашли *химические модели* СД, которые могут быть индуцированы химическими препаратами (аллоксан, стрептозотозин, дитизон и др.), избирательно воздействующих на β -клетки островков Лангерганса [46, 47].

Аллоксановый СД развивается при однократном введении животным аллоксана, способного избирательно уничтожать β -клетки, и накапливается в них посредством поглощения с помощью транспортера GLUT-2 глюкозы, вызывая окисление ДНК и белков за счет образования активных форм кислорода, что приводит к деструкции, уменьшению количества β -клеток и в итоге к диабетогенному эффекту. При аллоксановом диабете наблюдается экспериментальная картина, соответствующая развитию СД1: снижено содержание инсулина в крови и поджелудочной железе, гликогена в печени, повышена чувствительность тканей к экзогенному инсулину, а также отмечается жировое истощение и снижается синтез белка [2, 22, 50].

Развитие сахарного диабета и нарушения, происходящие при данном патофизиологическом процессе со стороны различных систем организма, подтверждены результатами многочисленных экспериментальных исследований [40, 42]. Установлено, что у крыс с аллоксановым СД наблюдается гипергликемия, сопровождающаяся увеличением активности ферментов (аспаратаминотрансферазы,

аланинаминотрансферазы), концентраций креатинина, билирубина, мочевины, потерей веса [3, 48]. В научной литературе имеются экспериментальные данные, отражающие состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови и изменение биохимических параметров функциональной системы детоксикации у крыс при моделировании аллоксанового диабета путем однократного внутривентрального введения аллоксана в дозе 17 мг/100 г (в течение 30 дней) [3]. По данным хемилюминесценции было выявлено усиление интенсивности процессов свободнорадикального окисления в крови, сердце, печени и почках. Аллоксановый СД у животных сопровождался снижением числа тиоловых групп, что подтверждает нарушение регенерации низкомолекулярных антиоксидантных факторов у крыс в условиях окислительного стресса, вызванного развитием аллоксанового диабета [22, 37].

Л.Д. Смирновым с соавторами (2004) после предварительной 24-часовой пищевой депривации при свободном доступе к воде в течение 2 недель у крыс был смоделирован СД путем однократного внутривентрального введения аллоксана в дозе 135 мг/кг. Установлено, что на фоне экспериментального аллоксанового диабета отмечается гипергликемия, активация свободно-радикальных процессов, нарушения в липидном обмене атерогенного характера, в белковом обмене [32].

По результатам исследования, проведенного на мышах с аллоксан-индуцированным СД (однократное подкожное введение аллоксана тетрагидрата в дозе 150 мг/кг), установлено, что на 10 сутки наблюдается выраженная гипергликемия, развивается окислительный стресс, который приводит к нарушению равновесия про- и антиоксидантного баланса (увеличение перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровня каталазы и уменьшение активности супероксиддисмутазы в сыворотке крови животных) [44]. Кроме того, на 10 сутки после введения аллоксана в крови у животных снижалось содержание уровня натрия, калия, меди, железа и цинка, увеличивалась концентрация кальция, но при этом величина калий-кальциевого коэффициента уменьшилась, что влечет за собой нарушение биоэлементного обмена [2, 44].

Получены значимые экспериментальные данные о роли контринсулярных и инсулярных гормонов в патофизиологических процессах, развивающихся при СД. На крысах инбредной линии Wistar-Kyoto был смоделирован инфаркт миокарда на фоне аллоксанового СД (введение водного раствора аллоксана подкожно в дозе 200 мг/кг). Для повышения чувствительности β -клеток к аллоксану все животные предварительно 2 суток голодали. Исследование показало, что нарушение ПОЛ, а также энергетического обмена кардиомиоцитов, с усилением патологического влияния контринсулярных гормонов надпочечников (кортикостерон) и щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин), усугубляют течение острого инфаркта миокарда у крыс и усиливают проявление сердечной недостаточности, а также снижают адаптационный резервуар миокарда [21].

Показано, что при моделировании путем однократной внутривентральной инъекции аллоксаном в дозе 120 мг/кг реализация цитотоксического его эффекта происходит за счет действия свободных радикалов и окисления SH-групп белков, что приводит к некрозу; а также за счет нарушения гомеостаза кальция и дестабилизации мембран митохондрий с последующей активацией каспазного каскада без участия белка p53, что активизирует апоптоз [27].

Учеными Южно-Уральского государственного медицинского университета были получены результаты, свидетельствующие о том, что в условиях экспериментального аллоксанового диабета, созданного однократным внутривентральным введением аллоксана моногидрата в дозе 163 мг/кг, у неллинейных крыс обоего пола через 17 дней развиваются отчетливые признаки аффективных расстройств на фоне выраженной гипергликемии. В условиях теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» поведение крыс с аллоксановым СД сопровождалось проявлениями тревоги и снижением общей двигательной активности. В тесте Порсолт у лабораторных животных на фоне аллоксанового диабета развивалось состояние, гомологичное депрессии у человека. Авторы предполагают, что выявленные у животных с СД тревожно-депрессивные расстройства обусловлены развитием диабетической энцефалопатии [7].

Наряду с аллоксановой моделью СД, широко используется стрептозотоциновая экспериментальная модель. *Стрептозотоциновый* СД моделируют введением в организм животных синтетического препарата стрептозотоцина, способного селективно проникать в β -клетки поджелудочной железы за счет переносчика GLUT-2 [8, 37, 50]. Механизм действия стрептозотоцина обусловлен алкилирующей активностью его метильной группы, которая подавляет синтез ДНК, что приводит к гибели β -клеток, усиливающейся активацией свободнорадикального окисления, связанного с генерацией пероксинитрита из избыточно образующегося оксида азота, донатором которого является нитрозогруппа стрептозотоцина [1, 18, 52]. Развитие стрептозотоцинового диабета демонстрируется гипергликемией, ацетоноурией, снижением веса и изменением шерстяного покрова животных (серая и

тусклая шерсть), появлением многочисленных геморрагий и некротизированных участков на коже, конечностях и хвосте, а также сопровождается выраженной полидипсией и полиурией. Кроме того, отмечаются поражения век и конъюнктивы, помутнение зрачка и склеры, с большим количеством кровоизлияний различной величины [41, 45]. Аналогичные изменения наблюдаются при моделировании стрептозотоцинового СД путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина 65 мг/кг с предварительным (за 15 мин) введением никотинамида (интраперитонеально – 230 мг/кг) [34].

Доказано, что при моделировании у крыс стрептозотоцин-индуцированного СД путем дробного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 12 мг/кг/сут в течение 5 дней (суммарная доза – 70 мг/кг), вызывает гибель β -клеток, обусловленную развитием аутоиммунного процесса, характерного для СД1 у людей [17]. Г.Н. Скалецкой с соавторами (2018) установлено, что внутрибрюшинное дробное введение стрептозотоцина в дозе 70 мг/кг в течение 5 суток обеспечивает получение стабильной модели СД у крыс при практическом отсутствии их потери в процессе эксперимента [30].

Показано, что смоделированный СД2 на крысах-самцах линии Wistar путем внутримышечного введения раствора протамин сульфата в дозе 18 мг/кг дважды в день в течение 2 недель приводит к существенным изменениям воспалительно-дистрофического характера, обусловленным нарушениями кровообращения в сетчатке глаза экспериментальных животных [6].

На экспериментальной модели патологии у крыс-самцов линии Wistar, создаваемой однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 60 мг/кг, спустя 15 мин после введения никотинамида в дозе 230 мг/кг (внутрибрюшинно) установлено, что продолжительный (14 недель) экспериментальный стрептозотоцин-индуцированный диабет сопровождается стойкими изменениями углеводного обмена (гипергликемия, повышение концентрации гликозилированного гемоглобина HbA1), увеличением уровня ретикулоцитов, свидетельствующие о развитии диабета у животных. Кроме того, при иммуногистохимическом исследовании с применением маркера PGP 9.5 у крыс-самцов наблюдается диабетическая нейропатия, которая выражается в снижении плотности нервных волокон за счет аксональной дегенерации, демиелинизации и очагового некролиза [14, 23].

На основании проведенного патогистологического исследования в поджелудочной железе крыс-самцов линии Wistar экспериментальным СД2, индуцированным путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина с никотинамидом (65/230 мг/кг), выявлено, что при развитии диабета наблюдается гипергликемия, очаговое полнокровие, уменьшаются размеры и количество панкреатических островков, а также относительная площадь инсулин-позитивного материала β -эндокриноцитов [38].

В экспериментах на крысах Wistar был смоделирован СД путем внутрибрюшинного введения натошак 1 раз в неделю стрептозотоцина, разведенного в 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера (рН 4,5) в дозе 25 мг/кг в течение 50 суток [5]. Установлено, что при развитии стрептозотоцинового СД у животных формируются признаки диабетической кардиомиопатии, что демонстрировалось гистоструктурными изменениями в миокарде; изменениями электрокардиограммы и биохимических показателей сыворотки крови. Кроме того, развитие стрептозотоцинового диабета сопровождалось повышением активности аминотрансфераз (аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы), что является достоверным маркером повреждения печени [5].

Исследователи Омского государственного медицинского университета провели моделирование СД у беспородных белых крыс по методу В. Portha (1979) путем введения новорожденным крысам стрептозотоцина (внутривенно 100 мкг/г в 25 мкл цитратного буфера) в сочетании с обогащенной липидами диетой (белки – 8 %, жиры – 30 %, углеводы – 62 % от общей суточной калорийности) [51]. В ходе эксперимента установлено, что на 2 суток у животных наблюдалась глюкозурия и тенденция к снижению массы тела. Развивающийся диабет у крыс напоминал по течению СД2 у человека, что подтверждалось повышением гликемии и гликированного гемоглобина при сохраненной секреции С-пептида. Моделирование СД по методу В. Portha в комплексе с гиперкалорийной диетой сопровождалось повышенным содержанием лактата и пирувата в сыворотке крови крыс. Кроме того, у диабетических животных по периферии сосудов эластического и мышечно-эластического типа наблюдалась инфильтрация преимущественно лимфоидными элементами, что свидетельствовало о нарушении структурно-метаболического гомеостаза в этих зонах с развитием иммунной и воспалительной реакции по периферии сосуда. В миокарде крыс с моделью стрептозотоцинового диабета, с одной стороны, развивались дистрофические изменения кардиомиоцитов, а с другой – наличие кардиосклероза, ожирение сердца и псевдогипертрофии [2, 4, 15].

Показано, что развивающийся окислительный стресс, индуцированный гипергликемией в жировой ткани крыс линии Wistar при стрептозотоциновом (инъекция стрептозотоцина в дозе 65 мг/кг,

внутрибрюшинно) и аллоксановом (4-кратная инъекция аллоксана в дозе 90 мг/кг, внутрибрюшинно) СД1, обусловлен повышением экспрессии мРНК гена ксантиндегидрогеназы и пострасляционной окислительной модификацией ксантиндегидрогеназной активности в ксантиноксидазную [12].

О.А. Пивоваровой (2013) было изучено состояние эпителиального пласта бронхиального дерева на белых крысах-самцах Wistar с моделью стрептозотоцинового диабета, полученного путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в 0,1 М цитратном буфере в дозе 60 мг/кг. В ходе исследования отмечены атрофические преобразования, сопровождающиеся метаплазией и дисплазией эпителиального пласта у крыс с СД, что свидетельствовало о нарушении функциональной активности бронхиальной выстилки животных в результате углеводных дистрофических преобразований мерцательного эпителия слизистой оболочки бронхиального дерева [26].

Учеными Волгоградского государственного медицинского университета совместно с исследователями Волгоградского медицинского научного центра в условиях длительного стрептозотоцинового СД, смоделированного на нелинейных крысах-самцах путем однократного внутривенного введения стрептозотоцина, растворенного в 0,1 М цитратном буфере в дозе 45 мг/кг, были обнаружены выраженные изменения в клубочках в виде начальных процессов гломерулосклероза [31].

Проведенные исследования на половозрелых крысах-самцах породы Wistar, на которых моделировали стрептозотоциновый диабет однократным внутрибрюшинным введением раствора стрептозотоцина в 0,85 % водном растворе NaCl в дозе 50 мг/кг после 12-часового голодания, свидетельствуют о формировании стойкой активации глюкокортикоидной функции надпочечников и нарушении стресс-реактивности у крыс с экспериментальным диабетом [25].

Одной из экспериментальных химических моделей СД является использование дитизона. *Дитизиновый СД* («цинковый» диабет) развивается при введении животным дитизона (дифенилтиокарбазона) – вещества, связывающего цинк и, таким образом, нарушающего депонирование и секрецию инсулина. Цинк является составной частью каталитически активного центра ряда ферментов: дегидрогеназы, карбоксипептидазы и трансфорилазы [2]. Гистохимическими методами показано, что цинк тесно функционирует с инсулином непосредственно в секреторных гранулах, образуя специфические нерастворимые комплексы депонированного гормона. Под воздействием стимуляторов секреции инсулина происходит изменение характера связи и нерастворимый Zn-инсулиновый комплекс становится растворимым. При введении глюкозы количество цинка в β -клетках уменьшается, почти полностью исчезая при длительной нагрузке глюкозой. Было обнаружено, что любые вещества, вступающие в соединения с цинком и нарушающие его связь с инсулином, могут обладать диабетогенным действием [20, 23]. Таким образом, дитизон блокирует цинк в панкреатических островках, что приводит к разрушению β -клеток. Оптимальным объектом для изучения дитизинового диабета являются кролики, хотя удавалось вызвать его и у мышей [23]. Предварительное голодание животных в течение 1–2 суток значительно повышает их чувствительность к дитизону, как и к остальным диабетогенным веществам. Через 24–28 ч появляется вторичная гипогликемия и развивается диабет, характеризующийся стойкой гипергликемией, гликозурией, полиурией, полидипсией и полифагией [23].

Экспериментальный дитизиновый диабет у кроликов получают путем внутривенного введения дитизона. Так, проведено исследование по определению моделей СД, оптимальных для изучения сосудистых или нейродегенеративных изменений в сетчатке глаз кроликов породы Шиншилла (внутривенное введение дитизона), крыс линии Wistar и мышей линии CBA/C57BlxK/F1 (введение стрептозотоцина) [19]. Показано, что у крыс и мышей во всех сроках наблюдения в сетчатке сохранялась типичная слоистость, а также не были заметны существенные изменения толщины слоев и их клеточного состава. Через 16–17 недель эксперимента нейродегенерация сетчатки была четко выражена и гистологически легко выявлялась у кроликов с дитизиновым диабетом: число нейронов наружного и внутреннего ядерных слоев уменьшилось в несколько раз, что привело к их истончению, вследствие чего нейроны ядерных слоев часто перемешивались между собой. Фоторецепторный слой был также истончен вплоть до его полного отсутствия, а на месте слоя пигментного эпителия располагались его остатки. Значительное количество ганглиозных клеток отсутствовало или проявляло признаки дегенерации [2, 19].

Эндокринные модели СД основаны на действии контринсулярных гормонов. Для создания эндокринной модели диабета применяется длительное введение гормонов аденогипофиза – соматотропного, адренотропного гормонов, вызывающих *гипофизарный* диабет, и введение глюкокортикоидов, вызывающих *стероидный* диабет. Моделирование этим путем осложняется тем, что, кроме гипофиза и надпочечников, многие железы внутренней секреции (щитовидная, поджелудочная железа) также влияют на углеводный обмен и могут содействовать развитию СД. Длительное

введение соматотропного гормона в организм усиливает образование в печени глюкозы из аминокислот и жиров, а также ингибирует потребление глюкозы тканями. Гипергликемическое действие соматотропного гормона оказывает стимулирующее влияние на инсулярные клетки поджелудочной железы, что приводит к истощению β -клеток [43].

Для стероидного диабета характерна начальная гиперинсулинемия, что обусловлено дегрануляцией β -клеток и повышением их митотической активности, снижением чувствительности к инсулину и последующее поражение инсулярного аппарата с возникновением классического синдрома инсулинодефицитного диабета [43]. Проведено исследование на белых нелинейных крысах, на которых моделировали стероидный СД путем внутримышечного введения дексаметазона фосфата из расчета 800 мкг/кг в течение 15 суток [39]. Введение дексаметазона сопровождалось увеличением маломолекулярного диальдегида, уменьшением активности каталазы, веса животных, изменением шерстяного покрова (тусклая, взъерошенная шерсть), а также снижением уровня двигательной активности [39].

В результате экспериментальных исследований А.С. Джакуповой с соавторами (2011) был предложен способ создания модели хронической надпочечниковой недостаточности у мелких лабораторных животных. Модель представляла собой введение белым нелинейным крысам-самкам глюкокортикоидного препарата – дексаметазона, который блокирует синтез стероидных гормонов в надпочечниках, что приводит к постепенной атрофии коры надпочечников животных и развитию хронического гипокортицизма. Дексаметазон вводили внутривентрально в суточной дозе 5 мг/кг в течение 1 месяца. К 10–12 дню эксперимента были обнаружены первые симптомы дефицита гормонов коры надпочечников (снижение мышечной силы, двигательной активности, уменьшение потребления пищи). В ходе морфологического исследования ткани надпочечников крыс выявлено снижение общей толщины коры надпочечника, площади клубочкового и пучкового слоев коры надпочечника, увеличение в цитоплазме числа жировых вакуолей, что не характерно для нормального строения надпочечника. Предлагаемый авторами способ избавляет от необходимости проведения оперативного удаления надпочечника для создания состояния хронического гипокортицизма и позволяет создать модель хронической надпочечниковой недостаточности у мелких лабораторных животных [10].

В методе *иммунной модели* используется введение животным антител против инсулина (иммунный СД). Как известно, одной из причин СД1 является аутоиммунное нарушение, при котором организм вырабатывает антитела против собственного инсулина, а также против клеток островков Лангерганса. В результате возникает аутоиммунное повреждение β -клеток поджелудочной железы, приводящее к абсолютной недостаточности инсулина в организме. На основе этих процессов экспериментально моделируют СД1 у лабораторных животных путем введения антител. Недостаток данного метода заключается в сложности получения необходимых антител по сравнению с химическими моделями, где получить вещества гораздо проще [2].

В ходе экспериментального исследования на белых крысах-самцах, на которых создавали иммунозависимую модель СД путем однократной подкожной инъекции 0,2 мл полного адьюванта Фрейнда и ежедневных внутривенных инъекций стрептозотоцина в дозе 20 мг/кг в течение 5 дней, выявлено, что в плазме крови крыс с иммунозависимым СД фиксировалось снижение содержания инсулина, что свидетельствовало о выраженном повреждении β -клеток панкреатических островков. Кроме того, у животных при развитии стрептозотоцинового диабета отмечалась умеренная лимфоцитарная инфильтрация в панкреатических островках, определялся отек междольковой соединительной ткани, уменьшалась площадь, занимаемая β -эндокриноцитами во всех зонах поджелудочной железы, а также в кишечной, желудочной и селезеночной. В условиях моделирования иммунозависимого СД наблюдалась умеренная экспрессия факторов пролиферации в гипертрофированных клетках островков Лангерганса; слабая экспрессия протеинов p53, Bax, MDM2 и Bcl-2 в единичных β -инсулоцитах; усиление экспрессии TRAIL и каспазы 3; увеличение β -эндокриноцитов, находящихся в состоянии апоптоза; набухание митохондрий; карнопикноз; фрагменты разрушенной гранулярной эндоплазматической сети и комплекса Гольджи, что свидетельствовало о выраженном необратимом повреждении островкового аппарата поджелудочной железы, а также о возможности активации апоптоза по «внешнему» пути с последующей активацией инициаторных и эффекторных каспаз [33]. Сходные результаты при моделировании стрептозотоцин-индуцированного экспериментального СД были получены В.Б. Писаревым с соавторами (2010) [28].

Р.А. Клесовым с соавторами (2014) для получения СД1 у белых крыс-самцов было предложено заменить внутривентральный метод введения стрептозотоцина на подкожный как более безопасный и удобный, а цитратный буфер, ввиду его токсичности, – на воду для инъекций по следующей схеме: в первый день неполный адьювант Фрейнда (1 мл), во второй день – навеску стрептозотоцина в дозах

15, 20, 25 мг/кг, растворенного в 1 мл воды для инъекций в течение 2 недель с интервалом 24 ч. По результатам эксперимента установлена адекватность полученной модели наличием соответствующего клинического симптома, характерного для СД1, на основании чего создана биологическая модель метаболического синдрома СД1 в виде гангренозного поражения хвостов крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом, аналогичная синдрому диабетической стопы у человека [13].

Установлено, что значительное число эндокринных заболеваний носит наследственный характер. Для скрининга и детального изучения антидиабетических препаратов применяют различные как негенетические, рассмотренные выше, так и *генетические* экспериментальные модели СД, при создании которых используется выведение чистых линий мышей и других животных с наследственно обусловленной формой данной патологии. В последние годы благодаря прогрессу в области генной инженерии получено большое количество животных с генетически детерминированным развитием СД [8, 37]. Так, у мышей линии NOD имеется генетическая предрасположенность к инсулинозависимому СД, определяемая мутациями некоторых генов HLA. NOD-мыши имеют полиморфизм в гене, который кодирует МНС II. Данная линия мышей впервые была выведена для изучения катаракты и часто используется как модель с медленно развивающимся диабетом, имеющим сходство с СД1 человека. В возрасте 4–5 недель у мышей развивается инсулит с последующим развитием субклинической деструкции β -клеток, сопровождающейся инфильтрацией лимфоцитов в область островка. Клинический диабет развивается на 12–30 неделе [37].

Мутантные мыши линии C57BL/KsJYLeprdb/+ несут рецессивный ген *leptinreceptor-Leprdb-(db)* и отвечают всем требованиям экспериментальной генетической модели СД2, так как воспроизводят стадийность течения заболевания и соответствующие патогенетические, функциональные и структурные изменения в организме. Так, доказано, что у мутантных мышей линии C57BL/KsJYLeprdb/+ развитие СД2 проходит в 3 стадии [35]:

- стадия инсулинорезистентности (на 1–2 месяце со дня рождения), при которой наблюдается гипергликемия, гипертрофия и гиперплазия островков Лангерганса в поджелудочной железе;
- стадия выраженных изменений со стороны внутренних органов (на 3–4 месяце со дня рождения), которая характеризуется снижением количества функционирующих β -клеток в островках Лангерганса, ожирением и недостаточностью иммунной системы (гипоплазия лимфоидной ткани);
- стадия необратимых изменений внутренних органов (на 5–6 месяцах после рождения), когда происходит развитие кахексии, которая заканчивается гибелью животного.

Полученная линия мышей C57BL/KsJYLeprdb/+ может быть использована в качестве адекватной модели СД2 в эксперименте, включая отработку новых способов лечения и профилактики СД2, в том числе и методами клеточной терапии [34, 35].

Таким образом, сегодня в связи с высокой социальной значимостью заболеваний эндокринной системы актуальным остается изучение экспериментальных моделей, которые позволяют выявить закономерности и особенности развития данных патологий и их осложнений, разработать способы лечения и профилактики, а также изучить механизмы действия новых соединений с целью направленного их применения.

В представленном обзоре рассмотрены основные модели экспериментального сахарного диабета и сделан вывод о том, что в настоящее время наиболее распространенными являются модели сахарного диабета, индуцированного стрептозотоцином или аллоксаном. Химические модели сахарного диабета, создаваемые с помощью панкреотоксинов (аллоксана, стрептозотоцина), являются наиболее доступными, относительно легко воспроизводимыми и достаточно валидными экспериментальными моделями диабета.

Список литературы

1. Байрашева, В. К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте / В. К. Байрашева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – Режим доступа: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21024>, свободный – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения 27.07.2019.
2. Баранов, В. Г. Экспериментальный сахарный диабет : монография / В. Г. Баранов. – Л. : Наука, 1983. – 240 с.
3. Барышева, Е. В. Изменение показателей прооксидантно-антиоксидантной системы при снижении концентрации дейтерия в организме лабораторных животных с аллоксановым диабетом / Е. В. Барышева // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–3. – С. 457–461.

4. Белоусова, О. Н. Молекулярные и генетические механизмы патогенеза сахарного диабета 2 типа / О. Н. Белоусова, С. С. Сиротина, Т. И. Якунченко, Н. И. Жернакова // Научные ведомости. Серия : Медицина. Фармация. – 2015. – № 16 (213). – С. 12–19.
5. Виноградов, А. А. Влияние алкилселенонафтиридина на развитие диабетической кардиомиопатии при стрептозотоциновом сахарном диабете / А. А. Виноградов, И. В. Андреева, А. Р. Авад // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2015. – № 4. – С. 33–39.
6. Вит, В. В. Патологические изменения сетчатки глаза крыс при экспериментальном сахарном диабете 2 типа и их коррекция оральными гелями с биологически активными веществами / В. В. Вит, О. Ю. Цисельская, Ю. В. Цисельский, А. П. Левицкий // Офтальмология. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 49–52.
7. Волчегорский, И. А. Анксиолитическое и антидепрессивное действие эзоксипина, реамберина и мексидола при экспериментальном сахарном диабете / И. А. Волчегорский, И. Ю. Мирошниченко, Л. М. Рассохина, Р. М. Файзуллин, К. Е. Пряхина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – № 5. – С. 52–57.
8. Гвазава, И. Г. Патогенез сахарного диабета 1 типа и экспериментальные модели на лабораторных грызунах / И. Г. Гвазава, О. С. Роговая, М. А. Борисов, Е. А. Воротеляк, А. В. Васильев // Acta Naturae. – 2018. – Т. 10, № 1 (36). – С. 25–35.
9. Дедов, И. И. Сахарный диабет : диагностика, лечение, профилактика / И. И. Дедов, М. В. Шестакова; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М. : Медицинское информационное агентство, 2011. – 808 с.
10. Джакупова, А. С. Пат. 25023 Рес. Казахстан, А61К 31/573, А61В 10/00 Способ создания экспериментальной модели хронической надпочечниковой недостаточности у мелких лабораторных животных / А. С. Джакупова, А. Т. Маншарипова, Ж. Абылайулы; заявитель и патентообладатель Казахстанско-Российский Медицинский Университет (КРМУ). – № 2010/0592.1; заявл. 07.05.2010; опубл. 15.12.2011. Бюл. № 12.
11. Зяблов, Е. В. Рак щитовидной железы : современные концепции этиологии и патогенеза / Е. В. Зяблов, Н. П. Чеснокова, В. Ю. Барсуков // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 3. – С. 37–61.
12. Иванов, В. В. Окислительный стресс в патогенезе сахарного диабета 1 типа : роль ксантинооксидазы адипоцитов / В. В. Иванов, Е. В. Шахристова, Е. А. Степовая, Н. В. Литвяков, Н. А. Перекуча, О. Л. Носарева, Т. С. Федорова, В. В. Новицкий // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – Т. 16, № 4. – С. 134–143.
13. Клесов, Р. А. Оптимизация биомодели сахарного диабета 1 типа / Р. А. Клесов, В. Н. Каркищенко, О. И. Степанова, А. О. Ревякин // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 25–30.
14. Ковалева, М. А. Моделирование на животных «диабетической стопы» на фоне экспериментального стрептозотоцин-индуцированного диабета / М. А. Ковалева, М. Н. Макарова, М. А. Горячева, Я. А. Гущин, В. Г. Макаров, Е. А. Хомутников // Международный журнал экспериментального образования. – 2016. – № 7. – С. 47–51.
15. Колбина, М. В. Особенности моделирования сахарного диабета 2 типа у крыс / М. В. Колбина, В. И. Чесноков, В. Т. Долгих // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2013. – № 5 (1). – С. 145–147.
16. Кузнецов, Е. В. Эндокринные заболевания как медико-социальная проблема современности / Е. В. Кузнецов, Л. А. Жукова, Е. А. Пахомова, А. А. Гуламов // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 4. – Режим доступа : <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 19.07.2019.
17. Кузнецова, Е. Г. Специфическая эффективность микроэмульсионной матричной трансдермальной терапевтической системы инсулина (экспериментальная модель сахарного диабета 1-го типа) / Е. Г. Кузнецова, О. М. Курьлева, Л. А. Саломатина, Г. Н. Скалецкая, Н. Н. Скалецкий, В. И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 3. – С. 40–45.
18. Мазо, В. К. Стрептозотоциновые модели сахарного диабета / В. К. Мазо, Ю. С. Сидорова, С. Н. Зорин, А. А. Кочеткова // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № 4. – С. 14–21.
19. Мальцев, Э. В. Новый дифференцированный подход к моделированию диабетической ретинопатии / Э. В. Мальцев, А. В. Зборовская, А. Э. Дорохова // Точка зрения. Восток – Запад. – 2016. – № 1. – С. 109–110.
20. Мейрамова, А. Г. Диабетогенные цинксвязывающие бета-цитотоксические соединения / А. Г. Мейрамова // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 2. – С. 8–16.
21. Михайличенко, В. Ю. Патологические особенности сердца у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, осложненным инфарктом миокарда / В. Ю. Михайличенко, А. А. Пилипчук // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2017. – Т. 7, № 1. – С. 27–37.
22. Можейко, Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета часть 1. Аллоксановый диабет / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 3. – С. 26–29.
23. Можейко, Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета часть II. Хирургический, стрептозотоциновый и дитизоновый диабет / Л. А. Можейко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2013. – № 4 (44). – С. 5–10.

24. Мурашко, Р. А. Дифференцированный рак щитовидной железы: гистологические особенности, молекулярные аспекты и возможности таргетной терапии / Р. А. Мурашко, А. С. Шатохина, А. И. Стукань, Е. В. Дулина // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2017. – № 4. – С. 350–353.
25. Пальчикова, Н. А. Глюкокортикоидная функция коры надпочечников крыс со стрептозотоциновым диабетом в динамике приема мифепристана per os / Н. А. Пальчикова, Н. В. Кузнецова, В. Г. Селятицкая // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 8. – С. 100–104.
26. Пивоварова, О. А. Вариабельность морфофункциональных нарушений бронхиального эпителия у крыс при экспериментальном сахарном диабете / О. А. Пивоварова // *Світ медицини та біології*. – 2013. – № 2. – С. 66–69.
27. Писарев, В. Б. Клеточная гибель β -эндокриноцитов панкреатических островков, обусловленная аллоксановой цитотоксичностью / В. Б. Писарев, Г. Л. Снигур, А. А. Спасов, М. П. Самохина // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2008. – № 4 (20). – С. 24–25.
28. Писарев, В. Б. Ультраструктурные изменения β -клеток панкреатических островков при сахарном диабете на фоне введения БАД диабета / В. Б. Писарев, Г. Л. Снигур, А. А. Спасов, М. П. Самохина, А. Е. Буланов // *Морфологические ведомости*. – 2010. – № 1. – С. 78–81.
29. Руюткина, Л. А. Панкреатогенный сахарный диабет / сахарный диабет типа 3С : современные состояние проблемы / Л. А. Руюткина, Д. С. Руюткин // *Медицинский совет*. – 2018. – № 4. – С. 28–35.
30. Скалецкая, Г. Н. Стрептозотоциновая модель стабильного сахарного диабета / Г. Н. Скалецкая, Н. Н. Скалецкий, Е. А. Волкова, В. И. Севастьянов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. – 2018. – Т. 20, № 4. – С. 83–88.
31. Смирнов, А. В. Морфологические преобразования почек крыс при экспериментальном моделировании диабетической нефропатии / А. В. Смирнов, А. А. Спасов, Н. Г. Паньшин, О. А. Соловьева, В. А. Кузнецова // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2015. – № 3 (47). – С. 25–27.
32. Смирнов, Л. Д. Возможности фармакологической коррекции метаболических нарушений при экспериментальном диабете препаратами антиоксидантного типа действия / Л. Д. Смирнов, В. И. Инчина, Я. В. Костин, Е. В. Кокорева, Ж. В. Боголюбова // *Биомедицинская химия*. – 2004. – Т. 50, вып. 3. – С. 502–508.
33. Снигур, Г. Л. Лекарственный патоморфоз экспериментального сахарного диабета / Г. Л. Снигур, А. В. Смирнов, А. А. Спасов, М. П. Воронкова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 169–173.
34. Спасов, А. А. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 / А. А. Спасов, М. П. Воронкова, Г. Л. Снигур, Н. И. Чепляева, М. В. Чепурнова // *Биомедицина*. – 2011. – № 3. – С. 12–18.
35. Степанова, О. И. Генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии C57BL/KsJYLeprdb/+ / О. И. Степанова, В. Н. Каркищенко, О. В. Баранова, Х. Х. Семенов, Т. Б. Бескова, Т. В. Галахова, Н. А. Онищенко, Н. В. Касинская // *Биомедицина*. – 2009. – № 2. – С. 28–40.
36. Сунцов, Ю. И. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю. И. Сунцов, Л. Л. Болотская, О. В. Маслова, И. В. Казаков // *Сахарный диабет*. – 2011. – № 1. – С. 15–18.
37. Титок, Т. Г. Модели сахарного диабета, их выбор и использование в экспериментальных исследованиях / Т. Г. Титок, А. А. Евсеенко, Ф. Аджамиян, В. А. Кордюм // *Биополимеры и клетка*. – 1999. – Т. 15, № 2. – С. 103–108.
38. Тюренков, И. Н. Влияние нового агониста рецептора GPR119, соединения ZB-16 и ситаглиптина на уровень гликемии и инсулина, утилизацию глюкозы и структурные изменения в эндокринной части поджелудочной железы крыс при экспериментальном сахарном диабете 2-го типа / И. Н. Тюренков, Д. В. Куркин, Д. А. Бакулин, Е. В. Волотова, А. В. Смирнов, Д. С. Медников, М. А. Шафеев // *Проблемы эндокринологии*. – 2016. – № 4. – С. 32–37.
39. Уланова, Т. В. Изучение сахароснижающей активности липосомальной формы фумарата 3-гидроксипиридина в эксперименте / Т. В. Уланова, В. И. Инчина, С. В. Худойкина, Е. В. Семенова, А. В. Семенов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3. – Режим доступа : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24463>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 12.08.2019.
40. Уланова, Т. В. Исследование метаболической активности некоторых производных 3-гидроксипиридина на экспериментальных моделях диабета : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Т. В. Уланова. – Саранск, 2011. – 20 с.
41. Хейфец, И. А. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс / И. А. Хейфец, А. А. Спасов, М. П. Воронкова, Ю. Л. Дугина, О. И. Эпштейн // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2012. – Т. 153, № 1. – С. 62–64.
42. Чукаев, С. А. Оценка антиоксидантной и панкреопротекторной активности комплексного растительного средства «Дифитон» в условиях эксперимента / С. А. Чукаев, Н. А. Чекина, А. А. Торопова, Я. Г. Разуваева // *Успехи современной науки и образования*. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 46–50.
43. Чурилов, Л. П. Метаболическая логистика стресса, сахарный диабет и труды Бернардо Альберто Усяя / Л. П. Чурилов, В. И. Утехин // *Педиатр*. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 104–111.

44. Эльбекьян, К. С. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете / К. С. Эльбекьян, А. Б. Муравьева, Е. В. Пажитнева // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 9. – С. 178–181.
45. Arison, R. N. Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin / R. N. Arison, E. I. Ciaccio, M. S. Glitzer, J. A. Cassaro, M. P. Pruss // *Diabetes*. – 1967. – Vol. 16, № 1. – P. 51–56.
46. Etuk, E. U. Animals models for studying diabetes mellitus / E. U. Etuk // *Agric. Biol. J. N. Am.* – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 130–134.
47. Fazan, S. V. P. Diabetic peripheral neuropathies : a morphometric overview / S. V. P. Fazan, C. C. A. De Vasconcelos, M. M. Valença, R. Nessler, K. C. Moore // *Int. J. Morphol.* – 2010. – Vol. 28, № 1. – P. 51–64.
48. Iranloye, B. O. Anti-diabetic and anti-oxidant effects of Zingiber officinale on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats / B. O. Iranloye, A. P. Arikawe, G. Rotimi, A. O. Sogbade // *J. Physiol. Sci.* – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 89–96.
49. Kumar, S. Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents / S. Kumar, R. Singh, N. Vasudeva, S. Sharma // *Cardiovascular Diabetology*. – 2012. – Vol. 11 (9). – C. 2–13.
50. Lenzen, S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // *Diabetologia*. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 216–226.
51. Portha, B. Chemical diabetes in the adult rat as a spontaneous evolution of neonatal diabetes / B. Portha, L. Picon, G. Rosselin // *Diabetologia*. – 1979. – Vol. 17, № 6. – P. 371–377.
52. Wu, J. Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity / J. Wu, L. J. Yan // *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity : Targets and Therapy*. – 2015. – Vol. 8. – P. 181–188.

References

1. Bayrasheva V. K. Modelirovaniye sakharnogo diabeta i diabeticheskoy nefropatii v eksperimente [Experimental modeling of diabetes and diabetic nephropathy]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2015, no. 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=21024> (accessed 27 July 2019).
2. Baranov V. G. Eksperimental'nyy sakharnyy diabet: monografiya [Experimental diabetes mellitus: monograph]. Leningrad, Nauka [Science], 1983, 240 p.
3. Barysheva E. V. Izmeneniye pokazateley prooksidantno-antioksidantnoy sistemy pri snizhenii kontsentratsii deyteriya v organizme laboratornykh zhivotnykh s alloxanovym diabetom [Change parameters prooxidant-antioxidant system while reducing the concentration of deuterium in laboratory animals with alloxan diabetes]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental research], 2015, no. 1–3. pp. 457–461.
4. Belousova O. N., Sirotina S. S., Yakunchenko T. I., Zhernakova N. I. Molekulyarnye i geneticheskie mekhanizmy patogeneza sakharnogo diabeta 2 tipa [Molecular and genetic mechanisms of type 2 diabetes pathogenesis]. *Nauchnye vedomosti. Seriya Meditsina. Farmatsiya* [Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy], 2015, no. 16 (213), pp. 12–19.
5. Vinogradov A. A., Andreyeva I. V., Avad A. R. Vliyaniye alkilselenonaftiridina na razvitiye diabeticheskoy kardiomiopatii pri streptozototsinovom sakharnom diabete [Effect of alkylselenonaphthyridine on the development of diabetic cardiomyopathy in streptozotocin diabetes mellitus]. *Nauka molodykh – Eruditio Juvenium* [Science of the young – Eruditio Juvenium], 2015, no. 4, pp. 33–39.
6. Vit V. V., Tsisel'skaya O. Yu., Tsisel'skiy Yu. V., Levitskiy A. P. Patologicheskiye izmeneniya setchatki glaza krysa pri eksperimental'nom sakharnom diabete 2 tipa i ikh korrektsiya oral'nymi gelyami s biologicheskimi aktivnymi veshchestvami [Pathological changes in the retina of rats in experimental type 2 diabetes mellitus and their correction by oral gels with biologically active substances]. *Oftal'mologiya* [Ophthalmology], 2013, vol. 10, no. 4, pp. 49–52.
7. Volchegorskiy I. A., Miroshnichenko I. Yu., Rassokhina L. M., Fayzullin R. M., Pryakhina K. E. Anksioliticheskoye i antidepressivnoye deystviye emoksipina, reamberina i meksidola pri eksperimental'nom sakharnom diabete [Anxiolytic and antidepressant effects of emoxypine, reamberine and mexidol in experimental diabetes mellitus]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii* [Journal of Neurology and Psychiatry], 2017, no. 5, pp. 52–57.
8. Gvazava I. G., Rogovaya O. S., Borisov M. A., Vorotelyak E. A., Vasil'yev A. V. Patogenez sakharnogo diabeta 1 tipa i eksperimental'nyye modeli na laboratornykh gryzunakh [Type 1 diabetes pathogenesis and experimental models on laboratory rodents]. *Acta Naturae*, 2018, vol. 10, no. 1 (36), pp. 25–35.
9. Dedov I. I., Shestakova M. V. Sakharnyy diabet: diagnostika, lecheniye, profilaktika [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo [Medical Information Agency], 2011, 808 p.
10. Dzhakupova A. S., Mansharipova A. T., Abylayuly Zh. Sposob sozdaniya eksperimental'noy modeli khronicheskoy nadpocheknikovoy nedostatochnosti u melkikh laboratornykh zhivotnykh [Method of creating experimental model of chronic adrenal insufficiency in small laboratory animals]. Patent KZ, no. 25023, 2011.
11. Zyablov E. V., Chesnokova N. P., Barsukov V. Yu. Rak shchitovidnoy zhelezy: sovremennyye kontseptsii etiologii i patogeneza [Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis]. *Nauchnoye obozreniye. Meditsinskiye nauki* [Scientific review. Medical Sciences], 2016, no. 3, pp. 37–61.

12. Ivanov V. V., SHakhristova E. V., Stepovaya E. A., Litvyakov N. V., Perekucha N. A., Nosareva O. L., Fëdorova T. S., Novitskiy V. V. Okislitel'nyy stress v patogeneze sakharnogo diabeta 1 tipa: rol' ksantinoksidazy adipotsitov [Oxidative stress in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: role of adipocyte xanthine oxidase]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of the Siberian medicine], 2017, vol. 16, no. 4, pp. 134–143.
13. Klesov R. A., Karkishchenko V. N., Stepanova O. I., Revyakin A. O. Optimizatsiya biomodeli sakharnogo diabeta 1 tipa [Optimization of type 1 diabetes biomodel]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2014, no. 4, pp. 25–30.
14. Kovaleva M. A., Makarova M. N., Goryacheva M. A., Gushchin Ya. A., Makarov V. G., Khomutnikov E. A. Modelirovaniye na zhiivotnykh "diabeticheskoy stopy" na fone eksperimental'nogo streptozototsin-indutsirovannogo diabeta [Simulation in «diabetic foot» animals against experimental streptozotocin-induced diabetes]. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International journal of experimental education], 2016, no. 7, pp. 47–51. Available at: <http://expeducation.ru/ru/article/view?id=10282> (accessed 27 April 2019).
15. Kolbina M. V., Chesnokov V. I., Dolgikh V. T. Osobennosti modelirovaniya sakharnogo diabeta 2 tipa u krysa [Features of modeling type 2 diabetes mellitus in rats]. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta* [Vestnik KazNMU], 2013, no. 5(1), pp. 145–147.
16. Kuznetsov E. V., ZHukova L. A., Pakhomova E. A., Gulamov A. A. Endokrinnyye zabolevaniya kak mediko-sotsial'naya problema sovremennosti [Endocrine diseases as medical-social problem of today]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2017, no. 4. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26662> (accessed 19 July 2019).
17. Kuznetsova E. G., Kuryleva O. M., Salomatina L. A., Skaletskaya G. N., Skaletskiy N. N., Sevast'yanov V. I. Spetsificheskaya effektivnost' mikroemul'sionnoy matrichnoy transdermal'noy terapevticheskoy sistemy insulina (eksperimental'naya model' sakharnogo diabeta 1-go tipa) [Specific efficacy of the microemulsion matrix transdermal therapeutic system of insulin (experimental model of type 1 diabetes mellitus)]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of transplantology and artificial organs], 2017, vol. 19, no. 3, pp. 40–45.
18. Mazo V. K., Sidorova YU. S., Zorin S. N., Kochetkova A. A. Streptozototsinovyye modeli sakharnogo diabeta [Streptozotocin models of diabetes mellitus]. *Voprosy pitaniya* [Food questions], 2016, vol. 85, no. 4, pp. 14–21.
19. Mal'tsev E. V., Zborovskaya A. V., Dorokhova A. E. Novyy differentsirovanny podkhod k modelirovaniyu diabeticheskoy retinopatii [Differentiated approach to diabetic retinopathy modeling]. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad* [Point of view. The East – the West], 2016, no. 1, pp. 109–110.
20. Meyramova A. G. Diabetogennyye tsinksvyazyvayushchiye beta-tsitotoksicheskiye soyedineniya [Diabetogenic zinc-binding beta-cytotoxic compounds]. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems], 2003, no. 2, pp. 8–16.
21. Mikhaylichenko V. Yu., Pilipchuk A. A. Patofiziologicheskiye osobennosti serdtsa u krysa s eksperimental'nym sakharnym diabetom, oslozhnennym infarktomyokarda [Pathophysiological heart features in rats with experimental diabetes complicated by myocardial infarction]. *Krymskiy zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy meditsiny* [Crimean journal of experimental and clinical medicine], 2017, vol. 7, no. 1, pp. 27–37.
22. Mozheyko L. A. Eksperimental'nye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta chast' I. Alloksanovyiy diabet [Experimental models for studying diabetes mellitus part 1. Alloxan diabetes]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2013, no. 3 (43), pp. 26–29.
23. Mozheyko L. A. Eksperimental'nye modeli dlya izucheniya sakharnogo diabeta chast' II. Khirurgicheskyy, streptozototsinovyiy i ditizonovyiy diabet [Experimental models for studying diabetes mellitus part II. Surgically, streptozotocin and dithizone-induced diabetes]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2013, no. 4 (44), pp. 5–10.
24. Murashko R. A., Shatokhina A. S., Stukan' A. I., Dulina E. V. Differentsirovanny rak shchitovidnoy zhelezy: gistologicheskiye osobennosti, molekulyarnyye aspekty i vozmozhnosti targetnoy terapii [Differentiated thyroid cancer: histological features, molecular aspects and possibilities of target therapy]. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and fundamental research], 2017, no. 4, pp. 350–353.
25. Pal'chikova N. A., Kuznetsova N. V., Selyatitskaya V. G. Glyukokortikoidnaya funktsiya kory nadpochechnikov krysa so streptozototsinovyim diabetom v dinamike priyema mifepristona per os [Glucocorticoid function of the adrenal cortex of the rats with streptozotocin diabetes in the dynamics of mifepristone intake per os]. *Fundamental'nyye issledovaniya* [Fundamental research], 2014, no. 8, pp. 100–104.
26. Pivovarova O. A. Variabel'nost' morfofunktional'nykh narusheniy bronkhial'nogo epiteliya u krysa pri eksperimental'nom sakharnom diabete [Variation of morphofunctional bronchial epithelium disorders in rats in experimental diabetes mellitus]. *Svit meditsini ta biologii* [Light Medicine and Biology], 2013, no. 2, pp. 66–69.
27. Pisarev V. B., Snigur G. L., Spasov A. A., Samokhina M. P. Kletochnaya gibel' β -endokrinotsitov pankreaticheskikh ostrovkov, obuslovlennaya alloksanovoy tsitotoksichnost'yu [Cell death of β -endocrinocytes of pancreatic islets due to alloxan cytotoxicity]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 2008, no. 4 (20), pp. 24–25.

28. Pisarev V. B., Snigur G. L., Spasov A. A., Samokhina M. P., Bulanov A. E. Ul'trastrukturnyye izmeneniya β -kletok pankreaticheskikh ostrovkov pri sakharnom diabete na fone vvedeniya BAD diabeta [Ultrastructural changes in pancreatic islet β cells in diabetes mellitus against the background of diabetes BAD administration]. *Morfologicheskiye vedomosti* [Morphological sheets], 2010, no. 1, pp. 78–81.
29. Ruyatkina L. A., Ruyatkin D. S. Pankreatogennyi sakharnyy diabet / sakharnyy diabet tipa 3C: Sovremennoye sostoyaniye problemy [Pancreatogenic diabetes mellitus / type 3C diabetes: Current problem condition]. *Meditsinskiy sovet* [Medical council], 2018, no. 4, pp. 28–35.
30. Skaletskaya G. N., Skaletskiy N. N., Volkova E. A., Sevast'yanov V. I. Streptozototsinovaya model' stabil'nogo sakharnogo diabeta [Streptozotocin model of stable diabetes mellitus]. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov* [Bulletin of transplantology and artificial organs], 2018, vol. 20, no. 4, pp. 83–88.
31. Smirnov A. V., Spasov A. A., Pan'shin N. G., Solov'yeva O. A., Kuznetsova V. A. Morfologicheskiye preobrazovaniya pochek krysa pri eksperimental'nom modelirovaniy diabeticheskoy nefropatii [Structural transformations of rat kidneys in experimental diabetic nephropathy]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal* [Volgograd Journal of Medical Research], 2015, no. 3 (47), pp. 25–27.
32. Smirnov L. D., Inchina V. I., Kostin Ya. V., Kokoreva E. V., Bogolyubova Zh. V. Vozmozhnosti farmakologicheskoy korrektsii metabolicheskikh narusheniy pri eksperimental'nom diabete preparatami antioksidantnogo tipa deystviya [Possibilities of pharmacological correction of metabolic disorders in experimental diabetes with antioxidant-type drugs]. *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2004, vol. 50, no. 3, pp. 502–508.
33. Snigur G. L., Smirnov A. V., Spasov A. A., Voronkova M. P. Lekarstvennyy patomorfoz eksperimental'nogo sakharnogo diabeta [Medicinal pathomorphism of experimental diabetes mellitus]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies], 2011, vol. 18, no. 2, pp. 169–173.
34. Spasov A. A., Voronkova M. P., Snigur G. L., Cheplyayeva N. I., Chepurnova M. V. Eksperimental'naya model' sakharnogo diabetatipa 2 [Experimental model of type 2 diabetes mellitus]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2011, no. 3, pp. 12–18.
35. Stepanova O. I., Karkishchenko V. N., Baranova O. V., Semenov Kh. Kh., Beskova T. B., Galakhova T. V., Onishchenko N. A., Kasinskaya N. V. Geneticheskaya model' sakharnogo diabeta 2 tipa na mutantnykh myshakh linii C57BL/KsJYLeprdb/+ [Genetic model of type 2 diabetes mellitus on mutant mice of C57BL/KsJYLeprdb/+]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2009, no. 2, pp. 28–40.
36. Suntsov Yu. I., Bolotskaya L. L., Maslova O. V., Kazakov I. V. Epidemiologiya sakharnogo diabeta i prognoz ego rasprostranennosti v Rossiyskoy Federatsii [Epidemiology of diabetes mellitus and forecast of its prevalence in the Russian Federation]. *Sakharnyy diabet* [Diabetes], 2011, no. 1, pp. 15–18.
37. Titok T. G., Evseyenko A. A., Adzhamiyev F., Kordyum V. A. Modeli sakharnogo diabeta, ikh vybor i ispol'zovaniye v eksperimental'nykh issledovaniyakh [Diabetes models, their selection and use in experimental studies]. *Biopolimery i kletka* [Biopolymers and cell], 1999, vol. 15, no. 2, pp. 103–108.
38. Tyurenkov I. N., Kurkin D. V., Bakulin D. A., Volotova E. V., Smirnov A. V., Mednikov D. S., Shafeyev M. A. Vliyaniye novogo agonista retseptora GPR119, soyedineniya ZB-16 i sitagliptina na uroven' glikemii i insulina, utilizatsiyu glyukozy i strukturnyye izmeneniya v endokrinnoy chasti podzheludochnoy zhelezy krysa pri eksperimental'nom sakharnom diabete 2-go tipa [Effects of the novel GPR119 receptor agonist, ZB-16 compound and sitagliptin on glycemia and insulin levels, glucose recovery, and structural changes in the endocrine portion of the pancreas of rats in experimental type 2 diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii* [Endocrinology problems], 2016, no. 4, pp. 32–37.
39. Ulanova T. V., Inchina V. I., Khudoykina S. V., Semenova E. V., Semenov A. V. Izucheniye sakharosnizhayushchey aktivnosti liposomal'noy formy fumarata 3-gidroksipiridina v eksperimente [Study of sugar-reducing activity of liposomal form of 3-hydroxypyridine fumarate in experiment]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education], 2016, no. 3. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24463> (accessed 12 August 2019).
40. Ulanova T. V. Issledovaniye metabolicheskoy aktivnosti nekotorykh proizvodnykh 3-gidroksipiridina na eksperimental'nykh modelyakh diabeta. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Study of metabolic activity of certain 3-hydroxypyridine derivatives in experimental diabetes models. Abstract of thesis of Candidate of Medical Science]. Saransk, 2011, 20 p.
41. Kheyfets I. A., Spasov A. A., Voronkova M. P., Dugina Yu. L., Epshteyn O. I. Izucheniye gipoglykemicheskoy aktivnosti subetty i rosiliglitazona na modeli streptozototsinovogo diabete u krysa [Study of hypoglycemic activity of subetta and rosiliglitazone on streptozotocin diabetes model in rats]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of experimental biology and medicine], 2012, vol. 153, no. 1, pp. 62–64.
42. Chukayev S. A., Chekina N. A., Toropova A. A., Razuvayeva Ya. G. Otsenka antioksidantnoy i pankreoprotekturnoy aktivnosti kompleksnogo rastitel'nogo sredstva "Difiton" v usloviyakh eksperimenta [Evaluation of antioxidant and pancreoprotective activity of complex plant agent "Diphiton" under experimental conditions]. *Uspekhi sovremennoy nauki i obrazovaniya* [Advances in modern science and education], 2017, vol. 4, no. 3, pp. 46–50.

43. Churilov L. P., Utekhin V. I. *Metabolicheskaya logistika stressa, sakharnyy diabet i trudy Bernardo Al'berto Usaya* [The metabolic logistics of stress, diabetes mellitus and works by Bernardo Alberto Houssay]. *Pediatr* [Pediatrician], 2015, vol. 6, no. 3, pp. 104–111.
44. El'bek'yan K. S., Murav'eva A. B., Pazhitneva E. V. *Vliyanie melatonina na pokazateli okislitel'nogo stressa i elementnogo disbalansa pri eksperimental'nom sakharnom diabete* [Effect of melatonin on oxidative stress and elemental imbalance in experimental diabetes]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research], 2013, no. 9, pp. 178–181.
45. Arison R. N., Ciaccio E. I., Glitzer M. S., Cassaro J. A., Pruss M. P. *Light and electron microscopy of lesions in rats rendered diabetic with streptozotocin*. *Diabetes*, 1967, vol. 16, no. 1, pp. 51–56.
46. Etuk E. U. *Animals models for studying diabetes mellitus*. *Agric. Biol. J. N. Am.*, 2010, vol. 1, no. 2, pp. 130–134.
47. Fazan S. V. P., De Vasconcelos C. C. A., Valença M. M., Nessler R., Moore K. C. *Diabetic peripheral neuropathies: a morphometric overview*. *Int. J. Morphol.*, 2010, vol. 28, no. 1, pp. 51–64.
48. Iranloye B. O., Arikawe A. P., Rotimi G., Sogbade A. O. *Anti-diabetic and anti-oxidant effects of Zingiber officinale on alloxan-induced and insulin-resistant diabetic male rats*. *J. Physiol. Sci.*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 89–96.
49. Kumar S., Singh R., Vasudeva N., Sharma S. *Acute and chronic animal models for the evaluation of anti-diabetic agents*. *Cardiovascular Diabetology*, 2012, vol. 11 (9), pp. 2–13.
50. Lenzen S. *The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes*. *Diabetologia*, 2008, vol. 51, no. 2, pp. 216–226.
51. Portha B., Picon L., Rosselin G. *Chemical diabetes in the adult rat as a spontaneous evolution of neonatal diabetes*. *Diabetologia*, 1979, vol. 17, no. 6, pp. 371–377.
52. Wu J., Yan L. J. *Streptozotocin-induced type 1 diabetes in rodents as a model for studying mitochondrial mechanisms of diabetic β cell glucotoxicity*. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2015, vol. 8, pp. 181–188.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия
(медицинские науки)

УДК 576:615.8:616-091:616-092

DOI 10.17021/2019.14.3.58.66

© С.Е. Бадмаева, Д.Л. Теплый, 2019

АКТИВНОСТЬ АНТИОКСИДАНТНЫХ СИСТЕМ И ИНТЕНСИВНОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРОКСИДАЦИИ У ЖИВОТНЫХ НА ФОНЕ БАЛЬНЕОТЕРАПИИ

Бадмаева Саглар Евгеньевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей биологии и физиологии, ФГБОУ ВО «Калмыцкий государственный университет им. Б.Б. Городовикова», Россия, Республика Калмыкия, 358000, г. Элиста, ул. Пушкина, д. 11, тел.: 8-909-395-06-80, e-mail: badmaevase80@gmail.com.

Теплый Давид Львович, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: (8512) 24-66-58, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

Изучено влияние минеральной воды месторождения «Комсомольское» на показатели свободно-радикального гомеостаза в условиях эксперимента на животных. Показано, что исследуемая минеральная вода активировала определенные звенья антиоксидантной цепи, повышая активность эритроцитарной каталазы на 65 %, и способствовала ослаблению интенсивности аскорбатзависимого перекисного окисления липидов, что выражалось в значимом снижении концентрации малонового диальдегида в крови опытных животных. Возможно, способность снижать интенсивность окислительных процессов и одновременно с этим активировать системы антиоксидантной защиты может лежать в основе протекторного противоязвенного действия данной минеральной воды.

Ключевые слова: *бальнеологические факторы, свободно-радикальный гомеостаз, малоновый диальдегид, антиоксидантные ферменты.*

ACTIVITY OF ANTIOXIDANT SYSTEMS AND INTENSITY OF PEROXIDATION PROCESSES IN ANIMALS UNDER THE INFLUENCE OF BALNEOTHERAPY

Badmaeva Saglar E., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Kalmyk State University named after B.B. Gorodovikov, 11 Pushkin St., Elista, 358000, Russia, Republic of Kalmykia, tel.: 8-909-395-06-80, e-mail: badmaevase80@gmail.com.

Tepliy David L., Dr. Sci (Bio.), Professor, Head of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Square, Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 24-66-58, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

The influence of the mineral water of the Komsomolskoye deposit on the indicators of free-radical homeostasis was studied in an animal experiment. It has been shown that this mineral water activated certain links of the antioxidant chain (increasing the activity of erythrocyte catalase by 65 %) and helped to reduce the intensity of ascorbate-dependent lipid peroxidation, which resulted in a significant decrease in the concentration of malondialdehyde in the blood of experimental animals. Perhaps the ability to reduce the intensity of oxidative processes and at the same time activate antioxidant protection systems may underlie the protective anti-ulcer action of this mineral water.

Key words: *balneological factors, free radical homeostasis, malondialdehyde, antioxidant enzymes.*

Введение. Роль окислительного стресса постулирована для многих патологических состояний, его участие доказано при развитии различных заболеваний сердечно-сосудистой, нервной и иммунной систем. В настоящее время принято считать, что окислительный стресс вносит значительный вклад в развитие всех воспалительных заболеваний различного генеза. Известно, что реактивные формы кислорода (РФК) и другие свободные радикалы генерируются как побочные продукты нормальной клеточной метаболической активности [19, 21, 22]. Супероксиддисмутаза (СОД), церулоплазмин, каталаза и глутатион являются ферментами, участвующими в защите клеток от их

повреждающего действия. РФК вырабатываются и в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), но их роль в патофизиологии и патогенезе заболеваний органов ЖКТ недостаточно изучена. Несмотря на защитный барьер, создаваемый слизистой оболочкой, стрессогенные факторы различной природы могут вызывать окислительное повреждение и воспалительные реакции ЖКТ с участием эпителия и клеток иммунной системы. Это связано с нарушением свободно-радикального гомеостаза и его сдвигом как в сторону избыточного образования в клетке радикалов и перекисей, так и в сторону снижения адекватного уровня антиоксидантной защиты [4]. Поэтому все чаще патогенез различных заболеваний со стороны слизистой органов ЖКТ, включая язвенную болезнь желудка, рак ЖКТ и воспалительные заболевания кишечника, частично или полностью связывают с окислительным стрессом. Раскрытие сигнальных событий, инициируемых окислительными свободными радикалами, а также физиологических реакций на такой стресс важно для лучшего понимания патогенеза заболевания и разработки новых методов лечения состояний, для которых современные методы лечения не всегда достаточны [5, 23, 24].

Бальнеологические факторы – минеральные воды – уже давно и с успехом применяются для лечения болезней различного профиля, в том числе воспалительной патологии органов ЖКТ. Обладая высокой терапевтической активностью и при этом минимальным набором побочных эффектов, они всегда включаются в комплекс лечения этих заболеваний. Территория Республики Калмыкия располагает значительным запасом лечебных бальнеологических объектов, которые по-прежнему остаются малоизученными. Внимание данного исследования было сосредоточено на минеральных водах месторождения «Комсомольское», так как они активно используются местным населением для лечения заболеваний различных органов и систем, в том числе язвенной патологии желудка. Однако комплексного научного исследования лечебных эффектов минеральных вод этого месторождения, а также механизмов, ответственных за их реализацию, не проводилось [1, 2].

В связи с этим **целью** данной работы стало изучение в условиях эксперимента показателей активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и элементов антиоксидантной защиты у животных на фоне воздействия минеральной воды месторождения «Комсомольское».

Материалы и методы исследования. Все эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах весом 200–250 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, в пластиковые клетки по 7 животных в каждой, крысы имели свободный доступ к пище и воде. Эксперименты выполняли в соответствии с этическими принципами гуманизации экспериментов на животных, сформулированными Европейским научным фондом (2000 г.).

Предварительно крысы были разделены на 2 группы: контрольную и опытную. Опытная группа в течение 7 дней в качестве питья получала минеральную воду месторождения «Комсомольское» (Республика Калмыкия) общей минерализацией 0,9 г/л (столовое разведение), контрольная группа – обычную водопроводную воду. Количество животных в каждой группе составило 10 особей.

О скорости спонтанного ПОЛ судили по количеству (нмоль/л) образующегося малонового диальдегида (МДА) в крови и гомогенатах печени и желудка, определяемого по методу И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ (1977) [14]. МДА образует с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) окрашенный в розовый цвет триметиновый комплекс, при этом интенсивность окраски раствора прямо пропорциональна концентрации ТБК-продуктов. Измерение экстинкции всех проб производили на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» («Beckman Coulter, Inc.», США) при 532 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Активность каталазы в крови (сыворотке и эритроцитарной массе) определяли по методу М.А. Королюка (1988) [9]. Реакция запускается добавлением 0,1 мл плазмы крови или гомогената ткани (100 мг ткани на 1 мл трис-НСI-буфера, 0,05 М, рН 7,8) к 2 мл 0,03 % раствора перекиси водорода. Интенсивность окраски измеряли на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» при длине волны 410 нм. Каталазную активность рассчитывали по формуле:

$$E = (A_x - A_0) \times V \times t \times K ,$$

где E – активность каталазы (в нкат/л); A_x и A_0 – экстинкция холостой и опытной проб; V – объем вносимой пробы (0,1 мл); t – время инкубации (600 с); K – коэффициент миллимолярной экстинкции перекиси водорода ($22,2 \times 10^3 \text{ ммоль}^{-1} \times \text{см}^{-1}$).

Активность СОД в сыворотке крови определяли по методу С. Чевари и соавторов (1985) [16], который основан на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием за супероксидные анионы. Измерения оптической плотности производили на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» при длине волны 540 нм. Расчет активности СОД (в процентах блокирования) производили по формуле:

$$\% \text{ блокирования} = \frac{E_0 - E_{\text{пр}}}{E_0} \times 100\% ,$$

где E_0 – экстинкция реакционной смеси в отсутствии СОД (нулевой пробы); $E_{\text{пр}}$ – экстинкция исследуемой пробы в состоянии равновесия.

Уровень церулоплазмينا – основного медь-протеида крови – определяли по ускоренной методике Э.В. Тен (1981) [15]. Метод основан на реакции окисления парафенилендиамина. Экстинкцию раствора измеряли на спектрофотометре «Beckman Coulter DU-800» при длине волны 440 нм. Активность церулоплазмينا определяли в единицах оптической плотности.

Статистическую обработку полученных экспериментальных данных проводили с помощью LSD-теста пакета прикладных программ Statistica 13.0 (модифицированный t-критерий Стьюдента) (StatSoft, Россия) для нормально распределенных данных. Данные по каждому показателю представляли в виде среднего значения \pm стандартная ошибка среднего. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Минеральная вода месторождения «Комсомольское», сбор которой производили 10 сентября 2018 г., по химическому составу характеризуется как вода хлоридно-натриево-кальциевая, слабокислой реакции ($\text{pH} = 6,19$). По температурной категории относится к холодным водам. По органолептическим характеристикам исследуемая вода прозрачная, представляет собой бесцветную жидкость без запаха, солоноватую на вкус. Наличие токсических веществ: группы азота (нитраты – нитриты – ионы аммония) не превышает норм, указанных в ГОСТ Р 54316-2011 «Воды минеральные природные питьевые». Жесткость воды составила 52,55 ммоль/л.

При изучении показателей свободно-радикального гомеостаза были получены следующие результаты.

Печень. Наиболее значимые изменения МДА обнаруживались в печени, что связано с широким набором ферментных систем в гепатоцитах (до 90 % всех лизосомальных ферментных систем). Так, в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ его концентрация в гомогенате печени у животных контрольной группы в среднем составила $1,26 \pm 0,27$; $9,6 \pm 1,2$ и $107,6 \pm 10,4$ нмоль/л, соответственно. После 7-дневного поения животных опытной группы минеральной водой содержание МДА в печени незначительно (не установлено достоверных отличий по сравнению с контролем) изменилось по сравнению с соответствующими показателями у крыс контрольной группы и составило $1,5 \pm 0,08$, $7,9 \pm 0,2$ и $123,7 \pm 2,1$ нмоль/л, соответственно (рис. 1).

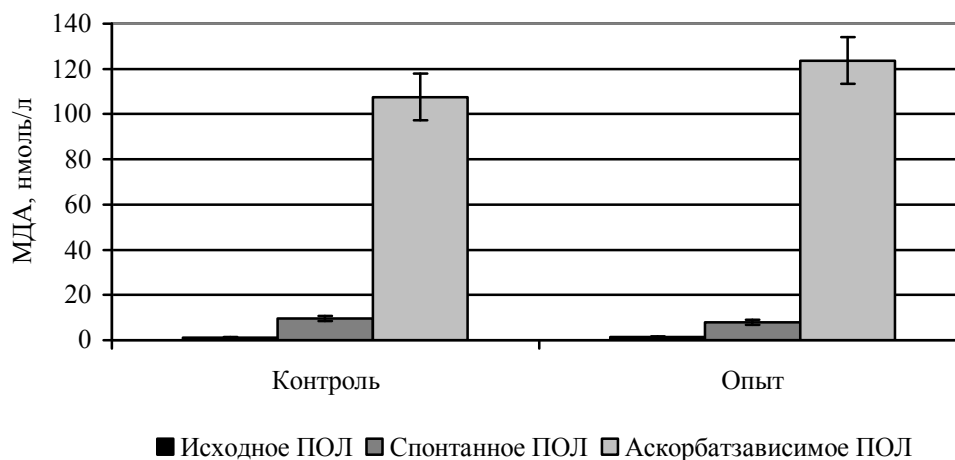


Рис. 1. Сравнение показателей МДА у животных контрольной и опытной групп в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ в гомогенатах печени

Кровь. По сравнению с контрольными животными у крыс, получавших в качестве питья воду месторождения «Комсомольское», наблюдались значительно более низкие показатели ПОЛ: на 34 % снизился уровень МДА в случае спонтанного ПОЛ ($20,6 \pm 3,9$ нмоль/л в контроле и $13,6 \pm 2,3$ нмоль/л в опыте) и на 61 % – при аскорбатзависимом ПОЛ ($30,5 \pm 2,9$ нмоль/л в контроле и $11,9 \pm 1,3$ в опыте, $p = 0,0046$) (рис. 2).

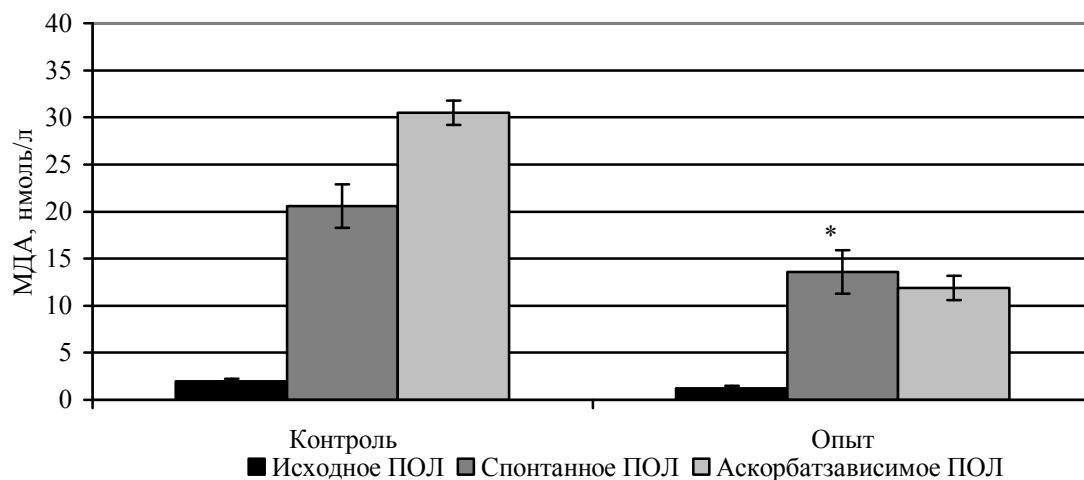


Рис. 2. Сравнение показателей МДА в крови у животных контрольной и опытной групп в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ (* – $p < 0,05$ к норме)

Таким образом, в отличие от результатов, полученных в отношении динамики МДА в гомогенатах печени контрольных и опытных животных при спонтанном и неферментативном (аскорбатзависимом) ПОЛ, где значения МДА были практически сопоставимы с контрольными или несколько их превышали, в крови наблюдалось значимое уменьшение концентрации ТБК-продуктов у опытных животных под действием минеральных вод, что, возможно, свидетельствует о повышении активности звеньев антиоксидантной цепи в крови.

Желудок. Значения МДА в гомогенатах желудка были значительно ниже по сравнению с печенью, однако имели схожую динамику (рис. 3).

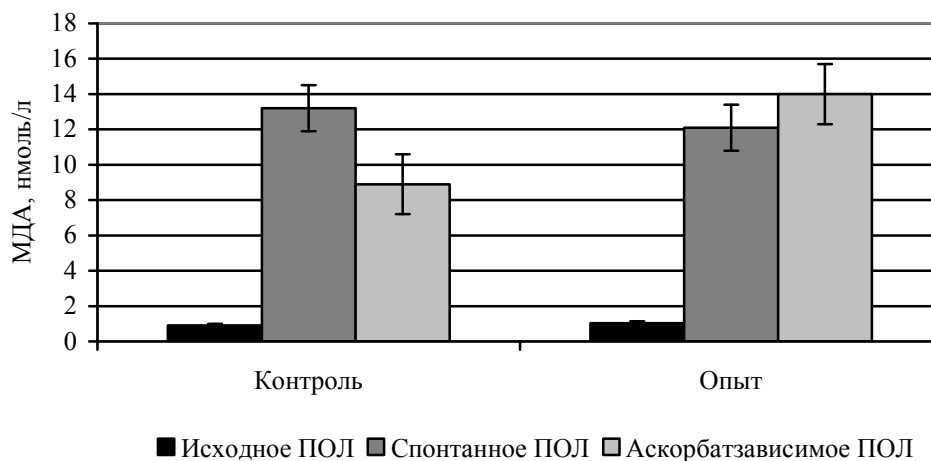


Рис. 3. Сравнение показателей МДА у животных контрольной и опытной групп в случае исходного, спонтанного и аскорбатзависимого ПОЛ в гомогенатах желудка

Так, в желудке контрольных животных уровень МДА в случае спонтанного ПОЛ, вызванного добавлением в образцы дистиллированной воды, составил $13,2 \pm 1,9$ нмоль/л, при аскорбатзависимом ПОЛ – $8,9 \pm 1,7$ нмоль/л. Характерной динамики повышения уровня МДА при добавлении аскорбиновой кислоты, наиболее заметной в случае образцов печени и в меньшей степени крови, в отношении тканей желудка обнаружено не было. У опытных животных на фоне потребления минеральной воды месторождения «Комсомольское» наблюдалась тенденция к повышению уровня МДА при неферментативном ПОЛ – уровень МДА в гомогенатах желудка превышал значения контроля на 55 %

и составил $14,0 \pm 1,3$ нмоль/л. Однако достоверной значимости между сравниваемыми результатами обнаружено не было.

Уменьшение продукции ТБК-продуктов (МДА) в крови могло быть вызвано активацией элементов антиоксидантной защиты. В связи с этим в сыворотке крови контрольных и опытных животных была измерена активность таких ферментов антиоксидантной системы, как каталаза, СОД и церулоплазмин.

У животных контрольной группы (интактная норма) активность каталазы в крови составила: в сыворотке – $45,85 \pm 4,3$ нкат/л; в эритроцитарной массе – $11,025 \pm 0,9$ нкат/л. У животных опытной группы, получавших в качестве питья минеральную воду месторождения «Комсомольское» в столовом разведении, активность сывороточной каталазы по сравнению с контролем практически не изменилась и составила в среднем $45,7 \pm 8,6$ нкат/л. Значимые изменения ($p = 0,021$) обнаруживались в отношении эритроцитарной каталазы – ее активность у опытных животных превышала аналогичную в контроле в 4,4 раза и составила $48,5 \pm 10,8$ нкат/л (рис. 4).

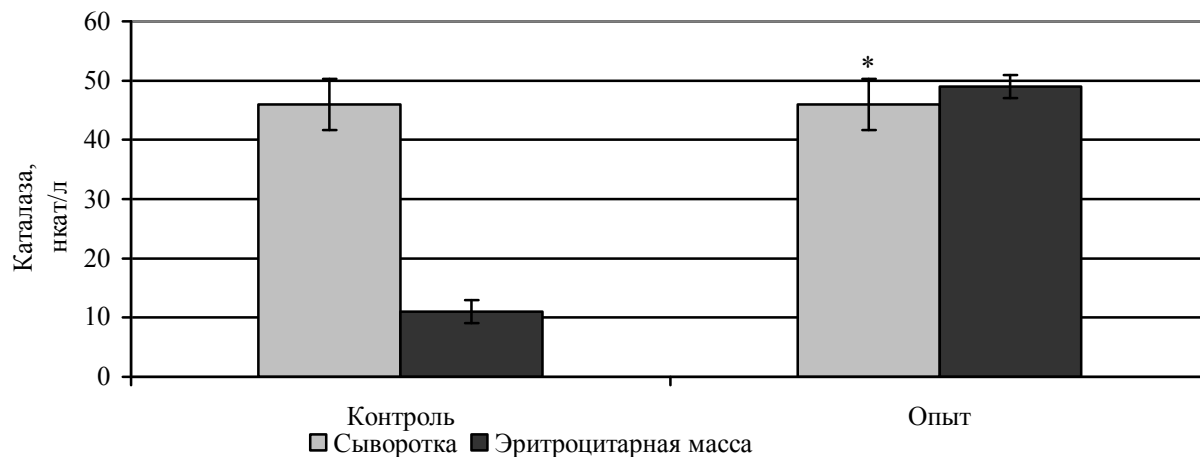


Рис. 4. Сравнение показателей уровня каталазы в крови у животных (сыворотка и эритроцитарная масса) контрольной и опытной групп (* – $p < 0,05$ к норме)

В отношении активности СОД, измеряемой в процентах блокирования, были получены следующие результаты. В контрольной группе животных она составила $11,6 \pm 2,2$ %, тогда как в опытной группе – $13,6 \pm 2,7$ %. Значимых отличий между этими сравниваемыми показателями обнаружено не было (рис. 5).

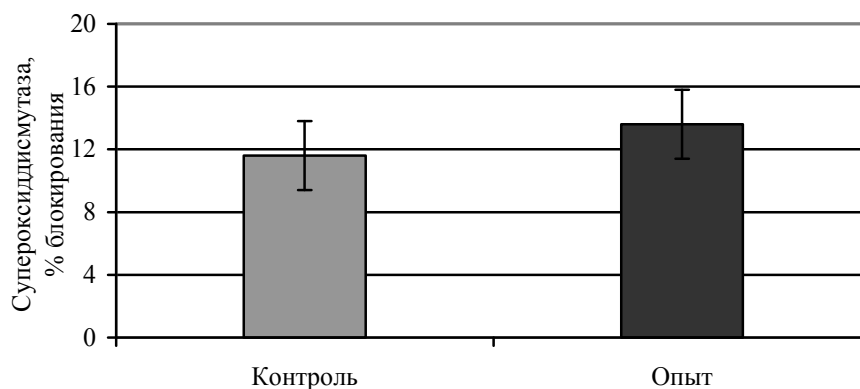


Рис. 5. Сравнение показателей активности супероксиддисмутазы (в % блокирования) в крови у животных контрольной и опытной групп

Уровень церулоплазмينا (в единицах оптической плотности, А) в сыворотке крови контрольных животных составил в среднем $0,47 \pm 0,05$ А, у животных опытной группы – $0,35 \pm 0,08$ А (рис. 6). Значимых сдвигов его концентрации на фоне приема минеральных вод также не зафиксировано.

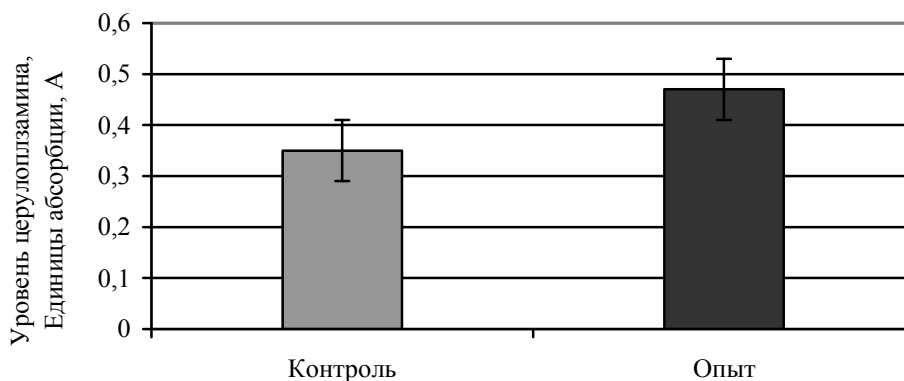


Рис. 6. Сравнение показателей активности церулоплазмينا (в единицах абсорбции) в крови у животных контрольной и опытной групп

Заключение. По итогам исследования можно сделать вывод о разнонаправленном действии минеральной воды месторождения «Комсомольское» на различные звенья свободно-радикального гомеостаза в печени, крови и желудке животных. Желудок животных как объект исследования был выбран не случайно, так как изучаемая минеральная вода активно используется местным населением для лечения заболеваний гастроэнтерологического профиля. Для выяснения механизмов, лежащих в основе реализации протекторного эффекта минеральной воды в отношении слизистой оболочки желудка, и было проведено данное исследование.

Известно, что в основе развития любой патологии лежит истощение адаптационного потенциала клетки [13]. Вопросы перехода защитно-приспособительной реакции организма в стадию напряжения и истощения адаптационного потенциала по-прежнему являются одной из важнейших проблем гастроэнтерологии. Для их успешного решения необходимо выяснение клеточных механизмов, которые свидетельствуют о формировании патологической реактивности клетки. Поэтому одним из эффективных способов профилактики воспалительной патологии органов желудочно-кишечного тракта в настоящее время является использование антиоксидантов, так как уже на ранней стадии развития адаптации происходит мобилизация ингибиторов свободнорадикальных процессов в клетке, вследствие чего может возникнуть их дефицит и сдвиг клеточного гомеостаза, приводящего к избыточному накоплению в клетке реактивных продуктов перекисного окисления липидов [6, 7].

В литературе в достаточном объеме имеются данные, которые позволяют судить о том, что различные бальнеологические факторы оказывают свое лечебное действие, восстанавливая гед-ох гомеостаз клетки [11, 12, 17]. В значительной степени эти работы касаются изучения лечебных свойств пелоидов и минеральных вод при различных воспалительных заболеваниях опорно-двигательной системы и болезней органов желудочно-кишечного тракта [3, 8, 10, 18, 20, 25]. В данном исследовании было показано, что минеральная вода месторождения «Комсомольское» влияет на различные звенья свободно-радикального гомеостаза: с одной стороны, в значительной степени препятствует избыточному образованию ТБК-продуктов (МДА) в крови при спонтанном и аскорбатзависимом перекисном окислении липидов, с другой – более чем в 4 раза повышает активность эритроцитарной каталазы, не особенно влияя на другие ферменты антиоксидантной защиты клетки. Некоторое повышение уровня малонового диальдегида в печени и желудке у опытных животных было незначительным и статистически не значимым.

Список литературы

1. Абушинова, Н. Н. Перспективы использования питьевой минеральной воды Кетченеровского месторождения (скважина 249/157) в качестве средства первичной профилактики заболеваний / Н. Н. Абушинова, С. Е. Бадмаева, М. М. Сангаджиев, А. А. Эльбикова // Естественные науки. – 2015. – № 2 (51). – С. 47–51.
2. Абушинова, Н. Н. Экология и геологическая история формирования лечебных грязей озер Кумо-Манычской впадины, перспективы их использования / Н. Н. Абушинова, В. Г. Лазарева, В. И. Бамбева, Г. Е. Самонина, В. К. Фролков // Геоэкология, инженерная геология, гидрогеология, геокриология. – 2006. – № 4. – С. 360–364.
3. Бадретдинова, Л. М. Микроэкологический статус и антиоксидантный биопотенциал у больных остеоартрозом до и после санаторно-курортного лечения / Л. М. Бадретдинова, Р. Р. Бадретдинов, Б. А. Шендеров, А. В. Шакула // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 4. – С. 109–114.

4. Воробьева, А. А. Острофазовые белки лактоферрин и церулоплазмин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / А. А. Воробьева, А. А. Демидов // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2007. – № 3 (23). – С. 62–65.
5. Воронков, А. В. Оценка респирометрической функции митохондрий в условиях патологий различного генеза / А. В. Воронков, Д. И. Поздняков, С. А. Нигарян, Е. И. Хури, К. А. Мирошниченко, А. В. Сосновская, Е. А. Олохова // Фармация и фармакология. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 20–31.
6. Дружина, Н. А. Влияние минеральных вод Лучинского месторождения на окислительный метаболизм организма / Н. А. Дружина, В. М. Шестопапов, А. Ю. Моисеев, Н. К. Родионова, Е. Б. Ганжа, Л. И. Маковецкая, Н. П. Моисеева // Химия и технология воды. – 2012. – Т. 34, № 4. – С. 345–355.
7. Ефименко, Н. В. Специфические изменения активности антиоксидантной системы крови под влиянием курсового применения модифицированной наночастицами селена минеральной воды пятигорского источника в эксперименте / Н. В. Ефименко, А. В. Абрамцова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 116–120.
8. Иванов, Е. М. Бальнеотерапия заболеваний желудочно-кишечного тракта минеральными водами Дальнего Востока / Е. М. Иванов, В. В. Кнышова, А. Д. Беляев, П. Ф. Кику // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2000. – Вып. 6. – С. 34–40.
9. Королюк, М. А. Метод определения активности каталазы / М. А. Королюк, Л. И. Иванова, И. Г. Майорова, В. Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
10. Мосина, Л. В. Особенности стрессовых эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки / Л. В. Мосина, Л. В. Матвеева, Е. А. Митина, А. Е. Гераскин // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 12. – С. 49–54.
11. Осипов, Ю. С. Слабосульфидные минеральные воды в медицинской реабилитации больных с токсическими поражениями печени на санаторно-курортном этапе / Ю. С. Осипов, А. Г. Пак, Н. А. Токарева // Курортная медицина. – 2013. – № 1. – С. 39–41.
12. Осипов, Ю. С. Хеликобактерный антральный гастрит на этапе курортного лечения / Ю. С. Осипов, Т. П. Жигунова, А. Х. Эбзеев, А. Г. Пак // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – № 3. – С. 77–81.
13. Соколова, Г. Н. Иммунный механизм в пато- и саногенезе при язвенной болезни желудка у лиц среднего и пожилого возраста / Г. Н. Соколова, Т. М. Царегородцева, Е. В. Ткаченко, Т. И. Серова // Клиническая геронтология. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 34–40.
14. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В. Н. Орехович. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
15. Тен, Э. В. Экспресс-метод для определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови / Э. В. Тен // Лабораторное дело. – 1981. – № 6. – С. 334–335.
16. Чевари, С. Роль СОД в окислительных процессах клетки и метод ее определения в биологических материалах / С. Чевари, И. Чаба, И. Сеней // Лабораторное дело. – 1985. – № 11. – С. 578–581.
17. Филимонов, Р. М. К механизму действия питьевых минеральных вод в тонкой кишке / Р. М. Филимонов, М. Ю. Герасименко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 11–14.
18. Benedetti, S. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies / S. Benedetti, C. Canino, G. Tonti, V. Medda, P. Calcaterra, G. Nappi, F. Salaffi, F. Canestrari // Clinical biochemistry. – 2010. – Vol. 43, № 4. – P. 973–978.
19. Chen, H. Anti-oxidative, anti-secretory and anti-inflammatory activities of the extract from the root bark of *Lycium chinense* (Cortex *Lycii*) against gastric ulcer in mice / H. Chen, O. J. Olatunji, Y. Zhou // Journal of natural medicines. 2016. – Vol. 70, № 3. – P. 610–619.
20. Fioravanti, A. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? / A. Fioravanti, L. Cantarini, G. M. Guidelli, M. Galeazzi // Rheumatology International. – 2011. – Vol. 31, № 1. – P. 1–8.
21. Li, S. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases / S. Li, H. Y. Tan, N. Wang, Z. J. Zhang, L. Lao, C. W. Wong, Y. Feng // International journal of molecular sciences. – 2015. – Vol. 16 (11). – P. 26087–26124.
22. Li, W. Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism / W. Li, X. Wang, H. Zhang, Z. He, W. Zhi, F. Liu, Y. Wang, X. Niu // International Immunopharmacology. – 2016. – Vol. 38. – P. 450–459.
23. Matz, H. Balneotherapy in dermatology / H. Matz, E. Orion, R. Wolf // Dermatologic therapy. – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 132–140.
24. van Rensburg, C. E. J. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review / C. E. J. van Rensburg // Phytotherapy Research. – 2015. – Vol. 29, № 6. – P. 791–795.
25. Zhang, Y. J. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases / Y. J. Zhang, R. Y. Gan, S. Li, Y. Zhou, A. N. Li, D. P. Xu, H. B. Li // Molecules. – 2015. – Vol. 20, № 12. – P. 21138–21156.

References

1. Abushinova N. N., Badmayeva S. E., Sangadzhiev M. M., El'bikova A. A. Perspektivy ispol'zovaniya pit'yevoy mineral'noy vody Ketchenerovskogo mestorozhdeniya (skvazhina 249/157) v kachestve sredstva pervichnoy profilaktiki zabolevaniy [The possibility of drinking mineral water of Ketchenerovskoe field (hole No. 249/157) as a means of primary prevention of diseases]. *Estestvennyye nauki [Natural Sciences]*, 2015, no. 2 (51), pp. 47–51.
2. Abushinova N. N., Lazareva V. G., Bambeyeva V. I., Samonina G. E., Frolkov V. K. Ekologiya i geologicheskaya istoriya formirovaniya lechebnykh gryazey ozer Kumo-Manychskoy vpadiny, perspektivy ikh ispol'zovaniya [Ecology and geological history of therapeutic mud formation in the Kumo-Manych depression lakes and the prospects in their use]. *Geoekologiya, inzhenernaya geologiya, gidrogeologiya, geokriologiya [Environmental Geoscience Journal. Engineering Geology, Hydrogeology, Geocryology]*, 2006, no. 4, pp. 360–364.
3. Badretdinova L. M., Badretdinov R. R., Shenderov B. A., Shakula A. V. Mikroekologicheskiy status i antioksidantnyy biopotentsial u bol'nykh osteoartrozom do i posle sanatorno-kurortnogo lecheniya [Colon microecological status and blood antioxidative biopotential, free radicals level in osteoarthritis patients before and after sanatorium and spa treatment]. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana [Bashkortostan Medical Journal]*, 2010, vol. 5, no. 4, pp. 109–114.
4. Vorob'yeva A. A., Demidov A. A. Ostrofazovyye belki laktoferrin i tseruloplazmin pri yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki [Acute phase proteins lactoferrin and ceruloplasmin in ulcer disease of stomach and duodenum]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Journal of Volgograd State Medical University]*, 2007, no. 3 (23), pp. 62–65.
5. Voronkov A. V., Pozdnyakov D. I., Nigaryan S. A., Khuri E. I., Miroshnichenko K. A., Sosnovskaya A. V., Olokhova E. A. Otsenka respirometricheskoy funktsii mitokhondriy v usloviyakh patologiy razlichnogo geneza [Evaluation of the respirometric function of mitochondria under conditions of pathologies of various genesis]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 20–31.
6. Druzhina N. A., Shestopalov V. M., Moiseyev A. YU., Rodionova N. K., Ganzha E. B., Makovetskaya L. I., Moiseyeva N. P. Vliyaniye mineral'nykh vod Luchinetskogo mestorozhdeniya na oksislitel'nyy metabolizm organizma [Influence of the mineral waters of the Luchinetsky deposit on the oxidative metabolism of the body]. *Khimiya i tekhnologiya vody [Journal of Water Chemistry and Technology]*, 2012, vol. 34, no. 4, pp. 345–355.
7. Efimenko N. V., Abramtsova A. V. Spetsificheskiye izmeneniya aktivnosti antioksidantnoy sistemy krovi pod vliyaniem kursovogo primeneniya modifitsirovannoy nanochastitsami seleno mineral'noy vody pyatigorskogo istochnika v eksperimente [The specific changes in the activity of the antioxidative system of blood under the influence of courses of treatment with the use of mineral water from the Pyatigorsk source modified by nano-scale particles of selenium (an experimental study)]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya [Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation]*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 116–120.
8. Ivanov E. M., Knyshova V. V., Belyaev A. D., Kiku P. F. Bal'neoterapiya zabolevaniy zheludochno-kishechnogo trakta mineral'nymi vodami Dal'nego Vostoka [Balneotherapy of gastrointestinal tract disorders by mineral waters of Far East]. *Byulleten' fiziologii i patologii dyhaniya [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration]*, 2000, no. 6, pp. 34–40.
9. Korolyuk M. A., Ivanova, L. I., Mayorova I. G., Tokarev, V. E. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determination of catalase activity]. *Laboratornoe delo [Laboratory work]*, 1988, no. 1, pp. 16–19.
10. Mosina L. V., Matveeva L. V., Mitina E. A., Geras'kin A. E. Osobennosti stressovykh erozivno-yazvennykh povrezhdeniy zheludka i tonkoy kishki [Peculiarities of stress erosive ulcerous injuries of stomach and small intestine]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*, 2011, no. 12, pp. 49–54.
11. Osipov Yu. S., Pak A. G., Tokareva N. A. Slabosul'fidnyye mineral'nyye vody v meditsinskoy reabilitatsii bol'nykh s toksicheskimi porazheniyami pecheni na sanatorno-kurortnom etape [Low-sulfide mineral waters in the rehabilitation of patients with toxic liver lesions at sanatoria and resort stage]. *Kurortnaya meditsina [Resort Medicine]*, 2013, no. 1, pp. 39–41.
12. Osipov Yu. S., Zhigunova T. P., Ebzeyev A. Kh., Pak A. G. Khelikobakternyy antral'nyy gastrit na etape kurortnogo lecheniya [*Helicobacter pylori* antral gastritis on spa treatment level]. *Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Herald of the South of Russia]*, 2012, no. 3, pp. 77–81.
13. Sokolova G. N., Tsaregorodtseva T. M., Tkachenko E. V., Serova T. I. Immunnyy mekhanizm v pato- i sanogeneze pri yazvennoy bolezni zheludka u lits srednego i pozhilogo vozrasta [Immune mechanism in the patho- and sanogenesis of stomach ulcer of aged patients]. *Klinicheskaya gerontologiya [Clinical Gerontology]*, 2006, vol. 12, no. 1, pp. 34–40.
14. Stal'naya I. D., Garishvili, T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimii [Modern methods in biochemistry]*. Ed. V. N. Orekhovich, Moscow, Meditsina [Medicine], 1977, pp. 66–68.
15. Ten E. V. Ekspress-metod dlya opredeleniya aktivnosti tseruloplazmina v syvotke krovi [Express method for determining the activity of ceruloplasmin in serum]. *Laboratornoe delo [Laboratory work]*, 1981, no. 6, pp. 334–335.

16. Chevari S., Chaba I., Seney I. Rol' SOD v okislitel'nykh protsessakh kletki i metod ee opredeleniya v biologicheskikh materialakh [The role of SOD in the oxidative processes of the cell and the method for its determination in biological materials]. *Laboratornoe delo* [Laboratory work], 1985, no. 11, pp. 578–581.
17. Filimonov R. M., Gerasimenko M. Yu. K mekhanizmu deystviya pit'yevykh mineral'nykh vod v tonkoy kishke [On the mechanism of action of drinking mineral waters in the small intestines]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya* [Russian Journal of Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation], 2016, vol. 15, no. 1, pp. 11–14.
18. Benedetti S., Canino C., Tonti G., Medda V., Calcaterra P., Nappi G., Salaffi F., Canestrari F. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin. Biochem.*, 2010, vol. 43, no. 1, pp. 973–978.
19. Chen H., Olatunji O. J., Zhou Y. Anti-oxidative, anti-secretory and anti-inflammatory activities of the extract from the root bark of *Lycium chinense* (Cortex Lycii) against gastric ulcer in mice. *Journal of natural medicines*, 2016, vol. 70, no. 3, pp. 610–619.
20. Fioravanti A., Cantarini L., Guidelli G. M., Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there? *Rheumatol. Int.*, 2011, vol. 31, no. 1, pp. 1–8.
21. Li S., Tan H. Y., Wang N., Zhang Z. J., Lao L., Wong C. W., Feng Y. The role of oxidative stress and antioxidants in liver diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16 (11), pp. 26087–26124.
22. Li W., Wang X., Zhang H., He Z., Zhi W., Liu F., Wang Y., Niu X. Anti-ulcerogenic effect of cavidine against ethanol-induced acute gastric ulcer in mice and possible underlying mechanism. *International Immunopharmacology*, 2016, vol. 38, pp. 450–459.
23. Matz H., Orion E., Wolf R. Balneotherapy in dermatology. *Dermatologic therapy*, 2003, vol. 16, no. 2, pp. 132–140.
24. van Rensburg C. E. J. The antiinflammatory properties of humic substances: a mini review. *Phytotherapy Research*, 2015, vol. 29, no. 6, pp. 791–795.
25. Zhang Y. J., Gan R. Y., Li S., Zhou Y., Li A. N., Xu D. P., Li H. B. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules*, 2015, vol. 20, no. 12, pp. 21138–21156.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616-001.34

DOI 10.17021/2019.14.3.66.71

© А.В. Воронков, Д.И. Поздняков, К.А. Мирошниченко, 2019

ОЦЕНКА ДОЗОЗАВИСИМОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ПИРИМИДИНА В УСЛОВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРАВМАТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Воронков Андрей Владиславович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-962-427-35-55, e-mail: prohor77@mail.ru.

Поздняков Дмитрий Игоревич, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-918-756-08-89, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Мирошниченко Кирилл Александрович, аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: +7-962-022-04-36, e-mail: k220436@yandex.ru.

Представлены результаты исследования, характеризующие зависимость между дозой и фармакологическим эффектом нового производного пиримидина в условиях смоделированной хронической травматической энцефалопатии у крыс. В качестве препарата сравнения выступал холина альфосцерат. Патологию моделировали путем механического воздействия груза массой 150 г на теменную область черепной коробки крыс в течение 7-дневного периода (однократно в сутки). При этом оценивали изменение концентрации следующих биомаркеров: GFAP, β -амилоид, белок S100B, NSE, с помощью иммуноферментного анализа. Установлено, что введение нового производного пиримидина в дозе 100 мг/кг оказывает наиболее выраженное

фармакологическое действие в виде достоверного и статистически значимого уменьшения содержания маркеров повреждения мозговой ткани относительно группы животных негативного контроля, превосходящее по величине эффекта препарат сравнения холина альфосцерата, что характеризует дальнейшее исследование данного соединения как перспективное.

Ключевые слова: хроническая травматическая энцефалопатия, производные пиримидина, церебропротекторы.

ASSESSMENT OF DOSE-DEPENDENT ACTION OF NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE IN THE CONDITIONS OF CHRONIC TRAUMATIC ENCEPHALOPATHY

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

Pozdnyakov Dmitry I., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University, 11 Kalinina Prospekt, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: + 7-918-756-08-89, e-mail: pozdniackow.dmitry@yandex.ru.

Miroshnichenko Kirill A., post-graduate student, Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – a branch of the Volgograd State Medical University, 11 Kalinina Prospekt, Pyatigorsk, 357532, Russia, tel.: + 7-962-022-04-36, e-mail: k220436@yandex.ru.

The article presents the results of a study characterizing the relationship between the dose and the pharmacological effect of a new pyrimidine derivative under conditions of simulated chronic traumatic encephalopathy in rats; as a comparator drug was alpha glycerol phosphoryl choline. Pathology was modeled by mechanical action of a load of 150 g of mass on the parietal region of the rat skull during a seven-day period (once a day). The pharmacological effect was assessed by the content of specific neurodegeneration markers: GFAP, amyloid-beta, S100B protein, NSE, using an enzyme immunoassay method of analysis. It has been established that the introduction of a dose of 100 mg / kg of a new pyrimidine derivative has the most pronounced pharmacological effect, in the form of a reliable and statistically significant reduction in the content of brain tissue verification markers compared to the group of animals of negative control, which by the effect size exceeds the reference drug of alpha glycerol phosphoryl choline, that makes further research of this compound promising.

Key words: chronic traumatic encephalopathy, pyrimidine derivatives, cerebroprotective agents.

Введение. В исследованиях последних лет показана прямая зависимость между неоднократными черепно-мозговыми травмами различного генеза, стрессорными воздействиями на организм человека и развитием тяжелого прогрессирующего нейродегенеративного заболевания – хронической травматической энцефалопатии (ХТЭ) [6, 7, 13]. Данная патология характеризуется комплексом клинических симптомов, а именно – когнитивным дефицитом, двигательными, сенсомоторными, поведенческими расстройствами, нарушением работы органов чувств [15, 16, 18]. Сегодня патогенез, профилактика и лечение ХТЭ относительно мало изучены. В ряде научных работ главным патогенетическим фактором при развитии данного заболевания является нарушение церебрального кровотока, приводящего к энергетическому дефициту, что определяет принципы фармакотерапии, в виде применения средств, обладающих ноотропной активностью [11]. В проведенных ранее исследованиях приведены сведения о наличии данных свойств у производных пиримидина, что послужило основным фактором для выбора объекта исследования [2].

Цель: изучить зависимость «доза-эффект» нового производного пиримидина под шифром DMSH в условиях смоделированной хронической травматической энцефалопатии.

Материалы и методы исследования. Все манипуляции, проведенные с экспериментальными животными, были выполнены согласно общепринятым международным этическим нормам (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986)), а также в соответствии с национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики».

Моделирование ХТЭ осуществляли путем механического воздействия груза массой 150 г на теменную область черепной коробки животных в течение 7 дней (однократное травматическое воздействие в сутки) [3]. Исследование выполнено на 70 крысах-самцах линии Wistar массой 270–330 г, разделенных на 7 групп, по 10 особей в каждой. Первая группа крыс являлась группой положительного контроля (ПК). Вторая группа животных стала группой негативного контроля (НК), которая лишалась фармакологической поддержки. Третьей группе вводили препарат сравнения

холин альфосцерат («Церепро», фирма-производитель «Верофарм», Россия) в дозе 100 мг/кг [9]. Крысы групп под номерами 4–7 получали исследуемое производное пириимидина в дозах 25, 50, 100 и 150 мг/кг, соответственно. Препараты сравнения и соединение DMSH вводили *per os* на протяжении 7 дней, спустя 30 мин после моделирования черепно-мозговой травмы. На 8 сутки осуществляли забор биоматериала (головной мозг и кровь) и производили измерение концентрации специфических маркеров нейрональной деструкции: глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) [1, 5], β-амилоида [12], протеина S100B [4, 8], нейрон-специфичной енолазы (NSE) [14], используя метод иммуноферментного анализа с применением стандартного набора реактивов Cloud clone (США). Содержание GFAP, S100B, NSE измеряли в сыворотке крови, которую получали центрифугированием свежей цитратной крови в режиме 15 мин → 1000 g. Концентрацию β-амилоида определяли в супернатанте мозга, который получали центрифугированием гомогената мозга (готовили в PBS с pH 7,2 в соотношении 1 : 7) в режиме 5 мин → 10,000 g [17]. Для статистической обработки результатов проведенного эксперимента был использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, Inc, США). Сравнение средних значений осуществляли методом однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Ньюмена-Кейсла. Данные выражали в виде $M \pm SEM$.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты представленного исследования изложены в таблице. У группы животных НК наблюдалось значительное увеличение концентрации маркеров повреждения головного мозга относительно ПК группы крыс. Так, концентрация GFAP возросла в 8 раз ($p < 0,001$). В то же время у НК группы животных содержание β-амилоида, белка S100B и NSE увеличилось в 24,3 ($p < 0,001$); 28 ($p < 0,001$) и 18 ($p < 0,01$) раз, соответственно (табл.).

Таблица

Изменение концентрации маркеров церебрального повреждения на фоне введения исследуемых соединений в условиях экспериментальной ХТЭ

Показатель	ПК	НК	Холин альфосцерат	DMSH, 25 мг/кг	DMSH, 50 мг/кг	DMSH, 100 мг/кг	DMSH, 150 мг/кг
GFAP, пг/мл	312,27 ± 11,320	2490,43 ± 67,319 ^Δ	774,60 ± 64,142 [#]	823,47 ± 59,337 [#]	1387,97 ± 181,255 [*]	723,94 ± 5,357 [#]	1135,92 ± 159,06 [*]
β-амилоид, пг/мл	12,64 ± 0,501	319,37 ± 17,431 ^Δ	75,81 ± 15,286 [*]	345,82 ± 37,664	114,69 ± 8,273 [*]	95,95 ± 2,827 [#]	91,58 ± 17,793 [*]
S100B, пг/мл	12,92 ± 0,445	374,73 ± 12,014 ^Δ	148,21 ± 9,374 [*]	140,45 ± 7,394 [#]	136,15 ± 4,926 [#]	126,14 ± 3,815 [#]	135,48 ± 7,309 [#]
NSE, пг/мл	342,65 ± 9,642	6512,57 ± 531,352	2606,14 ± 123,471 [*]	2009,93 ± 406,4 [*]	2453,40 ± 117,015 [*]	1911,50 ± 46,157 [*]	2469,26 ± 229,19 [*]

Примечание: Δ – достоверно относительно группы животных ПК ($p < 0,001$); ° – достоверно относительно группы крыс ПК ($p < 0,01$); # – достоверно относительно группы животных НК ($p < 0,001$); * – достоверно относительно группы крыс НК ($p < 0,01$); ПК – группа животных положительного контроля; НК – группа крыс негативного контроля

Введение препарата холина альфосцерата способствовало снижению (относительно группы крыс НК) GFAP в 2,2 раза ($p < 0,001$), уровень β-амилоида уменьшился в 3,2 раза ($p < 0,01$), концентрация S100B сократилась на 152,8 % ($p < 0,01$), содержание NSE снизилось в 1,5 раза ($p < 0,01$).

При применении соединения DMSH в дозе 25 мг/кг были получены следующие результаты: концентрация GFAP, S100B, NSE была снижена по сравнению с НК группой крыс в 2 раза ($p < 0,001$), на 167 % ($p < 0,001$), в 2,2 раза ($p < 0,01$), соответственно. Содержание β-амилоида достоверно не отличалось от значения группы крыс НК.

Введение соединения DMSH в дозировке 50 мг/кг способствовало уменьшению концентрации GFAP на 79,4 % ($p < 0,01$), β-амилоида – в 2 раза ($p < 0,01$), S100B – на 175 % ($p < 0,001$), NSE – на 136,5 % ($p < 0,01$) относительно группы крыс НК.

Применение исследуемого соединения DMSH в дозе 100 мг/кг оказало наиболее выраженное церебропротекторное действие, что выражалось в большем снижении концентрации специфических маркеров повреждения головного мозга. Содержание GFAP уменьшилось на 244 % ($p < 0,001$). Содержание β-амилоида снизилось в 2,3 раза ($p < 0,001$). Уровень S100B сократился в 2 раза ($p < 0,001$). Концентрация NSE уменьшилась в 2,4 раза ($p < 0,01$). Данные представлены относительно группы животных НК.

Применение соединения DMSH в качестве фармакологической поддержки в дозе 150 мг/кг способствовало снижению концентрации исследуемых маркеров, а именно – значения показателей

GFAP, β -амилоида, S100B, NSE снизились относительно группы крыс НК на 119,2 % ($p < 0,01$), в 2,5 раза ($p < 0,01$), на 176,6 % ($p < 0,001$), на 163,7 % ($p < 0,01$), соответственно.

Таким образом, установлено, что экспериментально воспроизведенная ХТЭ приводит к деструкции нейронов головного мозга посредством различных механизмов повреждения [9, 10], о чем свидетельствует высокая концентрация специфических маркеров нейронального повреждения у группы крыс НК относительно группы животных ПК. В то же время введение исследуемого соединения в различных дозах приводит к уменьшению процесса распада нейронов, что выражается в достоверно меньшем содержании цереброспецифичных маркеров в сыворотке и гомогенате мозга относительно группы крыс НК, следовательно, данное соединение может обладать церебропротекторной активностью. При этом характер дозозависимого действия соединения DMSH может быть связан с особенностями системной адсорбции производных пиримидина [19].

Выводы.

1. Хроническая травматическая энцефалопатия приводит к выраженной деструкции нейронов, о чем свидетельствует увеличенное содержание маркеров GFAP, β -амилоида, S100B, NSE в 8 ($p < 0,001$), в 24,3 ($p < 0,001$), в 28 ($p < 0,001$), в 18 ($p < 0,01$), соответственно, относительно группы крыс ПК.

2. Применение холина альфосцерата в качестве фармакологической поддержки приводит к уменьшению концентрации GFAP, β -амилоида, S100B, NSE, относительно группы животных НК в 2,2 ($p < 0,001$), в 3,2 ($p < 0,01$), в 1,5 ($p < 0,01$) и в 1,5 раза ($p < 0,01$), соответственно.

3. Введение соединения DMSH в дозе 100 мг/кг в значительной степени уменьшало степень повреждения головного мозга на фоне ХТЭ, что отражалось в снижении содержания GFAP, β -амилоида, S100B, NSE относительно группы крыс НК в 2,4 ($p < 0,001$), в 2,3 ($p < 0,001$), в 2 ($p < 0,001$) и 2,4 ($p < 0,01$), соответственно. При этом введение исследуемого соединения в данной дозе по силе фармакологического эффекта было сопоставимо с референтным препаратом.

Список литературы

1. Блинов, Д. В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС / Д. В. Блинов // *Акушерство, гинекология и репродукция*. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 5–12.
2. Воронков, А. В. Влияние новых производных пиримидин-4(1н)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга / А. В. Воронков, Н. Б. Шабанова, Д. И. Поздняков, И. С. Луговой, И. П. Кодониди // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 5. – С. 13.
3. Воронков, А. В. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс / А. В. Воронков, С. А. Калашникова, Е. И. Хури, Д. И. Поздняков // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 5. – С. 75.
4. Голосная, Г. С. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС / Г. С. Голосная, А. С. Петрухин, К. А. Маркевич, О. Е. Трифонова // *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. – 2004. – Т. 83, № 1. – С. 10–15.
5. Литвицкий, П. Ф. Общая этиология расстройств нервной деятельности. Нейрогенные патологические синдромы / П. Ф. Литвицкий // *Вопросы современной педиатрии*. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 73–90.
6. Мищенко, В. Н. Применение Церебролизина для лечения посттравматических деменций / В. Н. Мищенко // *Международный неврологический журнал*. – 2015. – № 4 (74). – С. 70–81.
7. Недугов, Г. В. Хроническая травматическая энцефалопатия / Г. В. Недугов, В. В. Недугова // *Проблемы экспертизы в медицине*. – 2016. – № 1–2. – С. 31–35.
8. Серикова, И. Ю. Лабораторные маркеры отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС у подростков / И. Ю. Серикова, Е. Н. Воробьева, Г. И. Шумахер // *Медицина и образование в Сибири*. – 2013. – № 2. – С. 21–27.
9. Сысоев, Ю. И. Влияние нового производного диэтиламиноэтанола на выраженность неврологического дефицита у крыс после черепно-мозговой травмы / Ю. И. Сысоев, С. В. Оковитый, Б. Узугбунам // *Биомедицина*. – 2018. – № 2. – С. 95–105.
10. Федин, А. И. Оксидантный стресс и применение антиоксидантов в неврологии / А. И. Федин // *Нервные болезни*. – 2002. – № 1. – С. 15–18.
11. Cantu, R. Management of chronic traumatic encephalopathy / R. Cantu, A. Budson // *Expert Rev. Neurother*. – 2019. – Vol. 19, № 10. – С. 1015–1023.
12. Folch, J. Memantine for the Treatment of Dementia : A Review on its Current and Future Applications / J. Folch, O. Busquets, M. Ettcheto, E. Sánchez-López, R. D. Castro-Torres, E. Verdaguer, M. L. Garcia, J. Olloquequi, G. Casadesús, C. Beas-Zarate, C. Pelegri, J. Vilaplana, C. Auladell, A. Camins // *J. Alzheimers Dis*. – 2018. – Vol. 62, № 3. – С. 1223–1240. doi: 10.3233/JAD-170672.

13. Jordan, B. D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury / B. D. Jordan // *Nat. Rev. Neurol.* – 2013. – Vol. 9, № 4. – P. 222–230.
14. Lamers, K. J. Protein S100, neuron-specific enolase (NCE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAR) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients / K. J. Lamers, P. Vos, M. M. Verbeek // *Brain Res. Bull.* – 2003. – Vol. 15. – P. 261–264.
15. Ling, H. Concomitant progressive supranuclear palsy and chronic traumatic encephalopathy in a boxer / H. Ling, E. Kara, T. Revesz, A. J. Lees, G. T. Plant, D. Martino, H. Houlden, J. Hardy, J. L. Holton // *Acta Neuropathologica Communications.* – 2014. – Vol. 2, № 24. – P. 1–11.
16. McKee, A. C. The neuropathology of sport / A. C. McKee, D. H. Daneshvar, V. E. Alvarez, T. D. Stein // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 127, № 1. – P. 29–51.
17. Patel, S. P. N-acetylcysteine amide preserves mitochondrial bioenergetics and improves functional recovery following spinal trauma / S. P. Patel, P. G. Sullivan, J. D. Pandya // *Exp Neurol.* – 2014. – Vol. 257. – P. 95–105. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.026.
18. Tator, C. H. Chronic traumatic encephalopathy : how serious a sports problem is it? / C. H. Tator // *Br. J. Sports Med.* – 2014. – Vol. 48, № 2. – P. 81–83.
19. Voronkov, A. V. The treatment of traumatic brain injury in experimental animals by pyrimidine derivatives / A. V. Voronkov, M. M. Khaled, E. I. Khoury, D. I. Pozdnyakov // *International Journal of Advanced Research.* – 2019. – Vol. 7, № 3. – P. 799–803.

References

1. Blinov D. V. Ob'yektivnyye metody opredeleniya tyazhesti i prognoza perinatal'nogo gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TSNS [Objective methods for determining the severity and prognosis of perinatal hypoxic-ischemic CNS]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya* [Obstetrics, Gynecology and Reproduction], 2011, vol. 5, no. 2, pp. 5–12.
2. Voronkov A. V., Shabanova N. B., Pozdnyakov D. I., Lugovoy I. S., Kodonidi I. P. Vliyaniye novykh proizvodnykh pirimidin-4(1n)-ona na psikhoemotsional'nyy disbalans i nekotoryye narusheniya energeticheskogo obmena u krysa na fone ishemii golovnogogo mozga [Influence of new derivative of pyrimidine-4(1H)-OH on psychoemotional imbalance and some violations of power exchange at rats against the background of brain ischemia]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education], 2017, no. 5, p. 13.
3. Voronkov A.V., Kalashnikova S.A., Khuri E.I., Pozdnyakov D.I. Modelirovaniye cherepno-mozgovoy travmy v usloviyakh eksperimenta u krysa/ [The traumatic brain injury modeling by the "weight-drop method"]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* [Modern Problems of Science and Education], 2016, no. 5, p. 75.
4. Golosnaya G. S., Petrukhin A. S., Markevich K. A., Trifonova O. E. Izmeneniye urovnya belka S-100 u novorozhdennykh s perinatal'nyim gipoksicheskim porazheniyem TSNS [Changes of S-100 protein level in newborns with perinatal central nervous system hypoxic damage]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky], 2004, vol. 83, no. 1, pp. 10–15.
5. Litvitskiy P. F. Obshchaya etiologiya rasstroystv nervnoy deyatel'nosti. Neyrogennyye patologicheskiye sindromy [General etiology of nervous activity disturbances. Neurogenic pathological syndromes]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics], 2013, vol. 12, no. 4, pp. 73–90.
6. Mishchenko V. N. Primeneniye Tserebrolizina dlya lecheniya posttravmaticheskikh dementsiy [Use of Cerebrolysin for the treatment of posttraumatic dementia]. *Mezhdunarodnyy nevrologicheskiy zhurnal* [International Neurological Journal], 2015, no. 4 (74), pp. 70–81.
7. Nedugov G. V., Nedugova V. V. Khronicheskaya travmaticheskaya entsefalopatiya [Chronic traumatic encephalopathy]. *Problemy ekspertizy v meditsine* [Problems of Expertise in Medicine], 2016, no. 1–2, pp. 31–35.
8. Serikova I. Yu., Vorob'yeva E. N., Shumakher G. I. Laboratornyye markery otdalennykh posledstviy perinatal'nogo porazheniya TSNS u podrostkov [Laboratory markers of remote consequences of CNS perinatal affection at teenagers]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri* [Journal of Siberian Medical Sciences], 2013, no. 2, pp. 21–27.
9. Slobodenyuk T. F. Neyroprotektornyye svoystva nootropov pri cherepno-mozgovoy travme v usloviyakh normobaricheskoy gipoksicheskoy trenirovki [Neuroprotective properties of nootropic agents in cases of craniocerebral trauma under conditions of normobaric hypoxic training]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* [Transbaikalian Medical Bulletin], 2017, no.1, pp. 128–136.
10. Sysoyev Yu. I., Okovityy S. V., Uzuyegbunam B. Vliyaniye novogo proizvodnogo dietilaminoetanola na vyrazhennost' nevrologicheskogo defitsita u krysa posle cherepno-mozgovoy travmy [The influence of new diethylaminoethanol compound on the neurologic deficit in rats after traumatic brain injury]. *Biomeditsina* [Biomedicine], 2018, no. 2, pp. 95–105.
11. Cantu R., Budson A. Management of chronic traumatic encephalopathy. *Expert Rev Neurother.*, 2019, vol. 19, № 10, pp. 1015–1023. doi: 10.1080/14737175.2019.1633916.

12. Folch J., Busquets O., Ettcheto M., Sánchez-López E., Castro-Torres R. D., Verdaguer E., Garcia M. L., Olloquequi J., Casadesús G., Beas-Zarate C., Pelegri C., Vilaplana J., Auladell C., Camins A. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. *J. Alzheimers. Dis.*, 2018, vol. 62, no. 3, pp. 1223–1240. doi:10.3233/JAD-170672.
13. Jordan, B. D. The clinical spectrum of sport-related traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.*, 2013, vol. 9, no. 4, pp. 222–230.
14. Lamers K. J., Vos P., Verbeek M. M. Protein S100, neuron-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) in cerebrospinal fluid (CSF) and blood of neurological patients. *Brain Res. Bull.*, 2003, vol. 15, pp. 261–264.
15. Ling H., Kara E., Revesz T., Lees A. J., Plant G. T., Martino D., Houlden H., Hardy J., Holton J. L Concomitant progressive supranuclear palsy and chronic traumatic encephalopathy in a boxer. *Acta Neuropathologica Communications*, 2014, vol. 2, no. 24, pp. 1–11.
16. McKee A. C., Daneshvar D. H., Alvarez V. E., Stein T. D. The neuropathology of sport. *Acta Neuropathol.*, 2014, vol. 127, no. 1, pp. 29–51.
17. Patel S. P., Sullivan P. G., Pandya J. D. N-acetylcysteine amide preserves mitochondrial bioenergetics and improves functional recovery following spinal trauma. *Exp. Neurol.*, 2014, vol. 257, pp. 95–105. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.04.026.
18. Tator C. H. Chronic traumatic encephalopathy: how serious a sports problem is it? *Br. J. Sports Med.*, 2014, vol. 48, no. 2, pp. 81–83.
19. Voronkov A. V., Khaled M. M., Khoury E. I., Pozdnyakov D. I. The treatment of traumatic brain injury in experimental animals by pyrimidine derivatives. *International Journal of Advanced Research.*, 2019, vol. 7, no. 3, pp. 799–803.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 616.24-008.8.078

DOI 10.17021/2019.14.3.71.79

© О.В. Кондратенко, Д.А. Викторов,
А.Н. Тороповский, Ю.В. Назарова, А.В. Жестков,
Д.Ф. Сергиенко, С.А. Красовский, 2019

РАЗРАБОТКА И АПРОБАЦИЯ ТЕСТ-СИСТЕМ ДЛЯ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДНК БАКТЕРИЙ *BURKHOLDERIA CEPACIA* COMPLEX В МОКРОТЕ МЕТОДОМ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Кондратенко Ольга Владимировна, 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.: 8-972-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Викторов Денис Александрович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, ООО «ТестГен», Россия, 432072, г. Ульяновск, Инженерный 44-й проезд, д. 9, офис 13, тел.: 8-908-477-55-73, e-mail: viktorov_da@mail.ru.

Тороповский Андрей Николаевич, кандидат медицинских наук, генеральный директор, ООО «ТестГен», Россия, 432072, г. Ульяновск, Инженерный 44-й проезд, д. 9, офис 13, тел.: 8-927-801-53-33, e-mail: director@testgen.ru.

Назарова Юлия Валерьевна, старший лаборант, ООО «ТестГен», Россия, 432072, г. Ульяновск, Инженерный 44-й проезд, д. 9, офис 13, тел.: 8-937-870-27-58, e-mail: nazarova@testgen.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.: 8-846-260-33-61, 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.

Красовский Станислав Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория муковисцидоза, ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства», Россия, 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28; старший научный сотрудник, научно-консультативный отдел муковисцидоза, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Россия, 115478, г. Москва, Москворечье, стр. 1, тел.: 9-926-273-76-34, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru.

Бактерии *Burkholderia cepacia* complex являются наиболее прогностически неблагоприятными патогенами при муковисцидозе. Штаммы характеризуются выраженной трансмиссивностью и способностью к распространению среди пациентов. Раннее выявление указанных бактерий является необходимым условием эрадикации и профилактики распространения в условиях стационара. Исследование мокроты методом полимеразной цепной реакции входит в перечень обследования пациентов с муковисцидозом в Европе, но пока не применяется в рутинной практике в России. Проведена разработка и апробация двух тест-систем для раннего выявления ДНК *Burkholderia cepacia* complex в мокроте методом полимеразной цепной реакции. Полученные результаты позволяют говорить о возможности внедрения указанных исследований в рутинную практику лабораторий центров муковисцидоза в Российской Федерации.

Ключевые слова: муковисцидоз, *Burkholderia cepacia* complex, полимеразная цепная реакция, профилактика.

DEVELOPMENT AND TESTING TEST SYSTEMS FOR THE EARLY DETECTION OF BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX DNA IN SPUTUM BY POLYMERASE CHAIN REACTION IN CYSTIC FIBROSIS

Kondratenko Olga V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Samara State Medical University, 89 Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia, tel.: 8-927-200-55-00, e-mail: helga1983@yandex.ru.

Viktorov Denis A., Cand. Sci. (Biol.), Head of Laboratory, TestGene LLC, 9 Inzhenernyy proezd 44, Ulyanovsk, 432072, Russia, tel.: 8-908-477-55-73, e-mail: viktorov_da@mail.ru.

Toropovskiy Andrey N., Cand. Sci. (Med.), General Manager, TestGene LLC, 9 Inzhenernyy proezd 44 bld. 9, Ulyanovsk 432072, Russia, tel.: 8-927-801-53-33, e-mail: director@testgen.ru.

Nazarova Yulia V., Senior laboratory assistant, TestGene LLC, 9 Inzhenernyy proezd 44, Ulyanovsk, 432072, Russia, tel.: 8-937-870-27-58, e-mail: nazarova@testgen.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.

Krasovskiy Stanislav A., Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate, Research Institute of Pulmonology, 28 Orekhovyy bul'var St., Moscow, 115682, Russia; Senior Research Associate, Medico-Genetic Scientific Center named after academician N. P. Bochkov, 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia, tel.: 9-926-273-76-34, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru.

Burkholderia cepacia complex bacteria are the most prognostically adverse pathogens in cystic fibrosis. Strains are characterized by pronounced transmissibility and ability to spread among patients. Early detection of these bacteria is a necessary condition for eradication and prevention of spread in a hospital. The study of sputum by polymerase chain reaction is included in the list of examinations of patients with cystic fibrosis in Europe, but is not used in routine practice in Russia yet. Development and approbation of 2 test systems for early detection of *Burkholderia cepacia* complex DNA in sputum by polymerase chain reaction was carried out. The results allow to speak of implementing these studies in the routine practice of laboratories of cystic fibrosis centers in the Russian Federation.

Key words: cystic fibrosis, *Burkholderia cepacia* complex, polymerase chain reaction, prevention.

Введение. Сегодня бактерии группы *Burkholderia cepacia* complex (*B. cepacia* complex) являются одними из самых прогностически неблагоприятных патогенов при муковисцидозе (МВ), способных к формированию хронической инфекции, приводящей в 20 % случаев к развитию «серасиасиндрома» [1, 4, 14, 15, 16, 17, 18]. Как правило, появление эпидемических вспышек заболеваемости связано с некоторыми штаммами *B. cenocepacia*, обладающими выраженной трансмиссивностью [9, 19]. Эпидемическое распространение характерно для штаммов *B. cenocepacia*, который, наряду

с *B. multivorans*, выделяется из большинства образцов от пациентов с МВ [8]. К ним относится и штамм *B. cenocepacia* ST 12, ставший причиной эпидемии в центрах МВ Канады и Великобритании, штаммы PHDC и Midwest, клоны которых были обнаружены в американских центрах МВ и клон *B. cenocepacia* ST 32, вышедший из Канады и некоторых европейских стран, включая Чехию [5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 20]. Распространение штаммов *B. cenocepacia* приводило к вспышкам инфицирования и на территории Российской Федерации (РФ). В настоящий момент среди штаммов, выделяемых от пациентов в России, преобладают 2 эпидемических клона *B. cenocepacia*, являющихся потомками клонов *B. cenocepacia* ST 32 и ST 31. Доминирующим из них является клон *B. cenocepacia* ST 709, на долю которого приходится около 77 % всех выделенных штаммов, получивший наибольшее распространение в Центральной России и ставший причиной эпидемических вспышек в Москве (2006–2007) и Кемеровской области (2017). Также выделяется *B. cenocepacia* ST 208, на долю которого приходится 8,92 % штаммов, получивший название «самарского» типа, ввиду его преобладания у пациентов Самарской области и некоторых пациентов Поволжского региона. С распространением этого клона была связана эпидемическая вспышка в центре по лечению МВ в Самарской области в период 2011–2012 гг. Описанные события, явившиеся следствием многих факторов, в том числе и недостаточным уровнем микробиологической диагностики в регионах РФ, привели к значительному увеличению количества инфицированных пациентов (до 30–50 % от всех пациентов центра) [2, 3].

Печальный европейский, а позднее и российский опыт еще раз указывает на необходимость максимально раннего выявления бактерий *B. cenocepacia* complex еще на доклиническом этапе с целью разобщения потоков пациентов и профилактики перекрестного инфицирования. Так, в качестве дополнительного метода детекции штаммов *B. cenocepacia* complex в Чехии с 2001 г. разработана и внедрена тест-система для выявления ДНК возбудителя в нативной мокроте методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [11, 13]. Благодаря внедрению ПЦР-исследования в рутинную практику пражского центра по лечению МВ удалось остановить распространение инфекции, ассоциированной с трансмиссивным штаммом *B. cenocepacia* ST 32. Исчерпывающий поиск подобной тест-системы для выявления ДНК *B. cenocepacia* complex в нативной мокроте методом ПЦР у пациентов с МВ на территории РФ не увенчался успехом. Кроме того, подобные исследования не проводятся ни в одном из российских центров по лечению пациентов с МВ в рутинной практике.

Цель исследования – разработка и последующая апробация тест-систем для раннего выявления ДНК бактерий *Burkholderia cenocepacia* complex в мокроте пациентов с муковисцидозом методом полимеразной цепной реакции.

Материалы и методы исследования. Разработаны и клинически апробированы две тест-системы для раннего выявления ДНК бактерий *B. cenocepacia* complex в клиническом материале из мокроты пациентов с МВ методом ПЦР. Разработка наборов осуществлялась на базе молекулярно-генетической лаборатории ООО «ТестГен» (Ульяновск, Россия). В результате проведенных исследований были получены специфичные олигонуклеотидные праймеры и TaqMan зонды для ПЦР в реальном времени. Для достижения цели исследования в качестве последовательности-мишени был выбран участок гена *parB* (partitioning protein), длиной 75 п. о. и консервативный для группы *B. cenocepacia*, *B. multivorans*, *B. cenocepacia*. Разработанная тест-система № 1 была предназначена для выявления ДНК *B. cenocepacia* complex в препарате ДНК, полученном из мокроты пациентов с МВ методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией. Для разработки тест-системы № 2 был дополнительно отобран участок гена *recA*, специфичный для *B. multivorans*. Разработанная тест-система № 2 предположительно позволяла выявлять ДНК бактерий *B. cenocepacia* и *B. multivorans* по двум оптическим каналам (FAM и HEX) в режиме мультиплексной ПЦР в реальном времени. Протоколы амплификации для проведения ПЦР были оптимизированы экспериментально.

Клиническая апробация указанных тест-систем осуществлялась на базе Клинико-диагностической лаборатории Клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Выделение ДНК из бактериальных культур и проб мокроты проводили с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100» («Вектор-Бест», Новосибирск, Россия). Параллельно проводилось исследование всех респираторных образцов, включенных в исследование, с помощью микробиологического метода для оценки присутствия в клиническом материале бактерий рода *Burkholderia* с идентификацией выделенных культур с помощью масс-спектрометрии MALDI TOF (масс-спектрометр «Microflex LT», «Bruker Corporation», США).

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты клинической апробации тест-системы № 1. За период с декабря 2016 г. по май 2017 г. в лаборатории для исследования были отобраны и заморожены 84 пробы мокроты от

81 пациента с МВ. В исследовании приняли участие пациенты из 9 регионов РФ.

Среди проб, включенных в работу, были образцы от пациентов, имеющих высев бактерий *Burkholderia cepacia* complex в анамнезе (рост в 28 (33,3 %) пробах при исследовании в параллельном посеве, среди них 25 (89,3 %) проб – *B. cenocepacia* и 3 (10,7 %) пробы – *B. multivorans*), также 1 (1,2 %) проба от пациента, ранее выделявшего бактерии *B. cepacia* complex из респираторных образцов, но свободного от инфекции в настоящее время. Кроме того, 55 (65,5 %) проб от пациентов, у которых ранее не было случаев выделения штаммов бактерий *B. cepacia* complex в анамнезе.

Процесс постановки проб осуществляли в несколько этапов. В декабре 2016 г. было отобрано 12 (100 %) проб от 12 пациентов Самарской области, среди которых 11 (91,7 %) человек имели хронический высев бактерий *B. cenocepacia* в анамнезе, 1 (8,3 %) пациент никогда ранее не имел случаев выделения бактерий *B. cenocepacia*. Для всех проб от пациентов, имевших высев *B. cenocepacia* в анамнезе, был получен положительный результат, что свидетельствует о высокой диагностической чувствительности апробируемой тест-системы в отношении штаммов *B. cenocepacia*. Проба пациента, ранее не выделявшего *B. cenocepacia* из респираторных образцов, прошла отрицательно.

Постановка 2 партии проб осуществлялась в марте 2017 г. и включала в себя 27 проб от 27 пациентов. Среди них 9 (33,3 %) проб от пациентов Самарской области, 8 (29,6 %) проб – от пациентов из Республики Татарстан, 5 (18,6 %) проб – из Санкт-Петербурга, 2 (7,4 %) пробы – из Москвы и по 1 (3,7%) пробе – из Краснодарского края, Ростовской области и Республики Адыгея. Среди исследованных проб 1 была от пациента, имевшего высев *B. multivorans*, остальные пациенты не имели высева бактерий *B. cepacia* complex в анамнезе. В результате исследования 1 (3,7 %) проба от пациента из Самарской области, не имевшего ранее эпизодов выделения бактерий *B. cepacia* complex в анамнезе, оказалась положительной, но при этом рост бактерий рода *Burkholderia* в параллельном посеве пробы не был получен. Данное обстоятельство, видимо, можно расценивать как техническую ошибку, однако пациент был взят на динамический микробиологический мониторинг. При повторном исследовании другой пробы мокроты от этого пациента в апреле 2017 г. она оказалась отрицательной, как и все последующие посевы мокроты. У пациента из Москвы, имеющего высев *B. multivorans* в параллельном посеве мокроты, ПЦР, напротив, оказалась отрицательной. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что разработанная тест-система не чувствительна в отношении штаммов *B. multivorans*. В апреле 2017 г. были исследованы 4 пробы от 2 (50,0 %) пациентов Самарской области, не имевших высева бактерий рода *Burkholderia* в анамнезе (в том числе от пациента, у которого был получен положительный результат ПЦР при отрицательном посеве), а также от 2 (50,0 %) пациентов из Ульяновской области и Москвы, имевших высев *B. multivorans* в анамнезе. Все пробы прошли как отрицательные, что еще раз указывает на отсутствие чувствительности тест-системы в отношении штаммов *B. multivorans*. В апреле 2017 г. была выполнена постановка 7 проб от 5 пациентов с МВ. Из них 2 (40,0 %) пациента из Санкт-Петербурга имели высев *B. cenocepacia* в параллельном посеве, от каждого из них исследовано по 2 пробы. Все 4 пробы оказались положительными, что еще раз указывает на высокую чувствительность тест-системы в отношении *B. cenocepacia*. Еще 2 (40,0 %) пациента из Санкт-Петербурга имели отрицательный и результат ПЦР-исследования и микробиологического исследования мокроты. Кроме того, исследована проба от пациента Самарской области, который ранее, до 2013 г., имел неоднократные высевы *B. cenocepacia* из мокроты в анамнезе, что было подтверждено исследованиями образцов в лабораториях экспертного уровня в Москве. С 2013 г. и по настоящее время после длительной и непрерывной антибактериальной терапии с использованием комбинации антибактериальных препаратов из проб от пациента не выделялись указанные бактерии, пациент считается свободным от инфекции. При проведении ПЦР-исследования проба от пациента также оказалась отрицательной, что может являться дополнительным свидетельством эрадикации штамма указанного возбудителя. В июне 2017 г. было проведено исследование 34 проб от 34 пациентов. Из них 30 (88,2 %) пациентов Кемеровской области. При этом у 10 (33,3%) пациентов из них в посеве отмечен первый в анамнезе высев бактерий *B. cenocepacia*. У всех этих пациентов результаты культурального исследования были подтверждены положительными результатами ПЦР-исследования. У оставшихся 20 (66,7 %) пациентов региона результаты посева и ПЦР-исследования были отрицательными. Пациенты были взяты на микробиологический мониторинг, учитывая эпидемиологически неблагоприятную ситуацию в регионе. Кроме этого, исследовано 4 (11,8 %) пробы от пациентов Самарской области и Санкт-Петербурга, не имевших высева возбудителя в анамнезе, при этом все пробы прошли отрицательно. Таким образом, были получены данные, представленные в итоговой диаграмме (рис. 1).

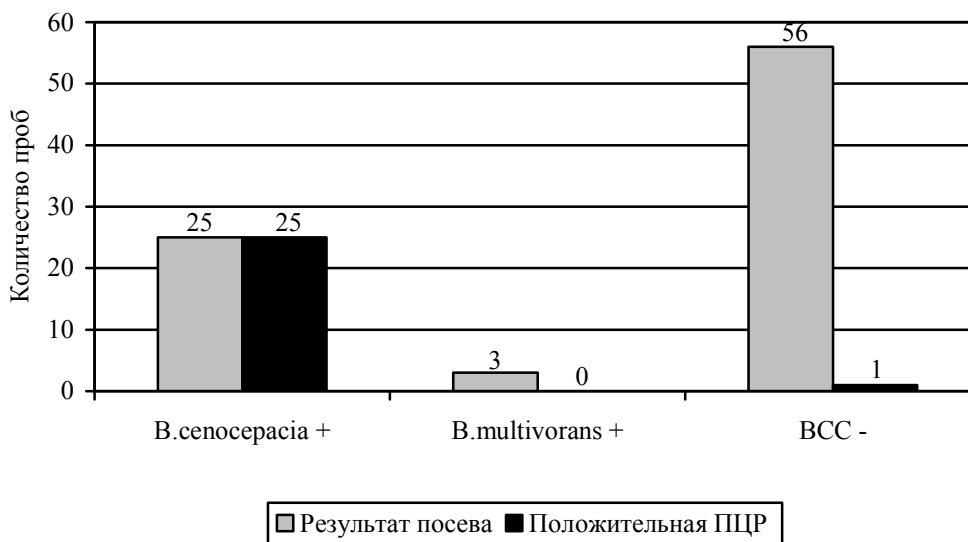


Рис. 1. Итоговое соотношение положительных и отрицательных результатов бактериологического исследования и ПЦР-исследования с использованием тест-системы № 1 (в пробах)

Из представленной диаграммы видно, что все 25 (100 %) проб, в которых был получен рост культуры *B. cenocepacia* дали положительный результат при постановке ПЦР с использованием тест-системы № 1. Этот факт указывает на высокую диагностическую чувствительность разработанной тест-системы в отношении данного геномвара. Однако при тестировании 3 (100 %) образцов, в которых был получен рост культуры *B. multivorans*, отмечен отрицательный результат при постановке пробы ПЦР. Данный факт свидетельствует о том, что разработанная тест-система не является специфичной в отношении штаммов *B. multivorans*. Среди 56 проб, в которых не было получено роста культур рода *Burkholderia* 1 (1,8 %), проба дала положительную реакцию, однако при повторном исследовании образца мокроты от данного пациента, никогда ранее не имевшего высева бактерий *B. ceracia complex* в анамнезе, проба показала отрицательный результат. Этот факт может быть результатом нарушения преаналитического этапа при постановке пробы, однако, учитывая клиническое значение бактерий данной группы для пациентов с МВ, пациент был взят на динамический микробиологический мониторинг.

Результаты клинической апробации тест-системы № 2. Учитывая отсутствие чувствительности тест-системы № 1 в отношении ДНК *B. multivorans*, а также тот факт, что бактерии данного геномвара в значительной степени распространены у пациентов с МВ, было принято решение о ее доработке производителем.

Для клинической апробации указанной тест-системы за период с октября 2017 г. по сентябрь 2018 г. в лаборатории для исследования были отобраны и заморожены 108 проб мокроты от 92 пациентов с МВ. В исследовании приняли участие пациенты из 14 регионов РФ. Из них 12 (13,0 %) человек ранее принимали участие в апробации тест-системы № 1. Среди обследованных образцов в 22 (20,4 %) пробах от 16 (17,4 %) пациентов был получен рост культуры бактерий рода *Burkholderia* из мокроты в анамнезе. Из них в 19 (86,4 %) пробах от 13 (81,3 %) пациентов выделена *B. cenocepacia*, в 2 (9,1 %) пробах от 2 (12,5 %) пациентов – *B. multivorans* и в 1 (4,5 %) пробе от 1 пациента – *B. gladioli* (6,2 %). При этом у 1 (6,2 %) пациента из Волгоградской области отмечали высев *B. ceracia complex* в анамнезе в региональной лаборатории, однако при параллельном посеве в нашей лаборатории штамм не был выделен, а при постановке ПЦР проба также дала отрицательный результат. Вероятно, это может быть связано со сложностями видовой идентификации неферментирующих грамотрицательных бактерий, с которыми сталкиваются многие бактериологи, работающие с материалом от пациентов с МВ, особенно при использовании автоматических анализаторов для идентификации. У еще 1 (6,2 %) пациента из Самарской области до 2013 г. на протяжении 3 лет отмечался высев *B. cenocepacia* из мокроты. После проведенных курсов непрерывной антибактериальной терапии с 2013 г. и на протяжении 5 лет пациент не имел высева возбудителя ни из мокроты, ни из жидкости назального лаважа. От этого пациента было исследовано 3 пробы, и все они не дали роста *B. cenocepacia* при культивировании на питательных средах, показали отрицательный результат при проведении ПЦР-исследования. Ранее, при апробации тест-системы № 1, проба от этого пациента

также дала отрицательный результат ПЦР-исследования. У остальных 14 (87,6 %) пациентов, имевших высев бактерий *B. ceracia complex* из мокроты в анамнезе был получен рост соответствующих культур на питательных средах при параллельной постановке ПЦР. При этом у 1 (6,2 %) пациента из Москвы был выделен штамм *B. gladioli* и получен отрицательный результат ПЦР-исследования, что закономерно ввиду специфичности тест-системы в отношении *B. cenosepacia* и *B. multivorans*. У обоих пациентов, имевших высев *B. multivorans* из мокроты в анамнезе, ПЦР-исследование дало положительный результат, что также отражает чувствительность тест-системы в отношении ДНК *B. multivorans* по сравнению с первым вариантом тест-системы. У 1 пациента из Санкт-Петербурга результат ПЦР показал наличие ДНК *B. cenosepacia* еще до получения результата микробиологического исследования. Позже в посевах был получен рост культуры в титре 10^2 . Ранее у этого пациента отмечали интермиттирующий высев *B. cenosepacia* и положительный результат исследования пробы методом ПЦР при апробации тест-системы № 1. Данный пациент был взят на динамический микробиологический мониторинг. При микробиологическом исследовании 86 (79,6 %) проб от 76 (82,6 %) пациентов с МВ не было выявлено роста *B. ceracia complex* при посевах из мокроты, в том числе и ранее в анамнезе. Из них 1 пациент из Республики Крым обследован троекратно в течение года, все результаты ПЦР оказались отрицательными. Одна пациентка из Санкт-Петербурга также была обследована троекратно, при этом в первом посевах не было получено роста бактерий *B. ceracia complex*, но получен положительный результат при проведении ПЦР-исследования в отношении *B. cenosepacia*. Учитывая это обстоятельство, были исследованы еще 2 пробы от этого пациента, однако при повторных исследованиях через 3 месяца и посевах, и ПЦР-исследования оказались отрицательными. Несмотря на то, что данное обстоятельство может быть следствием технической погрешности при постановке первой пробы, это может свидетельствовать и о транзитном попадании *B. cenosepacia* в организм. Данный пациент также был взят на динамический микробиологический мониторинг. 6 (2,2 %) пациентов, принявших участие в исследовании, были обследованы двукратно, при этом во всех случаях и ПЦР-исследования, и результаты микробиологического исследования в отношении *B. ceracia complex* оказались отрицательными. Таким образом, были получены данные, представленные в итоговой диаграмме (рис. 2).

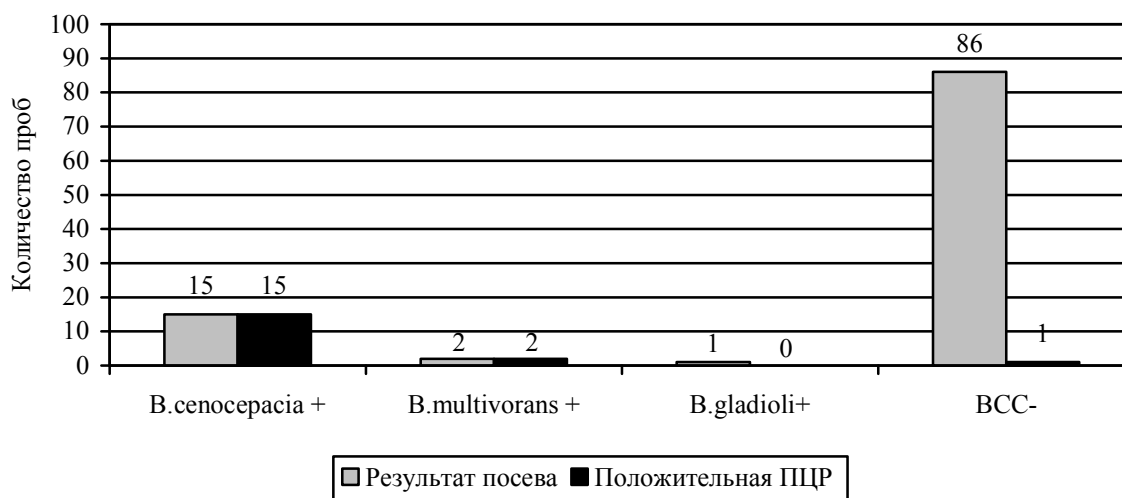


Рис. 2. Итоговое соотношение положительных и отрицательных результатов бактериологического исследования и ПЦР-исследования с использованием тест-системы № 2 (в пробах)

Из представленной диаграммы видно, что все 15 (100 %) проб, в которых был получен рост культуры *B. cenosepacia* дали положительный результат при постановке ПЦР с использованием тест-системы № 2. Этот факт указывает на высокую чувствительность разработанной тест-системы в отношении данного генома. При тестировании 2 (100 %) образцов, в которых был получен рост культуры *B. multivorans*, также отмечен положительный результат при постановке ПЦР. Этот факт указывает на высокую чувствительность разработанной тест-системы в отношении данного генома. При тестировании пробы, в которой зафиксирован рост *B. gladioli*, при постановке ПЦР-исследования был получен отрицательный результат, что отражает специфичность разработанного набора в отношении ДНК *B. cenosepacia* и *B. multivorans*. Среди 86 (79,6 %) проб, в которых

не было получено роста культур рода *Burkholderia*, 1 проба дала положительную реакцию, однако при повторном исследовании образца мокроты от данного пациента, никогда ранее не имевшего высева бактерий *B. cenocepacia* complex в анамнезе, проба показала отрицательный результат. Данный факт может быть результатом нарушения преаналитического этапа при постановке пробы, однако, учитывая клиническое значение бактерий данной группы для пациентов с МВ, пациент был взят на динамический микробиологический мониторинг.

Выводы.

1. Обе исследованные тест-системы показали высокую диагностическую чувствительность в отношении штаммов *B. cenocepacia*. Тест-система № 2 обнаружила также наличие чувствительности в отношении штаммов *B. multivorans*. Обе тест-системы не имеют специфичности к другим представителям рода.

2. Разработанные тест-системы для раннего выявления ДНК *B. cenocepacia* complex в клиническом материале от пациентов с муковисцидозом методом полимеразной цепной реакции могут быть рекомендованы для использования в качестве скрининговой методики в регионах с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, а также как дополнительный метод исследования для подтверждения в регионах, имеющих низкий уровень доступности MLST-секвенирования.

3. Внедрение такого доступного и недорогого анализа, как ПЦР-исследование мокроты, в рутинную практику обследования пациентов с муковисцидозом в регионах Российской Федерации позволит выявлять колонизацию дыхательных путей клинически значимыми штаммами еще на том этапе, когда они не выявляются в рамках микробиологического метода. Это обстоятельство позволит вовремя скорректировать терапевтическую тактику в отношении пациента, своевременно изолировать его, не допустив распространения инфекции среди пациентов региональных центров муковисцидоза.

Список литературы

1. Афанасьева, М. В. Выживаемость взрослых больных муковисцидозом с хронической инфекцией респираторного тракта, обусловленного микроорганизмами *Burkholderia cenocepacia complex* / М. В. Афанасьева, Е. Л. Амелина, А. В. Черняк, И. Н. Бутюгина, О. Ю. Грачева, И. А. Шагинян, С. В. Поликарпова, М. Ю. Чернуха, Л. Р. Аветисян, Е. И. Кондратьева, А. В. Аверьянов, С. А. Красовский // Практическая пульмонология. – 2018. – № 1. – С. 60–64.
2. Воронина, О. Л. Характеристика генотипов штаммов *Burkholderia cenocepacia complex*, выделенных от больных в стационарах Российской Федерации / О. Л. Воронина, М. Ю. Чернуха, И. А. Шагинян, М. С. Кунда, Л. Р. Аветисян, А. А. Орлова, В. Г. Лунин, Л. В. Авакян, Н. И. Капранов, Е. Л. Амелина, А. Г. Чучалин, А. Л. Гинцбург // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2013. – № 2. – С. 22–30.
3. Красовский, С. А. Динамика показателей национального регистра больных муковисцидозом за 2011–2017 года / С. А. Красовский, Е. Л. Амелина, Н. Ю. Каширская, А. Ю. Воронкова, О. Г. Зоненко // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2. – С. 14–18.
4. Красовский, С. А. Инфицирование респираторного тракта микроорганизмами *B. cenocepacia complex* как неблагоприятный прогностический фактор у больных муковисцидозом / С. А. Красовский, М. В. Афанасьева, Е. Л. Амелина, А. В. Черняк, И. А. Шагинян, С. В. Поликарпова, Л. Р. Аветисян, М. Ю. Чернуха, О. Г. Зоненко, И. Н. Бутюгина // Сибирское медицинское обозрение. – 2019. – № 2. – С. 89–94.
5. Baldwin, A. Multilocus sequence typing scheme that provides both species and strain differentiation for the *Burkholderia cenocepacia complex* / A. Baldwin, E. Mahenthiralingam, K. M. Thickett, D. Honeybourne, M. C. Maiden., J. R. Govan, D. P. Speert, J. J. LiPuma, P. Vandamme, C. G. Dowson // J. Clin. Microbiol. – 2005. – Vol. 43, № 9. – P. 4665–4673.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry : 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018. – Режим доступа : <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 23.09.2019.
7. Dedecova, K. Novel diagnostic PCR assay for *Burkholderia cenocepacia* epidemic strain ST 32 and its utility in monitoring infection in cystic fibrosis patients / K. Dedecova, L. Kalferova, H. Strnad, J. Vavrova, P. Drevinek // J. Cyst. Fibros. – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 475–481.
8. Dedecova, K. PCR detection of *Burkholderia cenocepacia complex* as one of key factors to handle a long-term outbreak / K. Dedecova, L. Fila, V. Skaliska, J. Bartosova, T. Kucerova, V. Vavrova, D. Zemkova, L. Kalferstova, O. Melter, O. Cinek, P. Drevinek // J. Cyst. Fibros. – 2012. – Vol. 11, № 5. – P. 440–445.
9. Dedecova, K. A novel diagnostic PCR for identification of highly transmissible *Burkholderia cenocepacia* ST32 infection / K. Dedecova, L. Kalferstova, J. Vavrova, P. Drevinek // J. Cyst. Fibros. – 2012. – Vol. 11. – P. S85. doi: 10.1016/S1569-1993(12)60283-5.

10. Dedekova, K. The role of PCR in early diagnosis and monitoring of infection with *Burkholderia cepacia* complex / K. Dedekova, O. Cinek, O. Melter, P. Drevinek // *J. Cyst. Fibros.* – 2010. – Vol. 9. – P. S27. doi: 10.1016/S1569-1993(10)60104-X.
11. Drevinek, P. Widespread clone of *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis patients in the Czech Republic / P. Drevinek, S. Vosahlikova, O. Cinek, V. Vavrova, J. Bartosova, P. Pohunek, E. Mahenthalingam // *J. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 54, Pt. 7. – P. 655–659.
12. Drevinek, P. *Burkholderia cenocepacia* in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence / P. Drevinek, E. Mahenthalingam // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2010. – Vol. 16, № 7. – P. 821–830.
13. Drevinek, P. Direct PCR detection of *Burkholderia cepacia* complex and identification of its genomovars by using sputum as source of DNA / P. Drevinek, H. Hrbackova, O. Cinek, J. Bartosova, O. Nyc, A. Nemecek // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 3485–3488.
14. Govan, J. R. Evolving epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* and the *Burkholderia cepacia* complex in cystic fibrosis lung infection / J. R. Govan, A. R. Brown, A. M. Jones // *Future Microbiol.* – 2007. – Vol. 2. – P. 153–164.
15. Isles, A. *Pseudomonas cepacia* infection in cystic fibrosis: an emerging problem / A. Isles, I. Maclusky, M. Corey, R. Gold, C. Prober, P. Fleming, H. Levison // *J. Pediatr.* – 1984. – Vol. 104. – P. 206–210.
16. LiPuma, J. J. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis / J. J. LiPuma // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 299–323.
17. Mahenthalingam, E. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* infection in patients with cystic fibrosis: analysis by randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting / E. Mahenthalingam, M. E. Campell, D. A. Henry, D. P. Speert // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 2914–2920.
18. Speert, D. P. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis / D. P. Speert, D. Henry, P. Vandamme, M. Corey, E. Mahenthalingam // *Canada Emerg. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 8. – P. 181–187.
19. Sun, L. The emergence of a highly transmissible lineage of *cbl+* *Pseudomonas* (*Burkholderia*) *cepacia* causing CF center epidemics in North America and Britain / L. Sun, R. Z. Jiang, S. Steinbach, A. Holmes, C. Campanelli, J. Forstnet, U. Sajjan, Y. Tan, M. Riley, R. Goldstein // *Nat. Med.* – 1995. – Vol. 1. – P. 661–666.
20. UK Registry Annual Data Report 2008. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust, 2009.

References

1. Afanas'yeva M. V., Amelina E. L., Chernyak A. V., Butyugina I. N., Gracheva O. YU., Shaginyan I. A., Polikarpova S. V., Chernukha M. Yu., Avetisyan L. R., Kondrat'yeva E. I., Aver'yanov A. V., Krasovskiy S. A. Vyzhivayemost' vzroslykh bol'nykh mukovistsidozom s khronicheskoy infektsiyey respiratornogo trakta, obuslovlennogo mikroorganizmami *Burkholderia cepacia* complex [Survival of adult cystic fibrosis patients with chronic respiratory tract infection caused by *Burkholderia cepacia* complex microorganisms]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. [Practical pulmonology], 2018, no. 1, pp. 60–64.
2. Voronina O. L., Chernukha M. Yu., Shaginyan I. A., Kunda M. S., Avetisyan L. R., Orlova A. A., Lunin V. G., Avakyan L. V., Kapranov N. I., Amelina E. L., Chuchalin A. G., Gintsburg A. L. Kharakteristika genotipov shtammov *Burkholderia cepacia* complex, vydelennykh ot bol'nykh v statsionarakh Rossiyskoy Federatsii [Characteristics of genotypes of *Burkholderia cepacia* complex strains isolated from patients in hospitals of the Russian Federation]. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* [Molecular genetics, Microbiology and Virology], 2013, no. 2, pp. 22–30.
3. Krasovskiy S. A., Amelina E. L., Kashirskaya N. Yu., Voronkova A. Yu., Zonenko O. G. Dinamika pokazateley natsional'nogo registra bol'nykh mukovistsidozom za 2011–2017 goda [Dynamics of indicators of the national register of patients with cystic fibrosis for 2011–2017]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye* [Siberian Medical Review], 2019, no. 2, pp. 14–18.
4. Krasovskiy S. A., Afanas'yeva M. V., Amelina E. L., Chernyak A. V., Shaginyan I. A., Polikarpova S. V., Avetisyan L. R., Chernukha M. Yu., Zonenko O. G., Butyugina I. N. Infitsirovaniye respiratornogo trakta mikroorganizmami *B. cepacia* complex kak neblagopriyatnyy prognosticheskiy faktor u bol'nykh mukovistsidozom [Infection of the respiratory tract by *B. cepacia* complex microorganisms as an unfavorable prognostic factor in patients with cystic fibrosis.]. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye* [Siberian Medical Review], 2019, no. 2, pp. 89–94.
5. Baldwin A., Mahenthalingam E., Thickett K. M., Honeybourne D., Maiden M. C., Govan J. R., Speert D. P., Lipuma J. J., Vandamme P., Dowson C. G. Multilocus sequence typing scheme that provides both species and strain differentiation for the *Burkholderia cepacia* complex. *J. Clin. Microbiol.*, 2005, vol. 43, no. 9, pp. 4665–4673.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2017 annual data report. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2018. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf> (accessed 23 September 2019).
7. Dedekova K., Kalferova L., Strnad H., Vavrova J., Drevinek P. Novel diagnostic PCR assay for *Burkholderia cenocepacia* epidemic strain ST 32 and its utility in monitoring infection in cystic fibrosis patients. *J. Cyst. Fibros.*, 2013, vol. 12, no. 5, pp. 475–481.
8. Dedekova K., Fila L., Skaliska V., Bartosova J., Kucerova T., Vavrova V., Zemkova D., Kalferstova L., Melter O., Cinek O., Drevinek P. PCR detection of *Burkholderia cepacia* complex as one of key factors to handle a long-term outbreak. *J. Cyst. Fibros.*, 2012, vol. 11, no. 5, pp. 440–445.

9. Dedekova K., Kalferstova L., Vavrova J., Drevinek P. A novel diagnostic PCR for identification of highly transmissible Burkholderia cenocepacia ST32 infection. J. Cyst. Fibros., 2012, vol. 11. pp. S85. doi: 10.1016/S1569-1993(12)60283-5.
10. Dedekova K., Cinek O., Melter O., Drevinek P. The role of PCR in early diagnosis and monitoring of infection with Burkholderia cepacia complex. J. Cyst. Fibros., 2010, vol. 9, pp. S27. doi: 10.1016/S1569-1993(10)60104-X.
11. Drevinek P., Vosahlikova S., Cinek O., Vavrova V., Bartosova J., Pohunek P., Mahenthiralingam E. Widespread clone of Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis patients in the Czech Republic. J. Med. Microbiol., 2005, vol. 54, Pt. 7, pp. 655–659.
12. Drevinek P., Mahenthiralingam E. Burkholderia cenocepacia in cystic fibrosis: epidemiology and molecular mechanisms of virulence. Clin. Microbiol. Infect., 2010, vol. 16, no. 7, pp. 821–830.
13. Drevinek P., Hrbackova H., Cinek O., Bartosova J., Nyc O., Nemecek A. Direct PCR detection of Burkholderia cepacia complex and identification of its genomovars by using sputum as source of DNA. J. Clin. Microbiol., 2002, vol. 40, pp. 3485–3488.
14. Govan J. R., Brown A. R., Jones A. M. Evolving epidemiology of Pseudomonas aeruginosa and the Burkholderia cepacia complex in cystic fibrosis lung infection. Future Microbiol., 2007, vol. 2, pp. 153–164.
15. Isles A., Maclusky I., Corey M., Gold R., Prober C., Fleming P., Levison H. Pseudomonas cepacia infection in cystic fibrosis: an emerging problem. J. Pediatr., 1984, vol. 104, pp. 206–210.
16. LiPuma J. J. The Changing Microbial Epidemiology in Cystic Fibrosis. Clin. Microbiol. Rev., 2010, vol. 23, no. 2, pp. 299–323.
17. Mahenthiralingam E., Campell M. E., Henry D. A., Speert D. P. Epidemiology of Burkholderia cepacia infection in patients with cystic fibrosis: analysis by randomly amplified polymorphic DNA fingerprinting. J. Clin. Microbiol., 1996, vol. 34, pp. 2914–2920.
18. Speert D. P., Henry D., Vandamme P., Corey M., Mahenthiralingam E. Epidemiology of Burkholderia cepacia complex in patients with cystic fibrosis. Canada Emerg. Infect. Dis., 2002, vol. 8, pp. 181–187.
19. Sun L., Jiang R. Z., Steinbach S., Holmes A., Campanelli C., Forstnet J., Sajjan U., Tan Y., Riley M., Goldstein R. The emergence of a highly transmissible lineage of cbl+ Pseudomonas (Burkholderia) cepacia causing CF center epidemics in North America and Britain. Nat. Med., 1995, vol. 1, pp. 661–666.
20. UK Registry Annual Data Report, 2008. Bromley, UK: Cystic Fibrosis Trust, 2009.

14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки)

УДК 616.127-005.8-002:616.24-036.12

DOI 10.17021/2019.14.3.79.87

© Б.Ю. Кузьмичев, Л.П. Воронина, Д.С. Тарасочкина,
О.С. Полунина, Т.В. Прокофьева,
Е.А. Липницкая, Е.А. Полунина, 2019

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ¹

Кузьмичев Богдан Юрьевич, аспирант очной формы обучения кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

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

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

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

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Прокофьева Татьяна Васильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: prokofeva-73@inbox.ru.

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

Полунина Екатерина Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Всего было обследовано 108 пациентов, которых разделили на две группы: с инфарктом миокарда ($n = 52$) и с коморбидной патологией (инфаркт миокарда и хроническая обструктивная болезнь легких) ($n = 56$). В группу контроля вошли соматически здоровые лица ($n = 25$). Для определения уровня гомоцистеина в образцах плазмы крови использовали метод иммуноферментного анализа. Среди пациентов с инфарктом миокарда с гипергомоцистеинемией и с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с гипергомоцистеинемией наблюдалось увеличение количества пациентов с осложненным инфарктом миокарда по сравнению с пациентами с нормогомоцистеинемией (в соответствующей группе). Выявлено увеличение абсолютного риска, относительного риска и отношения шансов развития осложнений при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда. Статистически значимого увеличения частоты встречаемости осложнений при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких с гипергомоцистеинемией по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда с гипергомоцистеинемией не установлено. Выявлена ассоциация увеличения уровня гомоцистеина с развитием осложнений как при инфаркте миокарда, так и при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: коморбидная патология, инфаркт миокарда, хроническая обструктивная болезнь легких, гомоцистеин.

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AS A RISK FACTOR FOR A COMPLICATED COURSE OF MYOCARDIAL INFARCTION AGAINST THE BACKGROUND OF THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Kuzmichev Bogdan Yu., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

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

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

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

Prokofieva Tat'yana V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Lipnitskaya Elena A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: elenalipnitskaya@yandex.ru.

Polunina Ekaterina A., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

In total we examined 108 patients divided into two groups: patients with myocardial infarction, $n = 52$ and patients with a comorbid pathology (myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease), ($n = 56$). The control group included somatically healthy individuals, $n = 25$. The level of homocysteine in blood plasma samples was determined by enzyme immunoassay. Among patients with myocardial infarction with hyperhomocysteinemia and myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease with hyperhomocysteinemia, we observed an increased number of patients with complicated myocardial infarction in comparison with patients with normohomocysteinemia (in the corresponding group). We revealed an increase of absolute risk, relative risk and the ratio of the chances of complications in patients with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease in comparison with patients with myocardial infarction. Statistically significant prevalence of complications with myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease with hyperhomocysteinemia in comparison with the group of patients with myocardial infarction with hyperhomocysteinemia wasn't established. The association of an increase in the level of homocysteine with the development of complications in both myocardial infarction and myocardial infarction and chronic obstructive pulmonary disease was revealed.

Key words: *comorbid pathology, myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, homocysteine.*

Введение. Доказано, что большая часть неблагоприятных исходов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией обусловлена развитием инфаркта миокарда (ИМ) и его осложнений. Эта ситуация ставит проблему профилактики и лечения ИМ, а также выявления предикторов осложненного течения ИМ в разряд приоритетных для здравоохранения [11, 13, 16].

При этом все большую актуальность приобретает проблема кардио-пульмональной коморбидности, в том числе развитие ИМ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Это обусловлено ростом заболеваемости и смертности от ХОБЛ в последние десятилетия и наличием взаимоотягощающих патофизиологических механизмов, обуславливающих развитие и прогрессирование кардиореспираторной патологии [6, 10, 12, 15]. В ряде исследований установлено, что при коморбидных состояниях чаще выявляются осложненные формы ИМ, которые являются ведущей причиной летальности в постинфарктном периоде. В связи с этим изучение проблем профилактики и лечения ИМ на фоне другой патологии внутренних органов и выявление ранних предикторов осложненного течения заболевания представляется крайне актуальным [3, 4, 5, 23].

Одним из актуальных маркеров риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ является уровень гомоцистеина (ГЦ). Сегодня ГЦ известен как независимый модифицируемый фактор риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний [8, 17, 21].

Доказано, что повышенный уровень ГЦ оказывает целый ряд неблагоприятных эффектов, которые играют немаловажную роль в патогенезе как ИМ, так и ХОБЛ [1]. Среди них: уменьшение уровня тромбомодулина, развитие эндотелиальной дисфункции, активация адгезии тромбоцитов, усиление пролиферации гладких миоцитов, провоспалительный эффект и др. [2, 19, 20]. Так, в исследовании А.П. Маслова с соавторами было установлено, что у пациентов с ИБС с гипергомоцистеинемией (ГГЦ) на 13 % чаще встречается Q образующий ИМ, а также выявляется большая частота тяжелого функционального класса хронической сердечной недостаточности, чем у пациентов с нормогомоцистеинемией (НГЦ) [7]. По результатам исследования Н.П. Митьковской с соавторами было выявлено, что у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, осложнившимся рецидивирующими коронарными событиями после эффективного тромболитика по сравнению с неосложненным течением заболевания были выявлены более высокие значения уровня эндотелина-1 и гомоцистеина [9]. G.X. Hu с соавторами установили высокую прогностическую значимость ГЦ в развитии острого ИМ при изучении уровня ГЦ и коэффициента вариации ширины распределения эритроцитов у пациентов с ИБС [18].

В современной научной литературе имеется незначительное количество работ по изучению частоты встречаемости осложненного и неосложненного ИМ у пациентов как с НГЦ, так и с ГГЦ и частоты встречаемости осложненного и неосложненного ИМ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ.

В связи с вышеизложенным представляет интерес изучение уровня ГЦ как фактора риска осложненного ИМ на фоне ХОБЛ.

Цель: изучить частоту встречаемости осложненного инфаркта миокарда при нормо- и гипергомоцистеинемии у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких и выявить риск развития осложненного течения инфаркта миокарда у данной категории пациентов в зависимости от уровня гомоцистеина.

Материалы и методы исследования. Всего в исследование было включено 133 человека, из которых группу контроля составили 25 соматически здоровых лиц. Остальные 108 человек обследуемых были разделены на две группы:

1. пациенты с ИМ без ХОБЛ ($n = 52$);
2. пациенты с коморбидной патологией: ИМ + ХОБЛ ($n = 56$).

В группе пациентов с ИМ медиана возраста составила 56,5 [50,0; 59,0] лет, у пациентов с ИМ + ХОБЛ – 54,0 [48,0; 58,0] года, у соматически здоровых лиц – 58,0 [49,0; 59,0] лет. Все обследуемые были сопоставимы по возрасту (критерий Краскелла-Уоллиса $H = 7,92$, $p = 1,606$).

У пациентов с ХОБЛ диагностировали среднюю и тяжелую степень тяжести заболевания. При этом длительность ХОБЛ составила 17,5 [3; 24] года, доля курящих лиц – 87,8 %, средний индекс курения – 34,6 [12; 48] пачка-лет. Анамнез курения имелся у 100 % пациентов. Среди пациентов с изолированным ИМ у 60 % регистрировался ИМ без зубца Q, у 40 % – с зубцом Q. У больных ИМ + ХОБЛ ИМ с зубцом Q регистрировался чаще – 78 % против 22 % без зубца Q.

Группы пациентов с ИМ + ХОБЛ с ГГЦ и НГЦ были сопоставимы по показателям выраженности бронхообструкции и дыхательной недостаточности, а группы пациентов с ИМ были сопоставимы по локализации инфаркта.

Критериями включения пациентов в исследование стали: подтвержденный (результатами ЭКГ и сывороточными маркерами некроза) ИМ, диагноз ХОБЛ, возраст обследуемого не более 64 лет. Критерии исключения: пациенты с диагнозом ИМ, который явился осложнением чрескожного коронарного вмешательства или коронарного шунтирования. Диагноз ИМ выставляли на основании клинических рекомендаций от 2018 г. «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» [24]. Диагноз ХОБЛ и стадии заболевания выставляли на основании клинических рекомендаций от 2019 г., представленных программой «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» [22]. ИМ у всех пациентов развился на фоне уже верифицированного диагноза ХОБЛ.

Уровень ГЦ определяли в образцах плазмы крови методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест системы «Axis Homocysteine» («Axis-shield Diagnostigs Ltd», Великобритания) согласно прилагаемой к ней инструкции.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (18.10.2016 г., протокол № 3). От всех обследуемых получено письменное согласие для участия в исследовании.

При статистической обработке данных использовали программу Statistica версия 12.0 («StatSoft, Inc.», США). С учетом того, что признаки имели распределение, отличное от нормального, для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и значения 5 и 95 перцентиля Me [5; 95]. Сравнение качественных данных проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для расчета риска развития осложненного течения ИМ от уровня ГЦ рассчитывали следующие показатели: абсолютный риск, относительный риск, отношение шансов, оценивали значение 95 % доверительного интервала (ДИ) для значений абсолютного, относительного риска и отношения шансов. Значение ДИ более 1 указывает на статистическую значимость различий по изучаемому признаку. Для выявления статистических различий между изучаемыми явлениями ориентировались на уровень статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По результатам исследования в группе контроля значение уровня ГЦ составило 8,5 [6,2; 9,9] мкмоль/л, что также совпадает с данными других авторов [14]. Исходя из уровня ГЦ у соматически здоровых лиц в представленном исследовании и данных литературы, все пациенты делились на две группы с НГЦ – уровень ГЦ $\leq 10,0$ мкмоль/л и ГГЦ – уровень ГЦ $> 10,0$ мкмоль/л.

Далее была предпринята попытка проанализировать частоту встречаемости осложненного и неосложненного ИМ в группах пациентов с ИМ и ИМ + ХОБЛ. Так, в группе пациентов с ИМ осложненные формы ИМ были выявлены у 9 из 52 пациентов, что составило 19 %. В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ осложнения встречались статистически значимо чаще, чем в группе с ИМ (χ^2 с поправкой Йетса = 7,39, $df = 1$, $p = 0,007$) и были выявлены у 32 из 56 человек, что составило 57 %.

Затем была проанализирована частота встречаемости осложненного и неосложненного ИМ в группах пациентов с ИМ и ИМ + ХОБЛ с НГЦ и ГГЦ.

В группе пациентов с ИМ ГГЦ была выявлена у 16 из 52 человек, что составило 31 %. В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ ГГЦ выявлялась статистически значимо ($\chi^2 = 5,82$; $df = 1$; $p = 0,016$) чаще, чем в группе с ИМ, а именно – у 40 из 56 человек, что составило 71 %.

В результате проведенного анализа в группе пациентов с ИМ у 34 (65,4 %) пациентов с НГЦ не было зарегистрировано осложнений, у 2 (3,8 %) пациентов были выявлены осложнения ИМ в виде отека легкого и кардиогенного шока (табл. 1).

Таблица 1

**Частота встречаемости осложненного и неосложненного ИМ
среди пациентов с ИМ в зависимости от уровня ГЦ**

Группа пациентов	Пациенты с ИМ n = 52	
	Пациенты с НГЦ (n = 36)	Пациенты с ГГЦ (n = 16)
С неосложненным ИМ, n (%)	34 (65,4)	9 (17,3) $\chi^2 = 1,18; df = 1; p_2 = 0,278$
С осложненным ИМ, n (%)	2 (3,8) χ^2 с поправкой Йетса = 18,88; df = 1; $p_1 < 0,001$	7 (13,5) $\chi^2 = 0,17; df = 1; p_1 = 0,683$. χ^2 с поправкой Йетса = 5,14; df = 1; $p_2 = 0,022$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с неосложненным и осложненным ИМ; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с НГЦ и ГГЦ

Среди пациентов с ИМ с ГГЦ 9 (17,3 %) человек не имели осложнений, 7 (13,5 %) обследованных имели осложнения ИМ, среди которых в 5 (71,4 %) случаях был отмечен отек легкого, а в 2 (28,6 %) эпизодах – кардиогенный шок.

Выявлено, что пациенты с осложненным ИМ среди пациентов с НГЦ встречались статистически значимо реже, чем пациенты с неосложненным ИМ ($p < 0,001$). Среди пациентов с ГГЦ количество пациентов с осложненным и неосложненным ИМ было сопоставимо ($p = 0,683$). Также было сопоставимо количество пациентов с неосложненным ИМ при ГГЦ и неосложненным ИМ при НГЦ ($p = 0,278$). В то же время наблюдалось статистически значимое увеличение количества пациентов с осложненным ИМ при ГГЦ по сравнению с пациентами в группе с НГЦ ($p = 0,023$).

На следующем этапе исследования была проанализирована частота встречаемости осложненного и неосложненного ИМ среди пациентов с ИМ + ХОБЛ с НГЦ и ГГЦ. По результатам анализа установлено, что в группе пациентов с ИМ + ХОБЛ с НГЦ 14 (25 %) пациентов не имели осложнений, у 2 (3,6 %) человек ИМ был осложнен отеком легкого и кардиогенным шоком (табл. 2).

Таблица 2

**Частота встречаемости осложненного и неосложненного ИМ
среди пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ в зависимости от уровня ГЦ**

Группа пациентов	Пациенты с ИМ + ХОБЛ (n = 56)	
	Пациенты с НГЦ (n = 16)	Пациенты с ГГЦ (n = 40)
С неосложненным ИМ, n (%)	14 (25) $\chi^2 = 0,03; df = 1; p_3 = 0,861$	11 (19,6) $\chi^2 = 5,58; df = 1; p_2 = 0,018$. $\chi^2 = 2,48; df = 1; p_3 = 0,116$
С осложненным ИМ, n (%)	2 (3,6) χ^2 с поправкой Йетса = 4,9; df = 1; $p_1 = 0,027$. χ^2 с поправкой Йетса = 0,06; df = 1; $p_3 = 0,812$	29 (51,8) $\chi^2 = 5,52; df = 1; p_1 = 0,019$. χ^2 с поправкой Йетса = 4,68; df = 1; $p_2 = 0,031$. χ^2 с поправкой Йетса = 0,55; df = 1; $p_3 = 0,458$

Примечание: p_1 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с неосложненным и осложненным ИМ + ХОБЛ; p_2 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с НГЦ и ГГЦ; p_3 – уровень статистической значимости различий между группами пациентов с ИМ + ХОБЛ в соответствующих группах

Среди пациентов с ИМ + ХОБЛ с ГГЦ 11 (19,6 %) человек не имели осложнений, 29 (51,8 %) обследованных перенесли осложненный ИМ, среди осложнений зафиксированы отек легкого в 19 (65,5 %) случаях и кардиогенный шок в 10 (34,5 %) наблюдениях.

Обнаружено, что пациенты с осложненным ИМ + ХОБЛ с НГЦ встречались статистически значимо реже, чем пациенты с неосложненным ИМ ($p = 0,027$). При этом количество пациентов с осложненным ИМ среди пациентов с ИМ + ХОБЛ с НГЦ было сопоставимо с количеством пациентов с осложнениями в группе пациентов с ИМ с НГЦ ($p = 0,812$).

При ИМ + ХОБЛ среди пациентов с ГГЦ больные с осложненным ИМ встречались статистически значимо чаще, чем с неосложненным ИМ ($p = 0,019$) и статистически значимо чаще, чем пациенты с осложненным ИМ среди больных с НГЦ ($p = 0,031$). Однако количество пациентов с осложнениями при ИМ + ХОБЛ среди больных с ГГЦ было сопоставимо с количеством пациентов с осложнениями при ИМ с ГГЦ ($p = 0,459$).

Пациенты с неосложненным ИМ + ХОБЛ с ГГЦ встречались статистически значимо реже, чем пациенты с неосложненным ИМ + ХОБЛ с НГЦ ($p = 0,018$). Количество пациентов с неосложненным ИМ с ГГЦ в группах пациентов с ИМ и ИМ + ХОБЛ было сопоставимо ($p = 0,116$).

Таким образом, в группе пациентов с ИМ при наличии ГГЦ наблюдалось увеличение количества пациентов с осложненным ИМ по сравнению с пациентами с НГЦ. В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ четко прослеживалась аналогичная тенденция к увеличению числа осложнений у пациентов с ГГЦ.

Далее был проведен расчет рисков развития осложненного ИМ у всех обследуемых пациентов в зависимости от уровня ГЦ.

В группе пациентов с ИМ. Абсолютный риск развития осложненного ИМ у пациентов в группе с ИМ с ГГЦ составил 0,44 (44 %), в группе пациентов с ИМ с НГЦ – 0,06 (6 %). Повышение абсолютного риска развития осложнений в группе пациентов с ИМ с ГГЦ составило 0,38 [95 % ДИ 0,119; 0,645] (38 %). Значение ДИ, отличное от 0, указывает на статистически значимое увеличение абсолютного риска осложнений в группе пациентов с ИМ с ГГЦ. Значение относительного риска развития осложнений в группе пациентов с ИМ с ГГЦ относительно группы пациентов с ИМ с НГЦ составило 7,88 [95 % ДИ 6,06; 24,23]. Значение данного риска можно оценить как высокое, так как относительный риск превышал 2,5. Также на статистически значимое увеличение развития риска осложнений в группе пациентов с ГГЦ указывало значение ДИ и значение относительного риска более 1 (составило 6,88). Отношение шансов развития осложненного ИМ в группе пациентов с ИМ с ГГЦ относительно группы пациентов с ИМ с НГЦ составило 13,22 [95 % ДИ 2,69; 17,24], (ДИ более 1). То есть было выявлено статистически значимое увеличение риска развития осложнений ИМ при ИМ с ГГЦ.

В группе пациентов с ИМ + ХОБЛ. Абсолютный риск развития осложнений у пациентов с ГГЦ составил 0,73 (73 %), в группе пациентов с НГЦ – 0,13 (13 %). Повышение абсолютного риска развития осложненного ИМ составило 0,6 [95 % ДИ 0,38; 0,82] (60 %) и было статистически значимым. Значение относительного риска развития осложнений у пациентов с ГГЦ относительно группы пациентов с НГЦ составило 5,8 [95% ДИ 4,66; 14,39]. Так как данный риск превышал 2,5, то его следует расценить как высокий. Значение ДИ более 1 и повышение относительного риска больше 1 (а именно – 4,8) также указывает на статистически значимое увеличение риска развития осложненного ИМ в группе пациентов с ГГЦ. Отношение шансов развития осложненного ИМ у пациентов с ГГЦ относительно группы пациентов с НГЦ составило 18,45 [95 % ДИ 4,49; 23,06], (ДИ более 1). То есть было установлено статистически значимое увеличение риска осложнений ИМ при ИМ на фоне ХОБЛ при ГГЦ.

При сравнении группы пациентов с ИМ и с ИМ + ХОБЛ. Абсолютный риск развития осложнений у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ составил 0,55 (55 %), а в группе пациентов с ИМ – 0,17 (17 %). Повышение абсолютного риска развития осложненного ИМ составило 0,38 [95 % ДИ 0,21; 0,55]. Различия по изучаемому признаку следует считать статистически значимыми вследствие того, что ДИ не включает 0. Значение относительного риска развития осложнений в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ относительно группы пациентов с ИМ составило 3,19 [95 % ДИ 2,69; 3,97]. Данный риск является высоким вследствие того, что превышает 2,5. Так как ДИ больше 1 и повышение относительного риска больше 1 (а именно – 2,19), то это указывает на статистически значимое увеличение риска развития осложненного ИМ у пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ. Отношение шансов развития осложненного ИМ в группе пациентов с ИМ на фоне ХОБЛ относительно группы пациентов с ИМ составило 5,92 [95% ДИ 3,89; 7,04], ДИ более 1). То есть в ходе исследования установлено статистически значимое увеличение риска осложнений при ИМ на фоне ХОБЛ по сравнению с группой пациентов с ИМ.

Заключение. Выявлена ассоциация увеличения уровня гомоцистеина с развитием осложнений при инфаркте миокарда как на фоне хронической обструктивной болезни легких, так и без нее, что подтверждалось увеличением частоты осложнений в группах с гипергомоцистеинемией, повышением абсолютного, относительного риска, отношения шансов развития осложнений в группах с гипергомоцистеинемией при инфаркте миокарда, в том числе на фоне хронической обструктивной болезни легких. Кроме того, было установлено увеличение абсолютного и относительного риска, а также увеличение отношения шансов развития осложнений при инфаркте миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких по сравнению с группой пациентов с инфарктом миокарда в виде мононозологической патологии.

Таким образом, гипергомоцистеинемия выступает в качестве фактора риска развития осложнений при инфаркте миокарда как при мононозологии, так и у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких. При этом данные об изменении уровня гомоцистеина можно использовать как дополнительный диагностически-прогностический маркер развития осложненного инфаркта миокарда, в том числе у пациентов с инфарктом миокарда на фоне хронической обструктивной болезни легких.

Список литературы

1. Даурова, М. Д. Липидный спектр, уровень С-реактивного белка и гомоцистеина у больных с артериальной гипертензией и хронической обструктивной болезнью легких / М. Д. Даурова, Д. У. Бигаева, Т. М. Гатагонова, Л. З. Болиева, А. И. Овсянникова // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 10-1. – С. 52–55.
2. Денисова, А. Г. Гипергомоцистеинемия и дисфункция эндотелия артерий в оценке риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом / А. Г. Денисова, И. П. Татарченко, Н. В. Позднякова, Е. Р. Кулюцина, О. А. Левашова // *Здоровье и образование в XXI веке*. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 25–29.
3. Зафираки, В. К. Клинико-функциональные особенности больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / В. К. Зафираки, А. М. Намиток, Е. Д. Космачева // *Сердечно-сосудистые заболевания : бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 39–45.
4. Игнатова, Г. Л. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС / Г. Л. Игнатова, В. Н. Антонов // *Медицинский совет*. – 2017. – № 4. – С. 81–85.
5. Карнаушкина, М. А. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания : системные эффекты / М. А. Карнаушкина, С. В. Федосенко, Д. Л. Виноградов, Т. В. Стрельцова, Л. М. Огородова // *Доктор.Ру*. – 2015. – Т. 8–9, № 109–110. – С. 50–53.
6. Куликова, И. С. Анализ эффективности различных схем антимикробной терапии у больных с внебольничной пневмонией на фоне хронической обструктивной болезни легких / И. С. Куликова, А. Х. Чернышева, Д. Ш. Дубина, Е. А. Дербенцева, А. И. Макурова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 80–82.
7. Маслов, А. П. Исследование плейотропного эффекта аторвастатина по влиянию на уровень гомоцистеинемии у больных, перенесших инфаркт миокарда / А. П. Маслов, Л. Н. Баженова, З. В. Гетман, Н. В. Рыжкова // *Медицина в Кузбассе*. – 2014. – № S3. – С. 67–71.
8. Медведев, Д. В. Молекулярные механизмы токсического действия гомоцистеина / Д. В. Медведев, В. И. Звягина // *Кардиологический вестник*. – 2017. – Т. 12, № 1. – С. 52–57.
9. Митьковская, Н. П. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST у пациентов с высоким риском рецидивирующих коронарных событий / Н. П. Митьковская, И. С. Абельская, А. С. Постоялко, Д. С. Тихон, Т. В. Статкевич, С. С. Галицкая, Е. М. Балыш, Е. С. Смирнова, Б. Б. Пискун, А. Э. Бейманов, Е. Н. Губарь, О. В. Павлович // *Кардиология в Беларуси*. – 2013. – Т. 6, № 31. – С. 10–22.
10. Никитин, В. А. Роль системного воспаления в развитии коморбидности при хронической обструктивной болезни легких / В. А. Никитин, Л. В. Васильева, Е. М. Толстых, А. С. Ноговицына // *Туберкулез и болезни легких*. – 2017. – Т. 95, № 6. – С. 61–66.
11. Округин, С. А. Оценка влияния инфаркта миокарда в анамнезе на продолжительность догоспитального этапа острого инфаркта миокарда / С. А. Округин, А. А. Гарганеева, Е. А. Кужелева, К. Н. Борель // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. – 2016. – Т. 5, № 1. – С. 55–59.
12. Оюнарова, Т. Н. Особенности клинического течения острого инфаркта миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, влияние лекарственной терапии / Т. Н. Оюнарова, В. А. Марков, Г. Э. Черногорюк, С. И. Антипов, В. А. Катков // *Современные проблемы науки и образования*. – 2013. – № 1. – С. 96.
13. Самородская, И. В. Повторный инфаркт миокарда : оценка, риски, профилактика / И. В. Самородская, С. А. Бойцов // *Российский кардиологический журнал*. – 2017. – Т. 22, № 6. – С. 139–145.
14. Скворцов, Ю. В. Гомоцистеин как фактор риска развития ИБС (ОБЗОР) / Ю. В. Скворцов, А. С. Королькова // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2011. – Т. 7, № 3. – С. 619–624.

15. Уклистая, Т. А. Субклиническое воспаление, антиоксидантный статус и состояние вегетативной регуляции сердечного ритма у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца / Т. А. Уклистая // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 2. – С. 61–66.
16. Чичкова, М. А. Клинико-прогностические маркеры летального исхода острого инфаркта миокарда / М. А. Чичкова, Н. В. Коваленко // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 96–102.
17. Gokay, S. Hyperhomocysteinemia in a young woman presenting with acute myocardial infarction : Case report / S. Gokay, D. Çiçek, H. Müderrisoğlu // Interv. Med. Appl. Sci. – 2013. – Vol. 5, № 1. – P. 139–142.
18. Hu, G. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction / G. Hu, J. Zhang, Y. G. Tian, Y. H. Li, L. You, L. J. Qiao // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2016. – Vol. 20, № 19. – P. 4124–4128.
19. Li, J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction / J. Li, Y. Zhou, Y. Zhang, J. Zheng // BMC Cardiovascular Disorders. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 125.
20. Marković, B. M. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction / B. M. Marković, A. Čaušević, I. Brizić, I. Mikulić, M. Vasilj, N. J. Knezović // Medicinski Glasnik. – 2018. – Vol. 15, № 2. – P. 101–108.
21. Peng, H. Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality : a meta-analysis of prospective studies / H. Y. Peng, C. F. Man, J. Xu, Y. Fan // J. Zhejiang Univ. Sci. B. – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 78–86.
22. Singh, D. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019 / D. Singh, A. Agusti, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, G. J. Criner, P. Frith, D. M. G. Halpin, M. Han, M. V. López Varela, F. Martinez, M. Montes de Oca, A. Papi, I. D. Pavord, N. Roche, D. D. Sin, R. Stockley, J. Vestbo, J. A. Wedzicha, C. Vogelmeier // Eur. Respir. J. – 2019. – Vol. 53, № 5. – P. pii: 1900164.
23. Su, T. H. β -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease : A nationwide population-based observational study / T. H. Su, S. H. Chang, C. F. Kuo, P. H. Liu, Y. L. Chan // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, № 3. – P. e0213187.
24. Thygesen, K. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, B. R. Chaitman, J. J. Bax, D. A. Morrow, H. D. White // European Heart Journal. – 2019. – Vol. 40, № 3. – P. 237–269.

References

1. Daurova M. D., Bigaeva D. U., Gatagonova T. M., Bolieva L. Z., Ovsyannikova A. I. Lipidnyy spektr, uroven' C-reaktivnogo belka i gomotsisteina u bol'nykh s arterial'noy gipertenziey i khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Lipid profile, c-reactive protein and homocysteine in patients with arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease]. Fundamental'nye issledovaniya. [Fundamental Research], 2014, no. 10–1, pp. 52–55.
2. Denisova A. G., Tatarchenko I. P., Pozdnyakova N. V., Kulyutsina E. R., Levashova O. A. Gipergomotsisteinemiya i disfunktsiya endoteliya arteriy v otsenke riska serdechno-sosudistyykh oslozhneniy u bol'nykh sakharnym diabetom [Hyperhomocysteinemia and endothelial dysfunction of arteries in the assesment of risk of cardiovascular complications in patients with diabetes mellitus]. Zhurnal nauchnykh statey Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke [The Journal of Scientific Articles "Health and Millennium Education], 2016, vol. 18, no. 2, pp. 25–59.
3. Zafiraki V. K., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D. Kliniko-funktsional'nye osobennosti bol'nykh s ostrym infarktomyokarda v sochetanii s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh [Clinical and functional features of patients with acute myocardial infarction combined with chronic obstructive pulmonary disease]. Byulleten' NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN Serdechno-sosudistye zabolovaniya [The Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Diseases], 2014, vol. 15, no. 6, pp. 39–45.
4. Ignatova G. L., Antonov V. N. Prognosticheskie indeksy i markery sistemnogo vospaleniya u patsientov s KhOBL i IBS [Prognostic indices and markers of systemic inflammation in patients with copd and cad]. Meditsinskiy sovet [Medical Council], 2017, no. 4, pp. 81–85.
5. Karnaushkina M. A., Fedosenko S. V., Vinogradov D. L., Strel'tsova T. V., Ogorodova L. M. Khronicheskaya obstruktivnaya boleznyu legkikh i serdechno-sosudistye zabolovaniya: sistemnye efekty [Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiovascular Diseases: Systemic Effects]. Doktor.Ru [Doctor.Ru], 2015, vol. 8–9, no. 109–110, pp. 50–53.
6. Kulikova I. S., Chernysheva A. Kh., Dubina D. Sh., Derbentseva E. A., Makerova A. I. Analiz effektivnosti razlichnykh skhem antimikrobnoy terapii u bol'nykh s vnebol'nichnoy pnevmoniey na fone khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Analysis of effectiveness of different schemes of antimicrobial therapy in patients with community-acquired pneumonia on the basis of chronic obstructive pulmonary disease]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 4, pp. 80–82.

7. Maslov A. P., Bazhenova L. N., Getman Z. V., Ryzhkova N. V. Issledovanie pleyotropnogo effekta atorvastatina po vliyaniyu na uroven' gomotsisteinonii u bol'nykh, perenessikh infarkt miokarda [Researchers pleiotropic effects atorvastatin to influence the level of homocysteinemia in patients with myocardial infarction]. *Meditsina v Kuzbasse*. [Medicine in Kuzbass], 2014, no. S3, pp. 67–71.
8. Medvedev D. V., Zvyagina V. I. Molekulyarnye mekhanizmy toksicheskogo deystviya gomotsisteina [Molecular mechanisms of homocysteine's toxic action]. *Kardiologicheskiy vestnik*. [The journal Russian Cardiology Bulletin], 2017, vol. 12, no. 1, pp. 52–57.
9. Mit'kovskaya N. P., Abel'skaya I. S., Postoyalko A. S., Tikhon D. S., Statkevich T. V., Galitskaya S. S., Balysh E. M., Smirnova E. S., Piskun B. B., Beymanov A. E., Gubar' E. N., Pavlovich O. V. Ostryy koronarnyy sindrom s pod'emom segmenta ST u patsientov s vysokim riskom retsidiviruyushchikh koronarnykh sobytiy [ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with high risk of recurrent coronary events]. *Kardiologiya v Belarusi*. [Cardiology in Belarus], 2013, vol. 6, no. 31, pp. 10–22.
10. Nikitin V. A., Vasil'eva L. V., Tolstykh E. M., Nogovitsyna A. S. Rol' sistemnogo vospaleniya v razvitiy komorbidnosti pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Role of systematic inflammation in the development of comorbidity in case of chronic obstructive pulmonary disease]. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. [Tuberculosis and Lung Diseases], 2017, vol. 95, no. 6, pp. 61–66.
11. Okrugin S. A., Garganeeva A. A., Kuzheleva E. A., Borel' K. N. Otsenka vliyaniya infarkta miokarda v anamneze na prodolzhitel'nost' dogospital'nogo etapa ostrogo infarkta miokarda [Effects of myocardial infarction in past history and preinfarction syndrome on duration of prehospital stage of acute myocardial infarction]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. [Complex Issues of Cardiovascular Diseases], 2016, vol. 5, no. 1, pp. 55–59.
12. Oyunarova T. N., Markov V. A., Chernogoryuk G. E., Antipov S. I., Katkov V. A. Osobennosti klinicheskogo techeniya ostrogo infarkta miokarda u patsientov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh, vliyaniye lekarstvennoy terapii [Clinical features of acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease, impact of drug therapy]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. [Modern Problems of Science and Education], 2013, no. 1, pp. 96.
13. Samorodskaya I. V., Boytsov S. A. Povtorny infarkt miokarda: otsenka, riski, profilaktika [Subsequent myocardial infarction: risk assessment and prevention]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. [Russian Journal of Cardiology], 2017, vol. 22, no. 6, pp. 139–145.
14. Skvortsov Yu. V., Korol'kova A. S. Gomotsistein kak faktor riska razvitiya IBS (OBZOR) [Homocysteine as a risk factor of ischemic heart disease development (review)]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. [Saratov Journal of Medical Scientific Research], 2011, vol. 7, no. 3, pp. 619–624.
15. Uklistaya T. A. Subklinicheskoe vospalenie, antioksidantnyy status i sostoyaniye vegetativnoy regulyatsii serdechnogo ritma u bol'nykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh v sochetanii s ishemichekoy boleznyu serdtsa [Subclinical inflammation, antioxidant status, vegetative regulation of heart rate in patients with chronic obstructive pulmonary disease in combination with coronary of heart disease]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. [Journal of New Medical Technologies], 2016, vol. 23, no. 2, pp. 61–66.
16. Chichkova M. A., Kovalenko N. V. Kliniko-prognosticheskie markery letalnogo iskhoda ostrogo infarkta miokarda [Clinical and prognostic markers of lethal outcomes of acute myocardial infarction]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, № 3, pp. 96–102.
17. Gokay S., Ciçek D, Müderrisoğlu H. Hyperhomocysteinemia in a young woman presenting with acute myocardial infarction: Case report. *Interv Med Appl Sci.*, 2013, vol. 5, no. 1, pp. 139–142.
18. Hu G., Zhang J., Tian Y. G., Li Y. H., You L., Qiao L. J. Diagnostic value of joint detection of homocysteine and RDW CV on acute myocardial infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2016, vol. 20, no. 19, pp. 4124–4128.
19. Li J., Zhou Y., Zhang Y., Zheng J. Admission homocysteine is an independent predictor of spontaneous reperfusion and early infarct-related artery patency before primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2018, vol. 18, no. 1, pp. 125.
20. Marković B. M., Čaušević A., Brizić I., Mikulić I., Vasilj M., Knezović N. J. A relation of serum homocysteine, uric acid and C-reactive protein level in patients with acute myocardial infarction. *Medicinski Glasnik*, 2018, vol. 15, no. 2, pp. 101–108.
21. Peng H. Y., Man C. F., Xu J., Fan Y. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.*, 2015, vol. 16, no. 1, pp. 78–86.
22. Singh D., Agusti A., Anzueto A., Barnes P. J., Bourbeau J., Celli B. R., Criner G. J., Frith P., Halpin D. M. G., Han M., López Varela M. V., Martínez F., Montes de Oca M., Papi A., Pavord I. D., Roche N., Sin D. D., Stockley R., Vestbo J., Wedzicha J. A., Vogelmeier C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur. Respir. J.*, 2019, vol. 53, no. 5, pp. pii: 1900164.
23. Su T. H., Chang S. H., Kuo C. F., Liu P. H., Chan Y. L. β -blockers after acute myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A nationwide population-based observational study. *PLoS One.*, 2019, vol. 14, no. 3, pp. e0213187.
24. Thygesen K., Alpert J. S., Jaffe A. S., Chaitman B. R., Bax J. J., Morrow D. A., White H. D. Fourth universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal*, 2019, vol. 40, no. 3, pp. 237–269.

УДК 615.356:616,45-001.1/3-575,853

DOI 10.17021/2019.14.3.88.94

© О.Н. Кулешова, Д.Д. Теплый, Ю.В. Азизова,
Н.В. Рябыкина, Е.Ю. Панкрашова, Ю.В. Мягкова, 2019

КОРРЕКЦИЯ α -ТОКОФЕРОЛОМ АЦЕТАТОМ ИНДУЦИРОВАННОГО СТРЕССОМ АПОПТОЗА НЕЙРОНОВ РАЗЛИЧНЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА МЫШЕЙ ЛИНИИ BALB-c

Кулешова Ольга Николаевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по изучению роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: +7-927-663-09-63, e-mail: pozdniakova_olga@list.ru.

Теплый Дмитрий Давыдович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Совместной лаборатории по изучению роли апоптоза в формировании нейроэндокринной системы, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел. +7-917-091-26-05, e-mail: dima.teplyy@yandex.ru.

Азизова Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: +79171763272, e-mail: abatnina@mail.ru.

Рябыкина Наталья Валерьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: +7-917-187-80-51, e-mail: knv0911@mail.ru.

Панкрашова Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-186-55-10, e-mail: epankrashova@mail.ru.

Мягкова Юлия Вячеславовна, врач-психиатр, ГАУ АО «Областной реабилитационный центр для детей и подростков с ограниченными возможностями», Россия, 414052, г. Астрахань, ул. Ботвина, д. 28, тел.: 8-917-177-63-46, e-mail: umyagkova@icloud.com.

Изучен уровень апоптоза и перекисного окисления липидов коры мозжечка, нейросекреторных ядер гипоталамуса и коры больших полушарий молодых и старых самцов мышей линии BALB-c, которые подвергались гипогидратационному стрессу (4 дня) на фоне приема α -токоферола ацетата (10 дней, 0,5 мг на 100 г массы тела). Подтверждена связь динамики уровня апоптоза с уровнем перекисного окисления липидов под влиянием гипогидратационного стресса во всех изученных отделах мозга. Коррекция α -токоферолом последствий гипогидратационного стресса у старых животных привела к значительному снижению уровней перекисного окисления липидов и апоптотических клеток во всех рассмотренных отделах центральной нервной системы. У молодых животных совместное действие α -токоферола и стресса привело к значительным изменениям только в коре больших полушарий – росту числа апоптотических клеток и снижению уровня перекисного окисления липидов. Совместное влияние α -токоферола и гипогидратационного стресса на центральную нервную систему привело к однонаправленным изменениям уровней перекисного окисления липидов и апоптоза со стороны ткани гипоталамуса и коры мозжечка и к разнонаправленным – в коре больших полушарий.

Ключевые слова: апоптоз, гипогидратация, витамин E, малоновый диальдегид, старые самцы мышей, онтогенез, α -токоферол.

α -TOCOPHEROL ACETATE CORRECTION OF STRESS-INDUCED APOPTOSIS OF NEURONS IN DIFFERENT PARTS OF THE BRAIN OF BALB-c MICE

Kuleshova Ol'ga N., Cand. Sci. (Biol.), Senior research officer of Joint Laboratory for Research of Role of Apoptosis in Formation of Neuroendocrine System, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-663-09-63, e-mail: pozdniakova_olga@list.ru.

Tepliy Dmitriy D., Cand. Sci. (Biol.), Senior research officer of Joint Laboratory for Research of Role of Apoptosis in Formation of Neuroendocrine System, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-091-26-05, e-mail: dima.teplyy@yandex.ru.

Azizova Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-176-32-72, e-mail: abatnina@mail.ru.

Ryabkina Natal'ya V., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-917-187-80-51, e-mail: knv0911@mail.ru.

Pankrashova Elena Yu., Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-186-55-10, e-mail: epankrashova@mail.ru.

Myagkova Yuliya V., psychiatrist, Regional rehabilitation center for children and adolescents with disabilities, 28 Botvina St., Astrakhan, 414052, Russia, tel.: 8-917-177-63-46, e-mail: umyagkova@icloud.com.

We studied the level of apoptosis and lipid peroxidation of the cerebellar cortex, parvocellular neurosecretory cells of the hypothalamus and cerebral cortex young and old male BALB-c mice that were subjected to water deprivation stress (4 days) while taking α -tocopherol acetate (10 days, 0,5 mg per 100 g of body weight). The relationship between the dynamics of the level of apoptosis and the level of lipid peroxidation under the influence of water deprivation stress in all studied brain parts has been confirmed. Correction of the effects of the water deprivation stress by α -tocopherol in old animals revealed significant tissue-specific features in the dynamics of the level of lipid peroxidation and apoptosis in all central nervous system parts. In young animals the combined effect of α -tocopherol and water deprivation stress lead to significant changes just in cerebral cortex – to cellular growth of apoptosis and decreasing of lipid peroxidation. The combined effect of α -tocopherol and water deprivation stress to central nervous system has led to unidirectional changes in the levels of lipid peroxidation and apoptosis from the tissue of the hypothalamus and cerebellum cortex and multidirectional – in the cerebral cortex.

Key words: *apoptosis, water deprivation stress, vitamin E, malondialdehyde, old male mice, ontogenesis, α -tocopherol.*

Введение. Стресс как важный механизм сохранения гомеостаза живых систем запускает сложный каскад биохимических реакций, инициируя повышение уровня свободных радикалов и родственных окислителей. Особенностью липидов нейрональных структур центральной нервной системы (ЦНС) является относительно большое содержание полиеновых жирных кислот, что определяется спецификой функционирования мозга как высокодифференцированной регуляторной системы. Действие стрессогенных факторов, усиливая липидную перекисдацию, нарушает селективную проницаемость нейрональных мембран и, соответственно, ход клеточных процессов, в особенности программированной клеточной гибели [20]. Возникающий высокий уровень активных форм кислорода (АФК) приводит к развитию митохондриальной-инициированного апоптоза посредством открытия митохондриальных пор через снижение митохондриального мембранного потенциала [4]. Другим механизмом такой активации может быть запуск синтеза генов цитокинов. Фактор некроза опухоли, в частности, запускает апоптоз посредством повышения уровня каспазы-8 [15].

Эндогенные антиоксиданты, особенно α -токоферол, ингибируя свободнорадикальное окисление цепи свободных радикалов, способны к проявлению антиапоптотических и нейропротекторных эффектов [5, 6]. Особенности влияния α -токоферола на апоптоз определяются экспрессией генов, ингибирующих либо стимулирующих апоптотические процессы посредством регуляции уровня АФК за счет повышения митохондриальной активности и истощения производства свободных радикалов [19]. Экспериментальные данные демонстрируют не только антиоксидантные, но и прооксидантные эффекты α -токоферола, например, в зависимости от возраста организма [1] проапоптотические свойства в культуре облученных клеток проявляет комбинация α -токоферола и аскорбиновой кислоты [3].

Цель: определение возрастных особенностей динамики апоптоза и перекисного окисления липидов на филогенетически разных уровнях центральной нервной системы под влиянием стресса и возможной коррекции α -токоферолом его последствий.

Материалы и методы исследования. Работа проведена на 160 самцах мышей линии BALB-c в возрасте 2 месяцев (молодые) и 15 месяцев (старые) (по классификации И.П. Западнюк, 1983). Животные содержались в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Содержание животных в виварии и проведение экспериментов соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанным и утвержденным МЗ СССР (1977 г.), а также принципам «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Декапитацию мышей производили после предварительной наркотизации этаминалом натрия (внутрибрюшинно

в дозе 4 мг на 100 г массы тела). В качестве стресс-индуцирующего воздействия была выбрана водная депривация – в течение 3 дней мыши этой группы получали только сухой дегидрированный корм. Коррекцию последствий влияния стресса осуществляли α -токоферола ацетатом (10 % масляные раствор α -токоферола ацетата, производитель «Марбиофарм», Россия). Одна группа животных за 6 дней до и во время водной депривации получала per os α -токоферола ацетат в концентрациях 0,5 мг на 100 г массы тела, вторая группа – аналогичные дозы α -токоферола при свободном доступе к пище и воде в течение 10 дней.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях определяли в 10 % гомогенатах, приготовленных на KCl-буфере, по методике И.Д. Стальной и Т.Г. Гаришвили (1977) [11, 13], основанной на взаимодействии одного из конечных продуктов перекисидации – малонового диальдегида (МДА) – с тиобарбитуровой кислотой с образованием окрашенного триметинового комплекса, имеющего максимум поглощения при длине волны 530–532 нм. Для исследования выделяли кору больших полушарий и мозжечка, ткань промежуточного мозга. Определение клеток с конденсированным хроматином, подвергшихся апоптозу, проводили при помощи окраски срезов мозга этидиумом бромидом [10, 17] и люминесцентной микроскопии с использованием микроскопа Микмед-6 («ЛЮМО», Россия) (увеличение $\times 40$). Фотоснимки делали с применением цифровой камеры Dіce с разрешением 652 \times 494 пикселя. Для исследования были выбраны пирамидальные клетки коры головного мозга, крупноклеточные нейроны нейросекреторных ядер гипоталамуса (паравентрикулярного, супраопического), клетки Пуркинье коры мозжечка. Число апоптотических клеток подсчитывали на 4–5 парафиновых срезах ткани мозга каждой мыши с последующим определением среднего количества клеток на группу, таким образом определяли апоптотический индекс ткани.

Достоверность различий между группами определяли по t-критерию Стьюдента с учетом равенства дисперсий.

Результаты исследования и их обсуждение. Гипогидратационный стресс вызвал рост уровня апоптоза у молодых животных на всех рассмотренных уровнях ЦНС (табл. 1).

Таблица 1

Количество апоптотических клеток различных отделов мозга мышей при водной депривации и ее коррекции α -токоферола ацетатом (M \pm m)

Отделы ЦНС		Воздействие			
		Контроль	Стресс	α -токоферол + стресс	α -токоферол
Кора больших полушарий	Молодые	4,8 \pm 0,56	6,3 \pm 0,40*	8,0 \pm 0,87**	6,96 \pm 0,389**
	Старые	10,7 \pm 1,01###	10,4 \pm 0,89###	6,1 \pm 0,39** ^{oo}	10,1 \pm 0,70##
Нейросекреторные клетки гипоталамуса	Молодые	2,9 \pm 0,30	8,58 \pm 1,070***	5,16 \pm 1,560	5,03 \pm 0,73 ^o
	Старые	9,1 \pm 1,44##	8,53 \pm 1,22	4,61 \pm 0,580 ^{o*}	6,71 \pm 0,43#
Кора мозжечка	Молодые	4,7 \pm 0,51	6 \pm 0,15*	4,14 \pm 0,160 ^{ooo}	4,09 \pm 0,24 ^{ooo}
	Старые	3,27 \pm 0,400##	6,22 \pm 0,340***	3,4 \pm 0,20 ^{ooo} ##	3,81 \pm 0,27 ^{oo}

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к молодым животным; ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$, ^{ooo} – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к стрессу

Повышение уровня апоптоза у старых животных произошло только в коре мозжечка ($p < 0,001$). Аналогичные изменения под влиянием стресс-индуцирующего фактора были отмечены и в уровне ПОЛ соответствующих отделов ЦНС животных обоих возрастов. Как известно, сильный окислительный стресс (ОС) способен оказывать влияние на механизмы экспрессии генов, индуцировать процессы апоптоза при участии реактивных форм кислорода, инициировать апоптоз напрямую с помощью фотохимических реакций, ведущих к образованию синглетного кислорода. Известно также, что накопление продуктов ПОЛ и активных кислородных метаболитов является одним из пусковых сигналов развития апоптоза. Под влиянием индуцированных стрессом окислительных процессов происходит значительный рост запрограммированной клеточной гибели нейронов [14]. Есть данные, подтверждающие, что ОС участвует в запуске p-53-зависимого пути апоптоза [21], непосредственно влияет на активность протеаз, инициирующих апоптоз, в частности, каспазы-8 [15]. Отмечается и обратная связь апоптоза и свободнорадикального окисления: в процессе старения уровень антиапоптотического белка Bcl-2 растет в связи с интенсификацией свободнорадикального окисления, препятствуя токсическому эффекту гидроксильных радикалов, защищая стареющие клетки от ОС [16].

У стрессированных животных α -токоферол привел к снижению уровня апоптоза нейронов мозжечка вне зависимости от возраста и нейросекреторных клеток ядер гипоталамуса, но только молодых самцов, что, вероятно, можно объяснить стресс-протекторным влиянием некоторого избытка α -токоферола у молодых животных. Одновременно апоптоз нейронов коры больших полушарий (как старых, так и молодых мышей) остался на уровне стрессированных животных.

Коррекция ОС α -токоферолом привела к значительному снижению процессов ПОЛ во всех исследуемых участках мозга вне зависимости от возраста, за исключением ткани гипоталамуса группы старых животных, где отмечена лишь выраженная тенденция к снижению уровня ПОЛ (табл. 2).

Таблица 2

Динамика уровня МДА (нмоль / 500 мг ткани) различных отделов мозга мышей при водной депривации и ее коррекции α -токоферола ацетатом ($M \pm m$)

Отделы ЦНС		Воздействие			
		Контроль	Стресс	α -токоферол + стресс	α -токоферол
Большие полушария	Молодые	6,06 \pm 0,559	12,88 \pm 0,490 ^{***}	3,40 \pm 0,402 ^{**^{ooo}}	5,34 \pm 0,850 ^{ooo}
	Старые	6,98 \pm 0,282	7,85 \pm 0,426 [#]	3,59 \pm 0,453 ^{**^{ooo}}	1,87 \pm 0,121 ^{***^{##ooo}}
Промежуточный мозг	Молодые	3,75 \pm 0,535	5,82 \pm 0,753 [*]	4,46 \pm 0,478 ^{ooo}	5,82 \pm 0,753 ^{*oo}
	Старые	6,58 \pm 0,303 ^{###}	4,87 \pm 0,748	3,74 \pm 1,178 [*]	4,87 \pm 0,748
Мозжечок	Молодые	5,26 \pm 0,522	17,00 \pm 2,394	3,98 \pm 0,618 ^{ooo}	4,78 \pm 0,647 ^{oo}
	Старые	5,16 \pm 0,366	15,34 \pm 2,325 ^{***}	3,64 \pm 0,333 ^{*ooo}	1,50 \pm 0,164 ^{***^{###ooo}}

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к контролю; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к молодым животным; ^o – $p < 0,05$, ^{oo} – $p < 0,01$, ^{ooo} – $p < 0,001$ – достоверность различий по отношению к стрессу

Существуют данные, подтверждающие дозозависимый эффект α -токоферола на процессы ПОЛ [8]. Авторами установлено, что более длительные и интенсивные курсы приема препарата приводят к большему снижению процессов ПОЛ в различных тканях. Известно, что уровни ПОЛ и активность антиоксидантной системы в пределах разных отделов мозга зависят от места локализации, функциональной активности и возраста организма [7]. Вероятно, у старых животных на фоне истощения антиоксидантов и запасов эндогенного α -токоферола в промежуточном мозге было недостаточно полученного экзогенного α -токоферола для существенного снижения уровня ПОЛ во время действия гипогидратации на промежуточный мозг.

В действии α -токоферола ацетата на уровень ПОЛ изученных областей мозга проявились особенности, зависящие от возраста и уровня ЦНС: уровень ПОЛ стал значительно ниже во всех рассмотренных областях мозга старых животных и больших полушариях молодых, в то же время остался без видимых изменений в мозжечке и промежуточном мозге у молодых животных. Статистически значимое снижение уровня МДА у старых интактных мышей под влиянием α -токоферола является, очевидно, следствием общего снижения активности окислительно-восстановительных реакций, свойственных процессу старения, α -токоферол, действуя адресно, защищает полиненасыщенные жирные кислоты мембран от окисления, встраиваясь в липидный слой мембран, молекула α -токоферола прерывает реакции ПОЛ. Данные И.О. Захаровой (2015) подтверждают нейропротекторные эффекты α -токоферола в условиях ОС за счет активации протеинкиназы, регулируемой внеклеточными сигналами (ERK1/2) [6], а также данные, свидетельствующие о антиапоптотических эффектах экзогенного α -токоферола [12], вероятно, связанные с оказываемым протекторным влиянием на митохондриальные мембраны и защитой их от АФК.

Прием экзогенного α -токоферола молодыми животными привел к увеличению уровня апоптоза нейронов коры больших полушарий ($p < 0,01$) на фоне снижения уровня ПОЛ в этих структурах ($p < 0,01$). Существуют исследования, подтверждающие более тесную связь уровня апоптоза в этом отделе мозга не с процессами липидной перекисидации, а с уровнем свободнорадикальной деструкции белков и активностью оксида азота [2]. Вероятно, экзогенный α -токоферола ацетат мог в условиях его избытка при достаточном уровне эндогенного α -токоферола проявить свои проапоптотические свойства, чем и вызвал рост уровня апоптоза с учетом более высокого антиоксидантного статуса у молодых самцов.

Согласно литературным данным, α -токоферол непосредственно может воздействовать на митохондриальный и каспазный пути развития апоптоза [18], что, возможно, стало причиной снижения уровня апоптоза нейронов ядер гипоталамуса ($p < 0,01$) и коры больших полушарий ($p < 0,001$) старых животных. α -токоферол обладает способностью интегрироваться в мембраны

митохондрий, стабилизировать их структуру и предотвращать запуск апоптотического каскада [9]. Наконец, введение α -токоферола старым животным привело к дополнительной активации антиоксидантной защиты, что отразилось на существенном снижении уровня ПОЛ в изучаемых отделах. Уровень апоптоза нейронов мозжечка оставался неизменным под влиянием экзогенного α -токоферола вне зависимости от возраста животных, при этом сохранились возрастные особенности уровня запрограммированной клеточной гибели нейронов этого участка ЦНС.

Выводы.

1. Подтверждена связь динамики апоптоза и уровня перекисного окисления липидов при влиянии гипогидратационного стресса во всех изученных отделах мозга вне зависимости от возраста животных.

2. При коррекции гипогидратационного стресса α -токоферолом определена зависимость динамики уровней перекисного окисления липидов и апоптоза от уровня центральной нервной системы – согласованность изменений изучаемых параметров в тканях гипоталамуса и мозжечка и разнонаправленность в структурах больших полушарий: снижение уровня перекисного окисления липидов при отсутствии изменений уровня апоптоза.

3. Отмечены возрастные особенности динамики уровня перекисного окисления липидов и апоптоза, зависящие, вероятно, от онтогенетических и других показателей про- и антиоксидантного статуса изучаемых тканей.

4. Подтверждена возможность применения α -токоферола ацетата как антиоксиданта с доказанными антиапоптотическими свойствами исключительно с учетом возрастных особенностей, а также антиоксидантного статуса организма.

Список литературы

1. Азизова, Ю. В. Влияние водной депривации и α -токоферола ацетата на экспрессию белков-маркеров апоптоза / Ю. В. Азизова, Д. Л. Теплый, Е. Д. Бажанова, О. Н. Позднякова // Успехи геронтологии. – 2011. – Т. 24, № 2. – С. 220–224.
2. Айрапетянц, М. Г. Исследование механизмов, опосредующих гибель нейронов, при хроническом стрессе у крыс / М. Г. Айрапетянц, А. А. Яковлев, И. П. Левшина, О. Н. Воронцова, М. Ю. Степанчев, М. В. Онуфриев, Н. А. Лазарева, Н. В. Гуляева // Нейрохимия. – 2006. – Т. 23, № 2. – С. 136–142.
3. Васильева, И. Н. Радиопротективные и апоптатические свойства комбинации альфа-токоферола ацетата и аскорбиновой кислоты / И. Н. Васильева, В. Г. Беспалов, Д. А. Бараненко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 161, № 2. – С. 208–211.
4. Гулиева, С. В. К. Роль окислительного стресса, митохондриальной дисфункции и апоптоза в остром периоде ишемического инсульта / С. В. К. Гулиева, А. Т. К. Исмаилова // Вестник науки и образования. – 2007. – Т. 34, № 10. – С. 73–76.
5. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает длительную активацию ERK1/2 в нейронах коры мозга в условиях окислительного стресса / И. О. Захарова, Т. В. Соколова, А. О. Ахметшина, Н. Ф. Аврова // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 339.
6. Захарова, И. О. Альфа-токоферол предотвращает резкое падение содержания антиапоптотического белка BCL-2 в нейронах коры мозга, вызванное окислительным стрессом / И. О. Захарова, Т. В. Соколова, Н. Ф. Аврова // Нейрохимия. – 2016. – Т. 33, № 3. – С. 238–243.
7. Мажитова, М. В. Возрастные и половые особенности антиоксидантной защиты и свободнорадикальных процессов в мозгу белых крыс / М. В. Мажитова, Н. Н. Тривно, Д. Л. Теплый // Успехи геронтологии. – 2010. – Т. 23, № 3. – С. 396–400.
8. Макарова, В. Г. Дозозависимое влияние альфа-токоферола ацетата на показатели перекисного окисления липидов в эксперименте / В. Г. Макарова, Е. Н. Якушева, В. В. Шумский // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2007. – № 1. – С. 15–21.
9. Петрова, Г. В. Эффекты α -токоферола и его аналогов на запрограммированную гибель тимоцитов крыс, индуцированную ингибиторами клеточных протеинкиназ / Г. В. Петрова, Н. В. Делеменчук, Г. В. Донченко // Український біохімічний журнал. – 2012. – Т. 84, № 6. – С. 86–95.
10. Рожкова, И. С. Оксидативный стресс и апоптоз в тимусе при хронической интоксикации и введении антиоксидантов / И. С. Рожкова, Б. В. Фельдман // Sciences of Europe. – 2016. – № 1–2 (1). – С. 82–86.
11. Рябченко, Н. И. Влияние экспозиции животных в кислородной атмосфере с умеренным давлением на перекисное окисление липидов и уровень антиоксидантной защиты организма / Н. И. Рябченко, Л. А. Дзиковская, О. С. Измestьева, Л. П. Жаворонков // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 165, № 5. – С. 583–586.
12. Рябыкина, Н. В. Исследование влияния стресса и антиоксидантов на уровень апоптоза элементов крови на этапах онтогенеза у лабораторных животных / Н. В. Рябыкина // Молодой ученый. – 2018. – № 49. – С. 63–67.

13. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии* / под ред. В. Н. Орехович. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
14. Ходос, М. Я. Окислительный стресс и его роль в патогенезе / М. Я. Ходос, Я. Е. Казаков, М. Б. Видревич, Х. З. Брайна // *Вестник уральской медицинской академической науки*. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 381–398.
15. Цветикова, Л. Н. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии оксидативного стресса и воспаления / Л. Н. Цветикова, Д. А. Атякшин, Н. В. Лобеева // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. – 2015. – № 61. – С. 20–24.
16. Adams, J. M. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival / J. M. Adams, S. Cory // *Science*. – 1998. – Vol. 281. – P. 1322–1326.
17. Kumari, S. R. Alvarez-Gonzalez R. Expression of c-jun and c-fos in apoptotic cells after DNA damage / S. R. Kumari // *Cancer Invest*. – 2000. – Vol. 18, № 8. – P. 715–721.
18. Nakazawa, T. Effect of vitamin E on 24(S)-hydroxycholesterol-induced necroptosis-like cell death and apoptosis / T. Nakazawa, Y. Miyanoki, Y. Urano, M. Uehara, Y. Saito, N. Noguchi // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 169. – P. 69–76.
19. Rati Selvaraju, T. Cytoprotective Effect of Tocotrienol-Rich Fraction and α -Tocopherol Vitamin E Isoforms Against Glutamate-Induced Cell Death in Neuronal Cells / T. Rati Selvaraju, H. Khaza'ai, S. Vidyadaran, M. Sokhini Abd Mutalib, V. Ramachandran, Y. Hamdan // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2014. – Vol. 84, № 3–4. – P. 140–151.
20. Teply, D. L. Neurophysiological effects of vitamin E / D. L. Teply. – Astrakhan : Publishing House «Astrakhan University», 2010. – 249 p.
21. Trinei, M. A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis / M. Trinei, M. Giorgio, A. Cicalese, S. Barozzi, A. Ventura, E. Migliaccio, E. Milia, I. M. Padura, V. A. Raker, M. Maccarana, V. Petronilli, S. Minucci, P. Bernardi, L. Lanfrancone, P. G. Pelicci // *Oncogene*. – 2002. – Vol. 21, no. 24. – P. 3872–3878.

References

1. Azizova Yu. V., Teply D. L., Bazhanova E. D., Pozdnyakova O. N. Vliyaniye vodnoy deprivatsii i α -tokoferola atsetata na ekspressiyu belkov-markerov apoptoza [Influence the water deprivation and α -tocopherol acetates on the expression of apoptosis regulator proteins]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2011, vol. 24, no. 2, pp. 220–224.
2. Ayrapetyants M. G., Yakovlev A. A., Levshina I. P., Vorontsova O. N., Stepanichev M. Yu., Onufriev M. V., Lazareva N. A., Gulyaeva N. V. Issledovaniye mekhanizmov, oposreduyushchikh gibel' neyronov, pri khronicheskom stressa u kryis [Mechanisms involved in neuronal cell death induced by chronic stress in rats]. *Neyrokhimiya* [Neurochemistry], 2006, vol. 23, no.2, pp. 136–142.
3. Vasil'yeva I. N., Bepalov V. G., Baranenko D. A. Radioprotektivnyye i apopticheskiye svoystva kombinatsii al'fa-tokoferola atsetata i askorbinovoy kisloty [Radioprotective and apoptotic properties of the combination of alpha-tocopherol acetate and ascorbic acid]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2016, vol. 161, no. 2, pp. 208–211.
4. Guliyeva S. V. K., Ismailova A. T. K. Rol' okislitel'nogo stressa, mitokhondrial'noy disfunktsii i apoptoa v ostrom periode ishemicheskogo insulta [The role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apopto in the acute period of ischemic stroke]. *Vestnik nauki i obrazovaniya* [Herald of Science and Education], 2007, vol. 34, no. 10, pp. 73–76.
5. Zakharova I. O., Sokolova T. V., Akhmetshina A. O., Avrova N. F. Al'fa-tokoferol predotvrashchayet dlitel'nuyu aktivatsiyu ERK1/2 v neyronakh kory mozga v usloviyakh okislitel'nogo stressa [Alpha-tocopherol prevents long-term activation of ERK1/2 in neurons of the brain cortex under conditions of oxidative stress]. *Neyrokhimiya* [Neurochemical Journal], 2015, vol. 32, no. 4, pp. 339.
6. Zakharova I. O., Sokolova T. V., Avrova N. F. Al'fa-tokoferol predotvrashchayet rezkoye padeniye sodержaniya antiapoptoticheskogo belka BCL-2 v neyronakh kory mozga, vyzvannoye okislitel'nym stressom [Alpha-tocopherol prevents a dramatic oxidative stress-induced decline of the Bcl-2 concentration in cortical neurons]. *Neyrokhimiya* [Neurochemical Journal], 2016, vol. 33, no. 3, pp. 238–243.
7. Mazhitova M. V., Trizno N. N., Teply D. L. Vozrastnyye i polovyye osobennosti antioksidantnoy zashchity i svobodnoradikal'nykh protsessov v mozgu belykh kryis [Age and sex features of antioxidant protection and free-radical processes in white rats' brain]. *Uspekhi gerontologii* [Advances in Gerontology], 2010, vol. 23, no. 3, pp. 396–400.
8. Makarova V. G., Yakusheva E. N., Shumskiy V. V. Dozozavisimoye vliyaniye al'fa-tokoferola atsetata na pokazateli perekisnogo okisleniya lipidov v eksperimente [Depending on a dose action of α -tocopherol acetate on lipid peroxydation in experiment]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika I.P. Pavlova* [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald], 2007, no. 1, pp. 18–24.
9. Petrova G. V., Delemenchuk N. V., Donchenko G. V. Effekty α -tokoferola i ego analogov na zaprogrammirovannuyu gibel' timotsitov kryis, indutsirovannuyu ingibitorami kletochnykh proteinkinaz [Effects of α -tocopherol and its analogues on rat thymocytes programmed death induced by protein kinase inhibitors]. *Ukrains'kiy biokhimichniy zhurnal* [The Ukrainian Biochemical Journal], 2012, vol. 84, no. 6, pp. 86–95.

10. Rozhkova I. S., Fel'dman B. V. Oksidativnyy stress i apoptoz v timuse pri khronicheskoy intoksikatsii i vvedenii antioksidantov [Oxidative stress and apoptosis in timus of rats at chronic intoxication and introduction of antioxidants]. *Sciences of Europe*, 2016, no. 1–2 (1), pp. 82–86.
11. Ryabchenko N. I., Dzikovskaya L. A., Izmesh'eva O. S., Zhavoronkov L. P. Vliyaniye ekspozitsii zhivotnykh v kislorodnoy atmosfere s umerennym davleniyem na perekisnoye okisleniye lipidov i uroven' antioksidantnoy zashchity organizma [Effects of Exposure of Animals to Oxygen Atmosphere at Low Pressure on Lipid Peroxidation and Antioxidant Defense]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine], 2018, vol. 165, no. 5, pp. 583–586.
12. Ryabykina N. V. Issledovaniye vliyaniye stressa i antioksidantov na uroven' apoptoza elementov krovi na etapakh ontogeneza u laboratornykh zhivotnykh [Study of the effect of stress and antioxidants on the level of apoptosis of blood elements at the stages of ontogenesis in laboratory animals]. *Molodoy uchenyy* [Young Scientist], 2018, no. 49, pp. 63–67.
13. Stal'naya I. D., Garishvilli T. G. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for the determination of malondialdehyde using thiobarbituric acid]. *Sovremennyye metody v biokhimmii* [Modern methods in biochemistry]. Ed. V. N. Orekhovich. Moscow, Meditsina [Medicine], 1977, pp. 66–68.
14. Khodos M. Ya., Kazakov Ya. E., Vidrevich M. B., Braynina Kh. Z. Okislitel'nyy stress i ego rol' v patogeneze [Oxidative stress and its role in pathogenesis]. *Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science], 2017, vol. 14, no. 4, pp. 381–398.
15. Tsvetkova L. N., Atyakshin D. A., Lobeyeva N. V. Rol' faktora nekroza opukholi al'fa v razvitii oksidativnogo stressa i vospaleniya [Role of tumor necrosis factor- α in the development of oxidative stress and inflammation]. *Nauchno-meditsinskiy vestnik tsentral'nogo chernozem'ya* [Scientific and Medical Bulletin of the Central Black Earth Region], 2015, no. 61, pp. 20–24.
16. Adams J. M., Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*, 1998, vol. 281, pp. 1322–1326.
17. Kumari S. R., Alvarez-Gonzalez R. Expression of c-jun and c-fos in apoptotic cells after DNA. *Cancer Investigation*, 2000, vol. 18, no. 8, pp. 715–721.
18. Nakazawa T., Miyanoki Y., Urano Y., Uehara M., Saito Y., Noguchi N. Effect of vitamin E on 24(S)-hydroxycholesterol-induced necroptosis-like cell death and apoptosis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2017, vol. 169, pp. 69–76.
19. Rati Selvaraju T., Khaza'ai H., Vidyadaran S., Sokhini Abd Mutalib M., Ramachandran V., Hamdan Y. Cytoprotective Effect of Tocotrienol-Rich Fraction and α -Tocopherol Vitamin E Isoforms Against Glutamate-Induced Cell Death in Neuronal Cells. *Int. J. Vitam Nutr Res.*, 2014, vol. 84, no. 3–4, pp. 140–151.
20. Teply D. L. Neurophysiological effects of vitamin E. Astrakhan, Publishing House "Astrakhan University", 2010, 249 p.
21. Trinei M., Giorgio M., Cicalese A., Barozzi S., Ventura A., Migliaccio E., Milia E., Padura I. M., Raker V. A., Maccarana M., Petronilli V., Minucci S., Bernardi P., Lanfrancone L., Pelicci P. G. A p53-p66Shc signalling pathway controls intracellular redox status, levels of oxidation-damaged DNA and oxidative stress-induced apoptosis. *Oncogene*, 2002, vol. 21, no. 24, pp. 3872–3878.

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 616.45-001.1/3:616.89-008.447

DOI 10.17021/2019.14.3.94.103

© А.Л. Ясенявская, В.Х. Мурталиева,

Л.А. Андреева, М.А. Самотруева, Н.Ф. Мясоедов, 2019

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОПЕПТИДОВ АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro И АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ¹

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

¹ Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, грант РФФИ № 19-04-00461.

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

Андреева Людмила Александровна, руководитель сектора, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

Самотруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, 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.

Мясоедов Николай Федорович, академик РАН, профессор, руководитель отдела Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук, Россия, 123182, г. Москва, пл. академика Курчатова, д. 2, тел.: 8 (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

Важнейшим направлением развития физиологии и фармакологии является изучение влияния различных стрессогенных факторов на защитные свойства организма и разработка способов фармакологической коррекции нарушенных в условиях стресса функций организма. Актуальным является поиск потенциальных лекарственных средств, характеризующихся высокой степенью безопасности и оказывающих корригирующее действие в условиях измененных функций организма, в частности иммунной системы. Пептидные соединения из группы регуляторных нейропептидов (АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro) были выбраны с целью возможной коррекции нарушений, возникших со стороны иммунной системы в условиях стресса. Эксперимент проводили с использованием нелинейных крыс-самцов. В качестве экспериментальной депрессии использовали модель «социального» стресса – сенсорный контакт. Лабораторных животных помещали в экспериментальные клетки по две особи, между которыми находилась перегородка с отверстиями, позволяющая осуществлять только сенсорный контакт. На протяжении всего эксперимента ежедневно перегородку убирали на 10 минут, что приводило в подавляющем большинстве к агонистическим столкновениям. В результате животные были разделены на группы с альтернативными типами поведения: субмиссивным типом – в случае поражений (жертва), и агрессивным – в случае повторного опыта побед (победитель, агрессор). Функциональную активность иммунной системы изучали с помощью стандартных иммунофармакологических методов: реакции гиперчувствительности замедленного типа, реакции прямой гемагглютинации, латексного теста по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови и оценки лейкоцитарной формулы. При изучении особенностей иммунного реагирования в условиях «социального» стресса у животных, подверженных депрессии, отмечается подавление активности клеточного звена иммуногенеза, гуморальной иммунореактивности, а также снижение общего числа лейкоцитов на фоне увеличения показателей фагоцитоза. Изучаемые представители регуляторных пептидов – АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – устраняют формирующиеся изменения иммунной реактивности, что указывает на наличие у данных веществ иммуномодулирующих свойств.

Ключевые слова: «социальный» стресс; сенсорный контакт; АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, реакция гиперчувствительности замедленного типа, реакция прямой гемагглютинации, фагоцитарная активность, лейкоцитарная формула.

INFLUENCE OF NEUROPEPTIDES ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro AND ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro ON THE IMMUNE SYSTEM OF THE RATS UNDER THE EXPERIMENTAL DEPRESSION

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

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

Andreeva Lyudmila A., Sector Leader, Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8 (499) 196-02-16, e-mail: landr@img.ras.ru.

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

Myasoedov Nikolay F. Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Department Head, Institute of Molecular Genetics of the Russian Academy of Sciences, Academician Kurchatov Square, 2, Moscow, 123182, Russia, tel.: 8 (499) 196-00-01, e-mail: nfm@img.ras.ru.

The most important direction of development of physiology and pharmacology is the study of the influence of various stressogenic factors on the protective properties of the body and the development of methods for pharmacological correction of body functions disturbed under stress conditions. It is relevant to search for potential medicines that are characterized by a high degree of safety and have a correcting effect in the face of altered body functions, in particular the immune system. Peptide compounds from the group of regulatory neuropeptides (ACTH (4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH (6-9)-Pro-Gly-Pro) were selected with the aim of possible correction of disorders that have arisen from the immune system in stress conditions. The experiment was conducted using non-linear male rats. As an experimental depression, we used the model of "social" stress – sensory contact. Laboratory animals were placed in experimental cells in two individuals, between which was a partition with holes, allowing only sensory contact. Throughout the experiment, the septum was removed daily for 10 min, which overwhelmingly led to agonistic collisions. Groups of animals were formed with alternative types of behavior: submissive type in the case of defeat (victim) and aggressive type in the case of repeated experience of victories (winner, aggressor). Functional activity of the immune system of laboratory animals was assessed on the basis of standard immunopharmacological tests: delayed-type hypersensitivity reaction, direct agglutination test, latex test for studying the phagocytic activity of peripheral blood neutrophils, evaluation of changes in the leukocytic formula. When studying the characteristics of the immune response under conditions of "social" stress, in animals susceptible to depression, there is a suppression of the activity of the cellular component of immunogenesis, humoral immunoreactivity, as well as a decrease in the total number of leukocytes, against the background of an increase of the phagocytic activity. The studied representatives of regulatory peptides – ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro eliminate the emerging changes in immune reactivity, which indicates the presence of immunomodulating properties of these substances.

Key words: «social» stress, sensory contact, ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax), ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro, delayed-type hypersensitivity reactions, direct agglutination test, phagocytic activity, leukocytic formula.

Введение. По мнению многих исследователей, иммунитет рассматривается как наиболее значимая константа внутренней среды организма, по изменениям которой можно судить о компенсаторных возможностях организма в условиях воздействия различными стрессогенными факторами. На данный момент проблема изучения развивающихся защитных реакций организма при стрессе становится все более актуальной. Несмотря на тот факт, что стресс не рассматривается в качестве самостоятельной отдельной патологии, стрессорная реакция является неотъемлемой частью развития любого патологического процесса, вызывая изменения функциональной активности клеток любой системы, в частности иммунной [3, 5, 7, 9, 11, 12, 17, 24, 28]. Это обстоятельство предопределяет необходимость разработки подходов к предупреждению и коррекции последствий воздействия стресса на состояние иммунной системы, которая, в свою очередь, служит индикаторной системой в неблагоприятных условиях для организма. Изменение иммунореактивности в условиях стрессогенного воздействия на организм как установленный факт делает актуальным поиск соединений, обладающих широким спектром действия, в частности иммуномодулирующей активностью [14, 16, 18, 19, 26, 29].

Сегодня среди иммунокорректирующих средств значительное внимание уделяется соединениям пептидной природы, которые обладают тропностью к иммунной системе [1, 2, 14, 20]. Учитывая особенности механизма фармакологического действия, низкую токсичность, а также широкий спектр показаний к применению весьма привлекательными в этом аспекте являются АКТГ/МСГ-подобные пептиды, объединяемые термином меланокортины. В качестве таких средств особый интерес представляют аналоги различных фрагментов адренкортикотропного гормона (АКТГ) – АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, синтезированные Институтом молекулярной генетики Российской академии наук [1, 6].

Несмотря на продолжительный 20-летний опыт применения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (Семакс) в клинической медицине, исследования, направленные на получение научно-экспериментальных данных о спектре его фармакологического действия, а также на изучение свойств новых фрагментов АКТГ, активно продолжаются.

Цель: изучение иммуномодулирующего действия АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментальной депрессии.

Материалы и методы исследования. В качестве экспериментальных животных использованы белые нелинейные крысы-самцы (6–8 месячного возраста). Крыс на протяжении всего эксперимента

содержали в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с требованиями Директивы Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), правилами, принятыми «Международной конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), Приказом Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» и протоколу Этического комитета ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России № 8 от 24.10.2015 [8, 22].

Стрессорная реакция, как было указано выше, является неотъемлемой частью любого патологического процесса, поэтому использование стресса в условиях научного эксперимента позволяет в определенной степени воспроизвести модель любой формы патологии. Для формирования депрессии у самцов крыс использовали модель «социального» стресса – сенсорный контакт. Основным методическим приемом данной модели является постоянное проживание партнеров в условиях сенсорного контакта, который способствует формированию у лабораторных животных субмиссивного и агрессивного типов поведения. Данная экспериментальная модель нашла широкое применение в научно-исследовательской деятельности с целью изучения патогенетических аспектов влияния опыта агрессии на поведенческие особенности животных, различные физиологические функции, нейрохимические реакции мозга и является высокопродуктивной в плане получения и интерпретации новых оригинальных данных, позволяющих говорить о релевантности состояния агрессивных животных тому, что наблюдается у людей. Животных помещали в экспериментальные клетки по две особи, между которыми находилась перегородка с отверстиями, позволяющая осуществлять только сенсорный контакт: видеть, слышать, воспринимать запахи друг друга, но препятствующая физическому взаимодействию. Каждый день перегородку снимали на 10 минут, что приводило в подавляющем большинстве к агонистическим столкновениям (конфронтациям). В ходе эксперимента сформировались группы животных с альтернативными типами поведения: субмиссивным типом – в случае поражений (жертва) и агрессивным типом – в случае повторного опыта побед (победитель, агрессор) [10, 15, 21, 23, 25, 27].

Лабораторные животные были разделены на группы по 10 особей: группа, состоявшая из контрольных животных, находившихся по одному в клетках на протяжении последних 5 дней эксперимента и получавших в эквивалентном объеме воду для инъекций; группа животных с агрессивным и субмиссивным типами поведения, сформировавшимися в условиях экспериментальной депрессии в течение 20 дней, а также две группы животных, которым в условиях развившейся депрессии внутривенно вводили АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг) и АКТГ (6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг) 1 раз в сутки в условиях стрессорного воздействия в течение 20 дней.

Выбор иммунофармакологических методов для оценки функциональной активности иммунной системы животных основан на стандартах, указанных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств»: реакция гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) с определением индекса реакции, реакция прямой гемагглютинации (РПГА) с определением титра антител, латексный тест по изучению фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови, а также оценка показателей лейкоцитарной формулы. При формировании специфического иммунного ответа в экспериментальных условиях у лабораторных животных при постановке РГЗТ и РПГА в качестве антигенного стимула применяли корпускулярный Т-зависимый антиген – эритроциты барана [13].

Экспериментальные данные прошли обработку с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), BIOSTAT 2008 Professional 5.8.4.3. («AnalystSoft Inc.», США) с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [4]. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из представленных в таблице 1 результатов, межсамцовые конфронтации в течение 20 дней вызывали подавление клеточно-опосредованной РГЗТ в обеих группах: у агрессивных – почти на 50 % ($p < 0,01$), у субмиссивных животных – более чем на 30 % ($p < 0,05$). В отношении гуморального звена иммунитета также отмечалось снижение титра антител: у животных с агрессивным типом поведения – более чем на 80 % ($p < 0,001$), у особей с субмиссивным – более чем на 50 % ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными показателями (табл. 1).

Таблица 1

Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на формирование РГЗТ и РПГА в условиях экспериментальной депрессии

Экспериментальные группы (n = 10)	Показатели (M ± m)	
	Индекс РГЗТ, %	Титр антител в РПГА, log2
Животные с агрессивным типом поведения		
Контроль	30,83 ± 3,52	224,77 ± 23,27
Экспериментальная депрессия	16,57 ± 1,75**	40,46 ± 5,81***
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	25,20 ± 2,46 [#]	152,60 ± 18,62 ^{###}
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	28,89 ± 2,57 ^{##}	178,90 ± 21,82 ^{###}
Животные с субмиссивным типом поведения		
Контроль	30,83 ± 3,52	224,77 ± 23,27
Экспериментальная депрессия	20,78 ± 2,54*	103,55 ± 11,64***
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	27,40 ± 2,76	148,21 ± 18,81 [#]
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	30,26 ± 2,66 [#]	189,01 ± 21,81 ^{##}

Примечание: сравнение с группой «контроль»: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; сравнение с группой «стресс»: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

В условиях введения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro животным, подвергавшимся воздействию «социального» стресса, наблюдалось повышение индекса РГЗТ у агрессоров более чем на 50 % ($p < 0,05$) и 70 % ($p < 0,01$), в группе жертв – на 30 % ($p > 0,05$) и 45 % ($p < 0,05$), соответственно. Что касается образования антиэритроцитарных антител в РПГА, то введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro у самцов-агрессоров способствовало стимуляции антителообразования в среднем в 4 раза ($p < 0,001$). У субмиссивных животных эти вещества также оказали стимулирующее воздействие на образование антител, уровень которых возрос под влиянием АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro более чем на 40 % ($p < 0,05$), под влиянием АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro титр антител превысил показатели более чем на 80 % ($p < 0,01$) по сравнению с животными, подвергавшимися воздействию стресса (табл. 1).

При изучении показателей фагоцитарной активности в условиях экспериментальной депрессии установлено, что данное воздействие на крыс, вне зависимости от типа поведения, сопровождалось увеличением числа частиц латекса, поглощенного фагоцитом, на 20 % у агрессоров ($p > 0,05$) и на 30 % – у жертв ($p < 0,05$), количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, – на 40 % у агрессоров и на 20 % – у жертв ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фагоцитарную активность нейтрофилов в условиях экспериментальной депрессии

Экспериментальные группы (n = 10)	Показатели (M ± m)	
	Число частиц латекса, поглощенного фагоцитом	Количество нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, (%)
Животные с агрессивным типом поведения		
Контроль	17,7 ± 1,68	53,3 ± 3,66
Экспериментальная депрессия	21,0 ± 1,85	74,3 ± 7,37*
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	16,8 ± 1,23	53,2 ± 4,63 [#]
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	16,7 ± 1,16	60,7 ± 4,37
Животные с субмиссивным типом поведения		
Контроль	17,7 ± 1,68	53,3 ± 3,66
Экспериментальная депрессия	22,9 ± 1,61*	63,7 ± 4,73
АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	10,8 ± 1,30 ^{###}	44,6 ± 4,53 [#]
АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	16,9 ± 1,50 [#]	43,4 ± 4,94 [#]

Примечание: сравнение с группой «контроль»: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; сравнение с группой «стресс»: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Производя оценку изменений со стороны показателей фагоцитоза в группе крыс, которым на фоне экспериментальной депрессии внутрибрюшинно вводили АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro, установили, что введение данных соединений приводит к восстановлению параметров неспецифической иммунореактивности. У агрессивных животных изучаемые вещества способствовали снижению числа частиц латекса, поглощенного фагоцитом на 20 % ($p > 0,05$), достоверные изменения количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, наблюдались под действием Семакса практически на 30 % ($p < 0,05$).

Введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro животным-жертвам при экспериментальной депрессии также способствовало восстановлению показателей активности фагоцитоза, что сопровождалось снижением числа частиц латекса, поглощенного фагоцитом более чем на 50 % и на 30 % ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно), количества нейтрофилов, участвующих в фагоцитозе, – в среднем на 30 % ($p < 0,05$) по отношению к группе «стресс» (табл. 2).

На фоне «социального» стресса происходит статистически значимое снижение общего количества лейкоцитов в крови у опытных крыс по сравнению с контрольной группой в среднем на 30 % ($p < 0,05$). Кроме того, у стрессированных животных отмечали снижение процентного содержания эозинофилов: на 30 % ($p < 0,05$) у агрессоров и более чем на 40 % ($p < 0,01$) у жертв. Следует отметить статистически значимое увеличение числа палочкоядерных нейтрофилов на 55 % ($p < 0,01$) и почти 90 % ($p < 0,01$) у агрессоров и жертв ($p < 0,01$), а также сегментоядерных нейтрофилов – более чем в 2 раза в обеих опытных группах по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Влияние нейропептидов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на показатели лейкоцитарной формулы в условиях экспериментальной депрессии

Показатели ($M \pm m$)	Экспериментальные группы (n = 10)			
	Контроль	Экспериментальная депрессия	АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия	АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro (100 мкг/кг/сут) + экспериментальная депрессия
Животные с агрессивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	11,7 \pm 0,93	8,3 \pm 0,82*	12,5 \pm 1,04 ^{##}	10,6 \pm 0,62 [#]
Эозинофилы, %	2,8 \pm 0,33	2,0 \pm 0,21*	2,8 \pm 0,24 [#]	2,9 \pm 0,15 ^{##}
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 \pm 0,23	3,4 \pm 0,25**	2,3 \pm 0,30 [#]	1,9 \pm 0,37 ^{##}
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 \pm 1,59	26,7 \pm 1,81***	13,3 \pm 2,0 ^{###}	14,3 \pm 1,36 ^{###}
Лимфоциты, %	81,5 \pm 5,95	67,1 \pm 4,27	80,8 \pm 4,9	80,3 \pm 5,11
Моноциты, %	0,83 \pm 0,15	0,71 \pm 0,10	0,81 \pm 0,10	0,85 \pm 0,14
Животные с субмиссивным типом поведения				
Общее количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	11,7 \pm 0,93	8,4 \pm 0,77*	11,6 \pm 1,01 [#]	11,1 \pm 1,06 [#]
Эозинофилы, %	2,8 \pm 0,33	1,6 \pm 0,11 ^{##}	2,3 \pm 0,31 [#]	2,2 \pm 0,20 [#]
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2,2 \pm 0,23	4,1 \pm 0,40**	2,0 \pm 0,24 ^{###}	2,1 \pm 0,45 ^{##}
Сегментоядерные нейтрофилы, %	12,7 \pm 1,59	27,1 \pm 2,11***	16,4 \pm 2,1 ^{##}	13,6 \pm 1,81 ^{###}
Лимфоциты, %	81,5 \pm 5,95	66,4 \pm 4,77	78,5 \pm 4,4	81,3 \pm 5,96
Моноциты, %	0,83 \pm 0,15	0,71 \pm 0,10	0,82 \pm 0,14	0,86 \pm 0,11

Примечание: сравнение с группой «контроль»: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$; сравнение с группой «стресс»: [#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,01$, ^{###} – $p < 0,001$ (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений)

Введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне «социального» стресса способствовало восстановлению общего количества лейкоцитов у агрессивных животных на 50 % ($p < 0,01$) и 30 % ($p < 0,05$), соответственно, у субмиссивных – в среднем на 35 % ($p < 0,05$). Указанные вещества также способствовали статистически значимому увеличению эозинофилов в обеих опытных группах в среднем на 40 %. У животных с агрессивным типом поведения введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro способствовало снижению палочкоядерных форм нейтрофилов: более чем на 30 % ($p < 0,05$) и почти на 45 % ($p < 0,01$), соответственно;

у субмиссивных животных данные соединения восстановили количество палочкоядерных нейтрофилов в среднем на 50 % ($p < 0,001$ и $p < 0,01$, соответственно). Количество сегментоядерных нейтрофилов после введения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro у животных-агрессоров достоверно снизилось в среднем на 50 % ($p < 0,001$), у жертв на 40 % ($p < 0,01$) и 50 % ($p < 0,001$), соответственно (табл. 3).

Заключение. При изучении особенностей иммунного реагирования у животных, подверженных экспериментальной депрессии, отмечается подавление активности клеточного звена иммуногенеза, гуморальной иммунореактивности, а также снижение общего числа лейкоцитов на фоне увеличения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов.

В результате изучения активности меланокортинов в условиях экспериментальной депрессии было установлено, что АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro обладают иммуностропностью, что подтверждалось восстановлением клеточной и гуморальной реакций иммуногенеза, показателей фагоцитарной активности. Кроме того, изучаемые представители регуляторных пептидов – АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro – оказывают протекторный эффект на лейкоцитарные ростки крови. Полученные данные свидетельствуют о наличии иммуномодулирующих свойств у изучаемых соединений и подчеркивают необходимость дальнейших исследований в этом научном направлении, при этом важно отметить практическую значимость исследований по поиску фармакологических средств коррекции патологических процессов, в развитии которых существенная роль принадлежит стрессорной реакции.

Список литературы

1. Андреева, Л. А. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противомикробной и иммуномодулирующей активностью / Л. А. Андреева, М. В. Мезенцева, А. Н. Наровлянский, И. Ю. Нагаев, И. М. Шаповал, В. Э. Щербенко, Л. И. Руссу, Н. Ф. Мясоедов // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 171–176.
2. Ашмарин, И. П. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции) : обзор / И. П. Ашмарин, С. В. Королева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2002. – № 6. – С. 40–48.
3. Булгакова, О. С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия / О. С. Булгакова // Успехи современного естествознания. – 2011. – № 4. – С. 31–35.
4. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М. : Практика, 1999. – 459 с.
5. Долгова, В. И. Социальный стресс как фактор дезадаптации личности / В. И. Долгова, Е. А. Василенко // Современные наукоемкие технологии. – 2016. – № 8. – С. 303–306.
6. Долотов, О. В. Семакс предотвращает гибель тирозингидроксилаза-положительных нейронов в смешанной нейроглиальной культуре клеток среднего мозга эмбрионов крысы в модели нейротоксического повреждения 6-гидроксидофамином / О. В. Долотов, К. О. Еремин, Л. А. Андреева, Е. В. Новосадова, К. С. Раевский, Н. Ф. Мясоедов, И. А. Гривенников // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 4. – С. 317–321.
7. Енгибарян, К. Ж. Особенности клеточного и гуморального звеньев иммунитета у детей раннего возраста с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции / К. Ж. Енгибарян, О. А. Башкина, Е. В. Красилова, Е. Б. Касимова, Д. Ф. Сергиенко // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 6–7 октября 2016 г.). – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2016. – С. 91–93.
8. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. Д. Западнюк. – Киев : Выща школа, 1983. – 383 с.
9. Касимова, Е. Б. Особенности иммунного статуса и факторы риска хронического течения Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей / Е. Б. Касимова, О. А. Башкина, Х. М. Галимзянов // Новая наука : современное состояние и пути развития. – 2016. – № 8. – С. 16–20.
10. Кудрявцева, Н. Н. Серотонергический контроль агрессивного поведения : новые подходы – новые интерпретации (обзор) / Н. Н. Кудрявцева // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 65, № 5. – С. 546–563.
11. Магомедов, М. М. Влияние производного Фенотропила РГПУ-154 на некоторые показатели иммунного ответа в условиях экспериментальной депрессии / М. М. Магомедов, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы международной научно-практической конференции (Екатеринбург, 12 марта 2015 г.) – Екатеринбург : Инновационный центр развития образования и науки, 2015. – С. 87–88.
12. Розанов, В. А. Стресс и психическое здоровье (нейробиологические аспекты) / В. А. Розанов // Социальная и клиническая психиатрия. – 2013. – Т. 23, № 1. – С. 79–86.
13. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А. Н. Миронова. – М. : Гриф и К, 2013. – Ч. 1. – 944 с.

14. Самотруева, М. А. Экспериментальное обоснование применения Семакса как модулятора иммунного ответа на модели «социального» стресса / М. А. Самотруева, А. Л. Ясенявская, В. Х. Мурталиева, О. А. Башкина, А. В. Караулов, Н. Ф. Мясоедов, Л. А. Андреева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2018. – Т. 166, № 12. – С. 718–722.
15. Самотруева, М. А. Экспериментальные модели поведения / М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 140–152.
16. Сержникова, Т. К. Изучение иммуномодулирующих свойств фенотропила на модели информационного стресса / Т. К. Сержникова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. Б. Хлебцова, Е. С. Насунова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 110–113.
17. Титов, В. Н. Биологическая функция стресса, врожденный иммунитет, реакция воспаления и артериальная гипертензия / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 12. – С. 3–16.
18. Тюренков, И. Н. Фенотропил как модулятор уровня цитокинов в условиях экспериментальной иммунопатологии / И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2015. – Т. 78, № 12. – С. 15–17.
19. Федорова, О. В. Постстрессовая модуляция органов иммуногенеза / О. В. Федорова, Н. Г. Краюшкина, Е. Г. Шефер // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 3, № 35. – С. 8–12.
20. Хавинсон, В. Х. Пептидергическая регуляция гомеостаза / В. Х. Хавинсон, И. М. Кветной, И. П. Ашмарин // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, № 2. – С. 190–203.
21. Язуина, Н. А. Современные экспериментальные модели депрессии / Н. А. Язуина, Ю. К. Комлева, А. Б. Салмина, М. М. Петрова, Г. А. Морозова, Н. А. Малиновская, Г. Е. Герцог // Биомедицина. – 2013. – № 1. – С. 61–77.
22. Bali, A. Preclinical experimental stress studies : protocols, assessment and comparison / A. Bali, A. S. Jaggi // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – Vol. 746. – P. 282–292.
23. Bondar, N. P. Influence of experimental context on the development of anhedonia in male mice exposed to chronic social stress / N. P. Bondar, I. L. Kovalenko, D. F. Avgustinovich, N. N. Kudryavtseva // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova. – 2008. – Vol. 58, № 2. – P. 238–246.
24. Deak, T. Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for stress-related disease / T. Deak, M. Quinn, J. A. Cidlowski, N. C. Victoria, A. Z. Murphy, J. F. Sheridan // Stress. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 367–380.
25. Duman, C. H. Models of Depression / C. H. Duman // Vitamins and Hormones. – 2010. – Vol. 82, № 10. – P.1–21.
26. Guan, S. Z. Chronic unpredictable mild stress impairs erythrocyte immune function and changes T-lymphocyte subsets in a rat model of stress-induced depression / S. Z. Guan, J. W. Liu, E. F. Fang, T. B. Ng, Y. L. Lian, H. Ge // Environ Toxicol Pharmacol. – 2014. – Vol. 37, № 1. – P. 414–422.
27. Kudryavtseva, N. N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice / N. N. Kudryavtseva // Aggress Behav. – 1991. – Vol. 17, № 5. – P. 285–291.
28. Miguel, Z. De. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice / Z. De. Miguel, O. Vegas, L. Garmendia, A. Arregi, G. Beitia, A. Azpiroz // Behav. Brain Res. – 2011. – Vol. 225, № 2. – P. 554–561.
29. Seo, J. S. Cellular and molecular basis for stress-induced depression / J. S. Seo, J. Wei, L. Qin, Y. Kim, Z. Yan, P. Greengard // Mol. Psychiatry. – 2017. – Vol. 22, № 10. – P. 1440–1447.

References

1. Андреева Л. А., Меzentseva М. В., Наровлянский А. Н., Нagaev И. Ю., Шаповал И. М., Шчербенко В. Е., Руссу Л. И., Мясоедов Н. Ф. Перспективы создания новых пептидных лекарственных препаратов, обладающих противoinфекционной и иммуномодулирующей активностью [The perspectives of development of new peptide preparations for clinical use which have antiinfection and immune-modulating activity]. Инфекция и иммунитет [Infection and immunity], 2011, vol. 1, no. 2, pp. 171–176.
2. Ашмарин И. П., Королева С. В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции): обзор [Regularities of interaction and functional continuum of neuropeptides (on the way to a unified concept): overview]. Вестник Российской академии медицинских наук [Annals of the Russian academy of medical sciences], 2002, no. 6, pp. 40–48.
3. БулгакOVA О. С. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия [Immunity and various stages of stress exposure]. Успехи современного естествознания [The successes of modern science], 2011, no. 4, pp. 31–35.
4. Glants S. Mediko-biologicheskaya statistika [Medicobiological statistics]. Moscow, Practice, 1999, 459 p.
5. Dolgova V. I., Vasilenko E. A. Sotsial'nyy stress kak faktor dezadaptatsii lichnosti [Social stress as a factor of maladaptation of personality]. Sovremennye naukoemkie tekhnologii [Modern high technology], 2016, no. 8, pp. 303–306.

6. Dolotov O. V., Eremin K. O., Andreeva L. A., Novosadova E. V., Raevskiy K. S., Myasoedov N. F., Grivennikov I. A. Semaks predotvrashchaet gibel' tirozingidrosilaza-polozhitel'nykh neyronov v smeshannoy neyrogliyal'noy kul'ture kletok srednego mozga embrionov krysy v modeli neyrotoksicheskogo povrezhdeniya 6-gidroksidofaminom [Semax prevents the death of tyrosine hydroxylase-positive neurons in a mixed neuroglial culture of rat embryo midbrain cells in a model of neurotoxic damage with 6-hydroxydopamine]. *Neyrokimiya [Neurochemistry]*, 2015, vol. 32, no. 4, pp. 317–321.
7. Engibaryan K. Zh., Bashkina O. A., Krasilova E. V., Kasymova E. B., Sergienko D. F. Osobennosti kletochnogo i gumoral'nogo zven'ev immuniteta u detey rannego vozrasta s khronicheskoy Epshteyna-Barr virusnoy infektsii [Features of cellular and humoral immunity in young children with chronic Epstein-Barr virus infection]. *Materialy Mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of the International Conference of the Caspian States "Actual Issues of Modern Medicine". Astrakhan, October 6–7, 2016]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2016, pp. 91–93.
8. Zapadnyuk I. P., Zapadnyuk V. I., Zakhariya E. A., Zapadnyuk B. D. Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, sodержание, ispol'zovanie v eksperimente [Laboratory animals. Cultivation, maintenance, use in experiment]. Kiev, Vyshcha school, 1983, 383 p.
9. Kasymova E. B., Bashkina O. A., Galimzyanov Kh. M. Osobennosti immunnogo statusa i faktory riska khronicheskogo techeniya Epshteyna-Barr virusnoy infektsii u detey [Features of the immune status and risk factors for the chronic course of Epstein-Barr viral infection in children]. *Novaya nauka: Sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya [New science: Current status and development paths]*, 2016, no. 8, pp. 16–20.
10. Kudryavtseva N. N. Serotonergicheskiy kontrol' agressivnogo povedeniya: novye podkhody – novye interpretatsii (obzor) [Serotonergic control of aggressive behavior: new approaches - new interpretations (review)]. *Zhurnal vysshey nervnoy deyatel'nosti im. I.P. Pavlova [Journal of Higher Nervous Activity. I.P. Pavlova]*, 2015, vol. 65, no. 5, pp. 546–563.
11. Magomedov M. M., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N. Vliyanie proizvodnogo Fenotropila RGPU-154 na nekotorye pokazateli immunnogo otveta v usloviyakh eksperimental'noy depressii [Influence of the derivative of Phenotropil RGPU-154 on some parameters of the immune response under conditions of experimental depression]. *Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of International Scientific and Practical Conference "Actual issues of modern medicine". (Ekaterinburg, 12 March 2018)], Ekaterinburg, 2015, pp. 87–88.
12. Rozanov V. A. Stress i psikhicheskoe zdorov'e (neyrobiologicheskie aspekty) [Stress and mental health (neurobiological aspects)]. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya [Social and clinical psychiatry]*, 2013, vol. 23, no. 1, pp. 79–86.
13. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya [A guide to preclinical drug research. Part One]. Ed. A.N. Mironov, Moscow, Grief and K, 2013, 944 p.
14. Samotrueva M. A., Yasenyavskaya A. L., Murtaliev V. Kh., Bashkina O. A., Karaulov A. V., Myasoedov N. F., Andreeva L. A. Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya Semaksa kak modulyatora immunnogo otveta na modeli "sotsial'nogo" stressa [Experimental justification of the using of semax as a modulator of immune reaction on the model of "social" stress]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of experimental biology and medicine]*, 2018, vol. 166, no. 12, pp. 718–722.
15. Samotrueva M. A., Teplyy D. L., Tyurenkov I. N. Eksperimental'nye modeli povedeniya [Experimental models of behavior]. *Estestvennye nauki [Natural Sciences]*, 2009, no. 2, pp. 140–152.
16. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyy D. L., Khlebtsova E. B., Nasunova E. S. Izuchenie immunomoduliruyushchikh svoystv fenotropila na modeli informatsionnogo stressa [The study of immunomodulating properties of phenotropil on the model of information stress]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2011, vol. 6, no. 1, pp. 110–113.
17. Titov V. N. Biologicheskaya funktsiya stressa, vrozhdennyy immunitet, reaktsiya vospaleniya i arterial'naya gipertoniya [Biological function of a stress, congenital immunity, reaction of an inflammation and arterial hypertension]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]*, 2008, no. 12, pp. 3–16.
18. Tyurenkov I. N., Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L. Fenotropil kak modulyator urovnya tsitokinov v usloviyakh eksperimental'noy immunopatologii [Fenotropil as a modulator of the level of cytokines under experimental immunopathology]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya [Experimental and Clinical Pharmacology]*, 2015, vol. 78, no. 12, pp. 15–17.
19. Fedorova O. V., Krayushkina N. G., Shefer E. G. Poststressovaya modulyatsiya organov immunogeneza [Post-stress modulation of immunogenesis organs]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of Volgograd State Medical University]*, 2010, vol. 3, no. 35, pp. 8–12.
20. Khavinson V. Kh., Kvetnoy I. M., Ashmarin I. P. Peptidergicheskaya regulyatsiya gomeostaza [Peptidergic regulation of homeostasis]. *Uspekhi sovrem. biologii [Advances in modern biology]*, 2002, vol. 122, no 2, pp. 190–203.
21. Yauzina N. A., Komleva Yu. K., Salmina A. B., Petrova M. M., Morozova G. A., Malinovskaya N. A., Gertsog G. E. Sovremennye eksperimental'nye modeli depressii [Modern experimental models of depression]. *Biomeditsina [Biomedicine]*, 2013, no 1, pp. 61–77.
22. Bali A., Jaggi A. S. Preclinical experimental stress studies: protocols, assessment and comparison. *Eur. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 746, pp. 282–292.

23. Bondar N. P., Kovalenko I. L., Avgustinovich D. F., Kudryavtseva N. N. Influence of experimental context on the development of anhedonia in male mice exposed to chronic social stress. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova*, 2008, vol. 58, no. 2, pp. 238–246.
24. Deak T., Quinn M., Cidlowski J. A., Victoria N. C., Murphy A. Z., Sheridan J. F. Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for stress-related disease. *Stress*, 2015, vol. 18, no. 4, pp. 367–380.
25. Duman C. H. Models of Depression. *Vitamins and Hormones*, 2010, vol. 82, no. 10, pp. 1–21.
26. Guan S. Z., Liu J. W., Fang E. F., Ng T. B., Lian Y. L., Ge H. Chronic unpredictable mild stress impairs erythrocyte immune function and changes T-lymphocyte subsets in a rat model of stress-induced depression. *Environ Toxicol Pharmacol.*, 2014, vol. 37, no. 1, pp. 414–422.
27. Kudryavtseva N.N. The sensory contact model for the study of aggressive and submissive behaviors in male mice. *Aggress Behav*, 1991, vol. 17, no. 5, pp 285–291.
28. Miguel Z. De., Vegas O., Garmendia L., Arregi A., Beitia G., Azpiroz A. Behavioral coping strategies in response to social stress are associated with distinct neuroendocrine, monoaminergic and immune response profiles in mice. *Behav Brain Res*, 2011, vol. 225, no. 2, pp. 554–561.
29. Seo J. S., Wei J., Qin L., Kim Y., Yan Z., Greengard P. Cellular and molecular basis for stress-induced depression. *Mol Psychiatry*, 2017, vol. 22, no. 10, pp. 1440–1447.

UDC 616.12-008.1-008.46

DOI 10.17021/2019.14.3.104.109

© K.R. Aliyeva, 2019

FUNCTIONAL STATUS AND QUALITY OF LIFE DYNAMICS, HEART RHYTHM DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE DURING FUROSEMIDE AND TORASEMIDE THERAPY

Aliyeva Konul R., Candidate for a degree, Senior laboratory assistant, Scientific Research Institute of Cardiology named after J. Abdullayev, The Ministry of Healthcare of Azerbaijan Republic, 101 Fatali Khan Khoyski St., Baku, AZ1072, Azerbaijan Republic, tel.: +994-50-456-81-75, e-mail: konulaliyeva82@bk.ru.

The article presents the results of the research conducted to study the characteristics of changes in functional status, quality of life, frequency of supraventricular and ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure of ischemic origin during diuretic therapy with furosemide and torasemide.

100 patients with chronic heart failure II-IV functional class were included in the research; all the patients were divided into 2 groups, each consisted of 50 patients, depending on the diuretic drug used (furosemide or torasemide). In the first group, treatment with furosemide was carried out, in the second group treatment was carried out with torasemide. The control group consisted of 21 with chronic heart failure. They had stable effort angina of exertion I-II functional class without signs of heart failure. The following research methods were used in the work: the clinical state assessment scale by V.Yu. Marev (V.Yu. Marev scale), The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire on the quality of life of patients with heart failure, the 6-minute walk test.

The results of the study showed that against the background of long-term treatment with diuretics, a significant improvement in the clinical condition was observed according to the clinical condition assessment scale from 8,5 to 13,7 scores with furosemide therapy and from 7,1 to 12,1 with torasemide therapy, $p < 0,01$, which is accompanied by a decrease in functional class of chronic heart failure in both groups according to the test results with a 6-minute walk test. When assessing the quality of life, its improvement was observed, which was reflected in the decrease in the number of scores from 71,6 to 46,4 with furosemide and from 69,7 to 40,5 with torasemide.

Key words: *chronic heart failure, loop diuretics, furosemide, torasemide, quality of life, functional status, cardiac arrhythmias, supraventricular arrhythmias, ventricular arrhythmias, long-term results.*

Chronic heart failure (CHF) is one of the most common and adverse complications of diseases of the cardiovascular system. One of the main clinical manifestations of heart failure is fluid retention in the body, manifested by edema syndrome. Dehydration therapy is one of the important components of the successful treatment of patients with heart failure [10]. Loop diuretics with powerful diuretic activity, including furosemide and torasemide, remain the drugs of choice for the treatment of this disease [8, 9]. Torasemide, in comparison with furosemide, has a high bioavailability, a longer biological half-life and has a stable diuretic effect. These properties determine its increased effectiveness in patients with heart failure, which has been demonstrated in a number of controlled clinical trials [1, 4, 5].

As it is known, the study of the quality of life is an important component of modern research in clinical practice and is an important criterion for the effectiveness of treatment. According to some authors [7], diuretics do not improve the patients' life expectancy and do not slow down the development of heart failure. Their effect on the quality of life can be negative if the treatment is wrong. However, a number of large studies (TORNADO, TORIC, PEACH), as well as an open study by M. Murray (2001), revealed significant advantages of torasemide over furosemide in terms of improving the quality of life, reducing the number of hospitalizations for heart failure decompensation [2, 3, 6, 11].

The purpose of the research was a comparative study of the features of changes in the functional status of heart failure, quality of life, frequency of supraventricular and ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure of ischemic origin during diuretic therapy with furosemide and torasemide.

Material and methods of the research. Research work carried out at the Scientific Research Institute of Cardiology named after J. Abdullayev, The Ministry of Healthcare of Azerbaijan Republic. 100 patients with CHF II-IV functional class (FC) were included in the research; all the patients were divided into 2 groups, each consisted of 50 patients, depending on the diuretic drug used (furosemide or torasemide). In the first group, treatment with furosemide was carried out, in the second group treatment was carried out with

torasemide. During the entire observation period, patients in the 2 groups were comparable in the treatment received, therefore this factor did not affect the results of this study. 69 people were men (average age $57,1 \pm 2,1$) and 41 people were women (average age $61,7 \pm 2,5$). The main nosological forms in patients were coronary heart disease, stable effort angina, post-infarction cardiosclerosis. Clinical and demographic characteristics of patients are presented in table 1.

Table 1

Clinical and demographic characteristics of patients

Indicator	Furosemide group	Torasemide group	Statistical reliability
The number of patients, people	50	50	
The average dose of diuretic, mg	$64,1 \pm 1,2$	$19,5 \pm 0,9$	$p < 0,001$
Demographic indicators			
Men / women, number	31/19	28/22	$p > 0,05$
Average age, years	$58,7 \pm 1,1$	$55,1 \pm 2,2$	$p > 0,05$
Clinical indicators			
6-minute walk test, m	$201,1 \pm 75,4$	$225,4 \pm 69,7$	$p > 0,05$
FC CHF (NYHA)			
I FC, number of patients (%)	0	0	
II FC, number of patients (%)	6 (12 %)	6 (12 %)	$p > 0,05$
III FC, number of patients (%)	29 (58 %)	31 (62 %)	$p > 0,05$
IV FC, number of patients (%)	15 (30 %)	13 (26 %)	$p > 0,05$
Coronary Heart Disease, number of patients (%)	43 (86 %)	40 (80 %)	$p > 0,05$
Myocardial infarction, number of patients (%)	26 (52 %)	27 (54 %)	$p > 0,05$
Hypertonic disease, number of patients (%)	47 (94 %)	48 (96 %)	$p > 0,05$
Clinical state assessment scale, score	$8,5 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,7$	$p > 0,05$
Quality of Life (Minnesota Questionnaire), score	$71,6 \pm 7,5$	$69,7 \pm 5,9$	$p > 0,05$

As it can be seen from this table, there was no statistically significant difference between the groups according to the main demographic indicators and clinical characteristics before treatment. The greatest number of patients belonged to FC III CHF.

The initial dose of the drug was selected individually based on the FC of heart failure and edema syndrome. For patients with FC II CHF, the doses of furosemide and torasemide were 20 and 5 mg, respectively, for patients with FC III-IV CHF, the doses of furosemide and torasemide were 40 and 10 mg, respectively. A further dose of the drug was adjusted depending on the reaction to diuretics. With an insufficient response to the diuretic, every 3 days after the start of treatment, the dose of the diuretic gradually increased to 120 mg for furosemide and 40 mg for torasemide. Thus, the average dose was $64,1 \pm 1,2$ mg for furosemide and $19,5 \pm 0,9$ mg for torasemide.

The control group consisted of 21 with CHF. They had stable effort angina of exertion I-II FC without signs of heart failure. They also received treatment with these diuretics. The control group by age and sex corresponded to the main groups (treatment with furosemide, treatment with torasemide).

Patients with acute coronary syndrome, myocardial infarction, prolonged ventricular extrasystoles of high gradations according to Lown-Wolf-Ryan, atrioventricular blocks, atrial fibrillation, sick sinus syndrome, and severe chronic pulmonary disease with symptoms of respiratory failure were excluded from the study.

Patients' quality of life was studied before treatment, 3 and 6 months after treatment, based on the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) on the quality of life (QoL).

The FC CHF was determined on the basis of the scale for assessment of clinical state by V.Yu. Mareev: I FC CHF – up to 3 scores; II FC – 4–6 scores; III FC – 7–9 scores; IV FC – more than 9 scores. Terminal heart failure – 19 scores; the absence of chronic heart failure symptoms – 0 score.

MLHFQ QoL consists of 21 questions and allows to determine the effectiveness of the therapy. The maximum score (105) of the questionnaire corresponded to the worst indicator, 0 score – to the best indicator.

All digital indicators were processed using statistical analysis methods. For a sample of $n < 30$, the distribution-free Wilcoxon-Mann-Whitney test was used. The correlation coefficient r was also calculated. All calculations were carried out in an Excel spreadsheet.

The research results and discussion. *The dynamics of the functional status and quality of life in patients with chronic heart failure during treatment with furosemide and torasemide.* As it was mentioned above, the study included 100 patients with CHF II-IV FC, which were divided into 2 groups of 50 patients each, depending on the diuretic drug used (furosemide or torasemide). During the entire observation period, patients in the 2 groups were comparable in the treatment received, therefore this factor did not affect the results of this study.

The dynamics of the functional status of patients was assessed by changes in FC CHF over the observation period. The results of the 6-minute walk test are presented in table 2.

Table 2

The dynamics of the FC CHF according to the test results with a 6-minute walk before and after treatment with furosemide and torasemide

FC CHF	Furosemide(n = 50)		Torasemide (n = 50)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
II	6 (12 %)	18 (36 %)	6 (12 %)	21 (42 %)
III	29 (58 %)	25 (50 %)	31 (62 %)	23 (46 %)
IV	15 (30 %)	7 (14 %)	13 (26 %)	6 (12 %)

Initially, patients with II-IV FC CHF were included in the study. During the observation period, significant changes to this parameter occurred. As can be seen from this table, the therapeutic effect of the use of two loop diuretics for 6 months of treatment did not differ significantly. When the test was repeated with a 6-minute walk 6 months after treatment, an increase of the functional capacity was noted, which was accompanied by a decrease in FC CHF in both groups.

If before treatment in 6 (12 %) patients from both groups II FC CHF was noted, then 6 months after diuretic therapy, their number increased, respectively, to 18 (36 %) and 21 (42 %) people due to transformation from III and IV FC. At the same time, the number of patients with IV FC CHF significantly decreased from 15 (30 %) to 7 (14 %) in the furosemide group and from 13 (26 %) to 6 (12 %) in the torasemide group. At the same time, the number of patients with III FC decreased from 29 (58 %) to 25 (50 %) in the first and from 31 (62 %) to 23 (46 %) in the second group. Moreover, both before and after treatment, a significant part of the patients were patients with III FC.

Similar developments in the FC of heart failure occurred during re-evaluation of the patients' clinical condition after treatment with diuretics based on the Clinical state assessment scale (Table 3).

Table 3

The dynamics of the functional class of heart failure on the scale for assessing the clinical state before and after treatment with furosemide and torasemide

Indicator	Furosemide (n = 50)		Torasemide (n = 50)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Clinical state assessment scale	8,5 ± 1,2	13,7 ± 1,1**	7,1 ± 1,7	12,1 ± 1,3**
II	9 (18 %)	15 (30 %)	8 (16 %)	16 (32 %)
III	27 (54 %)	29 (58 %)	30 (60 %)	29 (58 %)
IV	14 (28 %)	6 (12 %)	12 (24 %)	5 (10 %)

Note: statistical difference with indicators before treatment: ** – $p < 0,01$

As it can be seen from the table, against the background of prolonged treatment with drugs, a significant improvement in the clinical condition was observed from 8,5 to 13,7 scores with furosemide therapy and from 7,1 to 12,1 scores with torasemide, $p < 0,01$. The described dynamics was accompanied by an improvement FC CHF. Treatment with diuretics led to an increase in the number of patients with II FC CHF: from 9 (18 %) to 15 (30 %) people in the furosemide group and from 8 (16 %) to 16 (32 %) in the torasemide group. This transformation was accompanied by a decrease in the number of patients with IV FC – from 14 (28 %) to 6 (12 %) in the furosemide group and from 12 (24 %) to 5 (10 %) in the torasemide group. A significant part of patients both before and after treatment with drugs was made up of patients with III FC CHF. During treatment with furosemide, their number increased from 27 (54 %) to 29 (58 %) people, mainly due to the transformation from IV FC. Treatment with torasemide led to a slight decrease in the number of individuals with III FC CHF: from 30 (60 %) to 29 (58 %) people.

The results of the quality of life according to the Minnesota Questionnaire showed that with prolonged treatment with diuretics, improvement in QoL was observed. This was reflected in a decrease in the number of scores from 71,6 to 46,4 with furosemide and from 69,7 to 40,5 with torasemide. At the same time, a significant improvement in QoL occurred mainly due to decreasing of water retention of calves, feet; decreased mobility during walk or climbing stairs, a feeling of lack of air, a feeling of anxiety, and due to an increase in the opportunities of meaningful physical recreation. QoL during treatment with these drugs worsened, mainly due to a violation of full night's sleep and the inability of the long-distance travel.

Dynamics of supraventricular and ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure during treatment with furosemide and torasemide. The dynamics of supraventricular cardiac arrhythmias in patients with heart failure during treatment with furosemide and torasemide based on the results of Holter ECG monitoring are shown in table 4. As it can be seen from this table, the most common form of supraventricular arrhythmias was single supraventricular extrasystoles, which were equally common in patients from groups 1 and 2 and in frequency of occurrence, respectively, by 20,5 and 20,8 times, $p < 0,001$, exceeded the values of the control group.

Table 4

Dynamics of supraventricular arrhythmias before and after treatment with furosemide and torasemide

Indicator	Control group (n = 21)	Furosemide (n = 50)		Torasemide (n = 50)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Single supraventricular arrhythmias per day	96,7±2,1	1980,2±23,2***	2096,1±19,1***	2015,2±15,7***	511,7±10,1*^^
Paired supraventricular arrhythmias, per day	2,3±0,2	150,6±1,2***	155,2±1,3***	171,6±2,1***	75,1±0,9***^
Group supraventricular arrhythmias, per day	-	1,7±0,1	3,1±0,7^^	3,7±0,3	0,7±0,1^^
Supraventricular tachycardia, per day	-	0,2±0,01	0,8±0,02^^	0,3±0,02	0,4 ± 0,01

Note: statistical reliability with a control group: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; with indicators before treatment: ^ – $p_0 < 0,05$; ^^ – $p_0 < 0,01$; ^^ – $p_0 < 0,001$

However, there is a varied dynamics of supraventricular cardiac rate disturbance in the treatment with drugs. If against the background of treatment with furosemide, a misleading tendency was observed to increase the number of supraventricular extrasystoles by 5,5 %, then against the background of therapy with torasemide, a significant decrease in the number of this type of arrhythmias was observed by 3,9 times, $p < 0,001$. Therefore, the amount of extrasystoles after treatment with torasemide decreased by so much that it was only 5,3 times higher than their number compared with the control group.

The next most common form of supraventricular arrhythmia in patients with CHF was paired extrasystoles, which also tended to increase by 2,9 % in the treatment with furosemide and significantly decreased by 2,3 times, $p < 0,01$, in the treatment of torasemide. However, both before and after treatment with furosemide and torasemide, the number of paired supraventricular extrasystoles exceeded the values of the control group of individuals without heart failure by 65,5 times; 67,5 times; 74,6 times, $p < 0,001$, and 32,6 times, $p < 0,01$, respectively.

It should be noted that in the studied patients from the control group, in contrast to patients with CHF from groups 1 and 2, group supraventricular extrasystoles and supraventricular tachycardia did not occur. During treatment with furosemide, an increase in these varieties of arrhythmias was observed by 1,8 and 4,0 times, $p < 0,01$, respectively. The treatment with torasemide, on the contrary, was accompanied by a significant decrease in the number of group supraventricular arrhythmias by 5,3 times, $p < 0,01$, while the number of episodes of supraventricular tachycardia did not change significantly.

In the dynamics of ventricular cardiac rate disturbances in patients with heart failure during treatment with furosemide and torasemide, which is reflected in table 5, similar changes were observed. As can be seen from the table, initially in patients with heart failure in both the first and second groups, the number of single ventricular extrasystoles, respectively, by 18,2 and 28,7 times, $p < 0,001$, exceeded the values of the control group. During treatment with furosemide, the number of ventricular extrasystoles increased by 2,4 times, $p < 0,05$, and torasemide therapy, on the contrary, led to a significant decrease in the number of single

ventricular extrasystoles by 3,8 times, $p < 0,01$. As a result of the described changes after treatment with furosemide, the number of ventricular extrasystoles was by 43,6 times, $p < 0,001$, higher than the control group, and after treatment with torasemide this difference was only 7,5 times, $p < 0,001$.

Table 5

Dynamics of ventricular arrhythmias before and after treatment with furosemide and torasemide

Indicator	Control group (n = 21)	Furosemide (n = 50)		Torasemide (n = 50)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Single ventricular arrhythmias per day	28,5±1,1	518,2±13,5***	1243,1±11,1***^	817,1±10,3***	214,7±5,3***^^
Paired ventricular arrhythmias, per day	1,3±0,1	58,4±1,0***	98,2±1,2***^	93,5±1,3***	65,1 ± 0,5***^
Group ventricular arrhythmias, per day	-	0,7±0,1	2,1±0,7^	1,3±0,1	0,5 ± 0,1^
Ventricular tachycardia, per day	-	-	-	0,1±0,02	-

Note: statistical reliability: with a control group: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; with indicators before treatment: ^ – $p_0 < 0,05$; ^^ – $p_0 < 0,01$; ^^ – $p_0 < 0,001$

Similar developments during treatment with drugs occurred with the number of paired ventricular extrasystoles per day. Treatment with furosemide led to a significant increase in the amount of this type of extrasystole by 1,7 times, $p < 0,05$, and therapy with torasemide was accompanied by a decrease in their number by 1,4 times, $p < 0,05$. In this case, both before and after treatment with drugs in both the first and second groups, the number of paired ventricular arrhythmias remained, respectively, by 44,9, 75,5, 71,9 and 50,0 times higher than in the group control of persons without heart failure.

In the control group, there were no patients with group ventricular extrasystoles and ventricular tachycardia. The number of group ventricular extrasystoles during treatment with furosemide increased 3 times, $p < 0,05$, while therapy with torasemide led to a significant decrease in this type of arrhythmia by 2,6 times, $p < 0,05$. Such a dangerous and rare type of arrhythmia as ventricular tachycardia did not occur in patients of group 1 receiving treatment with furosemide. Only 1 patient from the second group experienced a short episode of ventricular tachycardia, which was no longer observed during the second examination after treatment with torasemide.

The data obtained in this study confirm that the drugs of the same class – furosemide and torasemide, being effective diuretics, have an uneven effect on the structure of supraventricular and ventricular cardiac arrhythmias. Unlike furosemide, torasemide therapy is accompanied by a decrease in the number of supraventricular and ventricular arrhythmias.

Conclusion. In this way, the results of the study showed that against the background of long-term treatment with diuretics, a significant improvement in the clinical condition was observed according to the clinical condition assessment scale from 8,5 to 13,7 scores with furosemide therapy and from 7,1 to 12,1 with torasemide therapy, $p < 0,01$, which is accompanied by a decrease in FC CHF in both groups according to the test results with a 6-minute walk test. When assessing the quality of life, its improvement was observed, which was reflected in the decrease in the number of scores from 71,6 to 46,4 with furosemide and from 69,7 to 40,5 with torasemide.

References

1. Ageev F. T., Jubrina E. S., Gilarevsky S. R., Mareev V. Yu., Khoseva E. N., Golshmid M. V., Deev A. D., Kotkina T. I., Lukina Yu. V., Malishevskiy M. V., Masenko V. P., Rogozhkina Yu. A., Seredenina E. M., Sinitsina I. I., Suslikov A. V., Titov V. N. Sravnitel'naya effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniya torasemida i furosemida u bol'nykh s kompensirovannoy serdechnoy nedostatochnost'yu. Vliyaniye na markery fibroza miokarda [Comparative efficacy and safety of long-term use of torasemide and furosemide in patients with compensated heart failure. Effect on markers of myocardial fibrosis]. Serdechnaya nedostatochnost' [Heart failure], 2013, vol. 14, no. 2 (76), pp. 55–62.
2. Asami M, Aoki J, Tanimoto S, Horiuchi Y, Watanabe M, Furui K, Yasuhara K, Sato T, Tanabe K, Hara K. Effect of long-acting loop diuretics in heart failure with reduced ejection fraction patients with cardiac resynchronization therapy. Int. Heart J., 2017, vol. 58, no. 2, pp. 211–219. doi: 10.1536/ihj.16-290.
3. Barbanoj M. J., Ballester M. R., Antonijoan R. M., Puentes M., Gropper S., Santos B., Albet C., Guglietta A. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 2009, vol. 36, no. 5-6, pp. 469–477. doi: https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2008.05089.x.

4. Mareev V. Yu., Vygodin V. A., Belenkov Yu. N. Diureticheskaya terapiya effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) I furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniyem khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (Duel'-KHSN) [Diuretic therapy with efficacious doses of oral diuretics: torasemide (diuver) and furosemide in treating patients with acute exacerbation of chronic heart failure (CHF-DUEL)]. Serdechnaya nedostatochnost' [Heart failure], 2011, vol. 12, no. 3 (64), pp. 3–10.
5. Mentz R. J., Buggey J., Fiuzat M., Ersbuhl M. K., Schulte P. J., DeVore A. D., Eisenstein E. L., Anstrom K. J., O'Connor C. M., Velazquez E. J. Torsemide versus furosemide in heart failure patients: insights from Duke University Hospital. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 2015, vol. 65, no. 5, pp. 438–443. doi: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000212>.
6. Murray M. D., Deer M. M., Ferguson J. A., Dexter P. R., Bennett S. J., Perkins S. M., Smith F. E., Lane K. A., Adams L. D., Tierney W. M., Brater D. C. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am. J. Med.*, 2001, vol. 111, no. 7, pp. 513–520.
7. Patterson J. H., Adams K. F. Jr., Applefeld M. M., Corder C. N., Masse B. R. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. *Pharmacotherapy*, 1994, vol. 14, no. 5, pp. 514–521.
8. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D., Bueno H., Cleland J. G. F., Coats A. J. S., Falk V., Gonzalez-Juanatey J. R., Harjola V. P., Jankowska E. A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J. T., Pieske B., Riley J. P., Rosano G. M. C., Ruilope L. M., Ruschitzka F., Rutten F. H., van der Meer P.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.*, 2016, vol. 37, no. 27, pp. 2129–2200. doi: [10.1093/eurheartj/ehw128](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128).
9. Shugushev H. H., Gaeva A. A. Vliyaniye furosemida i torasemida na variabel'nost' serdechnogo ritma i zheludochkovyye aritmii u bol'nykh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnost'yu, oslozhnivshey techeniye ishemicheskoy boleznii serdtsa: sravnitel'noye nerandomizirovannoye issledovaniye [Effect of furosemide and torasemide on heart rate variability and ventricular rhythm disorders in patients with chronic heart failure complicating ischemic heart disease: comparative nonrandomized study]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* [Rational pharmacotherapy in cardiology], 2010, vol. 6, no. 4, pp. 513–517.
10. Sidorenko B. A., Preobrazhenskiy D. V., Batoryaliyev T. A., Pershukov I. V., Makhmutkhodzhaev S. A. Mesto diuretikov v lechenii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti. Chast' I [The place of diuretics in the treatment of chronic heart failure. Part I]. *Kardiologiya* [Cardiology], 2005, vol. 45, no. 8, pp. 76–83.
11. Spiridonov S. P. Indikatory kachestva zhizni i metodologii ikh formirovaniya [Life quality indicators and methodology of their development]. *Voprosy sovremennoy nauki i praktiki. Universitet im. V.I. Vernadskogo* [Problems of Contemporary Science and Practice. Vernadsky University], 2010, no. 10–12 (31), pp. 208–223.

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

УДК 616.832-007.43-089-06

DOI 10.17021/2019.14.3.109.115

© И.Дж. Гараев, 2019

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИСКОГЕННОЙ КОМПРЕССИИ НЕРВНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Гараев Исмаил Джахангир оглы, соискатель научной степени, ассистент кафедры нейрохирургии, Азербайджанский медицинский университет, Азербайджанская Республика, AZ1022, г. Баку, А. Гасимзаде, д. 14, тел.: +994-55-852-22-58, e-mail: ismayil_qarayev@ Rambler.ru.

Изложены результаты исследования, осуществленного с целью анализа клинических (неврологических) признаков больных, страдающих грыжами межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника. Кроме того, представлены условия выбора хирургической тактики и сравнительный анализ полученных итогов. Проведен ретроспективный анализ 91 истории болезни пациентов, прооперированных в Учебно-хирургической Клинике Азербайджанского медицинского университета и в «Униклинике» с диагнозом грыжи межпозвонкового диска шейного отдела позвоночника различной этиологии. Из них 78 пациентов были прооперированы с применением современных имплантов, в то время как в 13 случаях оперативного вмешательства подобные импланты не использованы. Доказано, что применение имплантов улучшает клинический (неврологический) статус прооперированных больных, так как в группе таких пациентов была достигнута полная декомпрессия и стабилизация позвоночника. В отдаленном послеоперационном периоде у них наблюдалось полное восстановление утраченных функций.

Ключевые слова: грыжа межпозвонковых дисков, шейный отдел позвоночника, хирургическое лечение, ближайшие результаты, отдаленные результаты, неврологический статус, двигательное расстройство, чувствительное расстройство, интенсивность боли.

SURGICAL TREATMENT OF DISCOGENIC COMPRESSION OF NERVOUS ELEMENTS OF THE CERVICAL SPINE

Garayev Ismail D., Candidate for a degree, Assistant, Azerbaijan Medical University, 14 A. Gasimzadeh St., Baku, AZ1022, Azerbaijan Republic, tel.: +994-55-852-22-58, e-mail: ismayil_qarayev@rambler.ru.

Results of the research conducted for the purpose of the analysis of clinical (neurologic) signs of the patients having hernias of intervertebral disks of cervical department of a backbone are stated. Besides, conditions of the choice of surgical tactics and the comparative analysis of the received results are provided. The retrospective analysis of 91 case reports of the patients operated in Educational and surgical Clinic of the Azerbaijani medical university and in Uniklinika with the diagnosis of hernia of an intervertebral disk of cervical department of a backbone of various etiology is carried out. From them 78 patients were operated with use of modern implants while in 13 cases of an operative measure similar implants are not used. It is proved, that use of implants improves the clinical (neurologic) status of the operated patients as in group of such patients the full decompression and stabilization of a backbone was reached. In the remote postoperative period complete recovery of the lost functions were observed.

Key words: *hernia of intervertebral disks, cervical department of a backbone, surgical treatment, the immediate results, long-term results, neurologic status, motive frustration, sensitive frustration, intensity of pain.*

Введение. В большинстве случаев причиной возникновения грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника являются остеохондроз и травма [6]. Частота данной патологии занимает второе место после грыж дисков спинного отдела позвоночника [5, 8]. В результате использования магнитно-резонансной томографии (МРТ) значительно возросло число выявлений одно- и многоуровневых компрессий нервных элементов (спинной мозг и нервные корешки) дискогенного генеза [7].

Приблизительно 33 % пациентов в начале заболевания жалуются на один или несколько эпизодов сильной боли в шее с иррадиацией или без таковой в руку [1]. Сложность дифференциальной диагностики связана с большим количеством структур, подвергшихся дегенерации или воспалительному процессу. Результаты МРТ позволяют определить как локализацию, так и характер нарушений, происходящих в неврологическом статусе больных [11].

Наличие сопутствующих патологий создает определенные трудности перед нейрохирургами в вопросе выбора тактики, ее оптимизации и объема оперативного вмешательства, так как здесь возникают существенные разногласия [3, 4, 9].

Другим спорным вопросом для обсуждения остается необходимость или отсутствие таковой при дополнительной фиксации позвоночника различными металлоконструкциями [2].

Большую роль играют и осложнения после хирургического вмешательства. В Европе средняя частота таких осложнений составляет 3,5 %. В данный показатель входят гнойные или воспалительные процессы (бактериальной, вирусной этиологии), несостоятельность механизмов фиксации (смещение или полный выход металлических или костных структур при фиксации), сжатие, нарастание неврологического дефицита в результате развившейся впоследствии миелопатии [9, 10].

Цель: проанализировать клинические (неврологические) признаки у пациентов, страдающих грыжами межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника, рассмотреть выбор хирургической тактики и дать сравнительный анализ полученных результатов.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 91 истории болезней пациентов, которые перенесли операции по поводу грыж межпозвонковых дисков шейного отдела позвоночника различной этиологии в 2009–2018 гг. в Учебно-хирургической клинике Азербайджанского медицинского университета и в клинике «Uniklinika». Из 91 случая оперативного вмешательства в 78 эпизодах был использован современный имплант, в 13 случаях операция выполнена без него.

Проведен анализ больных по возрасту (табл. 1), полу, интенсивности боли и неврологическому статусу.

Таблица 1

Распределение обследованных больных по возрасту

Возраст, лет	Группа больных		χ^2	p
	имплант-, n (%) (n = 13)	имплант+, n (%) (n = 78)		
16–25	0 (0,0 %)	1 (1,3 %)	7,388	0,117
26–35	2 (15,4 %)	10 (12,8 %)		
36–55	9 (69,2 %)	50 (64,1 %)		
56–74	1 (7,7 %)	17 (21,8 %)		
75–90	1 (7,7 %)	0 (0,0 %)		

Как видно из таблицы 1, большинство прооперированных пациентов находились в трудоспособном возрасте – 36–55 лет. Восстановление трудоспособности в результате использования имплантов подчеркивает медико-социальное значение данной патологии и актуальность проведенной работы. Статистически достоверной разницы по группам в возрасте больных не выявлено ($\chi^2 = 7,388$; p = 0,117).

Распределение пациентов по полу представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов по полу

Пол	Группа больных		χ^2	p
	имплант-, n (%) (n = 13)	имплант+, n (%) (n = 78)		
Мужской	11 (84,6 %)	46 (59,0 %)	3,130	0,077
Женский	2 (15,4 %)	32 (41,0 %)		

Как видно из таблицы 2, более половины пациентов были мужского пола (57 человек). Импанты были использованы чаще у женщин, чем у мужчин (94,11 и 80,7 %, соответственно). Статистически достоверной разницы по группам больных по полу не выявлено ($\chi^2 = 3,130$; p = 0,077).

Распределение больных по интенсивности боли представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение больных по интенсивности боли

Интенсивность боли	Группа больных		χ^2	p
	имплант-, n (%) (n = 13)	имплант+, n (%) (n = 78)		
Средняя	3 (23,1 %)	14 (17,9 %)	0,834	0,659
Выраженная	7 (53,8 %)	36 (46,2 %)		
Резко выраженная	3 (23,1 %)	28 (35,9 %)		

Как видно из таблицы 3, количество прооперированных с резко выраженным чувством боли было сравнительно ниже числа пациентов с чувством выраженной боли. Этот факт доказывает, что критерием (показанием) к операции должно служить не чувство боли, а двигательные расстройства. Статистически достоверной разницы по группам больным по интенсивности боли не выявлено ($\chi^2 = 0,834$; p = 0,659). Распределение пациентов по наблюдаемым расстройствам приведено на рисунке 1.

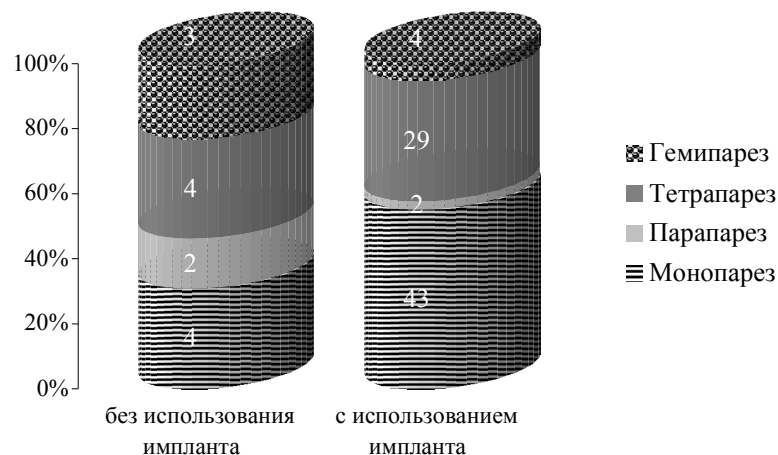


Рис. 1. Распределение больных по наблюдаемым расстройствам

Как видно из рисунка 1, в большинстве случаев (47 (51,6 %) больных) уже при наблюдении двигательных расстройств в 1 конечности (монопарез) с целью предотвращения углубления дефицита нервного статуса больным была выполнена хирургическая операция (без использования имплантов – 30,8 %, с использованием имплантов – 55,1 %).

Виды выполненных хирургических вмешательств приведены на рисунке 2.

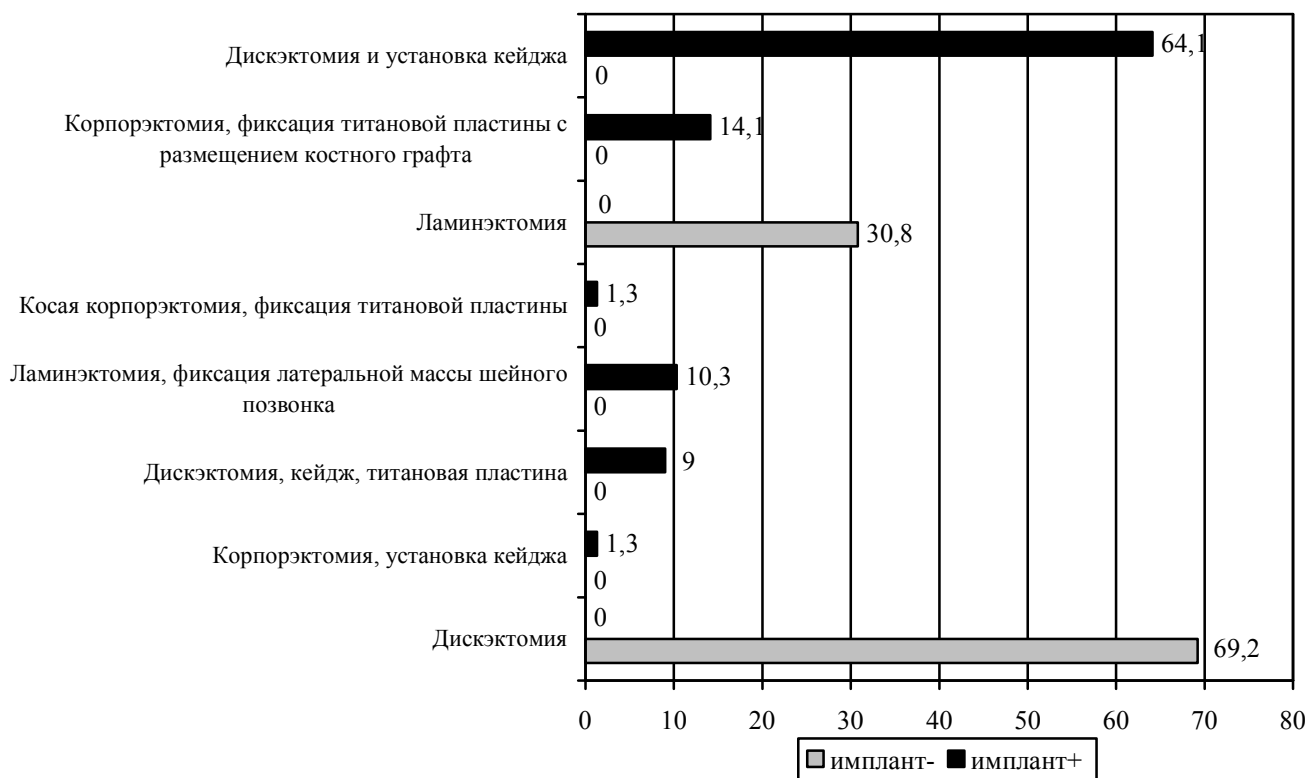


Рис. 2. Виды хирургических операций, выполненных в исследуемых группах

Как видно из рисунка 2, при использовании импланта у большинства больных (64,1 %) на начальной стадии – при двигательных расстройствах в одной конечности (монопарезе) – положительных результатов можно было добиться и при сравнительно малообъемных операциях (дискэктомия и размещение кейджа-клетки).

В определенных случаях (14,1 %) в результате продолжающегося патологического процесса, когда наряду с грыжей диска наблюдался стеноз позвоночного канала, были выполнены более объемные операции – корпорэктомия, фиксация титановых пластин с размещением костного графта.

Представленный сравнительный анализ показывает, что больные в исследуемых группах были идентичны по возрасту, полу, течению, этапам болезни и другим показателям, то есть в исследовании были соблюдены принципы рандомизации, что позволило провести сравнительный анализ эффективности различных методов хирургического лечения.

Все числовые показатели, полученные в ходе исследования, были обработаны статистическими методами согласно современным требованиям. Был проведен вариационный (средние показатели) и дискриминантный (χ^2 -Pearson) статистический анализ. Все вычисления проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2013 («Microsoft», США) и SPSS 20 («IBM», США).

Результаты исследования и их обсуждение. С целью оценки состояния больных в ближайший послеоперационный период (0–6 месяцев) были изучены чувствительные и двигательные расстройства, представляющие наибольший интерес для исследования (табл. 4).

Ближайшие послеоперационные результаты в исследуемых группах

Ближайшие послеоперационные результаты	Группа больных		χ^2	p
	имплант-, n (%) (n = 13)	имплант+, n (%) (n = 78)		
Без изменений	1 (7,7 %)	2 (2,6 %)	44,229	< 0,001
Чувствительные расстройства	–	47 (60,3 %)		
Двигательные расстройства	2 (15,4 %)	24 (30,8 %)		
Чувствительно-двигательные расстройства	9 (69,2 %)	5 (6,4 %)		
Повышение двигательного дефицита	1 (7,7 %)	–		

Как видно из таблицы 4, несмотря на исчезновение чувства боли непосредственно (сразу) после операции и тот факт, что неврологический дефицит без изменений в группе с использованием имплантов составил только 2,6 % (хотя в этой группе количество больных было больше), этот же показатель в группе без использования имплантов составил 7,7 %. Положительная динамика по показателю «чувствительные расстройства» в группе с использованием имплантов в ближайшем послеоперационном периоде составила 60,3 %. Несмотря на это, в группе без использования имплантов в ближайшем послеоперационном периоде по аналогичному показателю не было отмечено вообще никаких изменений. Была получена положительная динамика в ближайшем послеоперационном периоде по показателю «двигательные расстройства». Несмотря на хорошие результаты – 30,8 % случаев в группе с использованием имплантов, данный показатель в группе без использования имплантов был в 2 раза меньше и составил 15,4 %. Одним из важных нюансов результатов исследования является повышение неврологического и особенно двигательного дефицита. Как видно из таблицы 4, в группе с использованием имплантов увеличения показателя двигательных расстройств не наблюдалась. Однако в группе без использования имплантов этот показатель был сравнительно высоким и составил 7,7 %.

Оценку состояния пациентов в отдаленном периоде (12–18 месяцев) проводили на основе полного, частичного восстановления неврологического дефицита или его ухудшения (табл. 5).

Таблица 5

Отдаленные послеоперационные результаты в исследуемых группах

Отдаленные послеоперационные результаты	Группа больных		χ^2	p
	имплант-, n (%) (n = 13)	имплант+, n (%) (n = 78)		
Полное восстановление	–	67 (85,9 %)	49,450	< 0,001
Частичное восстановление	12 (92,3 %)	7 (9,0 %)		
Без изменений в неврологическом статусе	–	2 (2,6 %)		
Ухудшение	1 (7,7 %)	2 (2,6 %)		

Как видно из таблицы 5, полное восстановление в группе с использованием имплантов (на основе достижения как полной декомпенсации, так и стабильности дисков) в отдаленном послеоперационном периоде составило 85,9 %. В группе без использования имплантов в отдаленном послеоперационном периоде полного восстановления не наблюдалось. Частично восстановление, наоборот, чаще наблюдалось в группе без использования имплантов – 92,3 % (в группе с использованием имплантов – 9,0 %). Эти данные наглядно доказывают получение желаемых положительных результатов в группе с использованием имплантов. В группе без использования имплантов изменений в неврологическом статусе отмечено не было, в то время как в группе с использованием имплантов этот показатель составил 2,6 %. Этот факт можно объяснить достаточно глубоким неврологическим дефицитом и поздними сроками проведения операции. При оценке отдаленных результатов в обеих группах ухудшение в группе с использованием имплантов отмечалось в 2,6 % случаев по сравнению с 7,7 % в группе без использования имплантов. Если учесть, что количество больных в группе с использованием имплантов было больше, то можно считать, что в данной группе были получены желаемые результаты. Результаты данного исследования согласуются и с итогами других работ [6, 8], они аналогичны.

Четверо больных находились под наблюдением в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах (табл. 6).

Случаи рецидивов в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах

Послеоперационные результаты		Группа больных		χ^2	p
		имплант-, n (%) (n = 13)	имплант+, n (%) (n = 78)		
Рецидивы в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах	Есть	13 (100,0 %)	4 (5,1 %)	0,697	0,404
	Нет	0 (0,0 %)	74 (94,9 %)		

Как видно из таблицы 6, рецидивы в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах в группе, где были использованы импланты, наблюдались только у 4 (5,1 %) больных, которые впоследствии были повторно прооперированы. Выявлено, что из 4 в 1 случае рецидив произошел из-за выхода импланта, а в 3 других – по причине возникновения новых грыж межпозвоночных дисков выше или ниже прооперированного уровня. Отсутствие статистически достоверной разницы в полученных результатах ($\chi^2 = 0,697$; $p = 0,404$) не должно считаться противопоказанием к использованию имплантов.

Заключение. Результаты представленного исследования доказали, что применение имплантов улучшает клинический (неврологический) статус прооперированных больных. В группе пациентов с применением имплантов в результате достижения полной декомпрессии и стабилизации позвоночника в отдаленном послеоперационном периоде наблюдалось полное восстановление в 85,9 % случаев. Отсутствие статистически достоверной разницы в полученных результатах ($\chi^2 = 0,697$; $p = 0,404$) не должно считаться противопоказанием к использованию имплантов.

Список литературы

1. Гуца, А. О. Дифференцированное хирургическое лечение стенозов позвоночного канала на шейном уровне / А. О. Гуца, И. Н. Шевелев, А. Р. Шахнович, В. А. Сафронов, С. О. Арестов // Хирургия позвоночника. – 2006. – № 4. – С. 47–54.
2. Кедров, А. В. Внутрикостные остеокондуктивные имплантаты для передней стабилизации шейного отдела позвоночника при его повреждениях / А. В. Кедров, Л. А. Рамирез, Б. И. Белецкий, Д. Л. Мاستрюкова, А. М. Киселев, Р. Г. Биктимиров, И. В. Есин, В. В. Доценко // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 2. – С. 16–22.
3. Педаченко, Е. Г. Эндоскопическая микрохирургия при грыжах шейных дисков / Е. Г. Педаченко, А. Ф. Танасейчук, М. В. Хижняк, Ю. Е. Педаченко // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2003. – № 1. – С. 7–14.
4. Сидоренко, В. В. Современные подходы к хирургическому лечению дегенеративных заболеваний шейного отдела позвоночника / В. В. Сидоренко, Д. Н. Дзукаев, О. Н. Древаль // Новые технологии в нейрохирургии: мат-лы VII Международного симпозиума (Санкт-Петербург, 27–20 мая 2004 г.) / под ред. Б. В. Гайдара. – СПб. : Межрегиональная общественная организация «Человек и его здоровье», 2004. – С. 99–100.
5. Шевелев, И. Н. Дифференцированная тактика хирургического лечения больных с вертебральными компрессионными синдромами на шейном уровне / И. Н. Шевелев, Ю. А. Шулев, А. О. Гуца, Т. П. Тиссен, В. В. Ременец, Е. И. Денисенко, В. В. Степаненко // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2003. – № 3. – С. 12–16.
6. Burkus, J. K. Clinical and radiographic analysis of an artificial cervical disc : 7-year follow-up from the Prestige prospective randomized controlled clinical trial: Clinical article / J. K. Burkus, V. C. Traynelis, R. W. Jr. Haid, P. V. Mummaneni // J. Neurosurg. Spine. – 2014. – Vol. 21, № 4. – P. 516–528.
7. Elliott, C. Magnetic resonance imaging artifact following anterior cervical discectomy and fusion with a trabecular metal cage / C. A. Elliott, R. Fox, R. Ashforth, S. Gourishankar, A. Nataraj // J. Neurosurg. Spine. – 2016. – Vol. 24, № 3. – P. 496–501.
8. Gerling, M. Two-year results of the prospective spine treatment outcomes study: an analysis complication rates, predictors of their development, and effect on patient derived outcomes at 2 years for surgical management of cervical spondylotic myelopathy / M. Gerling, K. Radcliff, R. Isaacs, K. Bianco, C. M. Jalai, N. J. Worley, J. Parmar, G. W. Poorman, S. R. Horn, J. Y. Moon, P. M. Arnold, A. R. Vaccaro, P. Passias // World Neurosurg. – 2017. – Vol. 106. – P. 247–253.
9. Kaptanoğlu E., Acaroğlu E. Spinal Enstrumantasyon Teknikleri. Istanbul, 2014, 115 p.
10. Vieweg U, Grochulla F. Anterior cervical discectomy and fusion /Vieweg U,Grochulla F (eds). Manual of spine surgery. Berlin: Springer Verlag, 2012, p. 127–133.
11. Yilmaz, M. Biomechanics of cervical “Skip” corpectomy versus standart multilevel corpectomy / M. Yilmaz, K. Z. Yüksel, S. Baek, A. G. Newcomb, S. Dalbayrak, V. K. Sonntag, N. R. Crawford // Clin. Spine Surg., 2017, Vol. 30, № 3, P. E152–E161.

References

1. Gushcha A. O., Shevelev I. N., Shakhnovich A. R., Safronov V. A., Arestov S. O. Differentirovannoe khirurgicheskoe lechenie stenozov pozvonochnogo kanala na sheynom urovne [Differentiated surgical treatment of cervical spinal stenosis]. *Khirurgiya pozvonochnika [Spinal surgery]*, 2006, no. 4, pp. 47–54.
2. Kedrov A. B., Ramirez L. A., Beletskiy B. I., Mastryukova D. L., Kiselev A. M., Biktimirov R. G., Esin I. V., Dotsenko V. V. Vnutrikostnye osteokonduktivnye implantaty dlya peredney stabilizatsii sheynogo otdela pozvonochnika pri ego povrezhdeniyakh [Intraosseous osteoconductive implants for anterior stabilization of the cervical spine in case of damage]. *Khirurgiya pozvonochnika [Spinal surgery]*, 2007, no. 2, pp. 16–22.
3. Pedachenko E. G., Tanaseychuk A. F., Khizhnyak M. V., Pedachenko Yu. E. Endoskopicheskaya mikrokhirurgiya pri gryzhakh sheynykh diskov [Endoscopic microsurgery for cervical disc herniation]. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko [Burdenko's Journal of Neurosurgery]*, 2003, no. 1, pp. 7–14.
4. Sidorenko V. V., Dzukaev D. N., Dreval' O. N. Sovremennyye podkhody k khirurgicheskomu lecheniyu degenerativnykh zabolevaniy sheynogo otdela pozvonochnika [Modern approaches to the surgical treatment of degenerative diseases of the cervical spine]. *Materialy 7-go Mezhdunarodnogo simpoziuma "Novye tekhnologii v neyrokhirurgii" [Materials of the 7th International Symposium "New Technologies in Neurosurgery"]*. Saint Petersburg, May 20–27, 2004]. Saint Petersburg, 2004, pp. 99–100.
5. Shevelev I. N., Shulev Yu. A., Gushcha A. O., Tissen T. P., Remenets V. V., Denisenko E. I., Stepanenko V. V. Differentirovannaya taktika khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s vertebrogennymi kompressionnymi sindromami na sheynom urovne [Differentiated tactics of surgical treatment of patients with vertebral compression syndromes at the cervical level]. *Voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko [Burdenko's Journal of Neurosurgery]*, 2003, no. 3, pp. 12–16.
6. Burkus J. K., Traynelis V. C., Haid R. W. Jr., Mummaneni P. V. Clinical and radiographic analysis of an artificial cervical disc: 7-year follow-up from the Prestige prospective randomized controlled clinical trial: Clinical article. *J. Neurosurg. Spine*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 516–528.
7. Elliott C. A., Fox R., Ashforth R., Gourishankar S., Nataraj A. Magnetic resonance imaging artifact following anterior cervical discectomy and fusion with a trabecular metal cage. *J. Neurosurg. Spine.*, 2016, vol. 24, no. 3, pp. 496–501.
8. Gerling M., Radcliff K., Isaacs R., Bianco K., Jalai C. M., Worley N. J., Parmar J., Poorman G. W., Horn S. R., Moon J. Y., Arnold P. M., Vaccaro A. R., Passias P. Two-year results of the prospective spine treatment outcomes study: an analysis complication rates, predictors of their development, and effect on patient derived outcomes at 2 years for surgical management of cervical spondylotic myelopathy. *World Neurosurg.*, 2017, vol. 106, pp. 247–253.
9. Kaptanoglu E., Acaroglu E. Spinal Enstrumantasyon Teknikleri [Spinal Instrumentation Techniques]. Istanbul, 2014, 115 p.
10. Vieweg U, Grochulla F. Anterior cervical discectomy and fusion / Vieweg U, Grochulla F (eds). *Manual of spine surgery*. Berlin: Springer Verlag, 2012, pp. 127–133. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-642-22682-3_19.
11. Yilmaz M., Yüksel K. Z., Baek S., Newcomb A. G., Dalbayrak S., Sonntag V. K., Crawford N. R. Biomechanics of cervical "Skip" corpectomy versus standart multilevel corpectomy. *Clin. Spine Surg.*, 2017, vol. 30, no. 3, pp. E152-E161.

01.14.09 – Infectious diseases (medical sciences)

UDC 615.5-002; 616-08-031.84, 616-039.57; 616.99

DOI 10.17021/2019.14.3.115.121

© V.L. Hasanova, 2019

THE RESULTS OF TREATMENT OF ALLERGIC DERMATOSIS ASSOCIATED WITH INTESTINAL PARASITOSEs

Hasanova Vafa L., Candidate for a degree, Department of Dermatovenereology, Azerbaijan Medical University; Baku Dispensary No. 1 of Skin and Venereal Diseases, Public Health and Reforms Center, The Ministry of Healthcare of Azerbaijan Republic, 14 A. Qasimzadeh St., Baku, AZ1022, Azerbaijan Republic, tel.: +994-50-443-88-88, e-mail: h.vafa@inbox.ru.

The article presents information on the results of the treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses against the background of normal intestinal microflora and against the background of dysbacteriosis.

The intestinal microflora was studied in 73 patients with only allergic dermatosis and 108 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses before and after the treatment.

General and biochemical tests of blood, urine, and feces of these patients were performed using generally accepted laboratory research methods.

In order to clarify the role of intestinal parasitoses in the clinical course of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses and assess their impact on the treatment, the patients were divided into 2 treatment groups. Group I – 63 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses were treated comprehensively for both pathologies; Group II – 45 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses were treated only for allergic dermatoses.

The results of the study showed that after treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora, there was a decrease in clinical signs by 3–4 times, and against the background of dysbacteriosis – by 2 times. It was also revealed that the effectiveness of complex treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses ($70,80 \pm 5,59$ %) is significantly higher than the effectiveness of treatment only for allergic dermatoses ($27,91 \pm 6,79$ %).

Key words: *allergic dermatosis, atopic dermatitis, urticaria, eczema, acne vulgaris, intestinal parasitoses, complex treatment, clinical signs.*

Despite significant advances in medicine, including ones in the field of treatment of skin diseases, effective treatment of certain types of dermatosis has not yet found its final solution and continues to be one of the most difficult health problems. The results of dermatosis treatment depend on their type, etiology, clinical course, capacity of the pathological processes occurring in the skin, hereditary and immunological factors, associated diseases, microflora of the digestive system and skin, psychological aspects and environmental factors [1, 5, 8].

The treatment of each patient should be carried out individually, taking into account the psychological state of the patient. As a rule, the treatment of dermatosis is carried out in three directions - cosmetic care, external anti-inflammatory therapy, elimination of the etiological factors causing the complication [3, 6, 12].

Atopic dermatitis is the most common form of allergic dermatosis. Depending on the genesis and clinical form of the disease, the main focus of treatment of atopic dermatitis is the local use of topical anti-inflammatory drugs [9].

The effectiveness of external use of corticosteroid drugs in the treatment of dermatoses, and, in particular, atopic dermatitis, has been proven by many years of practice. The combined effect of these drugs is effective both at the initial stage of allergic inflammation of the skin, and the subsequent stages of the disease [9].

Recently, in a number of foreign countries, as well as in Azerbaijan, calcineurin inhibitors (pimecrolimus, tacrolimus), which, unlike corticosteroids, do not have harmful effects, are used as anti-inflammatory drugs [10, 14, 15]. Calcineurin inhibitors have immunomodulatory effects and do not lead to immunosuppression [2, 11].

Recently, along with an increase in the incidence of dermatoses, the proportion of dermatoses associated with allergies and infections has increased significantly. For example, the skin of 80,0 % of people with atopic dermatitis is damaged by streptococcus, staphylococcus, and Candida (fungus) [7].

The use of the Skin-Cap drug (Activated Zinc Pyrithione) is widespread among the topical anti-inflammatory drugs that are used locally. This drug is an alternative to the main anti-inflammatory drugs [13].

Antihistamines of a new generation (Fexofenadinum, Cetirizine, Desloratadine, Loratadine) are used to get rid of pruritus with dermatoses. Such drugs do not cause tachyphylaxis, do not create sedative or cardiotoxic effects, do not cause M-cholinolytic activity, and are selective for H1 receptors. Particular attention is attracted by the fact that Cetirizine from this group of drugs may also be used to children. Cetirizine not only blocks the H1 receptors and has an anti-inflammatory effect, but also inhibits the last stage of the allergic inflammatory process [4].

In this regard, during the treatment of dermatosis, it is necessary to take into account etiological factors and associated diseases, especially infectious and parasitic diseases, since these pathologies aggravate the clinical process of dermatosis and play an important role in the occurrence of allergic dermatosis.

The purpose of the research is to study the results of treatment of patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses against the background of the normal intestinal microflora and against the background of dysbacteriosis.

Material and methods of the research. Studies were conducted at the Department of Dermatovenereology of Azerbaijan Medical University, Republican Skin and Venereal Diseases Dispensary and Baku Dispensary of Skin and Venereal Diseases. All laboratory tests were performed at the “Omur” clinic.

Patients with “Allergic dermatosis” at the department of Dermatovenereology of Azerbaijan Medical University and Baku Dispensary of Skin and Venereal Diseases were also examined for intestinal parasitoses.

The intestinal microflora was studied in 73 patients with only allergic dermatosis and 108 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses. General and biochemical tests of blood, urine, and feces of these patients were performed using generally accepted laboratory research methods.

Sanitary-helminthological and coprological examinations were used (smear test, Kato and Miura method, Kalantarov method and special sanitary-helminthological examination method – Graham method). Formalin-ether sedimentation was used as protozoological and coprological methods of research. Serological methods (detection of specific lamblia antibodies in the blood by an Immunoassay method (set of DRG Giardia lamblia. Antigen (Stool). ELISA, Germany), detection of specific ascariasis antibodies in the blood by an immunoassay method (set of DRG Ascaris lumbricoides IgG, ELISA, Germany) were also used.

Bacterial skin testing and stool screening test were performed by bacteriologists in special bacteriology laboratories using internationally accepted microbiological methods.

The digital results of the study were statistically processed according to modern requirements. To do this, linear discriminant analysis, variational analysis and analysis of variance were used. All calculations were carried out in the EXCEL-2010 and in the SPSS-20 program.

The study results and discussion. For the clinician, the main factor influencing treatment outcome of allergic dermatosis is to maximally clarify the etiological factors of the pathology and to consider diseases associated. It should be noted that such intestinal parasitoses as ascariasis, enterobiasis (pinworm infection), strongyloidiasis, trichuriasis, giardiasis (beaver fever) were identified in the course of work. Atopic dermatitis, urticaria, eczema and acne vulgaris were identified as allergic dermatoses. The age of patients ranged from 2 to 70 years.

The study of the effect of parasitoses and intestinal dysbiosis on the occurrence and course of allergic dermatoses is especially important in the framework of an integrated treatment of patients. Considering this, in our research allergic dermatoses were treated taking into consideration the intestinal parasitoses, which plays an important role in the pathogenesis of the disease, as well as treatment of this pathology against the background of normal intestinal microflora. For this purpose, 73 patients were treated only for allergic dermatoses, and 108 patients for both allergic and parasitic diseases, taking into account the intestinal microflora. Each patient was treated individually according to the type of allergies and intestinal parasitoses.

Various schemes of complex treatment of allergic dermatoses against the background of intestinal parasitosis were tested: antihistamines, desensitization anthelmintic drugs. Antihistamines: Desloratadine, Ebastine, Zyrtec, Claritin. Enterosorbents: Enterosgel, Polyphepan, Enterumin, Algisorb, Lactofiltrum.

The results of the treatment were evaluated on the basis of clinical signs. The best results were obtained with the use of anthelmintic drugs: for enterobiasis – Albendazole, Mebendazole, Pyrantel; for ascariasis, trichuriasis, strongyloidiasis: Levamisole, Mebendazole; in Giardiasis: Makmiror, Tiberol, Mebendazole, Nifuratel.

The results of the treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora and against the background of dysbacteriosis. The efficacy of treating allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses in 35 patients against the background of normal intestinal microflora was studied (Table 1).

Table 1

The results of the treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora

Clinical signs	Before treatment n = 35		After treatment n = 35		p
	abs.	%	abs.	%	
1	2	3	4	5	6
Skin rashes	15	42,86 ± 8,37	5	14,29 ± 5,92	< 0,01
Erythematous lesion	17	48,57 ± 8,45	6	17,14 ± 6,37	< 0,01
Skin edema, infiltration	13	37,14 ± 8,17	4	11,43 ± 5,38	< 0,05
Skin dryness	14	40,0 ± 8,28	5	14,29 ± 5,92	< 0,05
Common allergy symptoms (papular rashes, redness, scaling skin)	20	57,14 ± 8,37	7	20,0 ± 6,76	< 0,001

Table 1 Continuation

1	2	3	4	5	6
Lichenification	8	22,86 ± 7,10	3	8,57 ± 4,73	> 0,05
Excoriation	10	28,57 ± 7,64	3	8,57 ± 4,73	< 0,05
Skin desquamation	14	40,0 ± 8,28	5	14,29 ± 5,92	< 0,05
Damage of 5,0–10,0 % of the skin	18	51,43 ± 8,45	6	17,14 ± 6,37	< 0,01
Damage of 10,0–20,0 % of the skin	7	20,0 ± 6,76	2	5,71 ± 3,92	> 0,05
Damage of 20,0–30,0 % of the skin	5	14,29 ± 5,92	2	5,71 ± 3,92	> 0,05
Nausea	18	51,43 ± 8,45	6	17,14 ± 6,37	< 0,01
Diarrhea	8	22,86 ± 7,10	3	8,57 ± 4,73	< 0,05
Constipation	7	20,0 ± 6,76	2	5,71 ± 3,92	> 0,05
Headaches	10	28,57 ± 7,64	4	11,43 ± 5,38	< 0,05
Hepatomegaly	22	62,86 ± 8,17	14	40,0 ± 7,28	< 0,05
Bruxism	14	40,0 ± 8,28	6	17,14 ± 6,37	< 0,05
Insomnia	16	45,71 ± 8,42	5	14,29 ± 5,92	< 0,01
Abdominal pain	18	51,43 ± 8,45	6	17,14 ± 6,37	< 0,01

As it can be seen from this table, after the treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora, there was a significant decrease in clinical signs. So, skin rashes (42,86 ± 8,37 %), erythematous lesion (48,57 ± 8,45 %), edema, skin infiltration (38,14 ± 8,17 %), skin dryness (40,0 ± 8,28 %), common allergy symptoms (papular rashes, redness, scaling skin) (57,14 ± 8,37 %) decreased by 3 times after treatment (14,29 ± 5,92 %, p < 0,01; 17,14 ± 6,37 %, p < 0,01; 11,43 ± 5,38 %, p < 0,05; 14,29 ± 5,92 %, p < 0,05; 20,0 ± 6,76 %, p < 0,001, respectively).

Signs such as skin rashes (40,0 ± 8,28 %) and damage of 5,0–10,0 % of the skin (51,43 ± 8,45 %) decreased by 2–3 times after treatment (14,29 ± 5,92 %, p < 0,05, 17,14 ± 6,37 %, p < 0,01, respectively).

There was a decrease in other clinical signs to 2–3 times (nausea, diarrhea, constipation, headaches, bruxism, insomnia, abdominal pain).

After treatment, a relative decrease in hepatomegaly was also observed (from 62,86 ± 8,17 % to 40,0 ± 8,28 %, p < 0,05).

In this study, the results of treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses, in the presence of dysbacteriosis, were also investigated. For this purpose, 73 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses were treated (Table 2).

Table 2

The results of the treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses against the background of dysbacteriosis

Clinical signs	Before treatment n = 73		After treatment n = 73		p
	abs.	%	abs.	%	
Skin rashes	59	80,82 ± 4,61	30	41,09 ± 5,76	< 0,001
Erythematous lesion	54	73,97 ± 5,14	28	38,36 ± 5,69	< 0,001
Skin edema, infiltration	44	60,27 ± 5,73	23	31,51 ± 5,44	< 0,001
Skin dryness	52	71,23 ± 5,30	27	36,99 ± 5,65	< 0,001
Common allergy symptoms (papular rashes, redness, scaling skin)	68	93,15 ± 2,96	35	47,95 ± 5,85	< 0,001
Lichenification	18	24,66 ± 5,04	9	12,33 ± 3,85	> 0,05
Excoriation	29	39,73 ± 5,73	15	20,55 ± 4,73	< 0,01
Skin desquamation	49	67,12 ± 5,50	26	35,62 ± 5,61	< 0,001
Damage of 5,0–10,0 % of the skin	59	80,82 ± 4,61	30	41,09 ± 5,76	< 0,001
Damage of 10,0–20,0 % of the skin	26	35,62 ± 5,61	14	19,18 ± 4,61	< 0,05
Damage of 20,0–30,0 % of the skin	12	16,44 ± 4,34	6	8,22 ± 3,22	> 0,05
Nausea	55	75,34 ± 5,05	29	39,73 ± 5,73	< 0,001
Diarrhea	34	46,58 ± 5,84	18	24,66 ± 5,05	< 0,01
Constipation	32	43,84 ± 5,81	17	23,99 ± 4,95	< 0,05
Headaches	22	30,14 ± 5,37	11	15,07 ± 4,19	< 0,05
Hepatomegaly	67	91,78 ± 3,22	35	47,95 ± 5,85	< 0,001
Bruxism	29	39,73 ± 5,73	15	20,55 ± 4,73	< 0,01
Insomnia	35	47,95 ± 5,85	18	24,66 ± 5,05	< 0,01
Abdominal pain	61	83,56 ± 4,34	32	43,84 ± 5,81	< 0,001

As it can be seen from this table, after the treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses on the background of dysbacteriosis, there was a significant decrease in many clinical signs. For example, skin rashes ($80,82 \pm 4,61$ %) decreased by 2 times after treatment ($41,09 \pm 5,76$ %, $p < 0,001$).

A similar situation was observed with respect to erythematous lesion ($73,97 \pm 5,14$ %), edema, skin infiltration ($60,27 \pm 5,73$ %), skin dryness ($71,23 \pm 5,30$ %), common allergy symptoms (papular rashes, redness, scaling skin) ($93,15 \pm 2,96$ %), skin desquamation ($67,12 \pm 5,50$ %), damage of 5,0–10,0 % of the skin and other signs ($38,36 \pm 5,67$ %, $p < 0,001$; $31,51 \pm 5,44$ %, $p < 0,001$; $36,99 \pm 5,65$ %, $p < 0,001$; $47,95 \pm 5,83$ %, $p < 0,001$; $35,62 \pm 5,61$ %, $p < 0,001$; $41,09 \pm 5,76$ %, $p < 0,001$, respectively).

After the treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora there was a decrease in clinical signs by 3–4 times, but after the treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses against the background of dysbacteriosis, there was a decrease in similar clinical signs only by 2 times.

In general, the effectiveness of the treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora averaged $65,85 \pm 7,41$ %; against the background of dysbacteriosis – $47,95 \pm 5,85$ %.

The results of treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses depending on the type of treatment (1. Comprehensive treatment of both pathologies; 2. Treatment only for allergic dermatosis).

In order to further clarify the role of intestinal parasitoses in the clinical course of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses and assess their impact for the treatment, the patients were divided into 2 groups of treatment. For this purpose, 63 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses were treated comprehensively (both allergic dermatoses and intestinal parasitoses were treated). 45 patients with allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses were treated only for allergic dermatosis (Table 3).

Table 3

The results of the treatment of allergic dermatosis associated with intestinal parasitoses, depending on the type of treatment

Clinical signs	Clinical signs before treatment n = 108		Clinical signs after treatment				p
			Comprehensive treatment with the addition of anti-parasitic drugs n = 63		Treatment only for dermatosis n = 45		
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
Skin rashes	74	$68,52 \pm 4,47$	10	$15,87 \pm 4,60$	25	$55,56 \pm 7,41$	$< 0,001$
Erythematous lesion	71	$65,74 \pm 4,57$	10	$15,87 \pm 4,60$	24	$53,33 \pm 7,44$	$< 0,001$
Skin edema, infiltration	57	$52,78 \pm 4,80$	8	$12,70 \pm 4,20$	19	$42,22 \pm 7,36$	$< 0,001$
Skin dryness	66	$61,11 \pm 4,69$	12	$19,04 \pm 4,95$	20	$44,44 \pm 7,41$	$< 0,01$
Common allergy symptoms (papular rashes, redness, scaling skin)	88	$81,48 \pm 3,74$	15	$23,81 \pm 5,37$	27	$60,0 \pm 7,30$	$< 0,001$
Lichenification	26	$24,07 \pm 4,11$	5	$9,52 \pm 3,40$	6	$13,33 \pm 5,07$	$> 0,05$
Excoriation	39	$36,11 \pm 4,62$	5	$7,94 \pm 3,41$	13	$28,89 \pm 6,76$	$< 0,01$
Skin desquamation	13	$58,33 \pm 4,74$	12	$19,05 \pm 4,95$	19	$42,22 \pm 7,36$	$< 0,01$
Damage of 5,0–10,0 % of the skin	77	$71,30 \pm 4,35$	13	$20,64 \pm 5,10$	23	$51,11 \pm 7,45$	$< 0,001$
Damage of 10,0–20,0 % of the skin	33	$30,56 \pm 4,43$	8	$12,70 \pm 4,20$	8	$17,78 \pm 5,70$	$> 0,05$
Damage of 20,0–30,0 % of the skin	17	$15,74 \pm 3,50$	3	$4,76 \pm 2,68$	5	$11,11 \pm 4,69$	$> 0,05$
Nausea	73	$67,59 \pm 4,50$	10	$15,87 \pm 4,60$	25	$55,56 \pm 7,41$	$< 0,001$
Diarrhea	42	$38,89 \pm 4,69$	6	$9,52 \pm 3,40$	15	$33,33 \pm 7,03$	$< 0,01$
Constipation	39	$36,11 \pm 4,62$	5	$7,94 \pm 3,41$	14	$31,11 \pm 6,90$	$< 0,01$
Headaches	32	$29,63 \pm 4,39$	4	$6,34 \pm 3,07$	11	$94,44 \pm 6,47$	$< 0,05$
Hepatomegaly	89	$82,41 \pm 3,67$	14	$22,22 \pm 5,24$	35	$77,78 \pm 6,90$	$< 0,001$
Bruxism	43	$39,82 \pm 4,71$	6	$9,52 \pm 3,40$	15	$33,33 \pm 7,03$	$< 0,01$
Insomnia	51	$47,22 \pm 4,80$	7	$11,11 \pm 3,96$	16	$35,56 \pm 7,14$	$< 0,01$
Abdominal pain	79	$73,15 \pm 4,26$	11	$17,46 \pm 4,78$	27	$60,0 \pm 7,30$	$< 0,05$

As it can be seen from this table, the results of the treatment, taking into account intestinal parasitoses, are much more effective than the results of treatment only of allergic dermatosis. For example, before treatment skin rashes was detected in $68,52 \pm 4,47$ % of patients, and after complex treatment of parasitoses and allergic dermatosis, these symptoms were identified in $15,87 \pm 4,60$ % of cases, and in the treatment only for dermatoses – $55,56 \pm 7,41$ % ($p < 0,001$) cases. There were $65,74 \pm 4,57$ % of patients with erythematous elements before treatment, these numbers were decreased to $15,87 \pm 4,60$ % after complex treatment, and in the case of treatment only for allergic dermatosis these numbers changed to – $53,33 \pm 7,44$ % ($p < 0,001$).

Such signs as skin edema and infiltration ($12,70 \pm 4,20$ %), skin dryness ($19,04 \pm 4,95$ %), general allergy symptoms (papular rashes, redness, scaling skin) ($23,81 \pm 5,37$ %), skin desquamation ($19,05 \pm 4,95$ %), damage of 5,0–10,0 % of the skin ($20,64 \pm 5,10$ %), nausea ($15,87 \pm 4,60$ %), diarrhea ($9,52 \pm 3,40$ %), constipation ($7,94 \pm 3,41$ %), headaches ($6,34 \pm 3,04$ %), bruxism ($9,52 \pm 3,40$ %), insomnia ($11,11 \pm 3,96$ %), abdominal pain ($17,46 \pm 4,78$ %) decreased by 2–3 times in patients receiving complex treatment ($42,22 \pm 7,36$ %, $p < 0,001$; $44,44 \pm 7,41$ %, $p < 0,01$; $60,0 \pm 7,30$ %, $p < 0,001$; $42,22 \pm 7,36$ %, $p < 0,01$; $51,11 \pm 7,45$ %, $p < 0,001$; $55,56 \pm 7,41$ %, $p < 0,001$; $33,33 \pm 7,03$ %, $p < 0,01$; $31,11 \pm 6,90$ %, $p < 0,01$; $24,44 \pm 6,41$ %, $p < 0,05$; $33,33 \pm 7,03$ %, $p < 0,05$; $35,56 \pm 7,14$ %, $p < 0,01$; $60,0 \pm 7,30$ %, $p < 0,05$), compared with patients who received treatment only for allergic dermatosis.

In patients treated with complex treatment, signs of hepatomegaly ($22,22 \pm 5,24$ %) also showed better results in comparison with those who were treated only for allergic dermatoses ($77,78 \pm 6,20$ %, $p < 0,001$).

Summing up the above, we can say that the role of intestinal parasitoses in the clinical course and treatment of allergic dermatosis is very significant. In this regard, patients with allergic dermatosis should be screened for the presence of intestinal parasitoses, and those with parasitic infections should receive a comprehensive treatment for both pathologies.

Conclusion. During the research, the significant role of intestinal parasitoses in the clinical course and treatment of allergic dermatoses was revealed. The results of the study showed that after treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses against the background of normal microflora, there was a decrease in clinical signs by 3–4 times, and against the background of dysbacteriosis – by 2 times. It was also revealed that the effectiveness of complex treatment of allergic dermatoses associated with intestinal parasitoses ($70,80 \pm 5,59$ %) is significantly higher than the effectiveness of treatment only for allergic dermatoses ($27,91 \pm 6,79$ %).

References

1. Kungurov N. V., Zilberberg N. V., Kokhan M. M., Voronova O. A., Evstigneeva N. P., Kharsevich E. L., Polishchuk A. I. Razrabotka novogo sredstva topicheskoy proaktivnoy terapii dlya bol'nykh khronicheskimi dermatozami [Design of a new agent for topical proactive therapy in patients with chronic dermatoses]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2013, vol. 11, no. 6, pp. 76–81.
2. Lavrov A. A., Nevozinskaya Z. A., Sorkina I. L., Korsunskaya I. M. Vozmozhnosti klioquinola v terapii dermatozov, oslozhnennykh vtorichnoy infektsiyey [The abilities of clioquinol in the therapy of dermatoses complicated by secondary infection]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2013, vol. 11, no. 6, pp. 108–111.
3. Masyukova S. A., Mordovtseva V. V., Kakhishvili N. N., Sanakoeva E. G., Kruglova L. S., Sokolova Yu. P. Lecheniye akne nizkimi dozami izotretionina [Low-dose isotretinoin treatment of acne]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2013, vol. 11, no. 6, pp. 7–12.
4. Matushevskaya E. V., Svirshevskaya E. V. Antigistaminnyye preparaty v dermatologii [Antihistamines in dermatology]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2018, vol. 17, no. 1, pp. 14–21.
5. Monakhov S. A. Rasshirennyye vozmozhnosti v terapii akne s primeneniym tsink-eritromitsinovogo kompleksa [Advanced options in the treatment of acne using zinc-erythromycin complex]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2017, vol. 16, no. 5, pp. 49–57.
6. Proshutinskaya D. V., Skripkina P. A. Nummulyarnaya ekzema u detey i vzroslykh: klinicheskaya kartina i differentsirovanny podkhod k terapii [Nummular eczema in children and adults: clinical picture and differential therapy approaches]. *Vestnik dermatologii i venerologii* [Journal of Dermatology and Venereology], 2015, no. 6, pp. 85–88.
7. Svirshevskaya E. V., Matushevskaya E. V., Chudakov D. B., Matushevskaya Yu. I. Rol' infektsii v patogeneze allergodermatozov [The role of infection in the pathogenesis of allergodermatoses]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2015, vol. 14, no. 2, pp. 4–10.

8. Silina L. V., Hardikova S. A., Kolbina M. S., Koryukina E. B., Kashcheeva Ya. V. Proaktivnaya terapiya atopicheskogo dermatita [Proactive therapy of atopic dermatitis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Clinical Dermatology and Venereology], 2017, vol. 16, no. 6, pp. 96–99.
9. Tlish M. M., Gluzmin M. I., Kartashevskaya M. I., Psavok F. A. Atopicheskiy dermatit u detey: perspektivy primeneniya innovatsionnykh sredstv v naruzhnoyterapii [Atopic dermatitis in children: prospects of using innovationproducts as an external therapy]. *Vestnik dermatologii i venerologii* [Journal of Dermatology and Venereology], 2016, no. 2, pp. 96–102.
10. Dahnhardt-Pfeiffer S., Dahnhardt D., Buchner M., Walter K., Proksch E., Folster-Holst R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2013, vol. 11, no. 5, pp. 437–443. doi: 10.1111/ddg.12074.
11. Del Rosso J. Q. Azelaic acid topical formulations: differentiation of 15 % gel and 15 % foam. *J. Clin. Aesthet Dermatol.*, 2017, vol. 10, no. 3, pp. 37–40.
12. Ibler K. S., Jemec G. B. Novel investigational therapies for atopic dermatitis. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2015, vol. 24, no. 1, pp. 61–68. doi: 10.1517/13543784.2015.957756.
13. Mrowietz U. Cyclosporine as maintenance therapy in patients with severe psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2013, vol. 69, no. 2, pp. 308–309. doi: 10.1016/j.joad.2012.09.005.
14. Sigurgeirsson B., Boznanski A., Todd G., Vertruyen A., Schuttelaar M. L., Zhu X., Schauer U., Qaundah P., Poulin Y., Kristjansson S., von Berg A., Nieto A., Boguniewicz M., Paller A. S., Dakovic R., Ring J., Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. *Pediatrics*, 2015, vol. 135, pp. 597–606. doi: 10.1542/peds.2014-1990.
15. Zuo W. X., Li X. Y., Cai G. Y., Chen Y. Q. A randomized single-blind controlled clinical trial of tacrolimus mouth rinse on erosive oral lichen planus. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*, 2013, vol. 22, issue 6, pp. 708–710.

14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки)

УДК 616-056.52:618.3-06

DOI 10.17021/2019.14.3.121.130

© А.А. Джумагазиев, Н.М. Шилина, И.Б. Дадова,
И.П. Малышева, Д.В. Райский, Н.Ю. Никулина,
Д.А. Безрукова, М.В. Богданьянц, Г.С. Хазова, А.Ю. Шмелева, 2019

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ

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) 48-16-41, e-mail: anver_d@mail.ru.

Шилина Наталия Михайловна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии, ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Россия, 109240, г. Москва, Устьинский пр., 2/14, тел.: (495) 698-53-63, e-mail: n_shilina@ion.ru.

Дадова Изабелла Борисовна, клинический ординатор, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-41, e-mail: dadovai@mail.ru.

Малышева Ирина Павловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; врач родового отделения областного перинатального центра, ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница», 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-903-348-98-74, e-mail: irina.malysheva@ro.ru.

Райский Дмитрий Валерьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-41, e-mail: dm_eden@mail.ru.

Никулина Надежда Юрьевна, заведующая отделением эндокринологии, ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница им. Н.Н. Силищевой», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2а, тел.: (8512) 61-02-73, e-mail: kafedral@mail.ru.

Безрукова Дина Анваровна, доктор медицинских наук, доцент, 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. : +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Богданьянц Мая Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент 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) 48-16-41, e-mail: bogdanmv1960@mail.ru.

Хазова Галина Сергеевна, кандидат медицинских наук, 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) 48-16-41, e-mail: xgs21@yandex.ru.

Шмелева Анжелика Юрьевна, кандидат медицинских наук, 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) 48-16-41, e-mail: anz-astra@yandex.ru.

Изучена роль избыточной массы тела и ожирения у матерей во время беременности в развитии риска ожирения у детей, охарактеризовано питание женщин во время беременности в группах. Представлены данные по физическому развитию детей, рожденных от матерей с избыточной массой тела и ожирением в течение первых 2 лет жизни. По результатам исследования, к 6 месяцам жизни отмечается повышенный и высокий рост, повышенная масса тела у этих детей, к 2 годам уже у 37,5 % исследуемых в основной группе выявлено ожирение. Для дальнейшего исследования требуется более длительное наблюдение детей, так как риск развития ожирения выходит далеко за пределы 2 года жизни, увеличивая вероятность появления проблем со здоровьем в последующие возрастные периоды жизни ребенка.

Ключевые слова: дети, избыточная масса тела, ожирение, физическое развитие, дети 0–2 года жизни.

PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN OF THE FIRST TWO YEARS OF LIFE BORN FROM MOTHERS WITH THE EXCESS BODY WEIGHT AND OBESITY

Dzhumagaziev Anvar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-39, e-mail: anver_d@mail.ru.

Shilina Nataliya M., Dr. Sci. (Biol.), leading researcher, Federal Research Center of Food, Biotechnology and Safety of Food, 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russia, tel.: 8 (495) 698-53-63, e-mail: n_shilina@ion.ru.

Dadova Isabella Borisovna, clinical resident, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: dadovai@mail.ru.

Malysheva Irina Pavlovna, post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; doctor, Obstetric Department, Regional Perinatal Center, Aleksandro-Mariinskaya Regional Clinical Hospital, 2 Tatishcheva St., Astrakhan, 414056, Russia, tel. : 8-903-348-98-74, e-mail: irina.malysheva@ro.ru.

Rayskiy Dmitriy V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: dm_eden@pochtamt.ru.

Nikulina Nadezhda Yu., Head of Endocrinology Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, 2a Tatishcheva St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 61-02-73, e-mail: kafedral@mail.ru.

Bezrukova Dina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-905-360-86-06, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

Bogdan'yants Maya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: bogdanmv1960@mail.ru.

Khazova Galina S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: xgs21@yandex.ru.

Shmeleva Anzhelika Yu., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 48-16-41, e-mail: anz-astra@yandex.ru.

We studied the role of excess body weight and obesity in mothers during pregnancy in the development of the risk of obesity in children. Feeding habits of women during pregnancy were estimated in groups. The data on physical development of the children born from mothers with excess body weight and obesity during the first 2 years of life are provided. According to the results of the study, by 6 months of life these children have an increased and high growth, an increased body weight; by the age of 2 years, already 37,5 % of the studied in the main group had obesity. The results of the world long-term researches prove the adverse influence of the mother's obesity during pregnancy on the fetus. Longer observation of children is required, as the risk of obesity goes far beyond the second year of life, increasing the likelihood of health problems in subsequent age periods of a child's life.

Key words: children, excess body weight, obesity, physical development, children of 0-2 years of life.

Введение. За прошедшее столетие высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения стала глобальной проблемой современной медицины и общества. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения, в период с 1980 по 2013 г. число взрослых с подобным нарушением увеличилось на 27,5 %, детей – на 47,1 % [18, 20]. Во многих странах уровень ожирения в детском возрасте выше, чем среди взрослого населения [13]. Количество таких детей неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия. В России, по данным многоцентрового исследования, избыточный вес имеют порядка 20 % детей, ожирение – 5 % [1, 14]. Несмотря на утверждение о том, что основной причиной развития ожирения является дисбаланс между расходом и потреблением энергии, в последние годы появилось много данных, свидетельствующих о полигенности заболевания, где полиморфизм каждого гена в сочетании с факторами внешней среды определяет риск развития и тяжесть заболевания [5, 15, 16]. Доказательства этого были продемонстрированы в работах, посвященных последствиям так называемого Голландского голода [8, 11]. Наличие избыточной массы тела в детском возрасте сказывается в последующей взрослой жизни, угрожая в 30–50 % случаев развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, возникновением синдрома обструктивного апноэ сна, сахарного диабета 2 типа [12]. Избыточный вес спровоцировал 4 % онкологических заболеваний в мире [21].

Риск развития ожирения и избыточной массы тела программируется еще внутриутробно в течение сенситивного периода онтогенеза, когда наряду с развитием всех органов и систем идет закладка жировой ткани [3, 19]. С 30 недели гестации формируется количество адипоцитов и их размер, формирование которого активно продолжается до конца 2 года жизни. Наличие избыточной массы тела до беременности и высокая прибавка в весе за время гестации у женщины – существенные факторы риска развития ожирения у потомства [2, 14]. Ранее предполагалось, что одним из факторов риска развития ожирения у детей является также искусственное вскармливание на 1 году жизни [4, 9]. Новый этап исследований выявил, что даже у детей на грудном вскармливании, но рожденных от матерей с ожирением, отмечается ускорение темпов роста и набор веса. Возможно, это связано с составом грудного молока. У матерей с избыточной массой тела в грудном молоке выявлено значительное повышение уровня инсулиноподобного фактора роста, лептина, грелина и адипонектина [8, 10]. Выяснено, что у детей, рожденных от матерей с ожирением I степени уровень лептина, грелина в сыворотке крови в 2,2 раза выше, чем в контрольных группах [7]. Ожирение у женщин в 60–70 % случаев сопряжено с осложненным течением гестационного периода и родов, часто преждевременных [6]. Установлено, что в катамнезе дети, появившиеся на свет раньше срока, имеют предрасположенность к отсроченному развитию метаболических нарушений [11]. Дети с высокими темпами прироста массы тела во 2 полугодии жизни и имеющие избыток массы тела и паратрофию в возрасте 1 года являются группой риска развития ожирения в школьном возрасте [13].

Цель: изучить роль избыточной массы тела и ожирения у матерей во время беременности в возможном изменении антропометрических показателей у детей первых двух лет жизни.

Материалы и методы исследования. В проспективном исследовании наблюдались две группы детей 2016 г. рождения, основная и контрольная. Основная группа включала в себя 55 детей, рожденных от матерей с избыточной массой тела (индекс массы тела (ИМТ) – 25,0–29,9 кг/м²) и ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). Контрольную группу составили 39 детей, рожденных от женщин с нормальным показателем ИМТ (18,5–24,9 кг/м²). ИМТ рассчитывали путем деления массы тела (кг)

на квадрат роста (m^2). Избыточная масса тела и ожирение верифицировались с использованием международных критериев ИМТ (Standard Deviation Score Body Mass Index (SDS BMI)) ($\geq + 1,0$ SDS BMI) с учетом возраста и пола ребенка [17]. В ходе исследования из основной и контрольной групп по разным причинам выбыли 12 детей (7 – из основной и 5 – из контрольной группы). Оценивали антропометрические показатели детей и их матерей, характер вскармливания, социальные характеристики. У беременных женщин проведено изучение частоты потребления пищевых продуктов в зависимости от ИМТ до беременности с помощью анкетирования.

В ходе исследования каждому ребенку при рождении (0 месяцев), в возрасте 3, 6, 9 месяцев жизни, 1 года и 2 лет определен уровень развития по массе тела (МТ), длине тела (L) и ИМТ в соответствии с таблицами сигмальных отклонений с использованием международных критериев ИМТ (WHO Anthro, 2005). Все дети со снижением антропометрических показателей менее $M-1SD$ отнесены в группу пониженного и низкого развития, с превышением антропометрических показателей более $M + 1SD$ – в группу повышенных и высоких. В случае если показатели развития ребенка укладывались в диапазон $M \pm 1SD$, их соотносили к группе со средними значениями. Показатели основной и контрольной групп анализировали без дифференциации по полу, поскольку предварительные расчеты не выявили статистической достоверности по гендерному признаку.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ Excel XP (Microsoft, США) и SPSS 9.0 (IBM, США). Достоверность различий распределения сравниваемых показателей устанавливали с помощью общепринятых методов математической статистики (критерий хи-квадрат, t-критерий Стьюдента, непараметрические ранговые критерии Манна-Уитни). Различия считались значимыми при вероятности принятия гипотезы $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнительном изучении частоты потребления продуктов у беременных выявлено, что у женщин с избыточной массой тела по сравнению с женщинами с нормальной массой тела (контрольная группа) характерно более частое потребление молока, кисломолочных напитков, творога, сметаны, сыра, мяса, курицы, колбасных изделий, яиц, сливочного и растительных масел, пшеничного хлеба, картофеля, овощей, фруктов, шоколадных конфет, кондитерских изделий, шоколада, булочек, сахара (табл. 1). Интересно, что для женщин с ожирением различия в частоте потребления продуктов по сравнению с контрольной группой встречаются реже, чем при сравнении у женщин с избыточной массой тела, что может быть связано с тем, что женщины с ожирением более привержены к здоровому образу питания, чтобы значительно не прибавить в массу.

Таблица 1

Частота потребления различных групп продуктов в домашних условиях беременными женщинами с различным ИМТ до беременности (у. е.)

Продукты	ИМТ = 18,5–24,9 кг/м ²	ИМТ = 25,0–29,9 кг/м ²	ИМТ ≥ 30 кг/м ²
1	2	3	4
Молоко	0,533	0,7075	0,4811
Кисломолочные напитки	0,4299	0,6404	0,51
Творог	0,2692	0,401	0,4243
Сметана	0,2622	0,4634	0,1084
Сыр	0,4182	0,5654	0,573
Мясо	0,0781	1,0	0,054
Курица	0,3711	0,771	0,445
Колбасные изделия	0,1676	0,364	0,3763
Колбаса копченая	0,3237	0,2293	0,1943
Яйца	0,4180	0,555	0,484
Морепродукты	0,2589	0,2246	0,0676
Рыба соленая	0,1088	0,1795	0,0436
Рыба копченая	0,06	0,1243	0,0287
Рыба дом приготовления	0,1575	0,293	0,3761
Сливочное масло	0,569	0,6954	0,59
Растительное масло	0,743	0,8367	0,804
Хлеб ржаной	0,4491	0,3154	0,371
Хлеб пшеничный	0,6331	0,73	0,721
Крупа	0,584	0,303	0,473
Картофель	0,4011	0,72	0,653
Овощи	0,8331	0,745	0,7581

1	2	3	4
Помидоры соленые	0,0418	0,0525	0,0896
Огурцы соленые	0,076	0,121	0,1534
Фрукты	0,9003	0,9224	0,822
Сухофрукты	0,2982	0,296	0,3362
Орехи	0,1205	0,153	0,1843
Конфеты шоколадные	0,2563	0,4294	0,324
Кондитерские изделия	0,2043	0,296	0,5201
Шоколад	0,1681	0,475	0,313
Булочки	0,2543	0,435	0,4351
Торты, пирожные	0,0955	0,009	0,1341
Кофе	0,0923	0,1206	0,1839
Мороженное	0,1734	0,1153	0,0994
Мед	0,1705	0,2036	0,1766
Сахар	0,609	0,8203	0,822
Соки	0,3813	0,5945	0,4532
Консервы	0,0154	0,1337	0,0916

При рождении у обследованных детей не было обнаружено различий по уровням физического развития. В основной группе частота детей с повышенным и высоким L больше, чем в контрольной группе (рис. 1), но признак статистически не значим ($\chi^2 = 3,190$; $p = 0,364$). Различия по МТ ($\chi^2 = 4,753$; $p = 0,191$) и по ИМТ ($\chi^2 = 1,305$; $p = 0,521$) также статистически не значимы (рис. 2, 3). Следует отметить, что в исследуемых группах при рождении отсутствовали дети с повышенным и высоким ИМТ.



Рис. 1. Распределение детей в основной и контрольной группах по длине тела (показатель длины тела, соответствующий диапазону от $M + 2\sigma$ до $M + 3\sigma$)

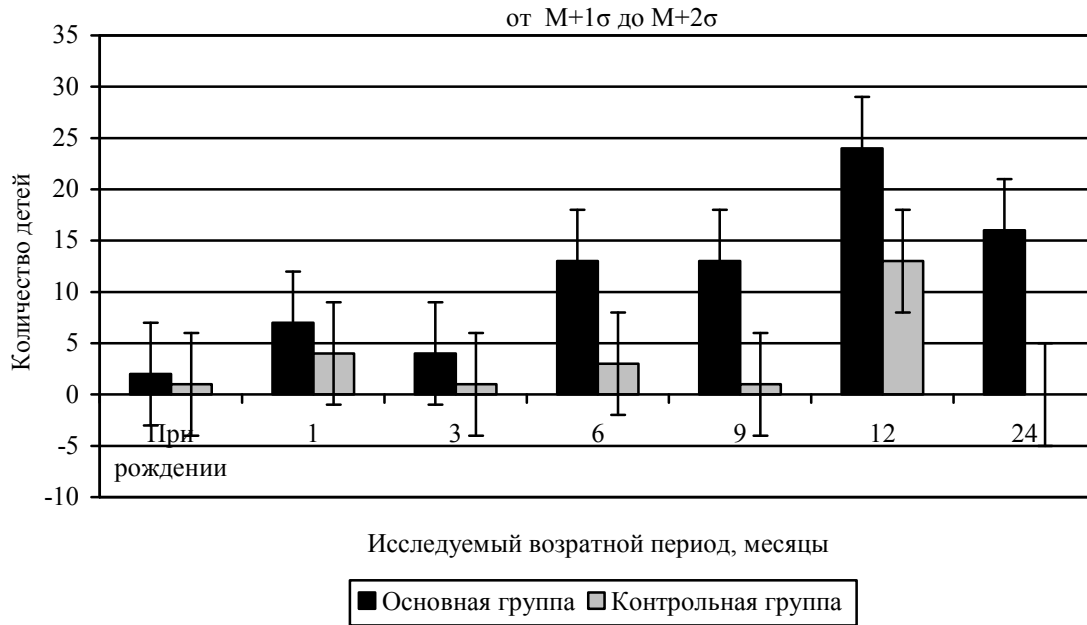


Рис. 2. Распределение детей в основной и контрольной группах по массе тела (показатель массы тела, соответствующий диапазону от M + 1σ до M + 2σ)

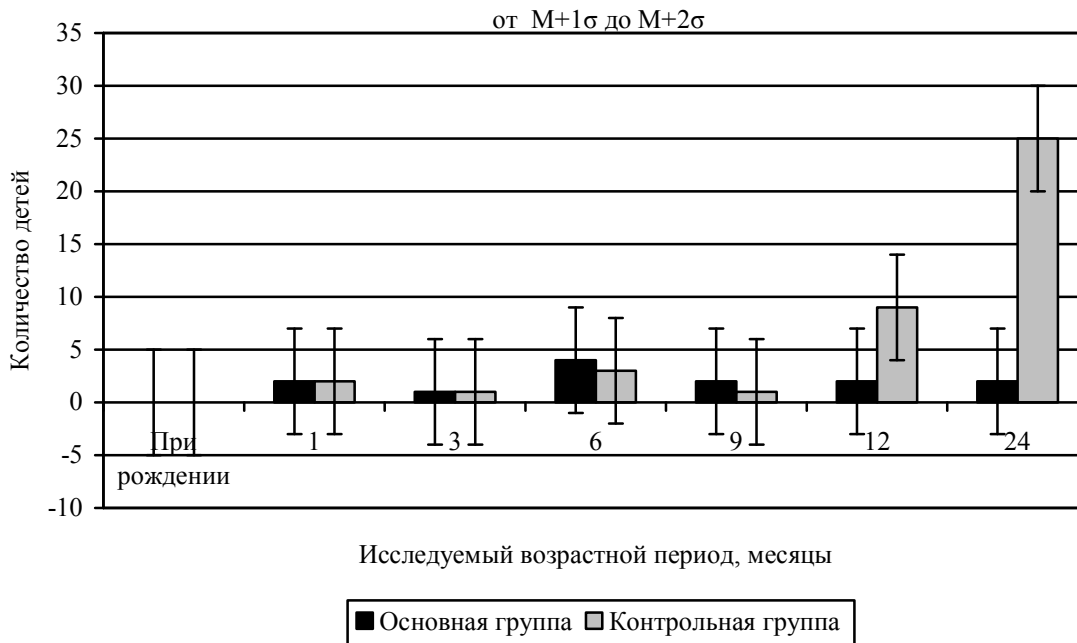


Рис. 3. Распределение детей в основной и контрольной группах по ИМТ (показатель ИМТ, соответствующий диапазону от M + 1σ до M + 2σ)

При исследовании детей в 1 месяц жизни различий по уровням физического развития также не обнаружено. Частота детей с повышенным и высоким L больше в основной группе и составляет 43,8 %. Дети с повышенной МТ в основной группе встречались чаще и составили 14,6 %. ИМТ у детей в обеих группах соответствует диапазону $M \pm 1SD$ более чем в 90 % случаев. Важно отметить, что различия в группах по L ($\chi^2 = 2,509$; $p = 0,286$), МТ ($\chi^2 = 0,882$; $p = 0,644$) и ИМТ ($\chi^2 = 0,194$; $p = 0,908$) статистически незначимы.

При исследовании детей в 3 месяца жизни выявлено, что число детей с повышенным L в основной группе ($\chi^2 = 0,995$; $p = 0,319$) и повышенной МТ в основной группе ($\chi^2 = 3,373$; $p = 0,338$)

статистически незначимо. ИМТ соответствует возрастной норме более чем в 93 % случаев в каждой группе.

В 6 месяцев различия в группах по L статистически достоверные ($\chi^2 = 9,624$; $p = 0,009$). В основной группе число детей с повышенным и высоким L составило 39,6 %, в контрольной – 8,8 % (рис. 1). Детей с повышенной МТ в основной группе больше, чем в контрольной ($\chi^2 = 4,225$; $p = 0,040$) (рис. 2). Различий в показателях ИМТ в группах не выявлено ($\chi^2 = 0,720$; $p = 0,698$) (рис. 3).

В 9 месяцев жизни в основной группе количество детей с высоким L достоверно выше, чем в группе контроля ($\chi^2 = 8,638$; $p = 0,035$). Частота детей с повышенной и избыточной МТ выше в основной группе ($\chi^2 = 10,193$; $p = 0,017$). ИМТ, равный $M + 3SD$, встречался только в основной группе у 1 ребенка.

В 1 год жизни сохраняются различия распределения по росту: в основной группе дети с повышенным и высоким L составляют 54,2 %, в контрольной – 29,4 % ($\chi^2 = 4,0$; $p = 0,0456$) (рис. 1). Различий по МТ в годовалом возрасте не установлено ($\chi^2 = 0,69$; $p = 0,4$) (рис. 2). При этом частота детей с ИМТ, равным $M + 2SD$, выше в группе контроля и равна 26,5 %, в основной – 4,2 % ($\chi^2 = 6,71$; $p = 0,0096$). Полученные результаты объясняются тем, что при относительно равных показателях массы тела в исследуемых группах в основной группе больше детей с повышенным и высоким ростом. Так как ИМТ является дробным показателем деления массы тела (кг) на квадрат роста (m^2), то чем выше значение длины тела, тем меньше ИМТ.

При исследовании детей в 2 года различия по L в группах статистически не значимы ($\chi^2 = 4,804$; $p = 0,187$). Частота детей с нормальной МТ в контрольной группе, в которой больше детей с 1,0 SDS BMI ($\chi^2 = 14,081$; $p = 0,001$), превалирует над частотой детей с нормальной МТ в основной группе. При вычислении ИМТ (рис. 3) обнаружено, что количество детей с избыточной массой тела в основной группе составляет 58,3 %, а в контрольной – 26,5 %. ИМТ $> Me + 3SD$ встречался исключительно в основной группе (37,5 %, $\chi^2 = 46,309$; $p = 0,001$).

Выводы.

1. При рождении и в 3 месяца жизни различий по уровням физического развития между группами не установлено, связь между факторным и результативным признаками по ИМТ, росту и массе тела статистически незначима.

2. В 6 месяцев выявлено, что в основной группе число детей с повышенным и высоким ростом, повышенной массой тела больше. Вместе с тем статистические различия по ИМТ в исследуемых группах не установлены.

3. В 9 месяцев жизни установлено, что в основной группе количество детей с высоким ростом, повышенной и избыточной массой тела достоверно выше, чем в группе контроля. При анализе показателей ИМТ выявлено, что статистически значимых различий в группах детей не выявлено. ИМТ $> M + 3SD$ встречался только в основной группе у 1 ребенка.

4. К 1 году жизни в основной группе преобладают дети с высоким и повышенным ростом, при этом частота детей с повышенным и высоким ИМТ выше в группе контроля. Различий по массе тела в годовалом возрасте не установлено.

5. В 2 года жизни выявлено, что повышенная масса тела встречается только в основной группе, в контрольной группе масса тела всех детей соответствовала возрастной норме. Частота с высоким показателем ИМТ больше в основной группе. Показатель ИМТ $> Me + 3SD$ встречался исключительно в основной группе и составил 37,5 %. Связь между факторным и результативным признаками по росту статистически не значима.

Заключение. Таким образом, при рождении детей различий по уровням физического развития не обнаружено. Влияние избыточной массы тела и ожирения у матери в период беременности на физическое развитие ребенка начинает проявляться после рождения, начиная с 6 месяцев жизни, прежде всего повышенным и высоким ростом, влияя на более стабильный антропометрический показатель, каковым является рост человека, а к 2 годам – избыточной массой тела или ожирением. Необходимо более детальное и длительное наблюдение детей в катамнезе, так как накоплены доказательства того, что влияние ожирения у матери в период беременности на плод выходит далеко за пределы первого года жизни ребенка, увеличивая риск развития ожирения и появление проблем со здоровьем в последующие возрастные периоды жизни [5, 7].

Список литературы

1. Безрукова, Д. А. Ожирение у детей : состояние проблемы / Д. А. Безрукова, А. А. Джумагазиев, М. В. Богданьянц, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Е. В. Трубина // Астраханский медицинский журнал. – 2017. – Т. 12, № 3. – С. 13–21.

2. Гмошинская, М. В. Изучение возможного программирующего влияния избыточной массы тела и ожирения у беременных женщин на физическое развитие детей первого года жизни, находящихся на исключительно грудном вскармливании / М. В. Гмошинская, И. Я. Конь, Н. М. Шилина, В. И. Фурцев, Е. В. Будникова, А. И. Сафронова, В. И. Куркова, Т. В. Абрамова, А. Г. Соколова // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95, № 1. – С. 57–60.
3. Джумагазиев, А. А. Проблема ожирения у детей в современном мире : реалии и возможные пути решения / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Д. В. Райский, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева, Л. С. Джамаев // Вопросы современной педиатрии. – 2016 – Т. 15, № 3. – С. 250–256.
4. Джумагазиев, А. А. Проблемы вскармливания детей первого года жизни в г. Астрахань / А. А. Джумагазиев, Е. И. Казиминова, Д. В. Райский, Н. Х. Абушаева, А. К. Мустафина // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. – 2004. – Т. 83, № 6. – С. 87–89.
5. Джумагазиев, А. А. Пищевые предпочтения у детей с избыточной массой тела и ожирением / А. А. Джумагазиев, Д. А. Безрукова, М. В. Богданьянц, Ф. В. Орлов, Л. М. Акмаева, О. В. Усаева // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 47–48.
6. Зернова, Л. Ю. Постнатальная адаптация новорожденных у матерей с ожирением : клинические и метаболические особенности / Л. Ю. Зернова, Т. В. Коваленко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – № 6. – С. 10–15.
7. Климов, Л. Я. Адипокины у детей, рожденных от матерей с ожирением / Л. Я. Климов, Н. Е. Верисокина, Л. С. Алавердян, В. А. Курьянинова, Т. В. Железнякова, Р. А. Атанесян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 182.
8. Коваленко, Т. В. Особенности состояния здоровья и физического развития детей у матерей с ожирением / Т. В. Коваленко, Л. Ю. Зернова, Н. А. Могилевская, Н. Г. Плахотина // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 3. – С. 22–26.
9. Конь, И. Я. Особенности введения продуктов и блюд прикорма в различных регионах РФ. Сообщение 2. Результаты мультицентрового изучения особенностей питания детей первого года жизни в Российской Федерации / И. Я. Конь, М. В. Гмошинская, Т. Э. Боровик, Е. М. Булатова, А. А. Джумагазиев, К. С. Ладодо, Е. И. Прахин, Л. А. Решетник, Н. Е. Санникова, Е. М. Фатеева, В. И. Фурцев, Н. М. Шилина // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, № 4. – С. 54–59.
10. Петренко, Ю. В. Ожирение у матерей и здоровье детей разного возраста / Ю. В. Петренко, В. П. Новикова, А. В. Полунина // Педиатр. – 2018. – Т. 9, № 3. – С. 24–27.
11. Рафикова, Ю. С. Отдаленные последствия недоношенности – метаболический синдром у детей и подростков : есть ли риск? / Ю. С. Рафикова, М. А. Подпорина, Т. В. Саприна, Е. В. Лошкова, Е. В. Михалев // Неонатология : новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 21–30.
12. Рычкова, Л. В. Факторы риска развития ожирения у подростков этнических групп сельских районов Республики Бурятия : результаты поперечного исследования / Л. В. Рычкова, Ж. Г. Аюрова, А. В. Погодина, А. С. Косовцева // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 509–515.
13. Трефилов, Р. Н. Влияние избыточных прибавок массы тела у детей первого года жизни на риск формирования ожирения у школьников / Р. Н. Трефилов, Л. В. Софронова, Р. М. Ахмедова // Вопросы практической педиатрии. – 2017. – Т. 12, № 5. – С. 7–11.
14. Ходжиева, М. В. Современные взгляды на развитие избыточной массы тела и ожирения у детей. Ч. I / М. В. Ходжиева, В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, Л. С. Намазова-Баранова, Т. В. Маргиева, О. К. Нетребенко, Т. В. Бушуева, Н. Г. Звонкова, С. В. Некрасова // Педиатрическая фармакология. – 2015 – Т. 12, № 5. – С. 573–578.
15. Шилина, Н. М. Ожирение у женщин и физическое развитие их детей : роль генетического полиморфизма и факторов внешней среды / Н. М. Шилина, Е. Ю. Сорокина, А. А. Джумагазиев, Е. А. Нетунаева, И. П. Малышева, Л. М. Акмаева, И. Я. Конь // Актуальные вопросы современной медицины : мат-лы III Международной конференции Прикаспийских государств (Астрахань, 4–5 октября 2018 г.) / под ред. Х. М. Галимзянова, О. А. Башкиной. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2018. – С. 207–209.
16. Шилина, Н. М. Фенотипические проявления полиморфизма RS 9939609 гена FTO в диаде мать-дитя / Н. М. Шилина, Е. Ю. Сорокина, А. А. Джумагазиев, Е. Пырьева, И. Я. Конь, Л. В. Дикарева, У. М. Лебедева, К. М. Степанов, И. П. Малышева, Л. М. Акмаева, О. Н. Макурина // Вопросы детской диетологии. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 14–20.
17. Cole, T. J. Establishing standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey / T. J. Cole, C. Bellizzi, K. M. Flegal, W. H. Dietz // BMJ. – 2000. – Vol. 320, № 7244. – P. 1240–1243.
18. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years / GBD 2015 Obesity Collaborators // New England Journal of Medicine. – 2017. – Vol. 377, № 1. – P. 13–27.
19. Jimenez-Chillaron, J. C. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health / J. C. Jimenez-Chillaron, R. Duaz, D. Martinez, T. Pentinat, M. Ramon-Krauel, S. Ribo, T. Plösch // Biochimie. – 2012. – Vol. 94, № 11. – P. 2242–2263.

20. Ng M. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013/ M. Ng, T. Fleming, M. Robinson, B. Thomson, N. Graetz, C. Margono, E. C. Mullany, S. Biryukov, C. Abbafati, S. F. Abera, J. P. Abraham, N. M. Abu-Rmeileh, T. Achoki, F. S. AlBuhairan, Z. A. Alemu, R. Alfonso, M. K. Ali, R. Ali, N. A. Guzman, W. Ammar, P. Anwar, A. Banerjee, S. Barquera, S. Basu, D. A. Bennett, Z. Bhutta, J. Blore, N. Cabral, I. C. Nonato, J. C. Chang, R. Chowdhury, K. J. Courville, M. H. Criqui, D. K. Cundiff, K. C. Dabhadkar, L. Dandona, A. Davis, A. Dayama, S. D. Dharmaratne, E. L. Ding, A. M. Durrani, A. Esteghamati, F. Farzadfar, D. F. Fay, V. L. Feigin, A. Flaxman, M. H. Forouzanfar, A. Goto, M. A. Green, R. Gupta, N. Hafezi-Nejad, G. J. Hankey, H. C. Harewood, R. Havmoeller, S. Hay, L. Hernandez, A. Husseini, B. T. Idrisov, N. Ikeda, F. Islami, E. Jahangir, S. K. Jassal, S. H. Jee, M. Jeffreys, J. B. Jonas, E. K. Kabagambe, S. E. Khalifa, A. P. Kengne, Y. S. Khader, Y. H. Khang, D. Kim, R. W. Kimokoti, J. M. Kinge, Y. Kokubo, S. Kosen, G. Kwan, T. Lai, M. Leinsalu, Y. Li, X. Liang, S. Liu, G. Logroscino, P. A. Lotufo, Y. Lu, J. Ma, N. K. Mainoo, G. A. Mensah, T. R. Merriman, A. H. Mokdad, J. Moschandreas, M. Naghavi, A. Naheed, D. Nand, K. M. Narayan, E. L. Nelson, M. L. Neuhouser, M. I. Nisar, T. Ohkubo, S. O. Oti, A. Pedroza, D. Prabhakaran, N. Roy, U. Sampson, H. Seo, S. G. Sepanlou, K. Shibuya, R. Shiri, I. Shiue, G. M. Singh, J. A. Singh, V. Skirbekk, N. J. Stapelberg, L. Sturua, B. L. Sykes, M. Tobias, B. X. Tran, L. Trasande, H. Toyoshima, S. van de Vijver, T. J. Vasankari, J. L. Veerman, G. Velasquez-Melendez, V. V. Vlassov, S. E. Vollset, T. Vos, C. Wang, X. Wang, E. Weiderpass, A. Werdecker, J. L. Wright, Y. C. Yang, H. Yatsuya, J. Yoon, S. J. Yoon, Y. Zhao, M. Zhou, S. Zhu, A. D. Lopez, C. J. Murray, E. Gakidou // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384, № 9945. – P. 766–781.

21. Sung H. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden / H. Sung, R. L. Siegel, L. A. Torre, J. Pearson-Stuttard, F. Islami, S. A. Fedewa, A. Goding Sauer, K. Shuval, S. M. Gapstur, E. J. Jacobs, E. L. Giovannucci, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2019. – Vol. 69, № 2. – P. 88–112.

References

1. Bezrukova D. A., Dzhumagaziev A. A., Bogdan'yants M. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V., Trubina E. V. Ozhirenie u detey: sostoyanie problemy [Obesity in children: state of the problem]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 13–21.

2. Gmshinskaya M. V., Kon' I. Ya., Shilina N. M., Furtsev V. I., Budnikova E. V., Safronova A. I., Kurkova V. I., Abramova T. V., Sokolova A. G. Izuchenie vozmozhnogo programmiruyushchego vliyaniya izbytochnoy massy tela i ozhireniya u beremennykh zhenshchin na fizicheskoe razvitie detey pervogo godazhizni, nakhodyashchikh-sya na isklyuchitel'no grudnom vskarmlivani [Possible programming impact of pregnant women overweight and obesity on physical development of exclusively breastfed infants]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky]*, 2016, vol. 95, no. 1, pp. 57–60.

3. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Orlov F. V., Rayskiy D. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V., Dzhamaev L. S. Problema ozhireniya u detey v sovremennom mire: realii i vozmozhnye puti resheniya [Obesity in children in the modern world: realities and possible solutions]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*, 2016, vol. 15, no. 3, pp. 250–256.

4. Dzhumagaziev A. A., Kazimirova E. I., Rayskiy D. V., Abushaeva N. Kh., Mustafina A. K. Problemy vskarmlivaniya detey pervogo goda zhizni v g. Astrakhan' [Problems of infants feeding in Astrakhan]. *Pediatrics. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Journal "Pediatrics" named after G.N. Speransky]*, 2004, vol. 83, no. 6, pp. 87–89.

5. Dzhumagaziev A. A., Bezrukova D. A., Bogdan'yants M. V., Orlov F. V., Akmaeva L. M., Usaeva O. V. Pishchevye predpochteniya u detey s izbytochnoy massoy tela i ozhireniem [Food preferences at children with the excess body weight and obesity]. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*, 2016, vol. 85, no. S2, pp. 47–48.

6. Zernova L. Yu., Kovalenko T. V. Postnatal'naya adaptatsiya novorozhdennykh u materey s ozhireniem: klinicheskie i metabolicheskie osobennosti [Postnatal adaptation of neonatal infants of obese mothers: clinical and metabolic features]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2011, no. 6, pp. 10–15.

7. Klimov L. Ya., Verisokina N. E., Alaverdyan L. S., Kur'yaninova V. A., Zheleznyakova T. V., Atanesyan R. A. Adipokiny u detey, rozhdennykh ot materey s ozhireniem [Adipokines at the children born from mothers with obesity]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 182.

8. Kovalenko T. V., Zernova L. Yu., Mogilevskaya N. A., Plakhotina N. G. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya i fizicheskogo razvitiya detey u materey s ozhireniem [The health status and physical development of children born to obese mothers]. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]*, 2006, no. 3, pp. 22–25.

9. Kon' I. Ya., Gmshinskaya M. V., Borovik T. E., Bulatova E. M., Dzhumagaziev A. A., Ladodo K. S., Prakhin E. I., Reshetnik L. A., Sannikova N. E., Fateeva E. M., Furtsev V. I., Shilina N. M. Osobennosti vvedeniya produktov i blyud prikorma v razlichnykh regionakh RF. Soobshchenie 2. Rezul'taty mul'titsentrovogo izucheniya osobennostey pitaniya detey pervogo goda zhizni v Rossiyskoy Federatsii [Specificity of Introducing Supplemental Infant Foods and Products in Various Regions of The Russian Federation. Report 2. Results of a Multi-Center Study on Specificity of Infant Nutrition of in the Russian Federation]. *Voprosy detskoy dietologii [Pediatric Nutrition]*, 2006, vol. 4, no. 4, pp. 54–59.

10. Petrenko Yu. V., Novikova V. P., Polunina A. V. Ozhirenie u materey i zdorov'e detey raznogo vozrasta [Maternal obesity and child health at different ages]. *Pediatr [Pediatrician]*, 2018, vol. 9, no. 3, pp. 24–27.
11. Rafikova Yu. S., Podporina M. A., Saprina T. V., Loshkova E. V., Mikhalev E. V. Otdalennye posledstviya nedonoshennosti – metabolicheskiy sindrom u detey i podrostkov: est' li risk? [The long-term consequences of prematurity-the metabolic syndrome in children and adolescents: is there a risk?]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Neonatology: News, Opinions, Training]*, 2019, vol. 7, no. 1, pp. 21–30.
12. Rychkova L. V., Ayurova Zh. G., Pogodina A. V., Kosovtseva A. S. Faktory riska razvitiya ozhireniya u podrostkov etnicheskikh grupp sel'skikh rayonov Respubliki Buryatiya: rezul'taty poperechnogo issledovaniya [Risk factors for obesity in adolescents of ethnic groups in rural areas of the Republic of Buryatia: a cross-sectional study]. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Current Pediatrics]*, 2017, vol. 16, no. 6, pp. 509–515.
13. Trefilov R. N., Sofronova L. V., Akhmedova R. M. Vliyaniye izbytochnykh pribavok massy tela u detey pervogo goda zhizni na risk formirovaniya ozhireniya u shkol'nikov [Influence of excessive weight gain in infants of the first year of life on the risk of obesity in schoolchildren]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Clinical Practice in Pediatrics]*, 2017, vol. 12, no. 5, pp. 7–11.
14. Khodzhiyeva M. V., Skvortsova V. A., Borovik T. E., Namazova-Baranova L. S., Margieva T. V., Netrobenko O. K., Bushueva T. V., Zvonkova N. G., Nekrasova S. V. Sovremennyye vzglyady na razvitiye izbytochnoy massy tela i ozhireniya u detey. Chast' I [Contemporary Views on Development of Excess Body Weight and Obesity in Children. Part I]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*, 2015, vol. 12, no. 5, pp. 573–578.
15. Shilina N. M., Sorokina E. Yu., Dzhumagaziev A. A., Netunaeva E. A., Malysheva I. P., Akmaeva L. M., Kon' I. Ya. Ozhirenie u zhenshchin i fizicheskoe razvitiye ikh detey: rol' geneticheskogo polimorfizma i faktorov vneshchney sredy [Obesity in women and the physical development of their children: the role of genetic polymorphism and environmental factors]. *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. 207–209.
16. Shilina N. M., Sorokina E. Yu., Dzhumagaziev A. A., Pyr'eva E., Kon' I. Ya., Dikareva L. V., Lebedeva U. M., Stepanov K. M., Malysheva I. P., Akmaeva L. M., Makurina O. N. Fenotipicheskie proyavleniya polimorfizma RS 9939609 gena FTO v diade mat'-ditya [Phenotypic manifestations of FTO genetic polymorphism rs 9939609 in the mother-child dyad]. *Voprosy detskoy dietologii [Pediatric Nutrition]*, 2017, vol. 15, no. 4, pp. 14–20.
17. Cole T. J., Bellizzi M. C., Flegal K. M., Dietz W. H. Establishing standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 2000, vol. 320, no. 7244, pp. 1240–1243.
18. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. GBD 2015 Obesity Collaborators. *New England Journal of Medicine*, 2017, vol. 377, no. 1, pp. 13–27.
19. Jimenez-Chillaron J. C., Díaz R., Martínez D., Pentinat T., Ramón-Krauel M., Ribó S., Plösch T. The role of nutrition on epigenetic modifications and their implications on health. *Biochimie*, 2012, vol. 94, no. 11, pp. 2242–2263.
20. Ng M., Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E. C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S. F., Abraham J. P., Abu-Rmeileh N. M., Achoki T., AlBuhairan F. S., Alemu Z. A., Alfonso R., Ali M. K., Ali R., Guzman N. A., Ammar W., Anwar P., Banerjee A., Barquera S., Basu S., Bennett D. A., Bhutta Z., Blore J., Cabral N., Nonato I. C., Chang J. C., Chowdhury R., Courville K. J., Criqui M. H., Cundiff D. K., Dabhadkar K. C., Dandona L., Davis A., Dayama A., Dharmaratne S. D., Ding E. L., Durrani A. M., Esteghamati A., Farzadfar F., Fay D. F., Feigin V. L., Flaxman A., Forouzanfar M. H., Goto A., Green M. A., Gupta R., Hafezi-Nejad N., Hankey G. J., Harewood H. C., Havmoeller R., Hay S., Hernandez L., Husseini A., Idrisov B. T., Ikeda N., Islami F., Jahangir E., Jassal S. K., Jee S. H., Jeffreys M., Jonas J. B., Kabagambe E. K., Khalifa S. E., Kengne A. P., Khader Y. S., Khang Y. H., Kim D., Kimokoti R. W., Kinge J. M., Kokubo Y., Kosen S., Kwan G., Lai T., Leinsalu M., Li Y., Liang X., Liu S., Logroscino G, Lotufo P. A., Lu Y., Ma J., Mainoo N. K., Mensah G. A., Merriman T. R., Mokdad A. H., Moschandreas J., Naghavi M., Naheed A., Nand D., Narayan K. M., Nelson E. L., Neuhouser M. L., Nisar M. I., Ohkubo T., Oti S. O., Pedroza A., Prabhakaran D., Roy N., Sampson U., Seo H., Sepanlou S. G., Shibuya K., Shiri R., Shiue I., Singh G. M., Singh J. A., Skirbekk V., Stapelberg N. J., Sturua L., Sykes B. L., Tobias M., Tran B. X., Trasande L., Toyoshima H., van de Vijver S., Vasankari T. J., Veerman J. L., Velasquez-Melendez G., Vlassov V. V., Vollset S. E., Vos T., Wang C., Wang X., Weiderpass E., Werdecker A., Wright J. L., Yang Y. C., Yatsuya H., Yoon J., Yoon S. J., Zhao Y., Zhou M., Zhu S., Lopez A. D., Murray C. J., Gakidou E. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014, vol. 384, no. 9945, pp. 766–781.
21. Sung H., Siegel R. L., Torre L. A., Pearson-Stuttard J., Islami F., Fedewa S. A., Goding Sauer A., Shuval K., Gapstur S. M., Jacobs E. J., Giovannucci E. L., Jemal A. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J. Clin.*, 2019, vol. 69, no. 2, pp. 88–112.

УДК 618.164-022-02-092:615.33

DOI 10.17021/2019.14.3.131.139

© Ю.Л. Набока, М.И. Коган, И.А. Гудима,
К.Т. Джалагония, Е.В. Митусова, А.К. Алькина, 2019

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И АНТИБИОТИКОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ УРОПАТОГЕНОВ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ЖЕНЩИН

Набока Юлия Лазаревна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7-928-907-40-13, e-mail: nagu22@mail.ru.

Коган Михаил Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: (863) 263-75-60, e-mail: dept_kogan@mail.ru.

Гудима Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7-903-406-65-16, e-mail: nagu22@mail.ru.

Джалагония Ксения Теймуразовна, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7-961-303-30-08, e-mail: 7kseka7@mail.ru.

Митусова Евгения Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7-928-611-96-83, e-mail: mitus21@mail.ru.

Алькина Анна Константиновна, студентка IV курса лечебно-профилактического факультета ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, тел.: +7-928-775-99-90, e-mail: alkinann@yandex.ru.

Проведено исследование микробиоты мочи пациенток с неосложненной рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей, наблюдавшихся в период 2016–2017 гг. на базах урологического отделения клиники урологии и кафедры микробиологии и вирусологии № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». Исследование осуществлено с целью повышения эффективности терапии, рационального использования антибактериальных препаратов, с учетом индивидуальных антибиотикограмм и снижения количества рецидивов заболевания. Выполнен мониторинг бактериологической картины средней порции мочи с применением стандартного и расширенного наборов питательных сред, в том числе для культивирования факультативно-анаэробных и неклостридиально-анаэробных бактерий. Определена чувствительность к основным антибактериальным препаратам, назначаемым согласно клиническим рекомендациям по ведению данных пациентов. Диагностирована высокая резистентность основных уропатогенов к препаратам, рекомендуемым в качестве первой линии терапии.

Ключевые слова: инфекции мочевых путей, моча, уропатогены, антибиотики.

ETIOLOGICAL STRUCTURE AND ANTIBIOTIC SENSITIVITY OF UROPATOGENES DETERMINED IN WOMEN WITH UNCOMPLICATED LOWER URINARY TRACT INFECTION

Naboka Yulia L., Dr. Sci. (Med), Professor, Head of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: + 7-928-907-40-13, e-mail: nagu22@mail.ru.

Kogan Mikhail I., Dr. Sci. (Med), Professor, Head of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: (863) 263-75-60, e-mail: dept_kogan@mail.ru.

Gudima Irina A., Cand. Sci. (Med), Associate Professor, Associate Professor of Department, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: +7-903-406-65-16, e-mail: nagu22@mail.ru.

Dzhalagoniya Kseniya T., Assistant, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: +7-961-303-30-08, e-mail: 7kseka7@mail.ru.

Mitusova Evgeniya V., Cand. Sci. (Med), Assistant, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: +7-928-611-96-83, e-mail: mitus21@mail.ru.

Al'kina Anna K., student, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia, tel.: +7-928-775-99-90, e-mail: alkinann@yandex.ru.

Urine microbiota study of female patients with uncomplicated recurrent lower urinary tract infection was carried out based on the Urology Division and the Department of Microbiology and Virology № 1 of Rostov State Medical University during the period of 2016-2017. The purpose of the study was to increase the efficiency of the therapy and rationality of the antibacterial drugs usage, taking into account the results of individual antibiograms and data on reduced number of disease relapses. Midstream bacteriological pattern was monitored using standard and extended sets of nutrient media on which facultative anaerobic (FAB) and non-clostridial anaerobic bacteria (NAB) can also be cultivated. Antibacterial drugs were prescribed according to clinical guidelines for the management of patients with this urinary tract infection type. Uropathogens' sensitivity to the main antibacterial drugs was determined. High resistance of main uropathogens to medications recommended as first-line therapy has been diagnosed.

Key words: *urinary tract infections, urine, uropathogens, antibiotics.*

Введение. Инфекции мочевых путей (ИМП) – широко распространенные заболевания, которые наиболее часто встречаются как в стационарной, так и в амбулаторной практике уролога [18]. Частота встречаемости ИМП составляет около 40 % всех случаев госпитальных инфекций [15]. В США по поводу ИМП в поликлинику обращается около 7 млн пациентов и 1 млн – в отделения неотложной помощи [3]. ИМП чаще регистрируют у женщин репродуктивного возраста [14]. Практически каждая вторая женщина имеет хотя бы один случай заболевания ИМП в своей жизни, а у 30 % ИМП приобретают рецидивирующий характер [16]. В результате опроса (США) было выяснено, что 10,8 % женщин констатировали случаи возникновения ИМП в течение 1 года [20]. Изучение данной патологии актуально, так как вопросы этиологии, патогенеза, а также лечения и профилактики являются междисциплинарной проблемой [2].

В стандарт лечения ИМП, к которым относятся неосложненные инфекции нижних мочевых путей (НИНМП) входит антимикробная терапия (АМТ), которая подробно изложена в Guidelines of European Association of Urology [9] и в Федеральных клинических рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» [1]. Однако сегодня отсутствует консенсус по ведению пациентов с рецидивирующими инфекциями нижних мочевых путей [5]. В связи с быстрым развитием резистентности микроорганизмов к антимикробным агентам и медленным созданием новых противомикробных препаратов варианты лечения данной когорты больных существенно ограничены [4].

Таким образом, для выбора адекватного пути лечения ИМП и НИНМП необходим постоянный микробиологический мониторинг урологического стационара, включающий в себя сведения о видовом составе и антибиотикочувствительности и/или резистентности уропатогенов.

Цель: выделить и изучить микробиоту мочи пациенток с неосложненной рецидивирующей инфекцией нижних мочевых путей и антибиотикочувствительность доминирующих уропатогенов (на примере одного урологического стационара).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено в период 2016–2017 гг. на базах урологического отделения клиники урологии и кафедры микробиологии и вирусологии № 1, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». В 2016 г. обследовано 87 пациенток с НИНМП, в 2017 г. – 82 женщины в возрасте от 22 до 54 лет (средний возраст составил $36,2 \pm 4,7$ лет). Критерии включения пациенток в исследование: наличие по данным анамнеза клинических проявлений рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей, двух или трех обострений в течение 6 месяцев или более трех обострений в течение года, отсутствие пролапса гениталий, заболеваний, передающихся половым путем, как в анамнезе, так и на момент исследования, согласие пациенток на участие в исследовании.

Обследуемая когорта пациенток с НИНМП неоднократно (в среднем 2–3 в год) получала курсы АМТ в анамнезе. Больные обращались в клинику при очередном эпизоде обострения заболевания.

Среднюю порцию мочи забирали при поступлении в стационар, после соответствующей гигиенической процедуры, до назначения АМТ в стерильный одноразовый контейнер фирмы «HiMedia» (Индия) с аутентификационным номером.

Бактериологическое исследование мочи проводили в соответствии с клиническими рекомендациями [3]. Были использованы питательные среды, регламентированные Клиническими рекомендациями Ассоциации федерации лабораторной медицины [3], а также хромогенные питательные среды фирмы «HiMedia» (Индия) для культивирования факультативно-анаэробных (ФАБ) и неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ). Посевы инкубировали в аэробных и анаэробных условиях культивирования. Для создания последних использовали HiAnaerobic System – Mark VI с индикатором анаэробнообразования (HiAnaero Indicator Tablet, «HiMedia» (Индия)) в присутствии газовой смеси (10 % CO₂, 10 % H₂, 80 % N₂). Верификацию выделенных из мочи микроорганизмов проводили по общепринятым методикам. Антибиотикочувствительность к препаратам различных групп осуществляли диско-диффузионным методом на плотной питательной среде Mueller Hinton Agar (M 173) («HiMedia», Индия), применяя диски с антибиотиками этой же фирмы [5, 6, 9]. При интерпретации результатов использовали соответствующие таблицы с показателями зоны задержки роста исследуемых штаммов. В работу включены штаммы, отнесенные к категории «чувствительных». Статистический анализ полученных результатов проводили в среде статистической обработки визуализации данных «R ver 3.2» («R Foundation for Statistical Computing», Австрия) [23]. Данные представлены при нормальном распределении в виде медианы и интервала квартильного размаха, сравнения частот встречаемости микроорганизмов оценивали с помощью теста Кохрана.

Результаты исследования и их обсуждение. За указанный исследуемый период из мочи пациенток с НИНМП во всех случаях выделяли различные варианты бактериальных ассоциаций с доминированием аэробно-анаэробных (92,0 и 96,3 %, соответственно).

В 2016 г. представителей семейства *Enterobacteriaceae* выделяли из мочи у 78,2 % пациенток с преобладанием *Escherichia coli* (*E. coli*) (58,6 %). Реже ($p < 0,05$) в моче верифицировали *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.* (табл. 1).

Таблица 1

Частота обнаружения микроорганизмов в моче и уровни бактериурии у пациенток с НИНМП, %

Микроорганизмы	Годы							
	Частота обнаружения	2016			Частота обнаружения	2017		
		Уровни бактериурии				Уровни бактериурии		
1	2	нижний (25)	медиана (50)	верхний (75)	6	нижний (25)	медиана (50)	верхний (75)
Энтеробактерии								
<i>E. coli</i>	58,6	4,00	5,00	6,00	52,4	3,00	5,00	6,00
<i>Klebsiella spp.</i>	11,9	2,75	3,50	6,00	8,5	2,00	3,00	6,00
<i>Proteus spp.</i>	8,1	2,00	3,00	5,00	4,9	2,75	5,50	6,00
<i>Enterobacter spp.</i>	6,9	2,00	2,00	4,00	6,1	3,00	6,00	7,00
<i>Citrobacter spp.</i>	1,2	8,00	8,00	8,00	0	–	–	–
Неферментирующие грамотрицательные бактерии								
<i>P. aeruginosa</i>	9,2*	2,25	3,50	5,00	3,7	3,00	5,00	5,00
<i>Acinetobacter spp.</i>	0	–	–	–	1,2	4,00	4,00	4,00
Грампозитивная флора								
Коагулазоотрицательные стафилококки	59,8	2,00	2,00	2,00	62,2	2,00	2,00	2,00
<i>Enterococcus spp.</i>	45,9	2,00	2,00	4,00	59,8*	2,00	2,00	3,00
<i>Corynebacterium spp.</i>	40,2	2,00	2,00	3,00	42,7	2,00	2,00	3,00
<i>S. aureus</i>	9,2	2,00	2,00	4,75	9,8	2,00	2,00	2,00
<i>Bacillus spp.</i>	4,6	2,00	2,00	2,00	0	–	–	–
<i>Streptococcus spp.</i>	0	–	–	–	1,2	2,00	2,00	2,00
<i>Micrococcus spp.</i>	0	–	–	–	6,1	2,00	2,00	2,00
Неклостридиальные анаэробные бактерии								
<i>Lactobacillus spp.</i>	55,2	2,00	2,00	2,00	51,2	2,00	2,00	2,00
<i>Propionibacterium spp.</i>	44,8	2,00	2,00	3,00	31,7*	2,00	2,00	2,00

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Eubacterium spp.</i>	35,6	2,00	2,00	3,00	46,3*	2,00	2,50	4,00
<i>Peptococcus spp.</i>	33,3	2,00	2,00	2,00	34,2	2,00	2,00	2,00
<i>Veillonella spp.</i>	17,2	2,00	2,00	2,00	17,1	2,00	2,00	2,25
<i>Megasphaera spp.</i>	16,1	2,00	2,00	2,00	13,4	2,00	2,00	2,00
<i>Bifidobacterium spp.</i>	14,9	2,00	2,00	2,00	10,9	2,00	2,00	2,00
<i>Bacteroides spp.</i>	13,8	2,00	2,00	2,00	25,6	2,00	2,00	2,00
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	12,6	2,00	2,00	2,00	24,4*	2,00	2,00	2,00
<i>Mobiluncus spp.</i>	10,3	2,00	2,00	2,00	0	–	–	–
<i>Fusobacterium spp.</i>	9,2	2,00	2,00	2,75	14,6	2,00	2,00	2,00
<i>Prevotella spp.</i>	3,5	2,00	2,00	3,00	12,2*	2,00	2,00	2,00
<i>Actinomyces spp.</i>	0	–	–	–	1,2	4,00	4,00	4,00
<i>Candida spp.</i>	12,6	2,00	2,00	2,00	7,3	2,00	2,00	2,75

Примечание: * – $p < 0,05$ значимые различия между обнаружением отдельных таксонов микроорганизмов в моче

Неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб) включали в себя только *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (9,2 %). Грампозитивная флора была обнаружена у 88,5 % пациенток. В ее структуре лидировали коагулазоотрицательные стафилококки (КОС), представленные *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) (33,3 %), *Staphylococcus lentus* (*S. lentus*) (11,5 %), *Staphylococcus warneri* (*S. warneri*) (10,5 %), *Staphylococcus haemolyticus* (*S. haemolyticus*) (9,2 %), *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) (3,4 %).

Практически у каждой второй пациентки в моче обнаружены *Enterococcus spp.* и *Corynebacterium spp.* Спектр *Enterococcus spp.* включал в себя *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (20,7 %), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) (14,9 %) и недифференцированные виды (10,3 %). Дрожжеподобные грибы рода *Candida* выделяли из мочи у 12,6 % больных: *Candida albicans* (*C. albicans*) (5,7 %), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*) (4,6 %), *Candida krusei* (*C. krusei*) (2,3 %). НАБ верифицированы в моче у 92,0 % пациенток и представлены 13 таксонами с преобладанием *Lactobacillus spp.* (55,2 %) и *Propionibacterium spp.* (44,8 %).

Формально допустимый уровень бактериурии при НИМП ($\geq 10^3$ КОЕ/мл) был зафиксирован практически для всех представителей семейства *Enterobacteriaceae* и *P. aeruginosa* (табл. 1). Анализируя уровни бактериурии для остальных таксонов микробиоты, следует обратить внимание на верхние квартили для *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Eubacterium spp.* и *Prevotella spp.*, равные $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

В 2017 г. по сравнению с предыдущим годом несколько уменьшалась ($p > 0,05$) частота обнаружения представителей семейства *Enterobacteriaceae* (71,9 %) также с незначительным ($p > 0,05$) снижением удельного веса доминирующего таксона *E. coli* (52,4 %). Спектр других представителей семейства *Enterobacteriaceae* менялся незначительно. Нарастала ($p < 0,05$) частота обнаружения грампозитивной флоры (97,5 %) также с доминированием ($p > 0,05$) КОС (62,2 %) по сравнению с аналогичными показателями 2016 г. Однако их видовой спектр достоверно не отличался от такового в предыдущем году. Достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась частота выделения из мочи *Enterococcus spp.* (59,8 %) и незначительно ($p > 0,05$) – *Corynebacterium spp.* (42,7 %). Однако в исследуемый период по сравнению с 2016 г. среди *Enterococcus spp.* доминировали *E. faecium* (23,2 %) и недифференцированные виды (20,7 %) ($p < 0,05$). *E. faecalis* выделяли из мочи в 15,9 % случаях ($p < 0,05$). Нарастала ($p > 0,05$) частота обнаружения в моче НАБ (96,3 %) с доминированием *Lactobacillus spp.* ($p > 0,05$) (51,2 %) и *Eubacterium spp.* ($p < 0,05$) (46,3 %). В исследуемый период увеличивалась ($p < 0,05$) частота обнаружения *Peptostreptococcus spp.* и *Prevotella spp.* и снижалась ($p < 0,05$) – *Propionibacterium spp.* по сравнению с аналогичными показателями в 2016 г.

Уровень бактериурии $\geq 10^3$ КОЕ/мл был зафиксирован для энтеробактерий и НГОб как и в 2016 г. Верхние квартили бактериурии для *Enterococcus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Actinomyces spp.* регистрировали на уровне $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

В соответствии с клиническими рекомендациями Европейской ассоциации урологов (EAU) 2017 г. [10], у женщин с симптомами острого неосложненного цистита диагностически значимым является уровень бактериурии $\geq 10^3$ КОЕ/мл. Вследствие того, что общедоказанными патогенами при

ИМП считают представителей семейства *Enterobacteriaceae*, АМТ в подавляющем большинстве случаев направлена именно на эти таксоны микроорганизмов. В EAU Guidelines 2018 г. [11] к рекомендованным препаратам первой линии терапии относят фосфомицина трометамол, пивмециллин, макрокристаллы моногидрата нитрофурантоина. Однако пивмециллин в некоторых странах, в том числе в России, недоступен. К альтернативным препаратам выбора относят триметоприм и ко-тримаксозол. По рекомендациям EAU (2018 г.) аминопенициллины и фторхинолоны не используются для лечения острого неосложненного цистита (уровень доказательности 3, степень рекомендаций – сильная). Однако в Клинических рекомендациях Российского общества урологов (РОУ) 2016–2017 гг. к основным препаратам в лечении НИНМП относят фосфомицина трометамол, фуразидина калиевую соль в сочетании с магния карбонатом, а к альтернативным – левофлоксацин или ципрофлоксацин [7]. Рекомендаций по назначению АМТ при выделении из мочи представителей грампозитивной флоры, в частности КОС, *Enterococcus spp.*, *S. aureus*, не существует. В Клинических рекомендациях РОУ (2016–2018 гг.) приведены показатели чувствительности, основанные на результатах исследования «Дармис» (2011 г.), с наибольшей (100 %) чувствительностью энтерококков к линезолиду, ванкомицину, фосфомицину, фуразидину калия. 91,8 % штаммов энтерококков были чувствительны к аминопенициллинам (ампициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавулановая кислота). Аналогичная оптимистичная ситуация описана и для показателей антибиотикочувствительности КОС: 100 % штаммов чувствительны к ванкомицину, линезолиду, фуразидину калия и нитрофурантоину, 95,7 % – к фосфомицину [8]. Рекомендаций EAU по поводу назначения антимикробных препаратов при выделении из мочи больных НИНМП анаэробных таксонов микробиоты на данный момент нет. Сложившаяся в настоящее время парадигма АМТ дискуссионна, особенно в контексте полученных данных по микробиоте и микробиому мочи здоровых женщин [13, 21, 24], в которой верифицированы 45 родов микроорганизмов с доминированием представителей грампозитивной и анаэробной микробиоты [17, 19].

За период 2016–2017 гг. определена индивидуальная антибиотикочувствительность штаммов (независимо от их каузативности), выделенных из мочи в количестве $\geq 10^3$ КОЕ/мл к рекомендованным препаратам. Данные по антибиотикочувствительности микроорганизмов суммированы, так как достоверные различия между показателями в 2016 и 2017 гг. отсутствовали.

Общедоказанными уропатогенами при НИНМП являются представители семейства *Enterobacteriaceae* и энтерококки. Фосфомицин («Монурал», фирма-производитель «Замбон», Швейцария) сегодня является не только рекомендованным, но и самым используемым препаратом для лечения ИМП [12, 22]. У пациенток с НИНМП чувствительность энтеробактерий к данному препарату в 2016–2017 гг. составила только 52,1 % (рис. 1).

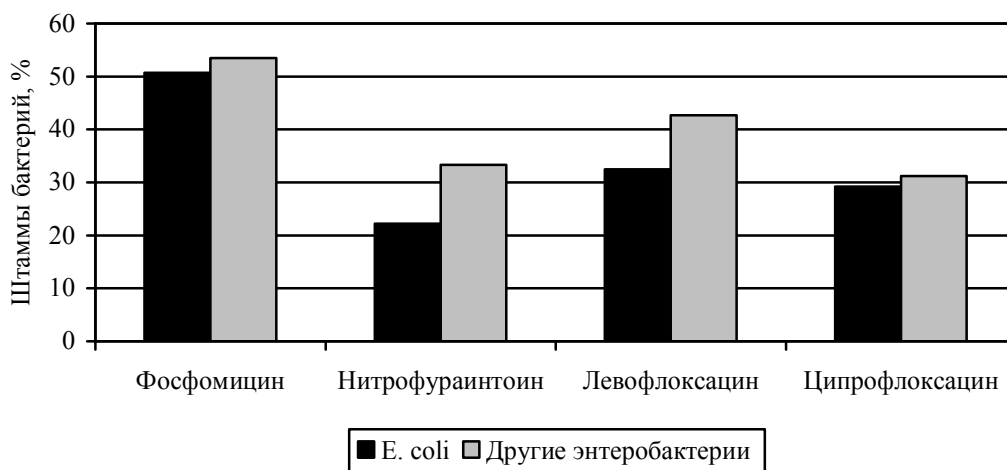


Рис. 1. Антибиотикочувствительность представителей семейства *Enterobacteriaceae*

Показатели антибиотикочувствительности *E. coli* и других энтеробактерий к нитрофурантоину («Фурадонин», фирма-производитель «Авексима ОАО», (Россия) крайне низкие (22,2 и 33,3 %, соответственно). Показатели активности левофлоксацина («Левифлоксацин», фирма-производитель АО «ВЕРТЕКС», Россия) и ципрофлоксацина («Ципрофлоксацин-Тева», фирма-производитель «Teva»,

Израиль) составили 32,5 и 29,2 %, соответственно, в отношении штаммов *E. coli* и 42,7 и 31,2 %, соответственно, – для других представителей семейства *Enterobacteriaceae*.

Более оптимистичные результаты по антибиотикочувствительности были получены для энтерококков (рис. 2) с максимальными показателями чувствительности (93,4 %) к амоксициллин/клавулановой кислоте («Амоксиклав», фирма-производитель «Sandoz d.d.», Словения). Далее в порядке убывания показателей антибиотикочувствительности *Enterococcus spp.* следуют фосфомицин (69,9 %), линезолид («Зивокс», фирма-производитель «Pfizer AS», Норвегия) (67,5 %), ампициллин («Ампициллин», фирма-производитель «Обновление ПФК ЗАО», Россия) и ампициллин/сульбактам («Сультасин», фирма-производитель «Синтез», Россия) (по 64,2%), ванкомицин («Ванкомицин», фирма-производитель «Красфарма ОАО», Россия) (53,0%).

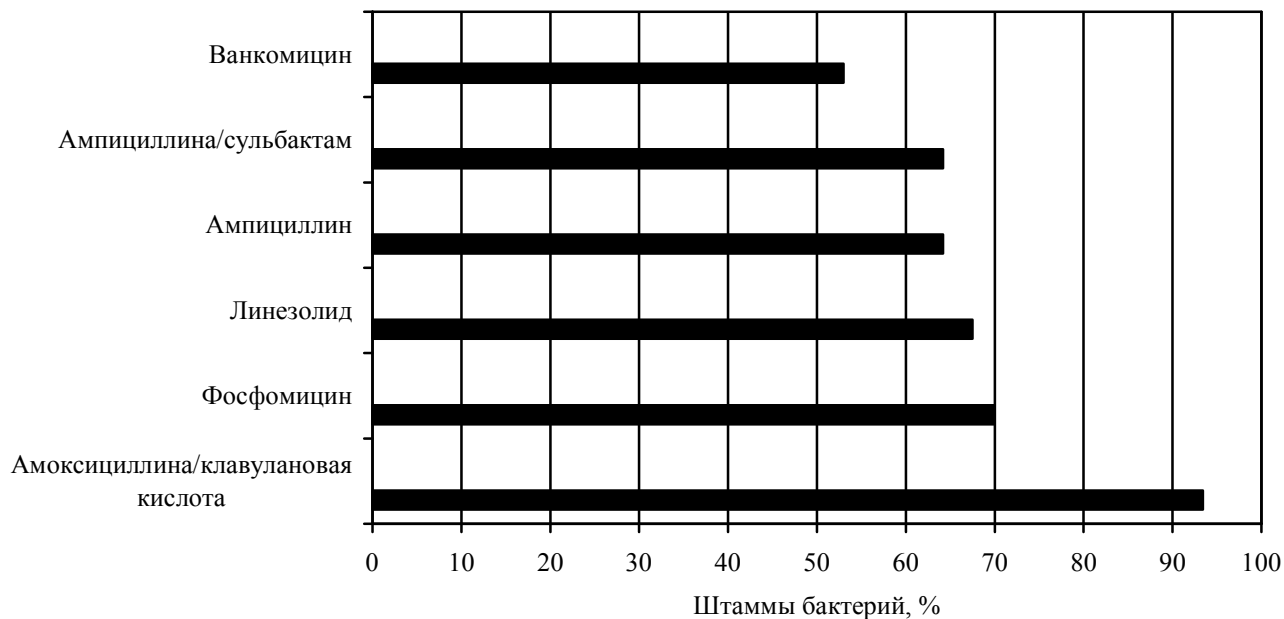


Рис. 2. Антибиотикочувствительность штаммов *Enterococcus spp.*

Показатели антибиотикочувствительности, полученные для КОС (рис. 3), достоверно отличаются от приведенных в Клинических рекомендациях (2016–2017 гг.). Чувствительность различных видов КОС от меньшего к большему распределилась по вектору: нитрофурантоин (50,1 %), ванкомицин (59,2 %), линезолид (64,1 %), фосфомицин (65,0 %).

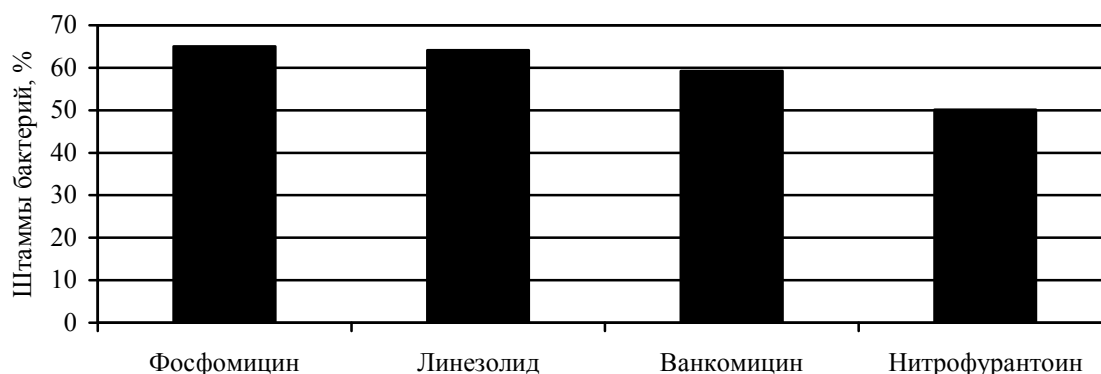


Рис. 3. Антибиотикочувствительность КОС

У пациенток с НИНМП в подавляющем большинстве случаев из мочи выделяли НАБ, чувствительность которых к фосфомицину и амоксициллину/клавулановой кислоте составила 54,1 и 58,8 %, соответственно.

Чувствительность энтеробактерий к основному препарату – фосфомицину, а также к другим

рекомендованным препаратам неуклонно снижается. Применение эмпирической терапии без учета результатов индивидуальных антибиотикограмм и данных мониторинга по антибиотикочувствительности/резистентности уропатогенов в каждом конкретном урологическом стационаре привело к росту устойчивости микроорганизмов к большинству используемых антибактериальных препаратов. Следствием сложившейся ситуации является хронизация инфекционно-воспалительного процесса в нижних мочевых путях с высокой частотой рецидивов. Необходимо отметить, что авторы статьи не экстраполируют полученные данные на все урологические стационары в целом. Обследуемая когорта пациентов крайне сложна не только в силу рецидивирующего течения заболевания, но и отягощенности анамнеза многократными курсами антимикробной терапии до настоящего обращения в клинику.

Выводы:

1. У пациенток с неосложненными инфекциями нижних мочевых путей во всех случаях в моче верифицированы бактериальные ассоциации с доминированием аэробно-анаэробных.
2. В качестве каузативных патогенов в 2016 и 2017 гг. в моче обнаруживались представители семейства *Enterobacteriaceae* (в 78,2 и 71,9 % случаев, соответственно) и *Enterococcus spp.* (в 45,9 % и 59,8 % случаев, соответственно).
3. Чувствительность энтеробактерий к фосфомицину – основному препарату в лечении неосложненных инфекций нижних мочевых путей составляет 52,7 %. Эффективность остальных рекомендованных препаратов зарегистрирована на уровне менее 50,0 %.
4. В отношении энтерококков наиболее активным препаратом является амоксициллин/клавулановая кислота. Чувствительность коагулазоотрицательных стафилококков к рекомендуемым для терапии препаратам колеблется от 50,0 до 65,0 %.

Список литературы

1. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов : Федеральные клинические рекомендации. – М. : АБВ-пресс, 2017. – 26 с.
2. Гаджиева, З. К. Особенности подхода к профилактике рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей / З. К. Гаджиева, Ю. Б. Казилев // Урология. – 2016. – № 3-S3. – С. 65–76.
3. Козлов, Р. С. Бактериологический анализ мочи / Р. С. Козлов, В. В. Меньшиков, В. С. Михайлова, Б. Ф. Шуляк, Т. И. Долгих, А. Н. Круглов, Е. В. Алиева, В. Е. Маликова // Клинические рекомендации Ассоциации федерации лабораторной медицины. – М., 2014. – 32 с.
4. Лужнова, С. А. Исследование активности новых производных 1,3-дiazинона-4 и их ациклических предшественников в отношении *Escherichia coli* / С. А. Лужнова, А. В. Воронков, И. П. Кодониди, Н. М. Габитова, С. Биллель // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 73–85.
5. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам : клинические рекомендации / Расширенное совещание межрегиональной ассоциации микробиологии и антимикробной химиотерапии (Москва, 22.05.2015). – М., 2015. – 162 с.
6. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике : Российские практические рекомендации / под ред. С. В. Яковлева, С. В. Сидоренко, В. В. Рафальского, Т. В. Спичак. – М. : Пре100 Принт, 2014. – 121 с.
7. Урология : Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 496 с.
8. Урология : Российские клинические рекомендации / под ред. Ю. Г. Аляева, П. В. Глыбочко, Д. Ю. Пушкаря. – М. : Медфорум, 2018. – 544 с.
9. Biedenbach, D. J. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections : a five country surveillance study / D. J. Biedenbach, R. E. Badal, M. Y. Huang, M. Motyl, P. K. Singhal, R. S. Kozlov, A. D. Roman, S. Marcella // Infect. Dis. Ther. – 2016. – Vol. 5, № 2. – P. 139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
10. Bonkat, G. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines / G. Bonkat, R. Pickard, R. Bartoletti, T. Cai, F. Bruyère, S. E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner, B. Wullt, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay // EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2017. – 64 p.
11. Bonkat, G. Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology Guidelines / G. Bonkat, R. Pickard, R. Bartoletti, T. Cai, F. Bruyère, S. E. Geerlings, B. Köves, F. Wagenlehner, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay // EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. – 2018. – 66 p.
12. Colgan, R. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women / R. Colgan, M. Williams, J. R. Johnson // Am. Fam. Physician. – 2011. – Vol. 84, № 5. – P. 519–526.

13. Fouts, D. E. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury / D. E. Fouts, R. Pieper, H. Pohl, S. Knoblach, M. J. Suh, S. T. Huang, I. Ljungberg, B. M. Sprague, S. K. Lucas, M. Torralba, K. E. Nelson, S. L. Groah // *J. Transl. Med.* – 2012, № 10. – P. 174. doi: 10.1186/1479-5876-10-174.
14. Foxman, B. Epidemiology of urinary tract infections : incidence, morbidity, and economic costs / B. Foxman // *Am. J. Med.* – 2002 – Vol. 8, № 1. – P. 5–13.
15. Frumkin, K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0-36 months / K. Frumkin // *J. Emerg. Med.* – 2015. – Vol. 48, № 4. – P. 405–415.
16. Grabe, M. Guidelines on Urological Infections // European Association of Urology Guidelines / M. Grabe, R. Bartoletti, T. E. Bjerklund Johansen, T. Cai, M. Çek, B. Köves, K. G. Naber, R. S. Pickard, P. Tenke, F. Wagenlehner, B. Wullt // EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. – 2015. – 86 p.
17. Kogan, M. I. Human Urine Is Not Sterile – Shift of Paradigm / M. I. Kogan, Y. L. Naboka, K. S. Ibishev, I. A. Gudima, K. G. Naber // *Urol. Int.* – 2015. – Vol. 94, № 4. – P. 445–452. doi: 10.1159/000369631.
18. Segagni, L. L. A national point prevalence study on healthcare-associated infections and antimicrobial use in Austria / L. L. Segagni, A. Blacky, P. Starzengruber, M. Diab-Elschahawi, T. Wrba, E. Presterl // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2016 – Vol. 128, № 3–4 – P. 89–94. doi: 10.1007/s00508-015-0947-8.
19. Siddiqui, H. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S RNA amplicons / H. Siddiqui, A. J. Nederbragt, K. Lagesen, S. L. Jeansson, K. S. Jakobsen // *BMC Microbiol.* – 2011. – Vol. 11. – P. 244–251. doi: 10.1186/1471-2180-11-244.
20. Tandogdu, Z. Global epidemiology of urinary tract infections / Z. Tandogdu, F. M. Wagenlehner // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 73–79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
21. Thomas-White, K. J. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota / K. J. Thomas-White, S. C. Forster, N. Kumar, M. Van Kuiken, C. Putonti, M. D. Stares, E. E. Hilt, T. K. Price, A. J. Wolfe, T. D. Lawley // *Nat Commun.* – 2018. – Vol. 9. – P. 1557–1563. doi: 10.1038/s41467-018-03968-5.
22. Wang, A. Urinary Tract Infections / A. Wang, P. Nizran, M. A. Malone, T. Riley // *Prim. Care.* – 2013. – Vol. 40, № 3. – P. 687–706. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.005.
23. Ward, J. H. Hierarchical grouping to optimize an objective function / J. H. Ward // *J. Am. Stat. Assoc.* – 1963. – Vol. 58. – P. 236–244.
24. Wolfe, A. J. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder / A. J. Wolfe, E. Toh, N. Shibata, R. Rong, K. Kenton, M. Fitzgerald, E. R. Mueller, P. Schreckenberger, Q. Dong, D. E. Nelson, L. Brubaker // *J. Clin. Microbiol.* – 2012. – Vol. 50, № 4. – P. 1376–1383. doi: 10.1128/JCM.05852-11.

References

1. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsiy pochek, mochevyvodyashchikh putey i muzhskikh polovyykh organov. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. [Antimicrobial therapy and prevention of kidney, urinary tract and male sex organs infections. Federal clinical guidelines.]. Moscow, ABV-press, 2017, 26 p.
2. Gadzhieva Z. K., Kazilov Yu. B. Osobennosti podkhoda k profilaktike retsidiviruyushchey infektsii nizhikh mochevyvodyashchikh putey [The features in preventing recurrent lower urinary tract infection]. *Urologiya [Urologiia]*, 2016, no. 3-S3, pp. 65–76.
3. Kozlov, R. S. Menshikov V. V., Mikhaylova V. S., Shulyak B. F., Dolgikh T. I., Kruglov A. N., Alieva E. V., Malikova V. E. Bakteriologicheskii analiz mochi. Klinicheskiye rekomendatsii Assotsiatsii federatsii laboratornoy meditsiny [Bacteriological analysis of urine. Clinical recommendations of the Association of the Federation of Laboratory Medicine]. Moscow, 2014, 32 p.
4. Luzhnova S. A., Voronkov A. V., Kodonidi I. P., Gabitova N. M., Billel' S. Issledovanie aktivnosti novykh proizvodnykh 1,3-diazinona-4 i ikh atsiklicheskikh predshestvennikov v otnoshenii Escherichia coli [Investigation of the activity of 1,3-diazinone-4 new derivatives and their non-cyclic precursors in respect of Escherichia coli]. *Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy & Pharmacology]*, 2018, vol. 6, no. 1, pp. 73–85.
5. Opredelenie chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam. Klinicheskiye rekomendatsii. Rasshirennoe soveshchanie mezhhregional'noy assotsiatsii mikrobiologii i antimikrobnoy khimioterapii [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial agents. Clinical recommendations. Extended meeting of the interregional association of microbiology and antimicrobial chemotherapy. (Moscow, 22.05.2015)]. Moscow, 2015, 162 p.
6. Strategiya i taktika ratsional'nogo primeneniya antimikrobnyykh sredstv v ambulatornoy praktike: Rossiyskie klinicheskiye rekomendatsii [Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice: Russian clinical recommendations]. Ed. S. V. Yakovlev, S. V. Sidorenko, V. V. Rafal'skiy, T. V. Spichak. Moscow, Pre100 Print, 2014, 121 p.
7. Urologiya. Rossiyskie klinicheskiye rekomendatsii [Urology. Russian clinical recommendations]. Ed. Yu. G. Alyaev, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkar. Moscow, GEOTAR-Media, 2016, 496 p.
8. Urologiya. Rossiyskie klinicheskiye rekomendatsii [Urology. Russian clinical recommendations]. Ed. Yu. G. Alyaev, P. V. Glybochko, D. Yu. Pushkar. Moscow, Medforum, 2018, 544 p.

9. Biedenbach D. J., Badal R. E., Huang M. Y., Motyl M., Singhal P. K., Kozlov R. S., Roman A. D., Marcella S. In vitro activity of oral antimicrobial agents against pathogens associated with community-acquired upper respiratory tract and urinary tract infections: a five-country surveillance study. *Infect. Dis. Ther.*, 2016, vol. 5, no. 2, pp. 139–153. doi: 10.1007/s40121-016-0112-3.
10. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R., Cai T., Bruyère F., Geerlings S. E., Köves B., Wagenlehner F., Wullt B., Pilatz A., Pradere B., Veeratterapillay R. Guidelines on Urological Infections. In: European Association of Urology Guidelines. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress London, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2017, 64 p.
11. Bonkat G., Pickard R., Bartoletti R., Cai T., Bruyère F., Geerlings S. E., Köves B., Wagenlehner F., Pilatz A., Pradere B., Veeratterapillay R. Guidelines on Urological Infections. In: European Association of Urology Guidelines EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2018, 66 p.
12. Colgan R., Williams M., Johnson J. R. Diagnosis and treatment of acute pyelonephritis in women. *Am. Fam. Physician*, 2011, vol. 84, no. 5, pp. 519–526.
13. Fouts D. E., Pieper R., Pohl H., Knoblach S., Suh M. J., Huang S. T., Ljungberg I., Sprague B. M., Lucas S. K., Torralba M., Nelson K. E., Groah S. L. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J. Transl. Med.*, 2012, no. 10, pp. 174. doi: 10.1186/1479-5876-10-174.
14. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am. J. Med.*, 2002, vol. 8, no. 1, pp. 5–13.
15. Frumkin K. Bacteriology of urinary tract infections in emergency patients aged 0-36 months. *J. Emerg. Med.*, 2015, vol. 48, no. 4, pp. 405–415.
16. Grabe M., Bartoletti R., Bjerklund Johansen T. E., Cai T., Çek M., Köves B., Naber K. G., Pickard R. S., Tenke P., Wagenlehner F., Wullt B. Guidelines on Urological Infections. In: European Association of Urology Guidelines. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Madrid, EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands, 2015, 86 p.
17. Kogan M. I., Naboka Y. L., Ibishev K. S., Gudima I. A., Naber K. G. Human Urine Is Not Sterile – Shift of Paradigm. *Urol. Int.*, 2015, vol. 94, no. 4, pp. 445–452. doi: 10.1159/000369631.
18. Segagni, L. L., Blacky A., Starzengruber P., Diab-Elschahawi M., Wrba T., Presterl E. A national point prevalence study on healthcare-associated infections and antimicrobial use in Austria. *Wien Klin Wochenschr.* 2016, vol. 128, no. 3–4, pp. 89–94. doi: 10.1007/s00508-015-0947-8.
19. Siddiqui H., Nederbragt A. J., Lagesen K., Jeansson S. L., Jakobsen K. S. Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S RNA amplicons. *BMC Microbiol.*, 2011, vol. 11, pp. 244–251. doi: 10.1186/1471-2180-11-244.
20. Tandogdu Z., Wagenlehner F. M. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016, vol. 29, no. 1, pp. 73–79. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228.
21. Thomas-White K. J., Forster S. C., Kumar N., Van Kuiken M., Putonti C., Stares M. D., Hilt E. E., Price T. K., Wolfe A. J., Lawley T. D. Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat. Commun.*, 2018, vol. 9, pp. 1557–1563. doi: 10.1038/s41467-018-03968-5.
22. Wang A., Nizran P., Malone M. A., Riley T. Urinary Tract Infections. *Prim. Care.* 2013, vol. 40, no. 3, pp. 687–706. doi: 10.1016/j.pop.2013.06.005.
23. Ward J. H. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *J. Am. Stat. Assoc.* 1963, vol. 58, pp. 236–244.
24. Wolfe A. J., Toh E., Shibata N., Rong R., Kenton K., Fitzgerald M., Mueller E. R., Schreckenberger P., Dong Q., Nelson D. E., Brubaker L. Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J. Clin. Microbiol.* 2012, vol. 50, no. 4, pp. 1376–1383. doi: 10.1128/JCM.05852-11.

14.01.17 – Хирургия (медицинские науки)

УДК 616.366-003.7-37.002

DOI 10.17021/2019.14.3.139.145

© В.Ф. Фараджли, 2019

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ ПАНКРЕАТИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТАПА ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Фараджли Вугар Фиридун оглы, соискатель научной степени, ассистент, кафедра III Хирургических заболеваний, Азербайджанский медицинский университет, Азербайджанская Республика, AZ1078, г. Баку, Квартал Миргасымова, 1004, тел.: +994-50-611-49-79, e-mail: vuqarli.ferhad2006@gmail.com.

Представлены и проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с желчнокаменной болезнью, острым холециститом на фоне хронического панкреатита в зависимости от этапа воспалительного процесса. Материалом для исследования стали 55 больных, поступивших в клинику с диагнозом «Желчнокаменная болезнь» на различных этапах воспаления. Проведено биохимическое исследование крови прооперированных пациентов до и после лечения. В зависимости от стадии воспалительного процесса больных распределили на три группы. В процессе лечения использован препарат антиоксидант Гепабене (Merckle GmbH, Германия). Клинические и биохимические результаты исследования показали, что следует учитывать стадию воспаления, а также рекомендуется применять терапию препаратом Гепабене, который способствует усилению антиоксидантной защитной системы печени после хирургического вмешательства. Вследствие использования данного препарата отмечено снижение смертности пациентов по сравнению с общеизвестными статистическими данными в среднем на 23 %. Кроме того, наблюдалась тенденция к достаточно быстрой нормализации уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы, общего билирубина.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, острый холецистит, хронический панкреатит, катаральное воспаление, флегмонозное воспаление, гангренозное воспаление, антиоксидантный препарат, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, амилаза, общий билирубин.

ANALYSIS OF THE SURGICAL TREATMENT RESULTS OF PATIENTS WITH CHOLELITHIASIS ON THE PANCREATITIS BACKGROUND, DEPENDING ON THE STAGE OF THE INFLAMMATORY PROCESS

Farajli Vugar F., Candidate for a degree, Assistant, Azerbaijan Medical University, 1004 quarter Mirgasimov St, Baku, AZ1078, Azerbaijan Republic, tel.: +994-50-611-49-79, e-mail: vuqarli.ferhad2006@gmail.com.

The results of surgical treatment of patients with cholelithiasis, acute cholecystitis, chronic pancreatitis are presented and analyzed against the background of chronic pancreatitis depending on the stage of inflammatory process. The material for the study was 55 patients who entered the clinic with the diagnosis “Cholelithiasis” at various stages of inflammation. Biochemical analysis of blood of operated patients before and after treatment was carried out. Depending on the stage of the inflammatory process, the patients were divided into three groups. In the course of treatment the preparation antioxidant “Hepabene” (Merckle GmbH, Germany) is used. Clinical and biochemical results of the study showed that the stage of inflammation should be taken into account, and it is also recommended to use therapy with the preparation “Hepabene”, which contributes to the enhancement of the antioxidant protective system of the liver after surgery. Due to the use of this preparation, there was a decrease in mortality of patients compared to the well-known statistics on average by 23 %. In addition, there was a tendency to normalize the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatase, amylase, general bilirubin sufficiently rapidly.

Key words: cholelithiasis, acute cholecystitis, chronic pancreatitis, catarrhal inflammation, phlegmonous inflammation, gangrenous inflammation, antioxidant preparation, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyltransferase, alkaline phosphatase, amylase, general bilirubin.

Введение. Воспалительное заболевание желчного пузыря является широко распространенной патологией с высокой частотой смертности больных [4, 10]. По данным Всемирной организации здравоохранения (2009), каждая пятая женщина и каждый десятый мужчина планеты страдают от воспалительных заболеваний желчного пузыря, и этот показатель непрерывно растет. Данное заболевание широко распространено и среди населения Азербайджанской Республики [1, 8].

В связи с тем, что заболевание желчного пузыря и желчных протоков является результатом длительного процесса, при этой патологии нарушаются физиологические функции ряда органов пищеварительной системы, в том числе и поджелудочной железы. Поэтому к клиническим признакам, характеризующим желчнокаменную болезнь (ЖКБ), присоединяются признаки панкреатита [9].

В основе лечения ЖКБ лежит хирургическое вмешательство, после которого состояние больного обычно улучшается [2, 3, 5, 6, 7]. Однако в ряде случаев возникают послеоперационные осложнения, углубляются и патологические процессы в поджелудочной железе [9, 11].

Цель: провести анализ результатов хирургического лечения больных с комбинированным диагнозом «Желчнокаменная болезнь, острый холецистит, хронический панкреатит» в зависимости от этапа воспалительного процесса, на фоне лечения препаратом Гепабене (Merckle GmbH, Германия).

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на кафедре III хирургических заболеваний Азербайджанского медицинского университета. Проведено обследование 55 больных,

поступивших в 2009–2014 гг. в клинику с диагнозом «Желчнокаменная болезнь» на различных этапах воспаления. Проведено биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, общий билирубин (ТВИЛ)) прооперированных больных при поступлении в клинику, на 1, 3, 5, 10 и 15 день после хирургического вмешательства. Пациенты были распределены на три группы в зависимости от стадии воспалительного процесса (катаральное воспаление, флегмонозное воспаление, гангренозное воспаление). В процессе лечения использован комбинированный препарат растительного происхождения, обладающий антиоксидантной активностью, Гепабене (Merckle GmbH, Германия). Полученные данные обработаны методом вариационной статистики (среднее арифметическое значение (M), средняя погрешность (m), максимальное (max) и минимальное (min) значение). Статистическую разницу между группами определяли на основе U-критерия Уилкоксона. Вычисления производили с использованием программы Microsoft Office Excel 2013 («Microsoft», США).

Результаты исследования и их обсуждение. С целью изучения биохимических показателей крови больных, поступивших в клинику с диагнозом «Желчнокаменная болезнь, острый холецистит (катаральное воспаление), хронический панкреатит», было проведено обследование 27 человек до и после холецистэктомии.

При поступлении в клинику концентрация АЛТ в крови колебалась в пределах 100–130 Ед/л, средняя концентрация АЛТ составляла $113,85 \pm 2,54$ Ед/л ($p < 0,001$). Концентрация АСТ варьировала в пределах 70–105 Ед/л, средняя концентрация данного показателя составляла $91,77 \pm 3,12$ Ед/л ($p < 0,001$). У 25 (92,6 %) больных уровень АЛТ и АСТ в крови был отмечен выше нормы, у 2 (7,4 %) пациентов – в ее пределах.

Концентрация γ -глутамилтрансферазы изменялась в пределах 100–190 U/L, средняя концентрация этого показателя составила $145,15 \pm 9,46$ Ед/л ($p < 0,001$). У всех пациентов уровень γ -глутамилтрансферазы был выше нормы.

Исследование ЩФ показало, что его концентрация составила 600–703 Ед/л, а средний уровень – $677,38 \pm 8,3$ Ед/л ($p < 0,001$). У 19 (69 %) больных концентрация ЩФ была зафиксирована выше нормы, у 8 (31 %) пациентов сохранялась в ее пределах.

Концентрация амилазы изменялась в пределах 500–600 Ед/л, средняя концентрация данного показателя – $581,92 \pm 9,80$ Ед/л ($p < 0,001$). У 20 (74 %) больных уровень амилазы был отмечен выше нормы, у 7 (26 %) сохранялся в ее пределах.

Уровень ТВИЛ изменялся в пределах 3,0–4,30 мг/дл, средняя концентрация показателя составила $3,78 \pm 0,10$ мг/дл ($p < 0,001$). У 22 (81,5 %) больных уровень ТВ был зафиксирован выше нормы, у 5 (18,5 %) – в ее пределах.

После операции от осложнений панкреатита скончались 5 (18,52 %) пациентов, поэтому биохимическое исследование крови осуществляли у 22 больных.

Результаты исследования показали, что у больных, поступивших в клинику с диагнозом «Острый холецистит (катаральное воспаление), хронический панкреатит», после проведения хирургической операции в динамике (в течение 15 дней) отмечена тенденция к снижению концентрации в крови воспалительных маркеров и маркеров интоксикации. Однако после хирургической операции концентрация γ -глутамилтрансферазы резко повысилась (табл. 1).

Таблица 1

Результаты биохимических исследований крови прооперированных пациентов, поступивших в клинику с диагнозом «Острый холецистит (катаральное воспаление), хронический панкреатит» (n = 22)

Период обследования	Статистические показатели	Биохимические показатели					
		АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	γ -глутамил-трансфераза (Ед/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Амилаза (Ед/л)	Общий билирубин (мг/дл)
1	2	3	4	5	6	7	8
До операции	Min	100	70	100	600	500	3,00
	Max	130	105	190	703	650	4,30
	M \pm m	113,85 \pm 2,54	91,77 \pm 3,12	145,15 \pm 9,46	677,38 \pm 8,33	581,92 \pm 9,80	3,78 \pm 0,10
1 день после операции	Min	97	60	98	600	500	3
	Max	130	105	200	701	657	4
	M \pm m	111,25 \pm 2,79	89,00 \pm 4,15	142,92 \pm 10,80	674,75 \pm 10,53	581,17 \pm 11,62	3,63 \pm 0,12

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4	5	6	7	8
3 дня после операции	Min	91	58	589	568	490	3
	Max	130	105	710	720	665	4
	M±m	108,67±3,29	86,67±4,64	672,75±11,41	662,42±12,90	570,33±14,92	3,51±0,15
5 дней после операции	Min	81	46	550	500	430	2
	Max	128	100	690	710	635	4
	M±m	101,58±3,57	77,08±5,16	631,00±13,51	631,25±17,69	525,42±21,56	2,95±0,19
10 дней после операции	Min	41	28	460	440	280	0,8
	Max	116	84	670	670	570	3,1
	M±m	79,60±6,97	61,20±6,16	573,00±22,61	549,00±24,32	444,00±32,56	1,90±0,25
15 дней после операции	Min	38	28	490	430	260	0,80
	Max	100	69	650	640	530	2,60
	M±m	58,51±3,46	55,73±2,29	513,00±8,93	472,6±9,49	354,04±15,07	0,97±0,1

Несмотря на снижение средней концентрации воспалительных маркеров в крови, у отдельных пациентов их уровень был зафиксирован выше нормы.

Кроме того, проведено биохимическое исследование крови 18 больных, поступивших в клинику с диагнозом «Желчнокаменная болезнь, острый холецистит (флегмонозное воспаление), хронический панкреатит». При поступлении в клинику концентрация АЛТ в их крови колебалась в пределах 105–165 Ед/л (средняя концентрация – 127,00 ± 4,01 Ед/л), $p < 0,001$. У 12 (66,7 %) пациентов уровень АЛТ в крови был отмечен выше нормы, у 6 (33,3%) больных – в ее пределах.

Концентрация АСТ варьировала в пределах 71–148 Ед/л (средняя концентрация – 108,00 ± 4,58 Ед/л), $p < 0,001$. У 13 (72,2 %) больных уровень АСТ в крови был зафиксирован выше нормы, у 5 (27,8 %) больных – в ее пределах.

Концентрация γ -глутамилтрансферазы изменялась в пределах 107–201 Ед/л (средняя концентрация – 150,28 ± 7,18 Ед/л), $p < 0,001$. У преобладающего большинства пациентов – 17 (94,4 %) человек уровень γ -глутамилтрансферазы был отмечен выше нормы, у 1 (5,6 %) больного – в ее пределах.

Исследование ЩФ показало, что его концентрация составила 610–770 Ед/л (средняя концентрация – 718,22 ± 10,08 Ед/л), $p < 0,001$. У 13 (72,2 %) больных концентрация ЩФ была зафиксирована выше нормы, у 5 (27,8 %) больных сохранялась в ее пределах.

Концентрация амилазы изменялась в пределах 505–685 Ед/л (средняя концентрация – 606,11 ± 9,28 Ед/л), $p < 0,001$. У 15 (83,3 %) больных уровень амилазы был отмечен выше нормы, у 3 (16,7 %) пациентов сохранялся в ее пределах.

Уровень ТВИЛ изменялся в пределах 3,10–5,30 мг/дл (средняя концентрация – 4,30 ± 0,12 мг/дл), $p < 0,001$. У 14 (77,8 %) больных уровень ТВ был зафиксирован выше нормы, у 4 (22,2 %) – в ее пределах.

Исследование выявило, что средняя концентрация АЛТ, АСТ, ЩФ, амилазы и ТВИЛ в крови пациентов, поступивших в клинику на флегмоножном этапе воспаления ЖКБ на фоне хронического панкреатита, значительно снизилась по сравнению с показателями до лечения.

После операции от осложнений панкреатита скончались 3 (16,7 %) пациента, в связи с чем биохимическое исследование крови было осуществлено у 15 больных (табл. 2).

Таблица 2

Результаты биохимических исследований крови прооперированных пациентов, поступивших в клинику с диагнозом «Острый холецистит (флегмонозное воспаление), хронический панкреатит» (n = 15)

Период обследования	Статистические показатели	Биохимические показатели					
		АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	γ -глутамил-трансфераза (Ед/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Амилаза (Ед/л)	Общий билирубин (мг/дл)
1	2	3	4	5	6	7	8
До операции	Min	105	71	107	610	505	3,10
	Max	165	148	201	770	685	5,30
	M±m	127,00±4,01	108,00±4,58	150,28±7,18	718,22±10,08	606,11±9,29	4,30±0,12
1 день после операции	Min	115	72	132	678	623	3,8
	Max	165	158	193	764	685	5,30
	M±m	137,88±3,53	116,88±5,07	163,24±7,42	733,00±7,91	640,41±9,12	4,25±0,15

1	2	3	4	5	6	7	8
3 дня после операции	Min	115	85	130	643	614	2,30
	Max	165	158	221	780	705	5,30
	M±m	138,53±3,28	124,8±4,22	172,93±6,84	739,27±8,83	661,8±6,63	4,08±0,21
5 дней после операции	Min	121	85	130	638	590	1,70
	Max	150	158	217	786	705	5,10
	M±m	136,93±2,41	128,29±5,18	178,36±6,77	738,5±10,00	655,29±8,98	3,89±0,24
10 дней после операции	Min	106	57	98	584	520	1,00
	Max	145	150	194	779	790	4,50
	M±m	122,62±3,4	116,54±7,17	165,31±7,73	721,62±14,59	622,92±18,18	3,11±0,3
15 дней после операции	Min	96	51	77	554	480	0,6
	Max	136	142	186	754	757	3,9
	M±m	115,77±3,36	106,38±7,07	153,08±8,29	698,92±15,49	597,85±18,32	2,51±0,27

У 10 больных, поступивших в клинику с диагнозом «Желчнокаменная болезнь, острый холецистит (гангренозное воспаление), хронический панкреатит» при поступлении в клинику концентрация АЛТ в крови колебалась в пределах 117–180 Ед/л, средняя концентрация АЛТ составляла $143,9 \pm 6,9$ Ед/л ($p < 0,001$). Концентрация АСТ варьировала в пределах 95–153 Ед/л, средняя концентрация данного показателя составляла $122,4 \pm 5,49$ Ед/л ($p < 0,001$). У 7 (70,0 %) больных уровень АЛТ и АСТ в крови был выше нормы, у 3 (30,0 %) пациентов – в ее пределах.

Концентрация γ -глутамилтрансферазы изменялась в пределах 139–201 Ед/л, средняя концентрация этого показателя составила $168,3 \pm 7,69$ Ед/л ($p < 0,001$). У 9 (90,0 %) пациентов уровень γ -глутамилтрансферазы был выше нормы и только у 1 (10,0 %) человека – в ее пределах.

Исследование ЩФ показало, что его концентрация составила 689–808 Ед/л, а средний уровень был $759,4 \pm 12,23$ Ед/л ($p < 0,001$). У 8 (80,0 %) больных концентрация ЩФ была зафиксирована выше нормы, у 2 (20,0 %) пациентов сохранялась в ее пределах.

Концентрация амилазы изменялась в пределах 618–725 Ед/л, средняя концентрация данного показателя была $659,1 \pm 9,63$ Ед/л ($p < 0,001$). У 6 (60,0 %) больных уровень амилазы был отмечен выше нормы, у 4 (40,0 %) сохранялся в ее пределах.

Уровень ТВИЛ изменялся в пределах 4–5,3 мг/дл, средняя концентрация показателя составила $4,58 \pm 0,13$ мг/дл ($p < 0,001$). У 7 (70,0 %) больных уровень ТВИЛ был зафиксирован выше нормы, у 3 (30,0%) больных – в ее пределах.

После операции от осложнений панкреатита скончались 3 (30,0 %) пациента, в связи с чем биохимическое исследование крови проводилось у 7 больных. Результаты биохимических исследований крови этих больных, поступивших в клинику с гангренозной стадией воспаления, приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Результаты биохимических исследований крови
прооперированных пациентов, поступивших в клинику с диагнозом
«Острый холецистит (гангренозное воспаление), хронический панкреатит» (n = 7)**

Период обследования	Статистические показатели	Биохимические показатели					
		АЛТ (Ед/л)	АСТ (Ед/л)	γ -глутамил-трансфераза (Ед/л)	Щелочная фосфатаза (Ед/л)	Амилаза (Ед/л)	Общий билирубин (мг/дл)
1	2	3	4	5	6	7	8
До операции	Min	117	95	139	689	618	4
	Max	180	153	201	808	725	5,3
	M±m	143,9±6,9	122,4±5,49	168,3±7,69	759,4±12,23	659,1±9,63	4,58±0,13
1 день после операции	Min	120	99	156	734	672	3,6
	Max	182	153	216	808	725	5,3
	M±m	148,2±6,89	126,3±4,8	180,8±6,8	778,3±7,5	692,6±5,13	4,44±0,17
3 дня после операции	Min	121	93	146	706	620	3,2
	Max	182	153	216	808	700	5,1
	M±m	152,88±7,50	128,13±6,78	177,88±8,94	774,13±12,1	674,88±9,22	4,2±0,24
5 дней после операции	Min	123	90	140	713	610	2,7
	Max	190	153	222	808	709	5
	M±m	157,25±7,82	133,88±7,26	178,38±10,43	776,38±11,37	677,38±11,57	3,91±0,3

1	2	3	4	5	6	7	8
10 дней после операции	Min	113	70	118	673	590	2,3
	Max	175	148	191	762	675	4,5
	M±m	135,83±9,99	118,5±10,95	154,33±10,29	729,67±12,85	631,0±13,3	3,7±0,34
15 дней после операции	Min	109	50	103	655	568	1,7
	Max	135	135	170	730	724	4,1
	M±m	124,0±6,5	107,2±15,18	131,0±12,26	707,4±13,52	629,0±28,13	3,3±0,43

Результаты исследования показали, что через 1 день после хирургической операции у больных, поступивших в клинику с гангренозным воспалением ЖКБ на фоне хронического гепатита, концентрация маркера гепатита и панкреатита повысилась. Лишь по показателю ТВИЛ отмечено снижение.

Выявлено, что концентрация изучаемых ферментов крови большинства больных, поступивших в клинику в терминальной стадии, была более высокой.

Результаты анализа показывают, что самый высокий процент больных с повышенным уровнем АЛТ в крови встречался при флегмонозном воспалении, а с повышенным уровнем АСТ – при гангренозном воспалении. Повышенный уровень γ -глутамилтрансферазы охватывал весь контингент исследования. Наибольшее число пациентов с максимальным уровнем ЩФ зафиксировано среди больных с гангренозным воспалением. Наиболее высокий уровень амилазы и ТВИЛ выпал на долю больных с флегмонозным воспалением.

На 5 день после операции исследование крови на изучаемые ферменты проводилось у 8 больных. Процент пациентов с высоким уровнем АЛТ приходился на больных с флегмонозным воспалением, с высоким уровнем АСТ – на пациентов с гангренозным воспалением. Как и ранее, концентрация γ -глутамилтрансферазы выше нормы встречалась практически у всех больных с флегмонозным и гангренозным воспалением. Наиболее высокие уровни амилазы и ТВИЛ соответствовали больным с гангренозным воспалением.

На 10 день исследования наблюдения продолжили у 6 больных. Результаты клинических исследований показали, что начиная с 10 дня после операции концентрация в крови маркеров, характеризующих функциональное состояние печени и поджелудочной железы, начала снижаться, причем уровень ТВИЛ значительно уменьшился. Концентрация в крови γ -глутамилтрансферазы и ЩФ также существенно снизилась по сравнению с показателями до лечения.

На 15 день после операции, наряду со снижением уровня других ферментов, отмечено снижение концентрации амилазы и резкое снижение концентрации ТВИЛ.

Сравнивая результаты данного исследования с другими работами в этом направлении, можно отметить, что эффективность лечения ЖКБ на фоне хронического панкреатита в значительной степени зависит от применения антиоксидантной терапии после хирургического вмешательства, что проявляется в снижении смертности больных по сравнению с общеизвестными показателями [4, 10].

Заключение. Клинические и биохимические результаты данного исследования показали целесообразность применения терапии препаратом Гепабене, который способствовал усилению антиоксидантной защитной системы печени после хирургического вмешательства. При применении данного препарата отмечено снижение смертности больных по сравнению с общеизвестными статистическими данными, а также тенденция к достаточно быстрой нормализации уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, амилазы и общего билирубина.

Список литературы

1. Алиев, Ю. Г. Холецистэктомия из мини-доступа у больных калькулезным холециститом / Ю. Г. Алиев, Ф. С. Курбанов, В. К. Попович, Н. С. Османбекова, А. Н. Сушко, С. Р. Добровольский // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2013. – № 11. – С. 32–34.
2. Бойко, В. В. Опыт применения мини-лапаротомий при хирургических вмешательствах на органах гепатобилиарной системы / В. В. Бойко, Б. С. Федак, О. Н. Песоцкий, М. В. Супличенко, В. В. Иванов // Медицина неотложных состояний. – 2007. – Т. 4 (11). – С. 48–50.
3. Глушков, И. И. Мини-инвазивные вмешательства в лечении желчнокаменной болезни у больных пожилого и старческого возраста / И. И. Глушков, В. Б. Мосягин, В. С. Верховский, М. Г. Сафин, А. В. Скородумов, А. В. Гурина // Хирургия. Журнал имени Н. И. Пирогова. – 2010. – № 10. – С. 53–58.

4. Капшитарь, А. В. Анализ летальности у больных острым холециститом после холецистэктомии, выполненной мини-доступом и традиционным лапаротомным доступом // Харківська Хірургічна Школа. – 2017. – Vol. 2, no. 83. – P. 73–76.
5. Михайлулов, С. В. Многоэтапное хирургическое лечение острого калькулезного холецистита с использованием лапароскопической холецистэктомии / С. В. Михайлулов, М. А. Хоконов, Е. В. Моисеев, М. В. Шевченко, А. Е. Соломахин // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 6. – С. 11–15.
6. Прилепина, Е. В. Малоинвазивные технологии при остром холецистите у стариков // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия : Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2011. – № 39 (256). – С. 83–84.
7. Хирургия острого живота : руководство / под ред. Г. И. Синенченко, А. А. Курыгина, С. Ф. Багненко. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 512 с.
8. Amirov, A. S. Status of antioxidant status and endogenous intoxication in acute cholesterol / A. S. Amirov // Saglamlıg. – 2009. – Vol. 9. – P. 28–31.
9. Constantinescu, T. Gallstone disease in young population: Incidence, complications, therapeutic approach / T. Constantinescu, Al Jabouri A. K. Huwood, E. Bratucu, C. Olteanu, M. Toma, A. Stoiculescu // Chirurgia (Bucur.). – 2012. – Vol. 107, № 5. – P. 579–582.
10. Mole, D. J. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis : analysis of 1024 death records / D. J. Mole, B. Olabi, V. Robinson, O. J. Garden, R. W. Parks // HPB (Oxford). – 2009. – Vol. 11, № 2. – P. 166–170.
11. Triantopoulou, C. Complication of pancreatitis / C. Triantopoulou // Europ. Radiol Suppl. – 2008. – Vol. 18. – P. 40.

References

1. Aliev Yu. G., Kurbanov F. S., Popovich V. K., Osmanbekova N. S., Sushko A. N., Dobrovolskiy S. R. Kholetsistektomiya iz mini-dostupa u bol'nykh kal'kuleznym kholetsistitom [The minilaparotomy cholecystectomy in patients with calculous cholecystitis]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2013, no. 11, pp. 32–34.
2. Boyko V. V., Fedak B. S., Pesotskiy O. N., Suplichenko M. V., Ivanov V. V. Opyt primeneniya mini-laparotomiy pri khirurgicheskikh vmeshatel'stvakh na organakh gepatobiliarnoy sistemy [The experience of using mini-laparotomy in surgical interventions on the organs of the hepatobiliary system]. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy [Emergency Medicine], 2007, vol. 4 (11), pp. 48–50.
3. Glushkov N. I., Mosyagin V. B., Verkhovskiy V. S., Safin M. G., Skorodumov A. V., Gurina A. V. Miniinvazivnye vmeshatel'stva v lechenii zhelchnokamennoy bolezni u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Mini-invasive interventions in the treatment of bile disease in elderly and senile patients]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2010, no. 10, pp. 53–58.
4. Kapshitar' A. V. Analiz letal'nosti u bol'nykh ostrym kholetsistitom posle kholetsistektomii, vypolnennoy mini-dostupom i traditsionnym laparotomnym dostupom [Analysis of mortality in patients with acute cholecystitis after cholecystectomy performed by mini-access and traditional laparotomy access]. Kharkivs'ka Khirurgichna Shkola [Kharkov Surgical School], 2017, vol. 2, no. 83, pp. 73–76.
5. Михайлулов С. В., Хоконов М. А., Моисеев Е. В., Шевченко М. В., Соломахин А. Е. Многоэтапное хирургическое лечение острого калькулезного холецистита с использованием лапароскопической холецистэктомии [Multistage surgical treatment of acute calculous cholecystitis with application of laparoscopic cholecystectomy]. Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta, 2009, no. 6, pp. 11–15.
6. Прилепина Е. В. Малоинвазивные технологии при остром холецистите у стариков [Miniinvasive technologies of acute cholecystitis of the old patients]. Vestnik Yuzhno-Ural'skogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Obrazovanie, zdavookhranenie, fizicheskaya kul'tura [Bulletin of the South Ural State University. Series: Education, Health Care, Physical Education], 2011, no. 39 (256), pp. 83–84.
7. Khirurgiya ostrogo zhivota. Rukovodstvo [Surgery of the acute abdomen. Guidance]. Ed. G. I. Sinenchenko, A. A. Kurygin, S. F. Bagnenko]. Saint Petersburg. ELBI-SPB, 2009, 512 p.
8. Amirov A. S. Status of antioxidant status and endogenous intoxication in acute cholesterol. Saglamlıg [Health], 2009, vol. 9, pp. 28–31.
9. Constantinescu T., Huwood Al Jabouri A. K., Bratucu E., Olteanu C., Toma M., Stoiculescu A. Gallstone disease in young population: Incidence, complications, therapeutic approach. Chirurgia (Bucur.), 2012, vol. 107, no. 5, pp. 579–582.
10. Mole D. J., Olabi B., Robinson V., Garden O. J., Parks R. W. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. HPB (Oxford), 2009, vol. 11, no. 2, pp. 166–170.
11. Triantopoulou C. Complication of pancreatitis. Europ. Radiol Suppl., 2008, vol. 18, p. 40.

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология
(медицинские науки)

УДК 616.97:616.5(07)

DOI 10.17021/2019.14.3.146.149

© С.Н. Щава, Э.Б. Белан, 2019

О СОЧЕТАНИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА И МНОГООЧАГОВОЙ БЛЯШЕЧНОЙ СКЛЕРОДЕРМИИ

Щава Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой дерматовенерологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: +7-902-311-36-57, e-mail: snchava@rambler.ru.

Белан Элеонора Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1, тел.: +7-927-062-36-54, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Решением проблемы лечения atopического дерматита активно занимаются не только дерматовенерологи, но и врачи иных специальностей. Известно сочетание atopического дерматита с другими аллергическими заболеваниями, однако все чаще встречается редкое сочетание дерматозов. Представлен клинический случай atopического дерматита и многоочаговой склеродермии у ребенка 12 лет. Описания подобных клинических случаев следует осуществлять для предупреждения ошибок диагностики, а также в целях поиска взаимосвязи этиопатогенеза заболеваний, тактики ведения и необходимости комплексного обследования пациентов при первом обращении за медицинской помощью для выявления хронических заболеваний и их коррекции.

Ключевые слова: *атопический дерматит, многоочаговая склеродермия, дети, хроническое заболевание, патогенез, клинический случай.*

ABOUT COMBINATION OF ATOPIC DERMATITIS AND MULTIFOCAL PLAQUE SCLERODERMA

Shchava Svetlana N., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: +7-902-311-36-57, e-mail: snchava@rambler.ru.

Belan Eleonora B., Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Volgograd State Medical University, 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia, tel.: +7-927-062-36-54, e-mail: belan.eleonora@yandex.ru.

Not only dermatovenerologists, but also doctors of other specialties are engaged actively in an atopical dermatitis problem solution. The combination of atopical dermatitis to other allergic diseases is known, however the rare combination of a dermatosis even more often meets. The clinical case of atopical dermatitis and a multifocal scleroderma of the child of 12 years are provided. Descriptions of similar clinical cases should be carried out for prevention of errors of diagnostics and also for the purpose of search of interrelation of an etiopathogenesis of diseases, tactics of maintaining and need of comprehensive examination of patients at the first request for medical care for detection of chronic diseases and their correction.

Key words: *atopic dermatitis, multifocal scleroderma, children, chronic disease, pathogeny, clinical case.*

Введение. Атопический дерматит (АД) представлен синонимами «атопическая экзема», «конституциональная экзема», «диффузный нейродермит», «пчесуха Бенье». АД является распространенным хроническим воспалительным заболеванием кожи, характеризуется рецидивирующим течением и прогрессирующим снижением качества жизни [2, 8]. Для АД характерен широкий спектр клинических проявлений, эволютивный возрастной полиморфизм и постоянный мучительный зуд [1]. АД является междисциплинарной проблемой, затрагивая многие аспекты жизни пациента. В лечении АД задействованы дерматовенерологи, аллергологи-иммунологи, педиатры, неврологи, диетологи и т.д. [6]. Последние исследования в этой области демонстрируют многогранность патогенеза АД.

Взаимодействие таких факторов, как эпидермальная дисфункция, нарушения иммунной системы и последствия генетических мутаций способствует не только развитию болезни, но и ее прогрессированию и хроническому течению [3]. Отмечается рост АД у детей не только в Российской Федерации, но и в США, Японии и европейских странах [2, 3]. АД развивается у лиц с наследственной предрасположенностью и часто сочетается с другими проявлениями атопии – бронхальной астмой, атопическим ринитом, пищевой аллергией и др. [6]. Сегодня медикам приходится сталкиваться с редким сочетанием дерматозов, особенно у детей, например, АД и параспориоза, АД и алопеции, АД и бляшечной склеродермии и др. [4]. Ограниченная или локализованная склеродермия является хроническим заболеванием соединительной ткани неизвестной этиологии.

Патофизиологически склеродермия характеризуется тремя основными процессами: прогрессирующим фиброзом, диффузной фибропролиферативной микроангиопатией и воспалением [5, 7]. В их основе лежат как аутоиммунные процессы с активацией нескольких аутореактивных клонов Т-лимфоцитов и появлением аутоантител (антиядерных, антицентромерных, анти-РНК III-полимеразных, антитопоизомеразных 1), так и нарушения со стороны Тreg-клеток. Вместе с тем для атопического дерматита характерен Th2-фенотип иммунного ответа, при котором наиболее значимыми цитокинами являются IL-4, IL-5, IL-13. Аутоиммунный компонент при АД, в первую очередь, связан с ауто-IgE к антигенам кератиноцитам [5, 7].

С учетом перечисленных процессов представляет интерес изучение сочетанных форм иммуноопосредованных заболеваний кожи, в том числе у детей.

Цель: представить клинический случай редкого сочетания дерматозов – атопического дерматита и многоочаговой бляшечной (генерализованной) склеродермии у ребенка.

Материалы и методы исследования. Девочка Ч., 12 лет. Жалобы на высыпания на коже, сильный зуд. Диагноз «Бляшечная склеродермия» был выставлен 4 года назад. Назначено лечение, которое включало в себя общую терапию антибиотиками, ангиопротекторами, витаминами и местное лечение смягчающими средствами. После лечения антибиотиками у пациентки появился зуд, высыпания на коже. Данное состояние расценили как токсикодермию и провели противоаллергическую терапию антигистаминами и сорбентами.

Однако с тех пор у пациентки постоянно зудит кожа, ее беспокоят высыпания на коже. Девочке был выставлен диагноз «Атопический дерматит» и назначено лечение антигистаминами, сорбентами, топическими глюкокортикостероидами, смягчающими средствами, но эффект от лечения был кратковременным. Лечение многоочаговой склеродермии было приостановлено. В детстве признаков атопического дерматита не отмечалось. В семье атопическими заболеваниями никто не страдает. При осмотре кожа сухая, в области шеи, на спине и животе имеются эритематозные бляшки без четких контуров, размером от 5-копеечной монеты до ладони ребенка, на фоне которых заметны серозные чешуйки, геморрагические корки (рис. 1).



Рис. 1. Пациентка Ч., 12 лет. Бляшка в области спины

Кроме того, у пациентки выявлены следующие симптомы: красный дермографизм, бледность кожных покровов, периорбитальная гиперпигментация и дисхромии в области задней поверхности шеи (рис. 1).

В области живота и спины имеются бляшки больших размеров, коричневого цвета с признаками поверхностной атрофии, без шелушения, при пальпации неплотные, безболезненные (рис. 2).



Рис. 2. Пациентка Ч., 12 лет. Бляшка в области живота

На основании клинической картины, а также субъективных ощущений был выставлен диагноз: «Атопический дерматит» и «Многоочаговая бляшечная склеродермия». Назначено обследование: общий анализ крови и мочи, биохимические исследования крови, консультация и обследование у аллерголога, эндокринолога, гастроэнтеролога и ревматолога для исключения системной склеродермии и сопутствующей патологии, которая могла утяжелять течение кожного заболевания.

Результаты исследования и их обсуждение. При обследовании были выявлены аутоиммунный тиреодит без нарушения функции щитовидной железы, повышенное содержание IgE – 600 МЕ/мл (при норме не более 200 МЕ/мл) и недостаточность витамина D, других изменений не выявлено. Назначен витамин D в возрастной дозировке, антигистамины, местно увлажняющие средства, ультразвук с гидрокортизоновой мазью на бляшки. После проведенного лечения зуд значительно уменьшился, пациентка перестала отмечать появление новых высыпаний, бляшки стали разрешаться. Девочка была выписана в удовлетворительном состоянии со значительным улучшением кожного процесса под наблюдением педиатра, аллерголога и дерматовенеролога по месту жительства. Отмечалась длительная ремиссия, улучшилось и качество жизни.

Заключение. Представленный клинический случай подтверждает возможность сосуществования различных, в том числе конкурирующих, иммуноопосредованных заболеваний кожи у одного больного. Продемонстрированное наличие очаговой (ограниченной) склеродермии и атопического дерматита, особенно в сочетании с аутоиммунной патологией щитовидной железы и D-гиповитаминозом, подтверждает необходимость комплексного обследования пациентов с хроническими дерматозами при первом обращении за медицинской помощью для выявления сопутствующей патологии и их коррекции.

Список литературы

1. Кожные и венерические болезни : учебник / под ред. О. Ю. Олисовой. – М. : Практическая медицина, – 2015. – 288 с.
2. Корсунская, И. М. Такролимус в топической терапии атопического дерматита / И. М. Корсунская, З. А. Невозинская, О. О. Мельниченко // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т. 9, № 5. – С. 86–91.
3. Мурашкин, Н. Н. Роль нарушений эпидермального барьера при атопическом дерматите : современные концепции патогенеза заболевания / Н. Н. Мурашкин, Э. Т. Амбарчян, А. И. Материкин, Р. В. Епишев // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17, № 1. – С. 85–88.
4. Пантелеева, Г. А. Клинические примеры редкого сочетания дерматозов / Г. А. Пантелеева, И. В. Суздальцева, Т. С. Гончаренко // Клиническая дерматология и венерология. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 21–25.
5. Шостак, Н. А. Локализованная (очаговая) склеродермия в общей медицинской практике / Н. А. Шостак, А. С. Дворников, А. А. Клименко, А. А. Кондрашов, П. А. Скрипкина, Т. А. Гайдина // Лечебное дело. – 2015. – № 4. – С. 45–52.
6. Щава, С. Н. Особенности местной терапии атопического дерматита / С. Н. Щава, Э. Б. Белан // Лекарственный вестник. – 2017. – Т. 11, № 3 (67). – С. 21–24.
7. Boehncke, W. H. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases / W. H. Boehncke, N. C. Brembilla // Front. Immunol. – 2019. – Vol. 10. – P. 1198. doi: 10.3389/fimmu.2019.01198.
8. Czarnowicki, T. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march / T. Czarnowicki, J. G. Krueger, E. Guttman-Yassky // J. Allergy Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 139, № 6. – P. 1723–1734.

References

1. Kozhnye i venericheskie bolezni [Dermatological and venerological diseases]. Ed. O. Yu. Olosova. Moscow, Prakticheskaya meditsina [Practical medicine], 2015, 288 p.

2. Korsunskaya I. M., Nevozinskaya Z. A., Mel'nichenko O. O. Takrolimus v topicheskoy terapii atopicheskogo dermatita [The use of tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology], 2011, vol. 9, no. 5, pp. 86–91.
3. Murashkin N. N., Ambarchyan E. T., Materikin A. I., Epishev R. V. Rol' narusheniy epidermal'nogo bar'era pri atopicheskom dermatite: sovremennye kontseptsii patogeneza zabolevaniya [The role of epidermal barrier impairments in atopic dermatitis: modern concepts of disease pathogenesis]. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Current Pediatrics], 2018, vol. 17, no. 1, pp. 85–88.
4. Panteleeva G. A., Suzdaltseva I. V., Goncharenko T. S. Klinicheskie primery redkogo sochetaniya dermatozov [Clinical examples of rare combinations of dermatoses]. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* [Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology], 2011, vol. 9, no. 4, pp. 21–25.
5. Schostak N. A., Dvornikov A. S., Klimenko A. A., Kondrashov A. A., Skripkina P. A., Gaydina T. A. Lokalizovannaya (ochagovaya) sklerodermiya v obshchey meditsinskoj praktike [Localized (Focal) Scleroderma in the General Medical Practice], *Lechebnoe delo* [The Journal of General Medicine], 2015, vol. 4, pp. 45–52.
6. Shchava S. N., Belan E. B. Osobennosti mestnoy terapii atopicheskogo dermatita [The peculiarities of the local treatment of atopic dermatitis]. *Lekarstvennyy vestnik* [Drug bulletin], 2017, vol. 11, no. 3 (67), pp. 21–24.
7. Boehncke W. H., Brembilla N. C. Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. *Front. Immunol.*, 2019, vol. 10, pp. 1198. doi: 10.3389/fimmu.2019.01198.
8. Czarnowicki T., Krueger J. G., Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, vol. 139, no. 6, pp. 1723–1734.

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.

3. Автор гарантирует наличие у него **исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности** согласно действующему законодательству. 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 обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости 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 авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан 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 авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи 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. **Авторский текстовый оригинал статьи должен быть представлен 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 авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи 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, других видов статей и писем в редакцию – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных статей и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст авторского текстового оригинала статьи 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; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : 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. *Sovremennyye 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 detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov 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 авторского текстового оригинала статьи не менее, чем в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<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 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

35. 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.

36. "**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.

37. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** 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.

38. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in 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 a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

39. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be 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 copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

40. 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 copyright original text of the article 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).

41. **The copyright original text of the article 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.

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

43. The first page of the copyright original text of the article 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).

44. 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.

45. **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.

46. **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.

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

48. **The copyright original text of the article** 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.

49. **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.

50. **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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. **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.

57. 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.

58. 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.**

59. 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.

60. 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, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

61. 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.

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

63. A single illustration should not be numbered.

64. 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».

65. 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.

66. 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].

67. 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 at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<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 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

№ 3

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

Главный редактор – Х.М. Галимзянов
Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 11.11.2019

Уч. печ. л. – 9,4

Заказ № 4779

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

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.

Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121