

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

# **АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ**

**Научно-практический медицинский журнал**

*Издается с 2006 г.*

ТОМ 10  
№ 4

АСТРАХАНЬ – 2015

***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 10  
№ 4

ASTRAKHAN – 2015

# АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

2015

Том 10

№ 4

## Редакционная коллегия

### Главный редактор

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

### Заместители главного редактора

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

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

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

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

### Члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

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

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Редакционный совет

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

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

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

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

Д.Ш. ДУБИНА – 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)

О.С. ПОЛУНИНА – 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)

С. ЭРХАРТ – PhD, доцент (Люксембург)

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

### Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

*Материалы представленных статей рецензируются.*

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

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

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

© Издательство «ГБОУ ВПО Астраханский ГМУ», 2015

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

2015

Volume 10

№ 4

### Editorial Board

#### Editor-in-Chief

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

#### Deputy Editors-in-Chief

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

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

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

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

#### Members of Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Editorial Council

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

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

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

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

D.SH. DUBINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

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

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

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

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

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

O.S. POLUNINA – 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)

S. EHRHART – PhD, Associate Professor (Luxembourg)

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

#### Executive Editor – O.V. DENISOV

*The materials of represented articles are reviewed.*

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

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

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

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

© Publisher “SBEI HPE ASMU”, 2015

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>Д.Ю. Ивкин, Д.С. Лисицкий, Е.А. Захаров, М.М. Любишин, А.А. Карпов, Н.В. Буркова, С.В. Оковитый, А.И. Тюкавин</i> МикроРНК как перспективные диагностические и фармакологические агенты.....	8
<i>М.А. Самоструева, М.У. Сергалиева, А.Л. Ясенявская, М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Б.И. Кантемирова</i> Информационный стресс: причины, экспериментальные модели, влияние на организм.....	25
<i>А.О. Яровая, Н.С. Гончарук, Т.Н. Доронина, Н.Ю. Никулина, А.Ю. Подулясская</i> Оценка вариабельности ритма сердца при эндокринных заболеваниях у детей.....	31

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>А.В. Алешкин, Э.Р. Зулкарнеев, Ю.В. Ларина, О.В. Рубальский, И.А. Киселева, Е.О. Рубальский, О.Г. Ефимова, С.С. Афанасьев, С.С. Бочкарева, К.Н. Смирнова, А.Д. Теплый</i> Биодеконтаминация и продление сроков годности мясных и рыбных полуфабрикатов с помощью бактериофагов.....	40
<i>А.В. Дедов, Х.М. Галимзянов, А.А. Панов</i> Сывороточные антитела к <i>Chlamidophylla pneumoniae</i> при хроническом гепатите и циррозе печени и их клиническое значение.....	49
<i>М.А. Карибьянц, М.В. Мажитова, М.У. Сергалиева, В.Ш. Микаилова, А.О. Митрофанова</i> Исследование влияния парацетамола и хлорида цетилпиридиния на равновесия в растворах нитразинового желтого с целью разработки методик идентификации.....	56
<i>Д.В. Райский, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова, Н.А. Полякова, Л.А. Огуль, Р.И. Нургалиев</i> Социальное сиротство и нарушение физического развития детей: связь с адаптацией в условиях дома ребенка.....	62
<i>И.С. Рожкова, Д.Л. Теплый, Б.В. Фельдман</i> Анализ морфофизиологических изменений тимуса при хронической интоксикации и введении антиоксидантов.....	73
<i>Е.О. Рубальский, К.Н. Смирнова, С.С. Афанасьев, В.А. Алешкин, Д.Л. Теплый, А.В. Караулов, С.В. Орлов, Б.А. Лапин, А.В. Алешкин, А.Д. Даудова, Э.К. Джикидзе, И.М. Аршба, А.Х. Ахминеева, М.С. Афанасьев</i> Влияние пробиотических композиций на физиологические показатели пула гистамина <i>Mascaca tulatta</i> .....	79
<i>Р.А. Садретдинов, Л.П. Воронина, А.А. Полунин, В.М. Мирошников</i> Влияние инфекций, передающихся половым путем, на состояние микрососудистого эндотелия у больных хроническим простатитом.....	90
<i>Е.Н. Чернышева</i> Возможность коррекции про- и антиоксидантной систем у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа при метаболическом синдроме.....	96

### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>В.В. Кутуков, Д.Э. Джанибекова, В.Е. Кутуков, В.В. Антонян, И.В. Зайцев</i> Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта при онкоурологических операциях.....	102
<i>В.А. Сайдулаев, К.М. Мухтаров, В.П. Шпотин, И.Т. Мухамедов, Д.А. Харитонов</i> Результаты saniрующих реопераций с мастоидопластикой у больных с «болезнью оперированного уха».....	111

## **ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ**

*А.Р. Умерова, В.В. Дементьева*

Льготные категории граждан и лекарственная помощь отдельным категориям граждан, имеющим право на меры государственной социальной поддержки за счет средств федерального бюджета.....121

*В.Л. Усачев, Д.В. Шатов, Ю.В. Збруева,*

*П.Г. Джувалыков, Л.Г. Малахова*

Особенности судебно-медицинского экспертного обеспечения следствия в районах вооруженных конфликтов.....124

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**.....133

# CONTENTS

## SCIENTIFIC REVIEWS

- D.Yu. Ivkin, D.S. Lisitskiy, E.A. Zakharov, M.M. Lubishin, A.A. Karpov, N.V. Burkova, S.V. Okovity, A.I. Tyukavin*  
MicroRNA as perspective diagnostic and pharmacologic agents.....8
- M.A. Samotrueva, M.U. Sergaliyeva, A.L. Yasenyavskaya, M.V. Mazhitova, D.L. Teplyi, B.I. Kantemirova*  
Information stress:  
causes, experimental models, influence on organism.....25
- A.O. Yarovaya, N.S. Goncharuk, T.N. Doronina, N.Yu. Nikulina, A.Yu. Podulyasskaya*  
Cardiac rhythm variability at endocrine pathology in paediatrics.....31

## ORIGINAL INVESTIGATIONS

- A.V. Aleshkin, E.R. Zul'karneev, Yu.V. Larina, O.V. Rubalsky, I.A. Kiseleva, E.O. Rubalskii, O.G. Efimova, S.S. Afanasiev, S.S. Bochkareva, K.N. Smirnova, A.D. Teplyi*  
Bio-decontamination and extending shelf-life of meat and fish pre-processed foods with bacteriophages.....40
- A.V. Dedov, K.M. Galimzyanov, A.A. Panov*  
Serum antibodies of *Chlamidophylla pneumoniae* in chronic hepatitis and liver cirrhosis and their clinical importance.....49
- M.A. Karib'yants, M.V. Mazhitova, M.U. Sergaliyeva, V.S-K. Mikailova, A.O. Mitrofanova*  
Study of the influence of paracetamol and cetylpyridinium chloride on the balance in nitrazine yellow solutions to develop identification techniques.....56
- D.V. Raisky, A.A. Dzhumagaziev, D.A. Bezrukova, N.A. Polyakova, L.A. Ogul', R.I. Nurgaliev*  
Social orphanhood and physical development disorders in children: a link with adaptation in orphanages.....62
- I.S. Rozhkova, D.L. Teplyi, B.V. Fel'dman*  
The analysis of morfophysiological changes of timus at chronic intoxication and administration of antioxidants.....73
- E.O. Rubalskii, K.N. Smirnova, S.S. Afanasiev, V.A. Aleshkin, D.L. Teplyi, A.V. Karaulov, S.V. Orlov, B.A. Lapin, A.V. Aleshkin, A.D. Daudova, E.K. Dzhikidze, I.M. Arshba, A.Kh. Akhmineeva, M.S. Afanasiev*  
Influence of probiotic compositions on physiological indicators of pool of *Macaca mulatta* histamine.....79
- R.A. Sadretdinov, L.P. Voronina, A.A. Polunin, V.M. Miroshnikov*  
Influence of sexually transmitted infections on the state of the microvascular endothelium in patients with chronic prostatitis.....90
- E.N. Chernysheva*  
Possibility of correction of pro - and antioxidant systems in patients with diabetes mellitus type 2 at a metabolic syndrome.....96

## AID TO PRACTICAL DOCTOR

- V.V. Kutukov, D.E. Dzhanibekova, V.E. Kutukov, V.V. Antonyan, I.V.Zaitsev*  
Prevention of erosive and ulcerative lesions in the gastrointestinal tract at oncurological operations.....102
- V.A. Saidulaev, K.M. Mukhtarov, V.P. Shpotin, I.T. Mukhamedov, D.A. Kharitonov*  
Results of revision canal wall down mastoidectomy with mastoid obliteration in patients with «operated ear disease».....111

**INFORMATION MATERIALS**

*A.R. Umerova, V.V. Dementyeva*

Privileged categories of citizens, and drug assistance to certain categories of citizens  
entitled to state social support measures from the federal budget.....121

*V.L. Usachev, D.V. Shatov, Yu.V. Zbruyeva,*

*P.G. Dzhuvalyakov, L.G. Malakhova*

Features of forensic medical expert support  
of investigation in armed conflict areas.....124

**ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES**.....133

### МикроРНК КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ

**Ивкин Дмитрий Юрьевич**, кандидат биологических наук, директор Центра экспериментальной фармакологии, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

**Лисицкий Дмитрий Сергеевич**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com.

**Захаров Евгений Александрович**, старший научный сотрудник НИЛ системного кровообращения института экспериментальной медицины, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15, тел.: (812) 702-51-68, e-mail: zh486@inbox.ru.

**Любишин Михаил Михайлович**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Центра экспериментальной фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: lubishin\_m@mail.ru.

**Карпов Андрей Александрович**, младший научный сотрудник НИЛ нанотехнологий института экспериментальной медицины, ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, ул. Пархоменко, д. 15, (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru.

**Буркова Наталья Владимировна**, доктор биологических наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-19-42, e-mail: n.burk@list.ru.

**Оковитый Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, тел.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

**Тюкавин Александр Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии, ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, Россия, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел.: (812) 234-19-42, e-mail: atuykavin@mail.ru.

МикроРНК представляют собой класс малых некодирующих белок РНК, которые являются важными регуляторами экспрессии генов. Недавние исследования показали, что различные формы микроРНК могут быть использованы для лечения и диагностики различных заболеваний. В настоящее время широко обсуждаются возможности применения микроРНК в таргетной терапии. Еще один важный вопрос касается способов доставки ингибиторов и аналогов эндогенных микроРНК в клетку. В обзоре обсуждена роль микроРНК в патогенезе различных видов патологии. Показаны перспективность и пути возможного применения различных микроРНК в качестве диагностических и фармакологических агентов, особенно актуальных при лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** микроРНК, биосинтез, регуляторные механизмы, биологическая мишень, сердечно-сосудистая патология, диагностика, анти-микроРНК, способы доставки.

## MICRORNA AS PERSPECTIVE DIAGNOSTIC AND PHARMACOLOGIC AGENTS

**Ivkin Dmitry Yu.**, Cand. Sci. (Biol.), Director of the Center of Experimental Pharmacology, Associate Professor, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitry.ivkin@pharminnotech.com.

**Lisitskiy Dmitry S.**, Cand. Sci. (Biol.), Senior research associate, Center of Experimental Pharmacology “Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy”, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: dmitrii.lisitskii@pharminnotech.com.

**Zakharov Evgeny A.**, Senior research associate, Institute of Experimental Medicine “Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov”, 15 Parkhomenko St., Saint Petersburg, 194156, Russia, tel.: (812) 702-51-68, e-mail: zh486@inbox.ru.

**Lubishin Mikhail M.**, Cand. Sci. (Biol.), Senior research associate, Center of Experimental Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: lubishin\_m@mail.ru.

**Karpov Andrey A.**, Junior research associate, Institute of Experimental Medicine, Federal Medical Research Center named after V. A. Almazov, 15 Parkhomenko St., Saint Petersburg, 194156, Russia, tel.: (812) 702-51-68, e-mail: a-karpoff@mail.ru.

**Burkova Natalya V.**, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: n.burk@list.ru.

**Okovity Sergey V.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-13-29, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com.

**Tyukavin Alexander I.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Saint Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy, 14 (A) Prof. Popova St., Saint Petersburg, 197376, Russia, tel.: (812) 234-19-42, e-mail: atyukavin@mail.ru.

MicroRNAs (MiRNA) are a class of small noncoding RNAs that are important regulators of gene expression. Recent studies have shown that different miRNA forms can be possibly used in therapy as well as in diagnosis of various diseases. The principles of application of miRNA in target therapy are now widely discussed. Another important question includes methods of delivery of inhibitors and analogs of endogenous miRNAs into cell. The review focuses on the role of miRNAs in the pathogenesis of various types of pathology. Prospects and possible ways of applying different miRNAs as diagnostic and pharmacologic agents are shown, particularly relevant in the treatment of diseases of the cardiovascular system.

**Key words:** *microRNA, biosynthesis, regulatory mechanisms, biological target, cardiovascular pathology, diagnostics, anti-microRNA, delivery methods.*

**Введение.** МикроРНК – семейство маленьких некодирующих, не транслирующихся в белок РНК. Предшественники микроРНК образуются в ядре клетки, они имеют двухцепочечную структуру, подобную «шпильке». Из ядра пре-микроРНК транспортируются в цитоплазму. В цитоплазме под влиянием ферментов из одного плеча «шпильки» формируется молекула микроРНК, состоящая из 21–25 нуклеотидов. Полагают, что микроРНК регулируют эффекторные молекулы, включая деацетилазы гистонов. Модификации гистонов, такие как ацетилирование, метилирование и фосфорилирование остатков лизина, играют ключевую роль в регуляции генной экспрессии. Регуляция экспрессии генов посредством микроРНК происходит на основе распознавания нуклеотидной последовательности информационной РНК. Изменения экспрессии генов с помощью микроРНК осуществляются путем модуляции процесса трансляции (ингибирование или стимуляция), что приводит в конечном итоге к снижению содержания белкового продукта гена [35].

Первая микроРНКlin-4, приводящая к нарушению метаморфоза нематоды *Caenorhabditis elegans*, была выявлена в 1993 г. учеными гарвардского университета под руководством V. Ambros [32]. Через 7 лет была открыта вторая микроРНКlet-7 с противоположным действием, способствующая процессу метаморфоза. Сегодня описано уже более 1 000 различных микроРНК с доказанными регуляторными функциями, в том числе у человека (табл. 1). В настоящее время в литературе широко обсуждается проблема совершенствования ранней молекулярной диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также разработки с помощью антисенстехнологий агонистов и антагонистов

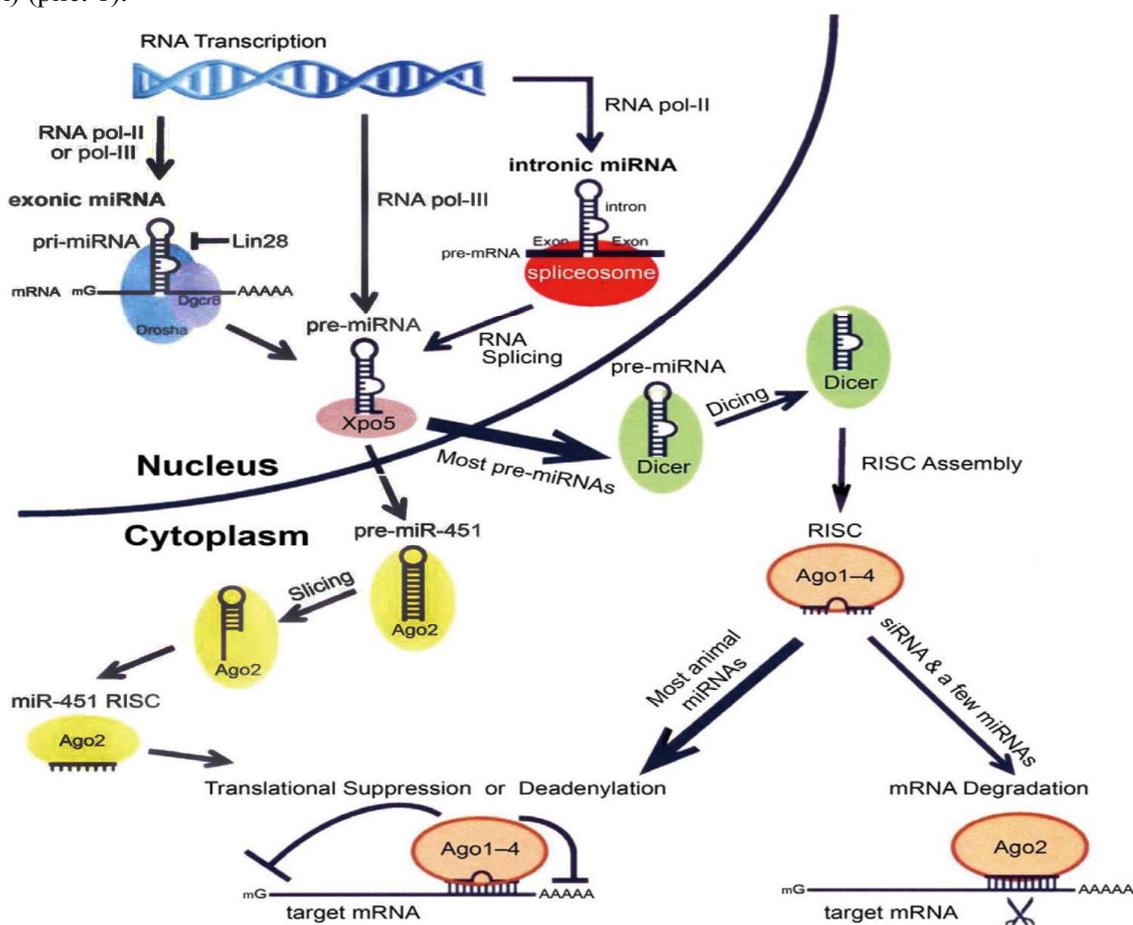
микроРНК (антагомиров) различных классов для персонализированной терапии заболеваний сердца и сосудов путем экспрессии или нокдауна генов.

Таблица 1

**Некоторые показатели по числу микроРНК и их мишеней, предсказанных разными методами для человека [44]**

Показатели	Базы данных			
	miRanda	PicTar-4way	PicTar-5way	Target ScanS
Число микроРНК	470	179	131	139
Число генов-мишеней	15 274	9152	3455	7709
Число сайтов связывания	284 714	154 894	28 870	22 837
Среднее число генов-мишеней на микроРНК	32,5	51,1	26,4	55,5
Среднее число сайтов связывания на miRNA	606	865	220	164
Среднее число сайтов связывания на ген	18,6	16,9	8,3	3,0
Межвидовая консервативность	2 вида	4 вида	5 видов	5 видов

**Регуляторные механизмы микроРНК.** МикроРНК являются важными компонентами программируемой регуляции метаболических процессов клеток эукариот. Предполагается, что микроРНК принимают участие в регуляции экспрессии 30% всех кодируемых генов и вовлечены в регуляцию всех клеточных процессов [6]. Они блокируют синтез определенных белков на уровне РНК, в основном через подавление трансляции гомологичных им последовательностей матричных РНК (мРНК) (рис. 1).



**Рис. 1. Биосинтез микроРНК (в левом верхнем углу отмечены неканонические пути) (цит. по S. de Rosa, 2010) [20]**

С одной стороны, каждая микроРНК потенциально может выступать регулятором экспрессии нескольких сотен мРНК, с другой стороны, экспрессия одного гена может регулироваться несколькими микроРНК. Таким образом, микроРНК представляют собой новый уровень координированной экспрессии генов, дополняющий действие белково-транскрипционных факторов, причем регуляция с помощью микроРНК отличается быстротой и обратимостью. Показано участие микроРНК в регуля-

ции таких важных клеточных процессов, как дифференцировка, пролиферация, апоптоз и реакция на стресс. Зачастую под контролем определенной микроРНК находятся сразу несколько участников регуляторных путей, отвечающих за определенное состояние клетки, поэтому нарушение экспрессии микроРНК приводит к дисрегуляции целой сигнальной сети и расстройствам функционирования клетки. Установлено, что нарушение правильного функционирования определенных микроРНК связано с опухолевой трансформацией клеток, возникновением неврологических заболеваний и различных видов патологии сердечно-сосудистой системы [8].

В многочисленных работах последних лет широко обсуждается роль некодирующих РНК как ведущих эпигенетических факторов в патогенезе сердечной недостаточности и гипертрофии миокарда [5, 45, 51]. Связывание этих молекул с рядом специфических белковых комплексов ведет к запуску модификации гистонов и метилирования ДНК. МикроРНК могут модулировать экспрессию генов за счет угнетения трансляции матричной РНК через ингибирование посттранскрипционных событий, деградации транскрипта либо прямого ингибирования трансляции [5]. Различную экспрессию некоторых микроРНК наблюдали при сравнении тканей в норме и при кардиомиопатии [43], а изменения экспрессии микроРНК – после разгрузки желудочков сердца с помощью механических вспомогательных устройств [37, 48].

Поскольку каждая микроРНК может быть связана с большим количеством однонаправленных процессов, потенциальная возможность управления такими сигналами для обратного развития патологических фенотипов является многообещающей [52]. По сути, они могут представлять потенциальные мишени для терапии в целях замедления или обратного развития кардиального ремоделирования либо фиброза. МикроРНК обнаруживаются в биологических жидкостях, в частности в плазме, и могут стать информативными биомаркерами патологических процессов. Кроме того, показано, что циркулирующие микроРНК сохраняют регуляторные свойства. Они способны участвовать в горизонтальном переносе информации, модулируя функции клеток, в которые они экспортировались [4]. Транспортёрами микроРНК могут быть и различные микрочастицы – микровезикулы, эндосомы, липопропротеиды, апоптозные тела.

**Диагностика сердечно-сосудистой патологии.** Раннюю прижизненную диагностику ишемического повреждения миокарда проводят с помощью биохимических тестов с определением тропонина, миоглобина и креатинфосфокиназы МВ (КФК-МВ). Наиболее часто в клинике и в практике доклинических испытаний фармакологических агентов для диагностики повреждения миокарда используют кардиотропонины I и T, структурные белки кардиомиоцитов, открытые во второй половине XX века; причем определение первого считают более чувствительным методом. К достоинствам определения тропонинов можно отнести возможность дифференцирования нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без подъема сегмента ST. Недостатком диагностики тропонинов являются низкая чувствительность в первые 6 часов после развития острого коронарного синдрома (отсроченность), возможность получения ложноположительного результата вследствие недостаточной специфичности метода. Уровень тропонинов может повышаться при тахикардиях, брадикардиях, гипертоническом кризе, тяжелой легочной гипертензии, миокардитах, аневризме аорты, ушибе сердца, а также при инсультах, гипотиреозе, почечной недостаточности, токсическом воздействии, ожогах, сепсисе и других критических состояниях.

Специфичность теста КФК-МВ существенно снижается при повреждении скелетных мышц. Концентрация миоглобина как самого раннего, хотя и неспецифичного маркера некроза миокарда быстро нарастает, но также быстро снижается за счет интенсивного выведения почками. Представляется, что перспективной альтернативой триаде «миоглобин-тропонин-КФК-МВ» может быть оценка микроРНК.

МикроРНК могут использоваться в качестве ранних предикторов для диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, что определяется специфическим профилем экспрессии и выходом нуклеотидных последовательностей из клеток в жидкие среды организма, в том числе и в кровь. На роль кардиоспецифичных маркеров при инфаркте миокарда рассматриваются микроРНК-1, -133а, -208а и -499. Показано, что только микроРНК-208а специфично экспрессируется в кардиомиоцитах. МикроРНК-1, -133а и -499 оказались неспецифичными, поскольку они экспрессируются и в скелетных мышцах [4]. Для прогноза риска смерти информативными оказались сочетанные изменения микроРНК-208а и -499 [4, 5, 6, 7]. Важным аспектом оценки состояния сердца является диагностика степени и специфичности повреждения сердечной мышцы в результате синдрома ишемии-реперфузии, который является неотъемлемым событием в миокарде при стентировании и аортокоронарном шунтировании сосудов сердца. Дело в том, что ишемическим и реперфузионным повреждениям подвер-

гаются не только кардиомиоциты, но и другие клетки, формирующие сердце (фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов). Каждый из этих типов клеток при сохранении жизнедеятельности способен продуцировать в межклеточную среду тканеспецифические микроРНК. Первые исследования в направлении оценки профилей тканеспецифических повреждений при ишемии сердца показали, что микроРНК являются перспективными биомаркерами состояния клеток миокарда [4].

Таким образом, для определения органоспецифичности повреждения миокарда наиболее перспективной является оценка уровня микроРНК-208a. По уровню микроРНК-208a и -499c возможно прогнозировать риск смерти. Определение профилей тканеспецифичных микроРНК отрывает перспективу персонализированной оценки повреждения миокарда с учетом всего пула клеток, пострадавших в результате ишемического и реперфузионного воздействия. Методы определения микроРНК, включающие в себя детекцию в фиксированных тканях с помощью гибридизации, а также прижизненную визуализацию с использованием олигонуклеотидных зондов и ПЦР-методики, представлены на рисунке 2.



**Рис. 2. Использование ПЦР-методики для определения микроРНК**

Диагностическая практика оценки профилей микроРНК существенно расширится с внедрением в рутинные научные исследования технологии секвенирования нового поколения (NGS) [5], позволяющей за короткий отрезок времени «прочитать» одновременно нуклеотидные последовательности сразу нескольких сотен микроРНК.

**МикроРНК в качестве мишеней терапии заболеваний сердца и сосудов.** В настоящее время описано множество микроРНК, влияя на которые, можно вызывать различные эффекты в органах и тканях сердечно-сосудистой системы (апоптотическое и антиапоптотическое, аритмогенное и антиаритмическое, ишемизирующее и антиишемическое и др.). Так, человеческая микроРНК hsa-микроРНК-1 вовлечена в формирование предрасположенности к заболеваниям сердечно-сосудистой системы (негативно регулирует экспрессию ассоциированных с гипертрофией генов кальмодулина и Mef2a). В качестве возможных механизмов ее воздействия рассматриваются: негативная регуляция экспрессии генов CALM и Mef2a, ассоциированных с гипертрофией; вклад в реэкспрессию генов канала синусового узла HCN2 и HCN4; регуляция аритмогенного потенциала путем воздействия на GJA1 и KCNJ2; посттранскрипционная репрессия HSP60, HSP70, влияющая на апоптоз; регуляция содержания Hand2 в период кардиомиогенеза.

Доказано, что кроме приведенных выше генов, мишенями для hsa-микроРНК-1 являются мРНК генов Hand2, HDAC4, TMSB4X, KCNJ2. Так, продукт гена Hand2 является транскрипционным фактором, определяющим экспансию кардиомиоцитов в желудочки при формировании сердца, а hsa-miR-1 «титрует» его эффект на критические сердечные регуляторные белки, контролируемые баланс между дифференциацией и пролиферацией во время кардиомиогенеза [61]. В соответствии с современными представлениями о влиянии одной и той же микроРНК на уровень трансляции ряда белков можно полагать, что hsa-микроРНК-1 участвует в регуляции экспрессии совокупности генов, продукты которых отвечают за развитие и функционирование сердца.

Регуляторный потенциал данного класса молекул может быть существенно выше. Согласно информации, содержащейся в различных базах данных (miRanda [63], TargetScan [64], Pictar [65]), для

микроРНК hsa-miR-1 потенциальными мишенями могут быть сотни генов (например, в базе miRanda для hsa-miR-1 к числу предполагаемых мишеней отнесен 901 ген). Относительно небольшая выборка этих генов, приведенная в качестве иллюстрации в табл. 2, свидетельствует о широком спектре физиологических процессов, в которые может быть вовлечена данная miRNA. В базе данных TargetScan указывается 584 потенциальных мишеней hsa-miR-1, которые содержат 636 консервативных и 136 слабоконсервативных сайтов связывания.

Таблица 2

**Некоторые потенциальные мишени miRNA hsa-miR-1 и их функция  
(по базе данных «Microsoms» Европейского биоинформационного института) [62]**

Процесс / функция / локализация	Гены-мишени
<b>Процессы</b>	
Регуляция роста	IHPK2
Метаболизм	PPIB, SFRS9, GTF2B, MON2, DDX5, SPTLC1, CEBPZ, MGAT4A, ERH, DUPS12, MRPS33, ORC6L, TGM3
Морфогенез	NCL, SLC33A1, GLI3, DLX5
Регуляция физиологических процессов	E2F5
Регуляция физиологических процессов в клетке	TRAPPC3, CLTC, MTX1, AP2A1
Ответ на биотический стимул	TLR3
Клеточные взаимодействия	PRKCSH, PDGFA
<b>Функция</b>	
Структурный компонент рибосом	MRPS33
Трансферазная активность	IHPK2, SPTLC1, MGAT4A, TGM3
Оксидоредуктазная активность	PGD
Гидроксилазная активность	DUPS12
Изомеразная активность	PPIB
Связывание нуклеиновых кислот	SFRS9, NCL, DMRT2, TLR3, E2F5, CEBPZ, GLI3, ORC6L, DLX5
Связывание ионов	GTF2B, PRKCSH, RP9
Связывание протеинов	MTX1, SMARCB1, ERH
Перенос ионов	MON2
Хеликазная активность	DDX5
GTP-азная регуляторная активность	DOCK9
Кофактор транспортной активности	SLC33A1
Активность рецепторов	NEONO2
Связывание с рецептором	PDGFA
<b>Компонент</b>	
Компоненты, ограниченные мембранами	IHPK2 SFRS9, GTF2B, TRAPPC3, DDX5, DMRT2, CEBPZ, DLX5
Полость органелл	PPIB
Немембранные органеллы	NCL, SMARCB1, TGM3
Мембраны	MON2, TLR3, SLC33A1, MTX1, SPTLC1, NEONO2, MGAT4A, ORC6L
Внутриклеточная	CLTC, E2F5, PRKCSH, AP2A1, GLI3, DUPS12
Внеклеточное	PDGFA
Рибонуклеопротеиновый комплекс	MRPS33
Рецепторный комплекс	RP9

**МикроРНК как терапевтическая мишень.** Исследование функциональной роли микроРНК в регуляции клеточных процессов совместно с анализом данных об изменении уровней микроРНК в ходе развития заболевания позволяет предсказать конкретные микроРНК, нарушение экспрессии которых может являться одним из факторов развития патологических процессов.

В настоящее время интенсивно изучается потенциал использования модифицированных синтетических олигонуклеотидов для диагностики и терапии микроРНК-зависимых состояний. Ряд свойств микроРНК делает их перспективными кандидатами на роль мишеней для новых лекарств. Во-первых, это небольшой размер и известные консервативные последовательности микроРНК. Во-вторых, под контролем конкретной микроРНК находится, как правило, несколько функционально связанных генов. Очевидно, что воздействие на конкретную микроРНК приведет к согласованному

изменению сразу нескольких компонентов сигнального пути, блокированию компенсаторных механизмов и, как следствие, может иметь более сильный регуляторный эффект. Это особенно актуально для усовершенствования схем терапии заболеваний, в основе патогенеза которых лежат нарушения функционирования нескольких сигнальных путей, а не единичных генов.

Для модулирования уровней микроРНК применяют две альтернативные стратегии в зависимости от того, повышение или понижение экспрессии эндогенной микроРНК рассматривается как причинный фактор развития заболевания. Эффекты отдельных микроРНК представлены в таблице 3 [1, 2, 3, 4, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 38, 39, 40, 42, 53, 55, 57, 58, 59, 60].

Таблица 3

**Роль микроРНК в регуляции сердечно-сосудистой системы**

Тип микроРНК	Возможная мишень	Эффект	Область возможного применения
1	2	3	4
1	Cx43 (коннексин 43)	Селективная сердечная сверхэкспрессия уменьшает гипертрофию левого желудочка и предупреждает желудочковые тахикардии	Инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), желудочковые тахикардии
2	Igx5 (гомеодоменный транскрипционный фактор), Kcnd2 (потенциалзависимый калиевый канал подсемейства D, тип 2)	Сочетанная потеря функции Igx5 и Igx4 вызывает аномальную реполяризацию желудочка и предрасположенность к аритмии	Снижение частоты сердечных сокращений (ЧСС), укороченный интервал PR, удлиненный интервал QRS
7	Гиалуроновая кислота опосредует рецепторный сигнал эпидермального фактора роста (EGF-R)	Транскрипция активируется в старых клетках	Восстановление регенераторных возможностей при хронических повреждениях у пожилых пациентов
9	PDGFR-β (тромбоцитарный ростовой фактор)	Уменьшает ангиогенный паракринный потенциал кардиомиоцитов	ГЛЖ, фиброз
15a/16	VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), АКТ3	Относительное ингибирование циркулирующих проангиогенных клеток, улучшение потока постшемической крови, восстановление мышечной плотности артериол	Критическая ишемия
18/19	Тромбоспондин-1, фактор роста соединительной ткани	Подавление продукции коллагена	Инфаркт миокарда (ИМ)
20a	МКК3 (митогенактивированная протеинкиназа киназа 3)	Подавление экспрессии МКК3 и VEGF-индуцированной миграции эндотелиальных клеток и ангиогенез	Сниженный ангиогенез в условиях ишемии
21	PDCD4 (программирующий смерть клетки белок 4)	Ингибирование обратного ремоделирования сосудов, активированного баллонным повреждением	Рестеноз
22	Мимекан/остеоглицин (OGN)SIRT-1	Активация процессов старения сердечных фибробластов. Усиление гипертрофии	ГЛЖ, ИМ
23a	–	Определение уровня наряду с предшественником N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида может усовершенствовать диагностику повреждения миокарда	Сердечная недостаточность (СН)

1	2	3	4
24	eNOS (эндотелиальные изоформы NO-синтазы)	Увеличение ангиогенеза и кровоснабжения в зоне инфаркта миокарда, уменьшение размера инфаркта, индукция апоптоза фибробластов и улучшение сердечной функции	Постинфарктный период
26	KIR2.1 (белок, кодируемый геном KCNJ2)	Фибрилляция предсердий активирует NFAT (ядерный фактор активированных Т-клеток), повышает ее перемещение в ядро, где транскрипционно подавляет экспрессию микроРНК-26 генов	Фибрилляция предсердий
27	SEMA6A (семафорин 6A)	–	Ангиогенез, адипогенез, воспаление, метаболический синдром, оксидативный стресс, инсулинорезистентность и сахарный диабет II типа
30b	–	Повышенные уровни позволяют диагностировать сердечную недостаточность у задышающихся пациентов	СН
33a	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
34	SIRT-1 Bcl2 Cdk4 Циклин D2	Активация процессов старения клеток эндотелия и проангиогенных клеток	СН
92a	KLF4 (Kruppel-like фактор 4), МКК4	Его инактивация позволяет запустить пролиферацию эндотелия и уменьшает гиперплазию неоинтимы после повреждения сосудов	Ангиогенез и рестеноз
98/let-7	Циклин D2	Его регуляция по тиоредоксину 1 ингибирует гипертрофию сердца	Гипертрофия левого желудочка
103	–	Повышенные уровни позволяют диагностировать сердечную недостаточность у задышающихся пациентов	СН
106	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
122	TGF- $\beta$ 1 (трансформирующий фактор роста бета-1)	Обратно коррелирует с содержанием коллагена, способствует развитию миокардиального и аортального фиброза	Атеросклероз и метаболический синдром, подавляется при аортальном стенозе
125a-5p	ET-1 (эндотелин-1)	Снижение уровня подтверждает гипотезу спазма микрососудов в кардиомиопатии Takotsubo	Кардиомиопатия Такоцубо
126	Положительная регуляция через ангиопоэтиновый рецептор Tie-1, c-kit, ИЛ-8; CXCL12. VEGF, VEGF рецепторы через подавление Sprd-1, угнетение через EGFL7	Стимуляция ангиогенеза	Атеросклероз, ИМ, СН

1	2	3	4
132	CREB, VEGF	Активация ангиогенеза, регуляция гипертрофии сердца и аутофагии, модуляция воспаления	СН; ИМ; ГЛЖ; атеросклероз
133a	–	Активируется при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, контролирует фенотипический выключатель гладкомышечных клеток сосудов после травмы; снижается при ГЛЖ	Рестеноз, ИМ, ГЛЖ
143/145	Acta1(актин alpha 2), Tnnc2 (тропонин C), Tnni2 (тропонин I), Mylpf (легкая цепь мио- зина)	–	Аневризма аорты
146	IRAK, NOX4	Связана с воспалительным и окислительным ответом в эндотелиальных клетках человека	–
181a	–	Отрицательно коррелирует с провоспалительными цитокинами (IL-6, TNF). Положительно коррелирует с противовоспалительными цитокинами (TGF, IL-10)	Миокардит
199a-3p	–	Определение уровня наряду с предшественником N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида может усовершенствовать диагностику повреждения миокарда	Сердечная недостаточность
200	ZEB1	Индукция окислительным стрессом. Активация старения клеток эндотелия в пробирке	Эксперимент
204	КК	Экспрессия во время ишемии и СН, защитная роль за счет ослабления перегрузки кальцием	СН, ишемическая болезнь сердца (ИБС)
208	Тяжелый полипептид миозина Myh6, Myh7, Myh7b	Ее терапевтическое ингибирование улучшает сердечную функцию при СН	ГЛЖ, СН
214	Кальциевые каналы	Экспрессия во время ишемии и СН, защитная роль за счет ослабления перегрузки кардиомиоцита кальцием	ИБС
217	SIRT-1	Усиление процессов старения эндотелиальных клеток, снижение доступности эндотелиального релаксирующего фактора	–

1	2	3	4
223	IGF1-R (инсулиноподобный фактор роста-1)	Тромбоциты играют важную роль в патогенезе атеросклероза и инсульта через активное взаимодействие с нейтрофилами, моноцитами и сосудистыми эндотелиальными клетками. Выходя из тромбоцитов, эта микроРНК способствует апоптозу эндотелиальных клеток сосудов, вызванному конечными продуктами глубокого гликирования	Атеросклероз, инсульт
320	–	Элевация при инфаркте миокарда, проапоптотический фактор	ИМ
324-5p	–	Определение уровня наряду с предшественником N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида может усовершенствовать диагностику повреждения миокарда	СН
328	–	–	Фибрилляция предсердий
342-3p	–	Повышенные уровни позволяют диагностировать сердечную недостаточность у задыхающихся пациентов	Диагностика СН
350	Митоген-активированные протеинкиназы MAPK 11/14, MAPK 8/9	Активация в миокарде на поздних стадиях аортального стеноза. Ингибирование снижает гипертрофию сердца за счет уменьшения размера кардиомиоцита и апоптоза	Аортальный стеноз, ГЛЖ
370	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
467b	–	Обеспечение защиты от атеросклероза за счет снижения накопления липидов и производство воспалительных цитокинов апополипротеина E	Атеросклероз
499	MRFs, Eos	Сердечная регенерация путем регуляции сердечной дифференцировки и пролиферации; генперепрограммирование сердца; антиапоптотическая; регулирует стресс-гены реагирования	ИМ; ГЛЖ; фиброз и нарушения сердечной проводимости
590-3p	–	–	Фибрилляция предсердий
622	–	Элевация при сердечно-сосудистой патологии	Диагностический маркер СН, при диспноэ
675	–	Элевация при сердечно-сосудистой патологии	Диагностический маркер СН, при диспноэ
758	–	–	Атеросклероз и метаболический синдром
1248	GAPVD1 Cdk2	Участие в воспалительных путях (NF-kB)	–
1254	–	Элевация при сердечно-сосудистой патологии	Диагностический маркер СН, при диспноэ

**Ингибиторы эндогенных микроРНК.** В тех случаях, когда необходимо понизить уровень эндогенной микроРНК, используют короткие однонитевые олигонуклеотиды, комплементарные данной микроРНК. Такие синтетические молекулы получили название анти-микроРНК (anti-microRNA). В клетке анти-микроРНК взаимодействуют с комплементарной эндогенной микроРНК и нарушают ее репрессирующие функции. Точный механизм действия анти-микроРНК до конца не установлен [50]. Для повышения чувствительности и специфичности связывания с мишенью, а также устойчивости к деградации в состав анти-микроРНК вводят ряд модифицированных нуклеотидов – LNA-нуклеотиды, аналоги 2'-О-метил и 2'-О-метоксиэтила [18, 19, 30]. Дополнительно стабильность анти-микроРНК может быть повышена за счет введения межнуклеотидных фосфотиоатных групп, а конъюгация анти-микроРНК с холестерином улучшает эффективность внутриклеточной доставки [47].

**Аналоги эндогенных микроРНК.** В норме многие микроРНК подавляют развитие патологических процессов. Поэтому уменьшение уровней микроРНК, например, обладающих функциями опухолевых супрессоров, вызывает развитие соответствующих заболеваний [34]. В таких случаях восстановить функционирование нарушенных сигнальных путей можно за счет повышения уровня эндогенной микроРНК. Для этого используют короткие двунитевые РНК, сконструированные таким образом, что одна нить дуплекса идентична зрелой микроРНК [56]. Двунитевая структура аналогов микроРНК необходима для распознавания клеточной машинерией РНК-зависимой регуляции экспрессии генов. Для правильного включения в эффекторный комплекс нити идентичной зрелой микроРНК применяют дополнительные химические модификации РНК в составе синтетического дуплекса [36].

После попадания в клетку синтетические аналоги микроРНК включаются в эффекторный комплекс, функционально замещают дерегулированные эндогенные микроРНК и восстанавливают сигнальные пути, функционирующие в норме. Аналоги микроРНК не отличаются от эндогенных молекул и поэтому маловероятно, что их введение приведет к неспецифическим побочным эффектам. Поскольку аналоги и эндогенные микроРНК имеют одинаковую нуклеотидную последовательность, можно ожидать, что синтетический аналог будет регулировать тот же набор генов, что и эндогенная микроРНК в норме. Важно отметить, что лекарственный препарат на основе синтетического аналога будет действовать на все эндогенные мишени микроРНК, в том числе и на те, которые пока неизвестны.

**Способы доставки в клетку ингибиторов и аналогов эндогенных микроРНК.** В настоящее время применяется несколько способов доставки агентов на основе микроРНК в экспериментальных животных моделях и системах культивации *in vitro*.

Одной из систем доставки аналогов микроРНК являются вирусные вектора, кодирующие предшественники микроРНК. В этом случае для созревания функциональной короткой двунитевой РНК необходим дополнительный внутриклеточный процессинг транскрипта предшественника с участием белков Drosha и Dicer. Преимуществом этого метода доставки является высокая эффективность трансфекции и продолжительная экспрессия экзогенной микроРНК. Ограничивает использование векторных конструкций трудоемкость их изготовления, а также сложности, связанные с иммуногенностью и токсичностью [28, 46].

Альтернативным способом является непосредственная доставка синтетических коротких однонитевых ингибиторов микроРНК или двунитевых аналогов микроРНК. В этом случае доставка может быть опосредована каким-либо носителем, например, липосомами. Особое внимание уделяется разработке способов направленной доставки микроРНК. Для этого поверхности носителей покрывают тканеспецифичными лигандами [11, 27]. Высокая стабильность модифицированных синтетических олигонуклеотидов позволяет доставлять их в клетки и без носителя. Синтетические олигонуклеотиды без носителя могут применяться в культурах клеток. Показано, что LNA-модифицированные фосфотиоатные олигонуклеотиды эффективно поглощаются клетками *in vitro* и участвуют в специфичной регуляции генов [49, 54]. Использование этого метода позволяет избежать возможного побочного воздействия реагентов для трансфекции на исследуемую систему.

В экспериментальных моделях на животных синтетические олигонуклеотиды также могут доставляться без носителя. Одним из распространенных способов является системная доставка посредством внутривенного или подкожного введения раствора олигонуклеотида в физиологическом буфере. В течение нескольких часов после введения уровни аналогов или ингибиторов микроРНК в плазме уменьшаются за счет поглощения их клетками. В случае ингибиторов микроРНК показано, что после системного введения эти молекулы формируют гетеродуплексы с собственными микроРНК и таким образом подавляют их активность [18]. При этом высокая метаболическая стабильность синтетических олигонуклеотидов позволяет им находиться в функциональном состоянии в тканях в течение нескольких недель [21, 29]. Эффекты от введения аналогов или ингибиторов некоторых

микроРНК проявляются не сразу, что, вероятно, обусловлено необходимостью запуска или выключения множества последовательных регуляторных событий, которые контролируются эндогенными микроРНК [44].

В настоящее время микроРНК-регуляцию наряду с метилированием относят к одному из ведущих фундаментальных механизмов эпигенетического управления внутриклеточными процессами в организме человека и животных. Установлено, что дисрегуляторные влияния микроРНК опосредуют не только развитие заболеваний сердца и сосудов, но и патологию других органов и тканей. Небольшие по размеру некодирующие РНК являются молекулярными программированными регуляторами процессов регенерации тканей и на их основе конструируются принципиально новые противоопухолевые фармакологические агенты. Некоторые молекулы уже находятся в стадии клинического изучения (онкология), другие ждут своего применения по мере экспериментального обоснования точек их приложения (клеточная терапия и др.). Все это позволяет рассматривать исследования роли молекул микроРНК в патологии как наиболее перспективные для поиска диагностических маркеров, а также терапевтических мишеней, воздействие на которые позволит принципиально изменить современные медицинские технологии управления функциями здорового и больного организма.

### Список литературы

1. Бабушкина, Н. П. Генетическая основа функционирования малых регуляторных РНК у человека / Н. П. Бабушкина // Генетика человека и патология : сборник научных трудов / под ред. В. П. Пузырева. – Томск : Печатная мануфактура, 2007. – Вып. 8. – С. 219–228.
2. Вильгельм, А. Э. Интерференция РНК : биология и перспективы применения в биомедицине и биотехнологии / А. Э. Вильгельм, С. П. Чумаков, В. С. Прасолов // Молекулярная биология. – 2006. – Т. 40, № 3. – С. 387–403.
3. Катохин, А. В. МикроРНК – новые регуляторы активности генов у эукариот / А. В. Катохин, Т. Н. Кузнецова, Н. А. Омелянчук // Информационный Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 2 – С. 241–272.
4. Кондратов, К. МикроРНК как маркер повреждения миокарда / К. Кондратов // Трансляционная медицина / под ред. Е. В. Шляхто. – СПб. : Фонд высоких медицинских технологий, 2015. – С. 235–239.
5. Конради, А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений / А. О. Конради // Трансляционная медицина / под ред. Е. В. Шляхто. – СПб. : Фонд высоких медицинских технологий, 2015. – С. 375–387.
6. Попов, Б. В. Введение в клеточную биологию стволовых клеток : учебно-методическое пособие / Б. В. Попов. – СПб. : СпецЛит, 2010. – 319 с.
7. Федоров, А. В. Современные методы модулирования и визуализация эндогенных микроРНК / А. В. Федоров, А. А. Костарева // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова. – 2012. – № 5. – С. 77–81.
8. Федоров, А. В. Перспективы использования микроРНК в качестве биомаркера ишемического повреждения миокарда / А. В. Федоров, А. А. Костарева, М. М. Галагудза, С. М. Минасян, Д. И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 3 (43). – С. 69–75.
9. Федоров, А. В. Повышение уровня микроРНК-208а в цельной крови после ишемии-реперфузии миокарда у крыс / А. В. Федоров, С. М. Минасян, А. А. Костарева, В. О. Кабанов, М. М. Галагудза, Д. И. Курапеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2012. – Т. 11, № 2 (42). – С. 66–71.
10. Шляхто, Е. В. Кардиопротекция : фундаментальные и клинические аспекты / Е. В. Шляхто, Н. Н. Петрищев, М. М. Галагудза, Т. Д. Власов, Е. М. Нифонтов – СПб. : ООО Студия «НП-Принт», 2013. – С. 249–255.
11. Anand, S. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis / S. Anand, B. K. Majeti, L. M. Acevedo, E. A. Murphy, R. Mukthavaram, L. Scheppke, M. Huang, D. J. Shields, J. N. Lindquist, P. E. Lapinski, P. D. King, S. M. Weis, D. A. Cheresh // Nat. Med. – 2010. – Vol. 16. – P. 909–914.
12. Asada, S. Down regulation of Dicer expression by serum withdrawal sensitizes human endothelial cells to apoptosis / S. Asada, T. Takahashi, K. Isodono, A. Adachi, H. Imoto, T. Ogata, T. Ueyama, H. Matsubara, H. Oh // Am. J. Heart. Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 295. – P. 2512–2521.
13. Bernshtein, E. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference / E. Bernshtein, A. A. Caudy, S. M. Hammond, G. J. Hannon // Nature. – 2001. – Vol. 409. – P. 363–366.
14. Carmell, M. A. The argonaute family : tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis / M. A. Carmell, Zh. Xuan, M. Q. Zhang, G. J. Hannon // Genes and development. – 2002. – Vol. 16. – P. 2733–2742.
15. Chen, J. F. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure / J. F. Chen, E. P. Murchison, R. Tang, T. E. Callis, M. Tatsuguchi, Z. Deng, M. Rojas, S. M. Hammond, M. D. Schneider, C. H. Selzman, G. Meissner, C. Patterson, G. J. Hannon, D. Z. Wang // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2008. – Vol. 105, № 6. – P. 2111–2116.

16. Chendrimada, T. P. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing (Letler) / T. P. Chendrimada, R. I. Gregory, E. Kumaraswamy, J. Norman, N. Cooch, K. Nishikura, R. Shiekhattar // *Nature*. – 2005. – Vol. 436. – P. 740–744.
17. Cuellar, T. L. MicroRNAs and endocrine biology / T. L. Cuellar, M. T. McManus // *J. Endocrinol.* – 2005. – Vol. 187. – P. 327–332.
18. Elmen, J. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates / J. Elmen, M. Lindow, S. Schutz, M. Lawrence, A. Petri, S. Obad, M. Lindholm, M. Hedtjörn, H. F. Hansen, U. Berger, S. Gullans, P. Kearney, P. Sarnow, E. M. Straarup, S. Kauppinen // *Nature*. – 2008. – Vol. 452. – P. 896–899.
19. Esau, C. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting / C. Esau, S. Davis, S. F. Murray, X. X. Yu, S. K. Pandey, M. Pear, L. Watts, S. L. Booten, M. Graham, R. McKay, A. Subramaniam, S. Propp, B. A. Lollo, S. Freier, C. F. Bennett, S. Bhanot, B. P. Monia // *Cell Metab.* – 2006. – Vol. 3. – P. 87–98.
20. Fichtlscherer, S. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease / S. Fichtlscherer, S. De Rosa, H. Fox, T. Schwietz, A. Fischer, C. Liebetrau, M. Weber, C. W. Hamm, T. R xe, M. M ller-Ardogan, A. Bonauer, A. M. Zeiher, S. Dimmeler // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107. – P. 677–684.
21. Geary, R. S. Pharmacokinetics of phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides / R. S. Geary, R. Z. Yu, A. A. Levin // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. – 2001. – Vol. 2. – P. 562–573.
22. Gregory, R. I. The microprocessor complex mediates the genesis of micro RNAs / R. I. Gregory, K. P. Yan, G. Amuthan, T. Chendrimada, B. Doratotaj, N. Cooch, R. Shiekhattar // *Nature*. – 2004. – Vol. 432. – P. 235–240.
23. Grishok, A. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *elegans* development timing / A. Grishok, A. E. Pasquelli, D. Conte, N. Li, S. Parrish, I. Ha, D. L. Baillie, A. Fire, G. Ruvkun, C. C. Mello // *Cell*. – 2001. – Vol. 106. – P. 23–34.
24. Han, J. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing / J. Han, Y. Lee, K. H. Yeom, Y. K. Kim, H. Jin, V. N. Kim // *Genes and Dev.* – 2004. – Vol. 18. – P. 3016–3027.
25. Harvey, S. J. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease / S. J. Harvey, G. Jarad, J. Cunningham, S. Goldberg, B. Schermer, B. D. Harfe, M. T. McManus, T. Benzing, J. H. Miner // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 2150–2158.
26. Horikawa, Y. Single nucleotide polymorphism of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma / Y. Horikawa, C. G. Wood, H. Yang, H. Zhao, Y. Ye, J. Gu, J. Lin, T. Habuchi, X. Wu // *Clinical. Cancer research*. – 2008. – Vol. 14. – P. 7956–7962.
27. Kim, J. K. Molecular imaging of a cancer-targeting theragnostics probe using a nucleolin aptamer and microRNA-221 molecular beacon-conjugated nanoparticle / J. K. Kim, K. J. Choi, M. Lee, M. H. Jo, S. Kim // *Biomaterials*. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 207–217.
28. Kota, J. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model / J. Kota, R. R. Chivukula, K. A. O'Donnell, E. A. Wentzel, C. L. Montgomery, H. W. Hwang, T. C. Chang, P. Vivekanandan, M. Torbenson, K. R. Clark, J. R. Mendell, J. T. Mendell // *Cell*. – 2009. – Vol. 137. – P. 1005–1017.
29. Krutzfeldt, J. Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagomirs / J. Krutzfeldt, S. Kuwajima, R. Braich, K. G. Rajeev, J. Pena, T. Tuschl, M. Manoharan, M. Stoffel // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – Vol. 35. – P. 2885–2892.
30. Krutzfeldt, J. Silencing of microRNAs in vivo with antagomirs / J. Krutzfeldt, N. Rajewsky, R. Braich, K. G. Rajeev, T. Tuschl, M. Manoharan, M. Stoffel // *Nature*. – 2005. – Vol. 438. – P. 685–689.
31. Landthaler, M. The human DiGeorge syndrome critical region gene 8 and Its D. melanogaster homolog are required for miRNA biogenesis / M. Landthaler, A. Yalcin, T. Tuschl // *Curr. Biol.* – 2004. – Vol. 14, № 23. – P. 2162–2167.
32. Lee, R. C. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* / R. C. Lee, R. L. Feinbaum, V. Ambros // *Cell*. – 1993. – Vol. 75, № 5. – P. 843–854.
33. Lee, Y. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II / Y. Lee, M. Kim, J. Han, S. Lee, S. H. Baek, V. N. Kim // *EMBO J.* – 2004. – Vol. 23. – P. 4051–4060.
34. Lu, J. MicroRNA expression profiles classify human cancers / J. Lu, G. Getz, E. A. Miska, E. Alvarez-Saavedra, J. Lamb, D. Peck, A. Sweet-Cordero, B. L. Ebert, R. H. Mak, A. A. Ferrando, J. R. Downing, T. Jacks, H. R. Horvitz, T. R. Golub // *Nature*. – 2005. – Vol. 435. – P. 834–838.
35. Mann, D. L. MicroRNAs and the failing heart / D. L. Mann // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 356. – P. 2644–2645.
36. Martinez, J. Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi / J. Martinez, A. Patkaniowska, H. Urlaub, R. L hrmann, T. Tuschl // *Cell*. – 2002. – Vol. 110. – P. 563–574.
37. Matkovich, S. J. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support / S. J. Matkovich, D. J. Van Booven, K. A. Youker, G. Torre-Amione, A. Diwan, W. H. Eschenbacher, L. E. Dorn, M. A. Watson, K. B. Margulies, G. W. Dorn 2nd. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1263–1271.
38. Melo, S. A. A TARBP2 mutation in human impairs microRNA processing and DICER1 function / S. A. Melo, S. Repero, C. Moutinho, L. A. Aaltonen, H. Yamamoto, G. A. Calin, S. Rossi, A. F. Fernandez, F. Carneiro, C. Oliveira, B. Ferreira, C. G. Liu, A. Villanueva, G. Capella, S. Jr. Schwartz, R. Shiekhattar, M. Esteller // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41, № 3. – P. 365–370.

39. Merritt, W. M. Dicer and Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer / W. M. Merritt, Y. G. Lin, L. Y. Han, A. A. Kamat, W. A. Spannuth, R. Schmandt, D. Urbauer, L. A. Pennacchio, J. F. Cheng, A. M. Nick, M. T. Deavers, A. Mourad-Zeidan, H. Wang, P. Mueller, M. E. Lenburg, J. W. Gray, S. Mok, M. J. Birrer, G. Lopez-Berestein, R. L. Coleman, M. Bar-Eli, A. K. Sood // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 2641–2650.
40. Milhavet, O. RNA interference in biology and medicine / O. Milhavet, D. S. Gary, M. P. Mattson // *Pharmacological reviews.* – 2003. – Vol. 55. – P. 629–648.
41. Montgomery, R. L. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure / R. L. Montgomery, T. G. Hullinger, H. M. Semus, B. A. Dickinson, A. G. Seto, J. M. Lynch, C. Stack, P. A. Latimer, E. N. Olson, E. van Rooij // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124, № 14. – P. 1537–1547.
42. Mourelatos, Z. MiRNPs : A novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs / Z. Mourelatos, J. Dostie, S. Paushkin, A. Sharma, B. Charroux, L. Abel, J. Rappsilber, M. Mann, G. Dreyfuss // *Genes and Dev.* – 2002. – Vol. 16. – P. 720–728.
43. Naga Prasad, S. V. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks / S. V. Naga Prasad, Z. H. Duan, M. K. Gupta, V. S. Surampudi, S. Volinia, G. A. Calin, C. G. Liu, A. Kotwal, C. S. Moravec, R. C. Starling, D. M. Perez, S. Sen, Q. Wu, E. F. Plow, C. M. Croce, S. Karnik // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284. – P. 27487–27499.
44. Nam, S. MiRGator : an integrated system for functional annotation of microRNAs / S. Nam, B. Kim, S. Shin, S. Lee // *Nucl. Acids Res.* – Vol. 36. – P. 159–164.
45. Rao, P. K. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and heart failure / P. K. Rao, Y. Toyama, H. R. Chiang, S. Gupta, M. Bauer, R. Medvid, F. Reinhardt, R. Liao, M. Krieger, R. Jaenisch, H. F. Lodish, R. Blelloch // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105, № 6. – P. 585–594.
46. Rayner, K. J. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis / K. J. Rayner, Y. Suarez, A. Davalos, S. Parathath, M. L. Fitzgerald, N. Tamehiro, E. A. Fisher, K. J. Moore, C. Fernández-Hernando // *Science.* – 2010. – Vol. 328. – P. 1570–1573.
47. Rooij, E. The art of microRNA research / E. Rooij // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108. – P. 219–234.
48. Schipper, M. E. Changes in regulatory microRNA expression in myocardium of heart failure patients on left ventricular assist device support / M. E. Schipper, J. van Kuik, N. de Jonge, H. F. Dullens, R. A. de Weger // *J. Heart. Lung. Transplant.* – 2008. – Vol. 27. – P. 1282–1285.
49. Stein, C. A. Efficient gene silencing by delivery of locked nucleic acid antisense oligonucleotides, unassisted by transfection reagents / C. A. Stein, J. B. Hansen, J. Lai, S. Wu, A. Voskresenskiy, A. Høg, J. Worm, M. Hedtjörn, N. Souleimanian, P. Miller, H. S. Soifer, D. Castanotto, L. Benimetskaya, H. Ørum, T. Koch // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol. 38, № 1. – P. 3.
50. Stenvang, J. Inhibition of microRNA function by anti-miR oligonucleotides / J. Stenvang, A. Petri, M. Lindow, S. Obad, S. Kauppinen // *Silence.* – 2012. – Vol. 3. – P. 1–17.
51. Sucharov, C. MiRNA expression in the failing human heart : functional correlates / C. Sucharov, M. R. Bristow, J. D. Port // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2008. – Vol. 45. – P. 185–192.
52. Suckau, L. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy / L. Suckau, H. Fechner, E. Chemaly, S. Krohn, L. Hadri, J. Kockskämper, D. Westermann, E. Bisping, H. Ly, X. Wang, Y. Kawase, J. Chen, L. Liang, I. Sipo, R. Vetter, S. Weger, J. Kurreck, V. Erdmann, C. Tschöpe, B. Pieske, D. Lebeche, H. P. Schultheiss, R. J. Hajjar, W. C. Poller // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 1241–1252.
53. Tapocik, J. D. Identification of candidate genes and gene networks specifically associated with analgesic tolerance to morphine / J. D. Tapocik, N. Lewin, C. L. Mayo, B. Frank, T. Luu, O. Achinike, C. House, R. Williams, G. I. Elmer, N. H. Lee // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29. – P. 5295–5307.
54. Torres, A. G. Potent and sustained cellular inhibition of miR-122 by lysine-derivatized peptide nucleic acids (PNA) and phosphorothioate locked nucleic acid (LNA)/2'-O-methyl (OMe) mixmer anti-miRs in the absence of transfection agents / A. G. Torres, R. N. Threlfall, M. J. Gait // *Artif. DNA PNA XNA.* – 2011. – Vol. 2. – P. 71–78.
55. Wernberg, M. S. Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders : novel disease targets and therapeutics / M. S. Wernberg, J. A. Wood // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 27–39.
56. Xiao, J. Novel approaches for genespecific interference via manipulating actions of microRNAs : examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 / J. Xiao, B. Yang, H. Lin, Y. Lu, X. Luo, Z. Wang // *J. Cell. Physiol.* – 2007. – Vol. 112. – P. 285–292.
57. Yang, H. Evaluation of genetic variants in miRNA-related genes and risk of bladder cancer / H. Yang, C. P. Dinney, Y. Ye, Y. Zhu, H. B. Grossman, X. Wu // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, № 7. – P. 2530–2537.
58. Ye, Y. Genetic variations in micro RNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk / Y. Ye, K. K. Wang, J. Gu, H. Yang, J. Lin, J. A. Ajani, X. Wu // *Cancer prevention research.* – 2008. – Vol. 1. – P. 460–469.
59. Yi, R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs / R. Yi, Y. Qin, I. G. Macara, B. R. Cullen // *Gen. and Dev.* – 2003. – Vol. 17. – P. 3011–3016.
60. Zeng, Y. RNA : structure, metabolism, and catalysis : Efficient Processing of Primary microRNA Hairpins by Drosha Requires Flanking Nonstructured RNA Sequences / Y. Zeng, B. R. Cullen // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280. – P. 27595–27603.

61. Zhao, Y. Serum response factor regulates a muscle-specific micro-RNA that targets Hand2 during cardiogenesis / Y. Zhao, E. Samal, D. Srivastava // *Nature*. – 2005. – Vol. 435. – P. 214–220.
62. MicroCosm Targets Version 5. The European Bioinformatics Institute. Режим доступа: <http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.
63. Targets and Expression. Predicted microRNA targets & target downregulation scores. Experimentally observed expression patterns. Режим доступа: <http://www.microrna.org/microrna/getDownloads.do>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.
64. NCBI. dbSNP Short Genetic Variations. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.
65. TargetScanHuman. Prediction of microRNA targets. Режим доступа: <http://www.targetscan.org>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения: 12.11.2015.

## References

1. Babushkina N. P. Geneticheskaya osnova funktsionirovaniya malykh regulatorynykh RNK u cheloveka [Genetic basis of functioning of small regulatory RNA in human]. *Genetika cheloveka i patologiya: sbornik nauchnykh trudov* [Human genetics and pathology: Collection of scientific works]. Ed. by V. P. Puzyrev. Tomsk, Pechatnaya manufaktura, 2007, pp. 219–228.
2. Vil'gel'm A. E., Chumakov S. P., Prasolov V. S. Interferentsiya RNK : biologiya i perspektivy primeneniya v biomeditsine i biotekhnologii [RNA interference: biology and prospects of application in biomedicine and biotechnology]. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular biology], 2006, vol. 40, no. 3, pp. 387–403. [pp. 339–354 – страницы в переводной версии].
3. Katokhin A. V., Kuznetsova T. N., Omel'yanchuk N. A. MikroRNK – novye regulatory aktivnosti genov u eukariot [MiRNA – new regulators of genes activity in eukaryotes]. *Informatsionnyy vestnik VOGiS* [VOGiS Herald]. 2006, vol. 10, no. 2, pp. 241–272.
4. Kondratov K. MikroRNK kak marker povrezhdeniya miokarda [MicroRNA as a marker of myocardial injury]. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine]. Ed. by E. V. Shlyakhto. Saint Petersburg, Fond vysokikh meditsinskikh tekhnologiy [High tech medical foundation], 2015, pp. 235–239.
5. Konradi A. O. Epigeneticheskie mekhanizmy v stanovlenii i progressirovanii arterial'noy gipertenzii i ee oslozhneniy [Epigenetic mechanisms in formation and progressing of arterial hypertension and its complications]. *Translyatsionnaya meditsina* [Translational medicine]. Ed. by E. V. Shlyakhto. Saint Petersburg, Fond vysokikh meditsinskikh tekhnologiy [High tech medical foundation], 2015, pp. 375–387.
6. Popov B. V. Vvedenie v kletochnyuyu biologiyu stvolovykh kletok : uchebno-metodicheskoe posobie [Introduction to cell biology of stem cells: guidance manual]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2010, 319 p.
7. Fedorov A. V., Kostareva A. A. Sovremennyye metody modulirovaniya i vizualizatsiya endogennykh mikroRNK [Modern methods of modulation and visualization of endogenous microRNA]. *Byulleten' Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V. A. Almazova* [Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre Newsletter], 2012, no. 5, pp. 77–81.
8. Fedorov A. V., Kostareva A. A., Galagudza M. M., Minasyan S. M., Kurapeev D. I. Perspektivy ispol'zovaniya mikroRNK v kachestve biomarkera ishemicheskogo povrezhdeniya miokarda [MicroRNA as biomarkers of myocardial ischemic injury: a perspective]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Haemodynamics and Microcirculation], 2012, vol. 11, no. 3 (43), pp. 69–75.
9. Fedorov A. V., Minasyan S. M., Kostareva A. A., Kabanov V. O., Galagudza M. M., Kurapeev D. I. Povyshenie urovnya mikroRNK-208a v tsel'noy krovi posle ishemii-reperfuzii miokarda u krysa [Circulating microRNA-208a level is elevated after myocardial ischemia-reperfusion in the rat]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya* [Regional Haemodynamics and Microcirculation], 2012, vol. 11, no. 2 (42), pp. 66–71.
10. Shlyakhto E. V., Petrishchev N. N., Galagudza M. M., Vlasov T. D., Nifontov E. M. Kardioprotektsiya: fundamental'nye i klinicheskie aspekty [Cardioprotection: fundamental and clinical aspects]. Saint Petersburg, OOO Studiya «NP-Print» [Studio NP-Print Ltd], 2013, pp. 249–255.
11. Anand S., Majeti B. K., Acevedo L. M., Murphy E. A., Mukthavaram R., Schepke L., Huang M., Shields D. J., Lindquist J. N., Lapinski P. E., King P. D., Weis S. M., Cheres D. A. MicroRNA-132-mediated loss of p120RasGAP activates the endothelium to facilitate pathological angiogenesis. *Nat. Med.*, 2010, vol. 16, pp. 909–914.
12. Asada S., Takahashi T., Isodono K., Adachi A., Imoto H., Ogata T., Ueyama T., Matsubara H., Oh H. Downregulation of Dicer expression by serum withdrawal sensitizes human endothelial cells to apoptosis. *Am. J. Heart. Circ. Physiol.*, 2008, vol. 295, pp. 2512–2521.
13. Bernshtein E., Caudy A. A., Hammond S. M., Hannon G. J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*, 2001, vol. 409, pp. 363–366.
14. Carmell M. A., Xuan Zh., Zhang M. Q., Hannon G. J. The argonaute family : tentacles that reach into RNAi, developmental control, stem cell maintenance, and tumorigenesis. *Genes and development*, 2002, vol. 16, pp. 2733–2742.

15. Chen J. F., Murchison E. P., Tang R., Callis T. E., Tatsuguchi M., Deng Z., Rojas M., Hammond S. M., Schneider M. D., Selzman C. H., Meissner G., Patterson C., Hannon G. J., Wang D. Z. Targeted deletion of Dicer in the heart leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008, vol. 105, no. 6, pp. 2111–2116.
16. Chendrimada T. P., Gregory R. I., Kumaraswamy E., Norman J., Cooch N., Nishikura K., Shiekhattar R. TRBP recruits the Dicer complex to Ago2 for microRNA processing and gene silencing (Letler). *Nature*, 2005, vol. 436, pp. 740–744.
17. Cuellar T. L., McManus M. T. MicroRNAs and endocrine biology. *J. Endocrinol.*, 2005, vol. 187, pp. 327–332.
18. Elmen J., Lindow M., Schutz S., Lawrence M., Petri A., Obad S., Lindholm M., Hedtjörn M., Hansen H. F., Berger U., Gullans S., Kearney P., Sarnow P., Straarup E. M., Kauppinen S. LNA-mediated microRNA silencing in non-human primates. *Nature*, 2008, vol. 452, pp. 896–899.
19. Esau C., Davis S., Murray S. F., Yu X. X., Pandey S. K., Pear M., Watts L., Booten S. L., Graham M., McKay R., Subramaniam A., Propp S., Lollo B. A., Freier S., Bennett C. F., Bhanot S., Monia B. P. MiR-122 regulation of lipid metabolism revealed by in vivo antisense targeting. *Cell Metab.*, 2006, vol. 3, pp. 87–98.
20. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H., Schwietz T., Fischer A., Liebetrau C., Weber M., Hamm C. W., R xe T., M ller-Ardogan M., Bonauer A., Zeiher A. M., Dimmeler S. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease. *Circ. Res.*, 2010, vol. 107, pp. 677–684.
21. Geary R. S., Yu R. Z., Levin A. A. Pharmacokinetics of phosphorothioate antisense oligodeoxynucleotides. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2001, vol. 2, pp. 562–573.
22. Gregory R. I., Yan K. P., Amuthan G., Chendrimada T., Doratotaj B., Cooch N., Shiekhattar R. The microprocessor complex mediates the genesis of micro RNAs. *Nature*, 2004, vol. 432, pp. 235–240.
23. Grishok A., Pasquelli A. E., Conte D., Li N., Parrish S., Ha I., Baillie D. L., Fire A., Ruvkun G., Mello C. C. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* development timing. *Cell.*, 2001, vol. 106, pp. 23–34.
24. Han J., Lee Y., Yeom K. H., Kim Y. K., Jin H., Kim V. N. The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. *Genes and Dev.*, 2004, vol. 18, pp. 3016–3027.
25. Harvey S. J., Jarad G., Cunningham J., Goldberg S., Schermer B., Harfe B. D., McManus M. T., Benzing T., Miner J. H. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 19, pp. 2150–2158.
26. Horikawa Y., Wood C. G., Yang H., Zhao H., Ye Y., Gu J., Lin J., Habuchi T., Wu X. Single nucleotide polymorphism of microRNA machinery genes modify the risk of renal cell carcinoma. *Clinical. Cancer research*, 2008, vol. 14, pp. 7956–7962.
27. Kim J. K., Choi K. J., Lee M., Jo M. H., Kim S. Molecular imaging of a cancer-targeting theragnostics probe using a nucleolin aptamer and microRNA-221 molecular beacon-conjugated nanoparticle. *Biomaterials*, 2012, vol. 33, no. 1, pp. 207–217.
28. Kota J., Chivukula R. R., O'Donnell K. A., Wentzel E. A., Montgomery C. L., Hwang H. W., Chang T. C., Vivekanandan P., Torbenson M., Clark K. R., Mendell J. R., Mendell J. T. Therapeutic microRNA delivery suppresses tumorigenesis in a murine liver cancer model. *Cell.*, 2009, vol. 137, pp. 1005–1017.
29. Krutzfeldt J., Kuwajima S., Braich R., Rajeev K. G., Pena J., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Specificity, duplex degradation and subcellular localization of antagomirs. *Nucleic Acids Res.*, 2007, vol. 35, pp. 2885–2892.
30. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K. G., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with antagomirs. *Nature*, 2005, vol. 438, pp. 685–689.
31. Landthaler M., Yalcin A., Tuschl T. The human DiGeorge syndrome critical region gene 8 and its D. melanogaster homolog are required for miRNA biogenesis. *Curr. Biol.*, 2004, vol. 14, no. 23, pp. 2162–2167.
32. Lee R. C., Feinbaum R. L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.*, 1993, vol. 75, no. 5, pp. 843–854.
33. Lee Y., Kim M., Han J., Lee S., Baek S. H., Kim V. N. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. *EMBO J.*, 2004, vol. 23, pp. 4051–4060.
34. Lu J., Getz G., Miska E. A., Alvarez-Saavedra E., Lamb J., Peck D., Sweet-Cordero A., Ebert B. L., Mak R. H., Ferrando A. A., Downing J. R., Jacks T., Horvitz H. R., Golub T. R. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005, vol. 435, pp. 834–838.
35. Mann D. L. MicroRNAs and the failing heart. *N. Engl. J. Med.*, 2007, vol. 356, pp. 2644–2645.
36. Martinez J., Patkaniowska A., Urlaub H., L hrmann R., Tuschl T. Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage in RNAi. *Cell.*, 2002, vol. 110, pp. 563–574.
37. Matkovich S. J., Van Booven D. J., Youker K. A., Torre-Amione G., Diwan A., Eschenbacher W. H., Dorn L. E., Watson M. A., Margulies K. B., Dorn 2nd G. W. Reciprocal regulation of myocardial microRNAs and messenger RNA in human cardiomyopathy and reversal of the microRNA signature by biomechanical support. *Circulation.*, 2009, vol. 119, pp. 1263–1271.
38. Melo S. A., Repero S., Moutinho C., Aaltonen L. A., Yamamoto H., Calin G. A., Rossi S., Fernandez A. F., Carneiro F., Oliveira C., Ferreira B., Liu C. G., Villanueva A., Capella G., Schwartz S. Jr., Shiekhattar R., Esteller M. A TARBP2 mutation in human impairs microRNA processing and DICER1 function. *Nat. Genet.*, 2009, vol. 41, no. 3, pp. 365–370.

39. Merritt W. M., Lin Y. G., Han L. Y., Kamat A. A., Spannuth W. A., Schmandt R., Urbauer D., Pennacchio L. A., Cheng J. F., Nick A. M., Deavers M. T., Mourad-Zeidan A., Wang H., Mueller P., Lenburg M. E., Gray J. W., Mok S., Birrer M. J., Lopez-Berestein G., Coleman R. L., Bar-Eli M., Sood A. K. Dicer and Drosha, and outcomes in patients with ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, pp. 2641–2650.
40. Milhavet O., Gary D. S., Mattson M. P. RNA interference in biology and medicine. *Pharmacological reviews*, 2003, vol. 55, pp. 629–648.
41. Montgomery R. L., Hullinger T. G., Semus H. M., Dickinson B. A., Seto A. G., Lynch J. M., Stack C., Latimer P. A., Olson E. N., van Rooij E. Therapeutic inhibition of miR-208a improves cardiac function and survival during heart failure. *Circulation*, 2011, vol. 124, no. 14, pp. 1537–1547.
42. Mourelatos Z., Dostie J., Paushkin S., Sharma A., Charroux B., Abel L., Rappsilber J., Mann M., Dreyfuss G. MiRNPs : A novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs. *Genes and Dev.*, 2002, vol. 16, pp. 720–728.
43. Naga Prasad S. V., Duan Z. H., Gupta M. K., Surampudi V. S., Volinia S., Calin G. A., Liu C. G., Kotwal A., Moravec C. S., Starling R. C., Perez D. M., Sen S., Wu Q., Plow E. F., Croce C. M., Karnik S. Unique microRNA profile in end-stage heart failure indicates alterations in specific cardiovascular signaling networks. *J. Biol. Chem.*, 2009, vol. 284, pp. 27487–27499.
44. Nam S., Kim B., Shin S., Lee S. MiRGator : an integrated system for functional annotation of microRNAs. *Nucl. Acids Res.*, vol. 36, pp. 159–164.
45. Rao P. K., Toyama Y., Chiang H. R., Gupta S., Bauer M., Medvid R., Reinhardt F., Liao R., Krieger M., Jaenisch R., Lodish H. F., Blalock R. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circ. Res.*, 2009, vol. 105, no. 6, pp. 585–594.
46. Rayner K. J., Suarez Y., Davalos A., Parathath S., Fitzgerald M. L., Tamehiro N., Fisher E. A., Moore K. J., Fernández-Hernando C. MiR-33 contributes to the regulation of cholesterol homeostasis. *Science*, 2010, vol. 328, pp. 1570–1573.
47. Rooij E. The art of microRNA research. *Circ. Res.*, 2011, vol. 108, pp. 219–234.
48. Schipper M. E., van Kuik J., de Jonge N., Dullens H. F., de Weger R. A. Changes in regulatory microRNA expression in myocardium of heart failure patients on left ventricular assist device support. *J. Heart. Lung. Transplant.*, 2008, vol. 27, pp. 1282–1285.
49. Stein C. A., Hansen J. B., Lai J., Wu S., Voskresenskiy A., Høg A., Worm J., Hedtjörn M., Souleimanian N., Miller P., Soifer H. S., Castanotto D., Benimetskaya L., Ørum H., Koch T. Efficient gene silencing by delivery of locked nucleic acid antisense oligonucleotides, unassisted by transfection reagents. *Nucleic Acids Res.*, 2010, vol. 38, no. 1, pp. 3.
50. Stenvang J., Petri A., Lindow M., Obad S., Kauppinen S. Inhibition of microRNA function by anti-miR oligonucleotides. *Silence*, 2012, vol. 3, pp. 1–17.
51. Sucharov C. M., Bristow R., Port J. D. MiRNA expression in the failing human heart : functional correlates. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2008, vol. 45, pp. 185–192.
52. Suckau L., Fechner H., Chemaly E., Krohn S., Hadri L., Kocksämper J., Westermann D., Bisping E., Ly H., Wang X., Kawase Y., Chen J., Liang L., Sipo I., Vetter R., Weger S., Kurreck J., Erdmann V., Tschope C., Pieske B., Lebeche D., Schultheiss H. P., Hajjar R. J., Poller W. C. Long-term cardiac-targeted RNA interference for the treatment of heart failure restores cardiac function and reduces pathological hypertrophy. *Circulation*, 2009, vol. 119, pp. 1241–1252.
53. Tapocik J. D., Lewin N., Mayo C. L., Frank B., Luu T., Achinike O., House C., Williams R., Elmer G. I., Lee N. H. Identification of candidate genes and gene networks specifically associated with analgesic tolerance to morphine. *J. Neurosci.*, 2009, vol. 29, pp. 5295–5307.
54. Torres A. G., Threlfall R. N., Gait M. J. Potent and sustained cellular inhibition of miR-122 by lysine-derivatized peptide nucleic acids (PNA) and phosphorothioate locked nucleic acid (LNA)/2'-O-methyl (OMe) mixmer anti-miRs in the absence of transfection agents. *Artif. DNA PNA XNA*, 2011, vol. 2, pp. 71–78.
55. Wernberg M. S., Wood J. A. Short non-coding RNA biology and neurodegenerative disorders : novel disease targets and therapeutics. *Hum. Mol. Genet.*, 2009, vol. 18, pp. 27–39.
56. Xiao J., Yang B., Lin H., Lu Y., Luo X., Wang Z. Novel approaches for genespecific interference via manipulating actions of microRNAs : examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4. *J. Cell. Physiol.*, 2007, vol. 212, pp. 285–292.
57. Yang H., Dinney C. P., Ye Y., Zhu Y., Grossman H. B., Wu X. Evaluation of genetic variants in microRNA-related genes and risk of bladder cancer. *Cancer. Res.*, 2008, vol. 68, no. 7, pp. 2530–2537.
58. Ye Y., Wang K. K., Gu J., Yang H., Lin J., Ajani J. A., Wu X. Genetic variations in micro RNA-related genes are novel susceptibility loci for esophageal cancer risk. *Cancer prevention research*, 2008, vol. 1, pp. 460–469.
59. Yi R., Qin Yi., Macara I. G., Cullen B. R. Exportin-5 mediates the nuclear export of pre-microRNAs and short hairpin RNAs. *Gen. and Dev.*, 2003, vol. 17, pp. 3011–3016.
60. Zeng Y., Cullen B. R. RNA : structure, metabolism, and catalysis : Efficient Processing of Primary microRNA Hairpins by Drosha Requires Flanking Nonstructured RNA Sequences. *J. Biol. Chem.*, 2005, vol. 280, pp. 27595–27603.

61. Zhao Y., Samal E., Srivastava D. Serum response factor regulates a muscle-specific micro-RNA that targets Hand2 during cardiogenesis. *Nature*, 2005, vol. 435, pp. 214–220.
62. MicroCosm Targets Version 5. The European Bioinformatics Institute. Available at: [www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5](http://www.ebi.ac.uk/enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5) (accessed 12 November 2015).
63. Targets and Expression. Predicted microRNA targets & target downregulation scores. Experimentally observed expression patterns. Available at: <http://www.microrna.org/microrna/getDownloads.do> (accessed 12 November 2015).
64. NCBI. dbSNP Short Genetic Variations. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP> (accessed 12 November 2015).
65. TargetScanHuman. Prediction of microRNA targets. Available at: <http://www.targetscan.org> (accessed 12 November 2015).

УДК 616.45-001.1/3

03.03.00 – Физиология

© М.А. Самогтруева, М.У. Сергалиева, А.Л. Ясенявская,  
М.В. Мажитова, Д.Л. Теплый, Б.И. Кантемирова, 2015

### **ИНФОРМАЦИОННЫЙ СТРЕСС: ПРИЧИНЫ, ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ, ВЛИЯНИЕ НА ОРГАНИЗМ**

*Самогтруева Марина Александровна*, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «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*, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_ast@mail.ru.

*Ясенявская Анна Леонидовна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ГБОУ ВПО «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.

*Мажитова Марина Владимировна*, доктор биологических наук, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-285-02-17, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

*Теплый Давид Львович*, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Шаумяна, д. 1, тел.: 8-905-362-12-98, e-mail: physiology-agu@mail.ru.

*Кантемирова Бэла Исмаиловна*, доктор медицинских наук, директор Научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-192-75-91, e-mail: niikipagma@mail.ru.

В обзоре рассмотрены литературные данные, раскрывающие вопросы изучения моделей информационного стресса, особенностей его влияния на функциональные системы организма, а также профилактики и коррекции индуцируемых нарушений. Дана характеристика экспериментальной модели информационного стресса на животных, заключающаяся в формировании сложного пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Представлена модель формирования информационного стресса у человека, включающая в себя задания, связанные с процессом обучения, профессиональной направленностью, а также с воздействием на сенсорные системы организма. Показано, что на фоне информационного стресса изменяется функциональное состояние иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем.

**Ключевые слова:** стресс, информационный стресс, стресс-реакция, информационная нагрузка, экспериментальная модель.

## **INFORMATION STRESS: CAUSES, EXPERIMENTAL MODELS, INFLUENCE ON ORGANISM**

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

**Sergaliyeva Mariyam U.**, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

**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.

**Mazhitova Marina V.**, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-285-02-17; e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

**Tepliy David L.**, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-362-12-98; e-mail: physiology-agu@mail.ru.

**Kantemirova Bela I.**, Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute of Regional Infectious Pathology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-192-75-91, e-mail: niikipagma@mail.ru.

The literary data highlighting aspects of the study of models of information stress, features of its influence on functional systems of an organism, as well as prevention and correction of the induced violations are provided in the present review. An experimental model of information stress on animals consisting in formation of a complex feeding behavior in a multialternative labyrinth is characterized. We have presented the model of formation of information stress in a human which includes the tasks connected with training process, professional orientation, as well as the impact on sensory systems of an organism. It is demonstrated that the functional state of the immune, cardiovascular, nervous and other systems changes on the background of information stress.

**Key words:** *stress, information stress, stress reaction, information loading, experimental model.*

В последние годы проблема информационного стресса является одним из актуальных вопросов современного общества. XXI век признан веком «информационного взрыва». Современный человек подвержен воздействию разнообразных стрессовых ситуаций, обусловленных усложняющимися социально-экономическими условиями, ускорением темпа жизни, увеличением объема информации, а также постоянным психоэмоциональным напряжением. В результате информационных перегрузок (использование социальных сетей в повседневном общении, рост числа информационных и коммуникационных систем, применение компьютерных технологий, медиасредств, мобильных средств общения и др.) происходит истощение адаптационных возможностей организма, что, в свою очередь может стать причиной психосоматических заболеваний [1, 9, 10].

Сегодня роль информационного стресса в повседневной жизни населения все больше возрастает. Стресс не только влияет на уровень и качество жизнедеятельности людей, но и оказывает негативное воздействие на внутренние органы, в результате чего в организме могут формироваться различные патологические процессы [11]. Поэтому создание экспериментальных моделей информационного стресса с целью изучения особенностей его влияния на различные функциональные системы организма для последующей разработки эффективных средств профилактики и коррекции стрессогенного повреждения составляет важное и актуальное направление современной экспериментальной и клинической медицины.

Одной из моделей формирования информационного стресса является модель, описанная в работах К.А. Никольской с соавторами [12, 13], здесь же приведено и исследование изменений поведенческих реакций на его фоне. Авторы изучили поведение крыс в двух типах сред: открытое поле и лабиринты различных модификаций.

Открытое поле представляло собой камеру с одной либо с двумя подкрепляющими кормушками, расположенными друг напротив друга. Среду усложняли либо за счет пространственной сложности – создавали лабиринтное поле, которое помещали в зону между кормушками, либо за счет введения дополнительных тонических (полка, кольцо) и физических (свет, звук) раздражителей.

Лабиринты представляли собой камеру, разделенную перегородкой на две части: свободное поле и лабиринтная часть, которые соединялись тремя дверями, открывающимися в одном направлении.

нии (один вход в лабиринт и два выхода в свободное поле). Пространство лабиринта было симметричным и в зависимости от числа разветвлений могло иметь несколько осей симметрии.

Задачу на чередование места подкрепления (повторное подкрепление в данной кормушке можно получить только в том случае, если животное перед этим посетило другую (вторую), расположенную на противоположной стороне) исследовали в двух вариантах экспериментальных сред. Алгоритм навыка представлял собой многократное чередование посещения мест кормления в пределах фиксированного времени опыта.

Пищедобывательную задачу изучали в двух вариантах: в открытом поле и лабиринтах. В первом случае крысы должны были сформировать 5-звенный ситуационный условный рефлекс в циклической форме: при помещении в камеру животное самопроизвольно должно было подойти к полке, нажать на нее, в результате чего включался свет (100 Лк), на который крыса должна была приблизиться к рычагу, дернуть его, подойти к кормушке и получить пищу. После этого животное могло повторить всю последовательность действий. В лабиринтных средах предлагали решить проблемную пищедобывательную задачу: чтобы многократно получать подкрепление в кормушках, необходимо после взятия пищи в пищевой среде (лабиринт) самопроизвольно выйти в непищевую среду (свободное поле) для того, чтобы при повторном заходе в лабиринт в тех же кормушках иметь возможность получить пищу.

Алгоритм поведения мог включать в себя от 4 до 5 оперантных действий: при помещении в стартовую точку свободного поля животное должно было самопроизвольно подойти к полке и нажать на нее для того, чтобы открылся вход в лабиринт (в случае 5-звенного навыка) или сразу подойти ко входной двери (в случае 4-звенного навыка). В лабиринте следовало найти одну подкрепляющую кормушку или 2 из 4 имеющихся, выйти самопроизвольно в свободное поле через 1 из 2 выходов, после чего можно повторить весь цикл действий.

Проведенные таким образом исследования позволили выделить три группы животных, различающихся уровнем когнитивных возможностей (интеллекта) – способности прогнозировать поведенческий ответ: прогнозировать результат на основе процесса ассоциирования, прогнозировать действие на основе процесса анализа и прогнозировать результат действия на основе процесса обобщения. Авторами показано, что познавательная деятельность имеет свое отражение на различных уровнях нейрохимической активности мозга: медиаторном, белковом, активности ферментов углеводного и белкового обменов в нейронах. Характер и направленность изменений определяются структурной топографией нейрональной активности, индивидуальные особенности которых обусловлены физиологической, нейрохимической и морфофункциональной гетерогенностью мозга.

В работах Т.К. Серезниковой с соавторами (2010) на крысах линии Wistar проведено исследование сочетанного влияния информационного и физического видов воздействия. В ходе исследования осуществлялось чередование двух видов нагрузок: физической – плавание с грузом 10 % от массы тела, время «до предела» и информационной – формирование пищедобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте («как аналог когнитивной деятельности человека»). Психоэмоциональное состояние животных оценивали в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

На фоне стресса у крыс по сравнению с контрольными интактными особями достоверно сократилось время, проведенное на открытых (аверсивных) рукавах, отмечалось угнетение исследовательского компонента поведения («свешивания» с открытых рукавов лабиринта, «выглядывания» из темных отсеков, переходы через центр), увеличилось время посещения более безопасной темной зоны лабиринта, отмечалось увеличение числа актов кратковременного груминга. Важно отметить, что время, проведенное животными в центральной зоне, трактуемое как «время для принятия решения» и отражающее скорость ориентировочных реакций, было достоверно выше по сравнению с контролем [17]. Кроме того, было доказано, что на фоне комбинированного информационно-физического стресса развиваются изменения иммунологической реактивности, а именно установлено повышение общего количества лейкоцитов, титра антител в реакции прямой гемагглютинации, а также фагоцитарного индекса [15].

В другой работе те же авторы изучали воздействие информационной нагрузки на крысах линии Wistar по показателям стресс-реактивности: количество эозинофилов, масса надпочечников, тимуса и селезенки [13, 14, 16]. В группе животных, подверженных информационной нагрузке, были отмечены следующие достоверные изменения: эозинопения, инволюция тимуса, увеличение массы надпочечников и селезенки, что подтверждало развитие стресса. Кроме того, в данной работе оценивали показатели, отражающие активность иммунной системы. Под воздействием информационной нагрузки выявлено увеличение по сравнению с интактными особями индекса реакции гиперчувствительности

замедленного типа и титра антител в реакции прямой гемагглютинации на фоне снижения общего количества лейкоцитов периферической крови. Важно также подчеркнуть, что на фоне чрезмерного информационного воздействия отмечено снижение активности каталазы при одновременном повышении уровня церулоплазмينا, что свидетельствует о неравнозначном использовании разных антиоксидантных систем организма для погашения гиперпродукции свободных радикалов при стрессе.

Полученные результаты согласуются с имеющимися в литературе данными [14, 16]. Так, А.М. Яблонской (2009) было установлено, что информационная нагрузка вызывает активацию иммунитета, главным образом его клеточного звена, инволюцию тимуса, гиперплазию белой пульпы селезенки, повышая уровень продукции ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$  [18].

Исследователями Амурской государственной медицинской академии в экспериментах на белых беспородных крысах-самцах изучены поведенческие параметры в проблемной камере при сформированном информационно-эмоциональном стрессе (в структуре оборонительного поведения). Предварительно у всех животных вырабатывали инструментальный рефлекс активного избегания из проблемной камеры. Условным раздражителем служил электрический ток, подаваемый на электродный пол установки, силой, не достигающей болевого порога чувствительности (аверсивный). Далее формировали информационно-эмоциональный стресс путем помещения в проблемную камеру, где переход в один и тот же выход возможен только один раз, и каждая повторная попытка выхода в заблокированную дверь расценивалась как ошибочная. Тем самым перед тестируемой особью формировался дефицит прогностической информации. Данные исследования показали, что при сформированном информационно-эмоциональном стрессе происходит увеличение уровня тревожности опытных животных, неравномерное распределение доли нервных действий в возможные выходы из проблемной камеры и снижение когнитивных показателей [5].

Интерес представляют клинические исследования моделей информационного стресса, применяемых к человеку, и влияние данного вида стресса на различные системы организма. Так, проведена оценка чувствительности различных показателей регуляции сердечного ритма к изменениям уровня информационной нагрузки операторов в процессе выполнения профессиональных задач на тренажере. В исследовании приняли участие 40 операторов транспортных систем, из них 20 опытных специалистов и 20 новичков в возрасте от 20 до 43 лет.

Каждый участник выполнял на компьютерном тренажере 6 сценариев по 15 минут. В процессе выполнения сценариев имитировалась деятельность оператора транспортного средства по выполнению следующих задач: непрерывный мониторинг визуальных сигналов, поступающих из внекабинного пространства, регуляция скорости движения транспортного средства, ведение переговоров по устройствам связи.

Сценарии имели три уровня сложности: легкий, средний, тяжелый. Половина сценариев включала в себя критические стрессовые воздействия, которые были связаны с резким повышением перцептивной и мнемической нагрузки и требовали многозадачной операторской деятельности в условиях дефицита времени. Одновременно с первичной задачей выполнения тренажерного задания участники выполняли вторичную сенсомоторную задачу: реагировали на визуальные сигналы, появляющиеся на нижней части экрана с частотой раз в 10 секунд.

Проведенное исследование подтвердило информативность динамических показателей, например, длительность переходных процессов сердечного ритма при изменении рабочей нагрузки. Установлено, что у опытных операторов показатели длительности переходных процессов значительно меньше, чем у новичков, что свидетельствует об их более успешной адаптации к воздействию высоких информационных нагрузок [8].

Осуществлено исследование центральных и периферических механизмов информационного стресса на основе комплексного изучения на человеке взаимоотношений осцилляторных свойств сердечного ритма с важнейшими биохимическими показателями, отражающими функционирование периферической нервной системы и надпочечников: катехоламинами, метаболитами оксида азота, продуктами свободнорадикального окисления. По данным выполнения арифметического теста на переключение двухзначных чисел на двухзначные в условиях временного прессинга выявлено три типа реагирования на информационную нагрузку по параметрам сердечного ритма, каждому из которых соответствуют различные реактивные изменения биохимических показателей. На основании выявленных корреляций между параметрами сердечного ритма и биохимическими показателями обсуждаются функционально-биохимические механизмы информационного стресса [2].

Для изучения вегетативных проявлений информационного стресса был использован метод вариационного анализа ритма сердца, включая вариационную пульсометрию и спектральный анализ

ритма сердца [6]. Полученные исследователями данные свидетельствуют о том, что постоянное воздействие психоэмоционального информационного стресса приводит к избыточной активации стресс-реализующих систем, о чем свидетельствует увеличение показателей variability сердечного ритма: амплитуды моды, мощности волн низкой частоты, нормализованного индекса мощности волн низкой частоты и вагосимпатического индекса.

Сегодня для профилактики и коррекции стресса, в том числе и информационного, широкое применение находят антиоксиданты, а также активно используются транквилизаторы. Большое количество лекарственных трав, которые, как известно, богаты биологически активными веществами, укрепляют и успокаивают нервную систему, улучшают мозговую деятельность, активность иммунной системы, являясь антиоксидантными и стресспротекторными агентами.

Важнейшей задачей современной профилактической медицины является поиск и применение немедикаментозных способов коррекции функциональных изменений физиологических систем при стрессе. Существует ряд экспериментов, посвященных изучению иммунокорректирующих свойств спелеоклиматотерапии, заключающейся в использовании специфического микроклимата пещер, шахт, горных выработок в лечебных целях [3, 4, 7]. Так, исследователями Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н. Бурденко было установлено, что 10-дневный курс спелеоклиматотерапии приводит к снижению вегетативных проявлений хронического информационного стресса, связанного с процессом обучения, что позволяет рекомендовать данный метод в качестве профилактики дисрегуляторных состояний [6].

Таким образом, имеющиеся в литературе данные показывают, что для достижения информационного стресса в эксперименте на животных преимущественно используют модель формирования сложного пищевобывательного поведения в многоальтернативном лабиринте. Модели, применяемые для формирования информационного стресса у человека, более разнообразны и включают в себя задания, связанные с процессом обучения или профессиональной направленностью, а также воздействия на сенсорные системы организма. На фоне информационного стресса изменяется функциональное состояние иммунной, сердечно-сосудистой, нервной и других систем, что актуализирует необходимость развития научного направления по разработке новых путей фармакологической и физиотерапевтической коррекции.

### Список литературы

1. Бодров, В. А. Информационный стресс: учебное пособие для вузов / В. А. Бодров. – М. : Пер Сэ, 2000. – 352 с.
2. Ведерко, О. В. Эффекты информационного стресса у человека: соотношение биохимических параметров и сердечного ритма / О. В. Ведерко, Н. Н. Данилова, Н. В. Гуляева, Б. М. Коган, Н. А. Лазарева, М. В. Онуфриев // *Нейрохимия*. – 2003. – Т. 20, № 1. – С. 68–74.
3. Горбатенко, Н. П. Влияние спелеоклиматотерапии на психоэмоциональное состояние студентов в процессе обучения / Н. П. Горбатенко, Е. В. Дорохов, В. Н. Яковлев, Е. А. Павлова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. Т. 19, № 2. – С. 127–129.
4. Горбатенко, Н. П. Влияние спелеоклиматотерапии на психоэмоциональное и вегетативное состояние студентов в условиях информационного стресса : автореф. дис. ... канд. биол. наук. / Н. П. Горбатенко. – М., 2013. – 22 с.
5. Доровских, В. А. Поведенческие параметры приобретенного поведения при информационно-эмоциональном стрессе у крыс на фоне применения мексидола / В. А. Доровских, Т. А. Баталова // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2005. – Т. 1, № 3. – С. 123–125.
6. Дорохов, Е. В. Системный анализ variability сердечного ритма у студентов в условиях информационного стресса и корректирующие возможности спелеоклиматотерапии / Е. В. Дорохов, Н. П. Горбатенко, В. Н. Яковлев, О. А. Япрынцева // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 129–132.
7. Жоголева, О. А. Влияние тревожности и депрессии на иммунный статус студентов в состоянии хронического информационного стресса и корректирующая роль спелеоклиматотерапии / О. А. Жоголева, Е. В. Дорохов, А. В. Карпова // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 187–189.
8. Зотов, М. В. Физиологические показатели устойчивости человека к воздействию информационного стресса / М. В. Зотов, В. И. Шостак, В. М. Петрукович // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 12. Психология. Социология. Педагогика*. – 2009. – № 4. – С. 255–261.
9. Ковтунович, М. Г. Информационный стресс / М. Г. Ковтунович, К. Е. Маркачев // *Психологическая наука и образование*. – 2008. – № 5. – С. 83–91.
10. Медведева, Н. И. Современная социальная среда как фактор и источник информационного стресса / Н. И. Медведева // *Вестник Северо-Кавказского федерального университета*. – 2015. – № 2 (47). – С. 235–239.
11. Меерсон, Ф. З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.

12. Никольская, К. А. Системно-информационные аспекты познавательной деятельности позвоночных : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / К. А. Никольская. – М., 2010. – 77 с.
13. Никольская, К. А. Эволюционные аспекты интеллекта позвоночных – может ли интеллект быть фактором, ограничивающим выбор среды обитания? / К. А. Никольская // Исследовано в России : электронный научный журнал. – 2005. – № 143/050630. – Режим доступа : <http://zhurnal.apr.ru>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения :01.11.2015.
14. Самотруева, М. А. Пат. 2432949 Рос. Федерация, А61К31/4015 Способ коррекции нарушений иммунного и психоэмоционального статуса организма при экспериментальном информационном стрессе / М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Т. К. Сержникова, Е. Б. Хлебцова, М. М. Магомедов; заявитель и патентообладатель Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (ГОУ ВПО АГМА Росздрава). – № 2010135844/15; заявл. 26.08.2010; опубл. 10.11.2011. – Бюл. № 21.
15. Сержникова, Т. К. Изучение иммунокорректирующих свойств нового производного фенотропила у крыс с информационно-физическим стрессом / Т. К. Сержникова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. С. Насунова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2010. – № 11. – С. 35–36.
16. Сержникова, Т. К. Изучение психоиммунотулирующих свойств фенотропила на модели информационного стресса / Т. К. Сержникова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. Б. Хлебцова, Е. С. Насунова // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С.110–114.
17. Сержникова, Т. К. Психомодулирующее действие сукцинатафенотропила в условиях информационно-физического стресса / Т. К. Сержникова, М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Е. С. Насунова // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 9. – С.212–212.
18. Яблонская, А. М. Индивидуальные морфофункциональные различия реакции иммунной системы крыс Вистар при воздействии информационной нагрузки и липополисахарида : автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. М. Яблонская. – М., 2009. – 26 с.

### References

1. Bodrov V. A. Informatsionnyy stress: Uchebnoe posobie dlya vuzov [Information stress: textbook for universities]. Moscow, Per Se, 2000, 352 p.
2. Vederko O. V., Danilova N. N., Gulyaeva N. V., Kogan B. M., Lazareva N. A., Onufriev M. V. Effekty informatsionnogo stressa u cheloveka: sootnoshenie biokhimicheskikh parametrov i serdechnogo ritma [Effects of information stress in humans: correlation of biochemical parameters and heart rate]. Neyrokhimiya [Neurochemistry], 2003, vol. 20, no. 1, pp. 68–74.
3. Gorbatenko N. P., Dorokhov E. V., Yakovlev V. N., Pavlova E. A. Vliyanie speleoklimatoterapii na psikhooemotsional'noe sostoyanie studentov v protsesse obucheniya [Speleotherapy Influence on Psychoemotional, Psychophysiological State of Students in the Elraingn Porecss]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2012, vol. 19, no. 2, pp. 127–129.
4. Gorbatenko N. P. Vliyanie speleoklimatoterapii na psikhooemotsional'noe i vegetativnoe sostoyanie studentov v usloviyakh informatsionnogo stressa. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Influence of a speleotherapy on a psychoemotional and vegetative condition of students in the conditions of information stress. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2013, 22 p.
5. Dorovskikh V. A., Batalova T. A. Povedencheskie parametry priobretennogo povedeniya pri informat-sionno-emotsional'nom stressе u kryс na fone primeneniya meksidola [Behavioural parameters of acquired behaviour during informational-emotional stress in rats treated with mexidolum]. Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal [Far East Medical Journal], 2005, vol. 1, no. 3, pp. 123–125.
6. Dorokhov E. V., Gorbatenko N. P., Yakovlev V. N., Yapyntseva O. A. Sistemnyy analiz variabel'nosti serdechnogo ritma u studentov v usloviyakh informatsionnogo stressa i korriruyushchie vozmozhnosti speleoklimatoterapii [System analysis of heart rate variability of students in the stress of information and opportunities speleoklimatoterapii]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2012, vol. 19, no. 2, pp. 129–132.
7. Zhogoleva O. A., Dorokhov E. V., Karpova A. V. Vliyanie trevozhnosti i depressii na immunnyy status studentov v sostoyaniikhronicheskogoinformatsionnogostressaikorriruyushchayarol' speleoklimatoterapii [Influence of uneasiness and depression on the immune status of students in the state of chronic informational stress and corrigent role of speleoclimatotherapy]. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Journal of New Medical Technologies], 2010, vol. 17, no. 2, pp. 187–189.
8. Zotov M. V., Shostak V. I., Petrukovich V. M. Fiziologicheskie pokazateli ustoychivosti cheloveka k vozdeystviyu informatsionnogo stressa [Physiological indicators of human resistance to the informational stress factors]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 12. Psikhologiya. Sotsiologiya. Pedagogika [Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 12. Psychology. Sociology. Education], 2009, no. 4, pp. 255–261.
9. Kovtunovich M. G., Markachev K. E. Informatsionnyy stress [Information stress]. Psikhologicheskaya nauka i obrazovanie [Psychological Science and Education], 2008, no. 5, pp. 83–91.

10. Medvedeva, N. I. Sovremennaya sotsial'naya sreda kak faktor i istochnik informatsionnogo stressa [Modern social environment as a factor and a source of informational stress]. Vestnik Severo-Kavkazskogo federal'nogo universiteta [Bulletin of the North Caucasus Federal University], 2015, no. 2 (47), pp. 235–239.
11. Meerson F. Z., Pshennikova M. G. Adaptatsiya k stressornym situatsiyam i fizicheskim nagruzkam [Adaptation to stress situations and physical activity]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1988, 256 p.
12. Nikol'skaya K. A. Sistemno-informatsionnye aspekty poznavatel'noy deyatel'nosti pozvonochnykh. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [System and information aspects of cognitive activity of vertebrates. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Moscow, 2010, 77 p.
13. Nikol'skaya K. A. Evolyutsionnye aspekty intellekta pozvonochnykh – mozhet li intellekt byt' faktorom, ogranichivayushchim vybor srede obitaniya? [Evolutionary aspects of intelligence of vertebrates. Can intelligence be a factor limiting the choice of habitat?]. Elektronnyy nauchnyy zhurnal «Issledovano v Rossii» [Electronic scientific Journal «Investigated in Russia»], 2005, no. 143/050630. Available at: <http://zhurnal.ape.ru> (accessed 01 November 2015).
14. Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Serezhnikova T. K., Khlebtsova E. B., Magomedov M. M. Sposob korrektsii narusheniy immunnogo i psikhoemotsional'nogo statusa organizma pri eksperimental'nom informatsionnom stressе [Way of correction of violations of the immune and psychoemotional status of an organism at an experimental information stress]. Patent RF, no. 2432949, 2011.
15. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyi D. L., Nasunova E. S. Izuchenie immunokorrigiruyushchikh svoystv novogo proizvodnogo fenotropila u kryss s informatsionno-fizicheskim stressom [The study of immunocorrecting properties of a new derivative of phenotropil in rats with information and physical stress]. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research], 2010, no. 11, pp. 35–36.
16. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyi D. L., Khlebtsova E. B., Nasunova E. S. Izuchenie psikhimmunomoduliruyushchikh svoystv fenotropila na modeli informatsionnogo stressa [The research of psychoimmunomodulating properties of phenotropil to the models of informative stress]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 1, pp. 110–114.
17. Serezhnikova T. K., Samotrueva M. A., Tyurenkov I. N., Teplyi D. L., Nasunova E. S. Psikhomodeliruyushchee deystvie suktsinatafenotropila v usloviyakh informatsionno-fizicheskogo stressa [Psycho modeling effect of succinate phenotropil under information and physical stress]. Sovremennye naukoemkie tekhnologii [Modern high technologies], 2010, no. 9, pp. 212–212.
18. Yablonskaya A. M. Individual'nye morfofunktsional'nye razlichiya reaktsii immunnoy sistemy kryss Vistar pri vozdeystvii informatsionnoy nagruzki i lipopolisakharida. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Individual morphological and functional differences of the reaction of the immune system of Wistar rats under the influence of information load and lipopolysaccharide. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2009, 26 p.

УДК 616.44-053.3:616.12-008.3

14.01.00 – Клиническая медицина

© А.О. Яровая, Н.С. Гончарук, Т.Н. Дороница,  
Н.Ю. Никулина, А.Ю. Подулясская, 2015

## **ОЦЕНКА ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ**

*Яровая Елена Олеговна*, аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-089-93-96, e-mail: [alena-yarovaya@list.ru](mailto:alena-yarovaya@list.ru).

*Гончарук Надежда Сергеевна*, врач, детский эндокринолог отделения 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: [nadinpeace@mail.ru](mailto:nadinpeace@mail.ru).

*Дороница Татьяна Николаевна*, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-905-361-35-67, e-mail: [kafedral@mail.ru](mailto:kafedral@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](mailto:kafedral@mail.ru).

**Подулясская Алла Юрьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kafedral@mail.ru.

В обзоре литературы проанализирована практическая значимость оценки variability ритма сердца при эндокринной патологии у детей. Variability ритма сердца – наиболее информативный, неинвазивный, стандартизированный метод диагностики, позволяющий выявить ранние стадии развития диабетической кардионейропатии, метаболического синдрома и тиреотоксикоза. Обозначены перспективы изучения функциональных нарушений как в диабетологии, так и при различных заболеваниях эндокринной системы.

**Ключевые слова:** *variability ритма сердца, сахарный диабет I типа, диабетическая кардионейропатия, метаболический синдром, тиреотоксикоз.*

## **CARDIAC RHYTHM VARIABILITY AT ENDOCRINE PATHOLOGY IN PAEDIATRICS**

**Yarovaya Alena O.**, Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-089-93-96, e-mail: alena-yarovaya@list.ru.

**Goncharuk Nadezhda S.**, endocrinologist, Regional Clinical Children's Hospital named after N.N. Silishcheva, 2a Tatishcheva St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 61-02-73, e-mail: nadinpeace@mail.ru.

**Doronina Tatyana N.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-905-361-35-67, e-mail: kafedral@mail.ru.

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

**Podulyasskaya Alla Yu.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kafedral@mail.ru.

Practical significance of cardiac rhythm variability assessment at some endocrine pathology in pediatrics has been analyzed in the literature review. Variability of cardiac rhythm is the most informative, noninvasive, standardized method of diagnosis, which allows revealing early stages of development of diabetic cardiomyopathy, a metabolic syndrome, thyrotoxicosis. Prospects of studying of the functional violations both in diabetology, and at various diseases of the endocrine system have been specified.

**Key words:** *variability of a cardiac rhythm, diabetes mellitus of type I, diabetic cardiomyopathy, metabolic syndrome, thyrotoxicosis.*

В настоящее время нейрогуморальные механизмы регуляции сердечного ритма представляют собой одну из наиболее активно изучаемых проблем в педиатрии. Это связано с тем, что сердечный ритм отражает фундаментальные соотношения в работе не только сердечно-сосудистой системы, но и всего организма в целом, так как является основным маркером функционирования вегетативной нервной системы [13, 14, 18].

Изменение ритма сердца – универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды. Однако традиционно измеряемая средняя частота пульса отражает лишь конечный эффект многочисленных регуляторных влияний на аппарат кровообращения, характеризует особенности уже сложившегося гомеостатического механизма [14]. Одна из важных задач данного процесса состоит в том, чтобы обеспечить баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы [2, 14, 26].

По мнению А.В. Фролова (2005), сердечно-сосудистая система – яркий пример уникальной системы управления, построенной по иерархическому принципу, где каждый нижний уровень в нормальных условиях может функционировать автономно. При изменениях внешней среды и/или при развитии патологического процесса с целью сохранения гомеостаза активируются высшие уровни управления. В литературных источниках данную способность организма принято называть variability [4, 20].

Variability – это способность всех биологических процессов, связанная с необходимостью приспособления организма к изменяющимся условиям окружающей среды. Изменчивость тех или

иных параметров, в том числе и сердечного ритма, отражает воздействие сигналов управления, перенастраивающих клетки, органы или системы с целью адаптации организма к новым условиям. Соответственно, вариабельность ритма сердца (ВРС), отражает работу сердечно-сосудистой системы и механизмов регуляции целостного организма [13, 23, 27].

Известно, что вегетативная регуляция занимает особое место в сердечно-сосудистой деятельности, поскольку не только играет важную роль в формировании адаптационных реакций организма, но и является потенциально наиболее перспективной мишенью для корригирующего воздействия при различных заболеваниях в виду возможности быстрого ответа на лечебные факторы. Отклонения, возникающие в регулирующих системах, предшествуют гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними прогностическими признаками неблагоприятного течения заболевания [5, 10]. Индикатором этих отклонений служит сердечный ритм, поэтому исследование ВРС имеет важное прогностическое и диагностическое значение при обследовании как практически здоровых людей, так и больных с различной патологией, в том числе эндокринной [3, 11].

Сегодня определение ВРС признано наиболее информативным неинвазивным методом количественной оценки вегетативной регуляции сердечного ритма. В основе метода лежит количественный анализ RR интервалов, измеряемых на электрокардиограмме (ЭКГ) за определенный промежуток времени. Целью исследования ВРС является выделение и количественное определение влияний на ритм сердца каждого из звеньев – центрального, вегетативного, гуморального и рефлекторного [11, 13, 20].

Для оценки вариабельности ритма сердца в литературных источниках указан метод кардиоинтервалографии (КИГ) как на коротких участках ЭКГ, так и при суточном (Холтеровском) мониторинге. Анализ фоновой записи КИГ на коротких участках (5-минутная запись ЭКГ в исходном положении пациента лежа) позволяет формировать прогностическое заключение на основе оценки текущего функционального состояния организма и отдельных звеньев вегетативной регуляции кровообращения. Проведение функциональных проб, в частности ортостатической пробы, позволяет оценить адаптационные возможности человека [13, 15].

Научным сообществом принято, что наиболее часто определяются три показателя ВРС:

- Very Low Frequency (VLF) – очень низкочастотный, характеризующий гуморально-метаболическое влияние;
- Low Frequency (LF) – низкочастотный, определяющий симпатическое влияние;
- High Frequency (HF) – высокочастотный, обуславливающий парасимпатическое влияние.

Данные оцениваются в виде медианы и процентилей. Результаты отклонений, возникающих в системах регуляции ВРС, предшествуют клиническим проявлениям и являются более ранними признаками нарушений адаптационных резервов организма. Анализ ВРС имеет важное диагностическое значение при обследовании людей с эндокринной патологией (для определения изменения вегетативного баланса, степени преобладания одного из отделов вегетативной нервной системы) [13, 15, 26].

Сегодня больше всего работ по использованию ВРС наблюдается в терапии и кардиологии. Изучение данного метода при обследовании здоровых людей необходимо для выработки стандартных показателей, а также получения циркадных характеристик (покой, физическая активность, умственное напряжение, прием пищи и т.д.) [11]. Количество работ, посвященных изучению ВРС у детей, незначительно. Это объясняется сложностью анализа показателей в зависимости от возраста ребенка, что усложняет интерпретацию результатов ввиду отсутствия разработанных и утвержденных норм.

Определенный интерес представляет изучение значения ВРС для диагностики заболеваний эндокринной системы у детей. Исследования в этой области начались относительно недавно. В доступной литературе этот метод чаще используется при сахарном диабете, ожирении, осложненном метаболическим синдромом, и тиреотоксикозе [28, 29, 30].

Как известно, сахарный диабет I типа – одна из ведущих и актуальных медико-социальных проблем современной медицины. В настоящее время прогноз заболевания у детей определяется в основном наличием хронических осложнений, одним из которых является автономная нейропатия. Этот патологический процесс характеризуется ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического трактов [7, 12]. Ее клинические проявления представляют собой разнообразные функциональные нарушения и включают в себя персистирующую тахикардию, потливость, гастропарез, атонию мочевого пузыря. С момента появления клинической симптоматики диабетической автономной нейропатии (ДАН) ожидаемая смертность в течение следующих 5 лет составляет 50 % [30, 32]. Таким образом, выявление вегетативной дисфункции на доклиническом этапе важно для стратификации риска и определения тактики

последующего лечения.

Определение ВРС у детей с сахарным диабетом I типа позволяет констатировать изменение вегетативной регуляции сердечного ритма, заключающееся в нарушении взаимоотношений между парасимпатическим и симпатическим отделами вегетативной нервной системы даже на доклиническом этапе, как уже было сказано выше [11].

В отношении пациента с подтвержденной или подозреваемой ДАН существует три метода анализа ВРС: (а) простые методики интервалографии RR у постели больного; (б) анализ временных характеристик в течение длительного времени, который является более чувствительным и более воспроизводимым, чем анализ коротких регистраций; (в) частотный анализ, осуществляемый по коротким записям в покое и позволяющий разграничить симпатические и парасимпатические нарушения [13].

Временные характеристики, оцениваемые при длительной регистрации 24-часовой Холтеровской записи, являются более чувствительными, чем простые прикроватные тесты (например, прием Вальсальвы, ортостатический тест и глубокое дыхание) в диагностике ДАН [25]. Наибольший опыт накоплен в отношении методик NN50 и SDSD [26]. При использовании подсчета NN50 за 24 часа, где 95 % нижний доверительный интервал в зависимости от возраста варьируется от 500 до 2 000, примерно у половины больных диабетом выявляются аномально низкие показатели. Более того, имеется значимая корреляция между долей пациентов с аномальными расчетными показателями и выраженностью вегетативной нейропатии, определяемой общепринятыми методами [25, 33].

Что касается частотных характеристик ВРС при сахарном диабете, то они имеют некоторые особенности: а) снижение мощности во всех частотных диапазонах, что является наиболее распространенной находкой [25, 32]; б) отсутствие прироста низкочастотного показателя при вставании, что является отражением нарушенной реакции симпатического звена или сниженной чувствительности барорефлекса [30]; в) аномально сниженная общая мощность с неизменным отношением низкочастотного (НЧ) /высокочастотного компонентов [25, 30]; г) смещение центральной частоты НЧ-компонента спектра влево [25].

Анализируя литературные источники, многие авторы выделяют один из вариантов ДАН – диабетическую кардиальную нейропатию, а именно – расстройства симпатической и парасимпатической иннервации сердца. В первую очередь, при диабетической кардиальной нейропатии нарушается функция парасимпатической нервной системы, что приводит к утрате вагусом сдерживающего влияния на частоту сердечных сокращений. Наблюдается фиксированная тахикардия, плохо поддающаяся терапии. Вагусная денервация не только грозит указанным обстоятельством, но и увеличивает риск развития внезапной коронарной смерти. Симпатическая денервация, в свою очередь, приводит к развитию ортостатической гипотонии, которая, помимо обмороков, может проявляться головной болью и снижением трудоспособности [1, 19, 24, 29].

Для диагностики кардиальной нейропатии на раннем этапе ее развития наиболее чувствительной является методика определения показателей ВРС. В настоящее время наибольший опыт накоплен в области использования параметра SDSD (стандартное отклонение разностей смежных интервалов NN) и pNN50 (абсолютное число разностей между соседними NN интервалами, превышающими 50 мс). Характерными здесь являются крайне низкие величины общей спектральной мощности в покое и отсутствие увеличения мощности LF в ортостазе [1, 25, 30].

Так, в работе Д.А. Иванова (2013) при бифункциональном мониторингировании выделены значения показателей временного анализа ВРС: pNN50; rMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences – данные оценки сравнения NN-интервалов); LF, HF – ниже возрастных нормативов; увеличивается соотношение LF/HF более 1,6. Ряд критериев, оцениваемых автором, объективно связывают со снижением регуляторной активности обоих отделов вегетативной нервной системы (ВНС). Доказано, что для уточнения диагноза диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей с сахарным диабетом I типа рекомендуется применять комплексный подход к оценке параметров временного и спектрального анализа ВРС [1, 3, 6, 9].

Нарушение ВРС в сочетании с признаками электрической нестабильности миокарда можно рассматривать как один из предикторов формирования диабетической кардионейропатии. Этот метод позволяет не только предугадать развитие осложнений, но и помогает оценить эффективность лечения. Так, в работе С.Ф. Гнусаева (2007) отражена положительная динамика применения энерготропных препаратов при диабетической кардионейропатии [6]. Для нормализации энергетического баланса в миокардиоцитах и улучшения внутрисердечной гемодинамики у детей с признаками сердечно-сосудистых нарушений применялась комплексная кардиометаболическая терапия. В результате этого у больных при повторном обследовании наблюдалось уменьшение регуляторного дисбаланса симпа-

тического и парасимпатического отделов ВНС, улучшение внутрисердечной гемодинамики [1, 6]. Таким образом, указанный метод позволяет не только прогнозировать заболевание, но и дает возможность выработать рекомендации по подбору оптимальной терапии.

Другим эндокринным заболеванием, в основе патогенеза которого лежит вегетативный дисбаланс, является метаболический синдром (МС). Под метаболическим синдромом понимают совокупность взаимосвязанных факторов риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний [21, 31]. К ним относят абдоминальное ожирение, повышенное артериальное давление (АД), дислипидемию (повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности в крови). Подходы к диагностике метаболического синдрома продолжают уточняться и дискутироваться. Все большее значение в клинической практике и научных исследованиях приобретает метод бифункционального исследования, включающий в себя амбулаторное суточное мониторирование АД и ЭКГ, поскольку известно, что отдельные показатели суточного профиля АД и изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) тесно коррелируют с поражением органов-мишеней и развитием сердечно-сосудистых осложнений [21, 28].

В последние годы установлено, что наличие МС ассоциируется с высоким риском развития фибрилляции предсердий и возникновением внезапной сердечной смерти. Одним из факторов, способствующих развитию аритмий, является патологически измененная регуляция деятельности сердца со стороны вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических влияний и/или снижением вагусной активности [23, 29]. Соотношение симпатических и вагусных воздействий на сердце обычно оценивают по особенностям проявления синусовой аритмии, анализируя вариабельность ритма сердца или иные показатели, характеризующие изменения частоты синусового ритма в покое или в ответ на различные возмущающие факторы [23, 31].

В исследовании S.K. Park (2006) у 413 пациентов с МС были обнаружены более низкие нормализованные значения мощности в диапазоне HF, более высокие – в диапазоне LF, а также более высокие значения отношения мощностей LF/HF, что свидетельствует об относительном преобладании симпатических влияний на синусовый ритм [31]. Наличие МС также ассоциировалось с более низкими значениями SDNN. Характерно, что эти изменения усугублялись с увеличением числа компонентов МС. При этом, по разным данным, измененная ВРС соотносилась с различными компонентами МС [28].

В целом накопленные факты свидетельствуют о наличии у лиц с МС дисфункции ВНС с относительным преобладанием симпатической активности. Есть также основания полагать, что тяжесть этих нарушений сопряжена с выраженностью проявлений МС. Таким образом, анализируя показатели ВРС, можно получить информацию о прогнозе заболевания. Что касается работ, посвященных использованию ВРС при МС у детей, то в доступной литературе этих данных не найдено [18, 26].

Кроме того, ряд авторов изучал связь ВРС при различной функции щитовидной железы. Известно, что при заболеваниях щитовидной железы (снижении или повышении ее функции) происходит развитие дисгормональной кардиомиопатии, в основе которой лежат метаболические сдвиги, приводящие к изменениям функционального состояния сердечно-сосудистой системы [8, 17]. Например, в клинической картине тиреотоксикоза отмечают разнообразные нарушения ритма сердца: от умеренной синусовой тахикардии и единичных эпизодов наджелудочковой экстрасистолии до развития постоянной тахисистолической формы мерцания предсердий. Также у больных с тиреотоксикозом при проведении эхокардиографии отмечается утолщение стенок левого желудочка, дилатация камер сердца и нарушение диастолической функции левого желудочка. Все эти процессы значительно снижают качество жизни больных и могут привести к появлению внезапной сердечной смерти. Поэтому очень важна ранняя диагностика этих изменений [16, 22].

В связи с этим в клиническую практику широко вошел метод изучения вариабельности ритма сердца. В литературных источниках приведены примеры обследования больных с тиреотоксикозом, в результате которого выявлено значительное нарушение баланса ВНС. Характер изменений вариабельности сердечного ритма отражал усиление симпатического и угнетение парасимпатического отделов ВНС. В последующем в клинической картине этих пациентов были выявлены различные нарушения ритма [8, 16]. Поэтому ВРС можно считать методом ранней диагностики сердечных осложнений у пациентов с данной патологией. Кроме того, этот вид обследования поможет врачу подобрать соответствующее лечение с последующим проведением контроля за ним.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о том, что проблема диагностики отдельных клинических синдромов при эндокринной патологии у детей недостаточно изучена. Единичные исследования, проводимые в этой области, не дают возможности широкого использования

данного метода изучения ВРС в повседневной практике. При этом оценка ВРС, являясь неинвазивным методом исследования, высокоинформативна и стандартизована. Рассмотренный метод позволяет не только осуществить раннюю (доклиническую) диагностику заболеваний и получить информацию о его прогнозе, но и подобрать оптимальную терапию с осуществлением последующего контроля за проводимым лечением. В связи с этим можно говорить о существовании перспектив изучения функциональных нарушений вегетативной нервной системы в детской эндокринологии.

### Список литературы

1. Алимова, И. Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете I типа у детей и их коррекция / И. Л. Алимова, Л. В. Козлов, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2004. – Т. 49, № 4. – С. 24–29.
2. Баевский, Р. М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболевания / Р. М. Баевский, А. П. Берсенева. – М. : Медицина, 1997. – 265 с.
3. Балыкова, Л. А. Метод холтеровского мониторирования в оценке вариабельности сердечного ритма у детей с сахарным диабетом / Л. А. Балыкова, Е. С. Самошкина, Л. Ю. Мухина // Вестник аритмологии. – 2002. – № 28. – С. 36–39.
4. Бойцов, С. А. Возрастные особенности изменения показателей сердечного ритма у практически здоровых лиц / С. А. Бойцов, И. В. Белозерцева, А. Н. Кучмин // Вестник аритмологии. – 2002. – № 26. – С. 57–60.
5. Веневцева, Ю. Л. Показатели вариабельности ритма сердца в оценке уровня адаптации лиц молодого возраста / Ю. Л. Веневцева, А. Х. Мельников, Л. Н. Корнеева // Вестник аритмологии. – 2000. – № 16. – С. 53–55.
6. Гнусаев, С. Ф. Кардиоваскулярные нарушения у детей с сахарным диабетом и пути их коррекции / С. Ф. Гнусаев, О. А. Дианов, Д. А. Иванов // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 1–5.
7. Дедов, И. И. Сахарный диабет у детей и подростков / И. И. Дедов, Т. Л. Кураева, В. А. Петеркова, Л. Н. Щербачева. – М. : Универсум Паблишинг, 2002. – 392 с.
8. Дическул, М. А. Показатели вариабельности сердечного ритма в зависимости от функционального состояния щитовидной железы / М. А. Дическул // Вестник аритмологии. – 2001. – № 23. – С. 36–39.
9. Иванов, Д. А. Диабетическая кардиомиопатия у детей : клинико-функциональная характеристика. Особенности метаболической терапии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д. А. Иванов. – М., 2013. – 48 с.
10. Комиссарова, О. А. Возможности применения метода вариабельности ритма сердца у детей / О. А. Комиссарова, Н. С. Черкасов // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 19–23.
11. Лышова, О. В. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования / О. В. Лышова, М. В. Поворотов // Вестник аритмологии. – 1999. – № 11. – С. 53–78.
12. Касаткина, Э. П. Сахарный диабет у детей и подростков / Э. П. Касаткина. – М. : Медицина, 1996. – 240 с.
13. Михайлов, В. М. Вариабельность ритма сердца : опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. – Иваново : Ивановская государственная медицинская академия, 2002. – 290 с.
14. Мурашко, Е. В. Стандартная электрокардиограмма в диагностике функциональных и пограничных состояний сердечно-сосудистой системы у детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Е. В. Мурашко. – М., 2005. – 42 с.
15. Рудникова, Н. А. Информативность показателей вариабельности сердечного ритма в выявлении диагностически значимых нарушений сердечно-сосудистой системы на этапе скрининга / Н. А. Рудникова, Л. В. Стручков, О. С. Цека // Функциональная диагностика. – 2010. – № 3. – С. 28–30.
16. Серебрякова, О. В. Патогенетические механизмы формирования кардиомиопатии при тиреотоксикозе и гипотиреозе : дис. ... д-ра мед. наук / О. В. Серебрякова. – Чита, 2008. – 333 с.
17. Серебрякова, О. В. Показатели вариабельности ритма сердца у больных с синдромом тиреотоксикоза / О. В. Серебрякова, А. В. Говорин, В. И. Просяник, Е. В. Бакшеева // Вестник Новосибирского государственного университета. – 2007. – Т. 5, № 1. – С. 19–21.
18. Снежицкий, В. А. Методологические аспекты анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике / В. А. Снежицкий // Медицинские новости. – 2004. – № 9. – С. 37–43.
19. Торшхоева, Х. М. Диагностика и лечение диабетической автономной нейропатии / Х. М. Торшхоева, Л. М. Ибрагимов, С. А. Зотова, Т. Н. Микаберидзе // Лечащий врач. – 2005. – № 5. – С. 34–42.
20. Фролов, А. В. Вариабельность и устойчивость – важнейшие свойства сердечно-сосудистой системы / А. В. Фролов // Клиническая информатика и телемедицина. – 2005. – Т. 2, № 1. – С. 32–36.
21. Шурыгина, В. Д. Нарушение ритма сердца при метаболическом синдроме / В. Д. Шурыгина, Ю. В. Шубин // Вестник аритмологии. – 2009. – № 53. – С. 53–56.
22. Шустов, С. Б. Особенности гемодинамики при нарушениях функции щитовидной железы / С. Б. Шустов, В. А. Яковлев, В. В. Яковлев // Клиническая медицина. – 2000. – № 8. – С. 61–63.

23. Явелов, И. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях : взгляд клинициста / И. С. Явелов // *Сердце*. – 2006. – № 1. – С. 18–23.
24. Alberti, K. G. Harmonizing the metabolic syndrome : a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology And Prevention / K. G. Alberti, R. H. Eckel, S. M. Grundy, P. Z. Zimmet, J. I. Cleeman, K. A. Donato, J. C. Fruchart, W. P. James, C. M. Loria, S. C. Jr Smith // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 16. – P. 1640–1645.
25. Bellavere, F. Power spectral analysis of heart rate variation improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy / F. Bellavere, I. Balzani, G. De Masi // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41, № 5. – P. 633–640.
26. Eckberg, D. L. Sympatovagal balance. A critical appraisal / D. L. Eckberg // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96, № 9. – P. 3224–3232.
27. Fauchier, L. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy / L. Fauchier, D. Babuty, P. Cosnay, J. P. Fauchier // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 33, № 5. – P. 1203–1207.
28. Grundy, S. M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels, K. A. Donato, R. H. Eckel, B. A. Franklin, D. J. Gordon, R. M. Krauss, P. J. Savage, S. C. Jr. Smith, J. A. Spertus, F. Costa // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112, № 17. – P. 2735–2752.
29. Schwartz, P. J. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death / P. J. Schwartz, H. L. Stone // *Ann Ny Acad Sci*. – 1982. – № 382. – P. 162–180.
30. Pagani, M. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy / M. Pagani, G. Malfatto, S. Pierini, R. Casati, A. M. Masu, M. Poli, S. Guzzetti, F. Lombardi, S. Cerutti, A. Malliani // *J. Auton. Nerv. System*. – 1988. – Vol. 23, № 2. – P. 143–153.
31. Park, S. K. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability : The VA Normative Aging Study / S. K. Park, J. Schwartz, M. Weisskopf, D. Sparrow, P. S. Vokonas, R. O. Wright, B. Coull, H. Nie, H. Hu // *Environ. Health Perspect.* – 2006. – Vol. 114, № 11. – P. 1718–1724.
32. Van den Akker, T. J. Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy / T. J. Van den Akker, A. S. M. Koelman, L. A. H. Hogenhuis, G. Rompelman // *Automedica*. – 1983. – Vol. 4, № 4. – P. 201–208.
33. Verrier, R. L. Autonomic aspects of arrhythmogenesis : the enduring and the new / R. L. Verrier, C. Antzelevitch // *Curr Opin Cardiol*. – 2004. – Vol. 19, № 1. – P. 2–11.

### References

1. Alimova I. L., Kozlov L.V., Sukhorukov V. S. Serdechno-sosudistye oslozhneniya pri sakharnom diabete I tipa u detey i ikh korrektsiya [Cardiovascular complications at diabetes mellitus of the I type in children and their correction]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian bulletin of perinatology and pediatrics], 2004, vol. 49, no. 4, pp. 24–29.
2. Baevskiy R. M., Berseneva A. P. Otsenka adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i risk razvitiya zabolvaniya [Assessment of adaptation opportunities of an organism and risk of development of a disease]. Moscow, *Meditsina* [Medicine], 1997, 265 p.
3. Balykova L. A., Samoshkina E. S., Mukhina L. Yu. Metod kholterovskogo monitorirovaniya v otsenke variabel'nosti serdechnogo ritma u detey s sakharnym diabetom [ECG Holter monitoring method in an assessment of variability of a cardiac rhythm at children with a diabetes mellitus]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2002, no. 28, pp. 36–39.
4. Boytsov S. A., Belozertseva I. V., Kuchmin A. N. Vozrastnye osobennosti izmeneniya pokazateley serdechnogo ritma u prakticheski zdorovykh lits [Age features of violations of cardiac rhythm indicators in practically healthy individuals]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2002, no. 26, pp. 57–60.
5. Venevtseva Yu. L., Mel'nikov A. X., Korneeva L. N. Pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa v otsenke urovnya adaptatsii lits mladogo vozrasta [Indicators of cardiac rhythm variability in an assessment of the level of adaptation in young people]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2000, no. 16, pp. 53–55.
6. Gnushev S. F., Dianov O. A., Ivanov D. A. Kardiovaskulyarnye narusheniya u detey s sakharnym diabetom i puti ikh korrektsii [Cardiovascular violations at children with diabetes mellitus and ways of their correction]. *Vestnik pediatricheskoy farmakologii i nutritsiologii* [Journal of Pediatric Pharmacology and Nutrition], 2007, vol. 4, no. 2, pp. 1–5.
7. Dedov I. I., Kuraeva T. L., Peterkova V. A., Shcherbacheva L. N. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov [Diabetes mellitus at children and teenagers]. Moscow, *Universum Publishing*, 2002, 392 p.
8. Dicheskul M. A. Pokazateli variabel'nosti serdechnogo ritma v zavisimosti ot funktsional'nogo sostoyaniya shchitovidnoy zhelezy [Indicators of cardiac rhythm variability depending on the functional condition of a thyroid gland]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2001, no. 23, pp. 36–39.
9. Ivanov D. A. Diabeticheskaya kardiomiopatiya u detey: kliniko-funktsional'naya kharakteristika. Osobennosti metabolicheskoy terapii. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Diabetic cardiomyopathy at children: clinical and functional characteristics. Features of metabolic therapy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2013, 48 p.

10. Komissarova O. A., Cherkasov N. S. Vozmozhnosti primeneniya metoda variabel'nosti ritma serdtsa u detey [The possible application of method of children's heart rate variability]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan medical magazine], 2011, vol. 6, no. 4. pp. 19–23.
11. Lyshova O. V., Povorotov M. V. Variabel'nost' serdechnogo ritma. Standarty izmereniya, fiziologicheskoy interpretatsii i klinicheskogo ispol'zovaniya [Variability of a cardiac rhythm. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 1999, no. 11, pp. 53–78.
12. Kasatkina E. P. Sakharnyy diabet u detey i podrostkov [Diabetes mellitus at children and teenagers]. Moscow, *Meditsina* [Medicine], 1996, 240 p.
13. Mikhaylov V. M. Variabel'nost' ritma serdtsa: opyt prakticheskogo primeneniya metoda [Variability of a heart rhythm: experience of a practical application of the method]. Ivanovo, Ivanovskaya Meditsinskaya Gosudarstvennaya Akademiya, 2002, 290 p.
14. Murashko E. V. Standartnaya elektrokardiogramma v diagnostike funktsional'nykh i pogranichnykh sostoyaniy serdechno-sosudistoy sistemy u detey. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Standard electrocardiography in the diagnosis of functional and boundary conditions of the cardiovascular system in children. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 42 p.
15. Rudnikova N. A., Struchkov L. V., Tseka O. S. Informativnost' pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma v vyyavlenii diagnosticheskikh znachimykh narusheniy serdechno-sosudistoy sistemy na etape skrininga [Informativity of heart rate variability indices in identification of diagnostically significant violations of cardiovascular system at the screening stage]. *Funktsional'naya diagnostika* [The functional diagnostics], 2010, no. 3, pp. 28–30.
16. Serebryakova O. V. Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya kardiomiopatii pri tireotoksikoze i gipotireoze. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Pathogenetic mechanisms of formation of a cardiomyopathy at a thyrotoxicosis and a hypothyrosis. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Chita, 2008, 333 p.
17. Serebryakova O. V., Govorin A. V., Prosyaniy V. I., Baksheeva E. V. Pokazateli variabel'nosti ritma serdtsa u bol'nykh s sindromom tireotoksikoza [Heart rate variability indices at patients with a thyrotoxicosis syndrome]. *Vestnik Novosibirskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of Novosibirsk State University], 2007, vol. 5, no. 1, pp. 19–21.
18. Snezhitskiy V. A. Metodologicheskie aspekty analiza variabel'nosti serdechnogo ritma v klinicheskoy praktike [Methodological aspects of the analysis of variability of a cardiac rhythm in clinical practice]. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2004, no. 9, pp. 37–43.
19. Torshkoeva Kh. M., Ibragimova L. M., Zotova S. A., Mikaberidze T. N. Diagnostika i lechenie diabeticheskoy avtonomnoy neyropatii [Diagnosics and treatment of diabetic independent neuropathy]. *Lechashchiy vrach* [Attending physician], 2005, no. 5, pp. 34–42.
20. Frolov A. V. Variabel'nost' i ustoychivost' – vazhneyshie svoystva serdechno-sosudistoy sistemy [Heart rate variability and stability are the most important characteristics of the cardiovascular system] *Klinicheskaya informatika i telemeditsina* [Clinical informatics and telemedicine], 2005, vol. 2, no. 1, pp. 32–36.
21. Shurygina V. D., Shubin Yu. V. Narushenie ritma serdtsa pri metabolicheskom syndrome [Heart rhythm violation at a metabolic syndrome]. *Vestnik aritmologii* [Journal of Arrhythmology], 2009, no. 53, pp. 53–56.
22. Shustov S. B., Yakovlev V. A., Yakovlev V. V. Osobennosti gemodinamiki pri narusheniyakh funktsii shchitovidnoy zhelezy [Features of a hemodynamics at dysfunctions of a thyroid gland]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical medicine], 2000, no. 8, pp. 61–63.
23. Yavelov I. S. Variabel'nost' ritma serdtsa pri serdechno-sosudistykh zabollevaniyakh: vzglyad klinitsista [Heart rhythm variability at cardiovascular diseases: clinical physician's view]. *Serditse* [Russian Heart Journal], 2006, no. 1, pp. 18–23.
24. Alberti K. G., Eckel R. H., Grundy S. M., Zimmet P. Z., Cleeman J. I., Donato K. A., Fruchart J. C., James W. P., Loria C. M., Smith S. C. Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2009, vol. 120, no. 16, pp. 1640–1645.
25. Bellavere F., Balzani I., De Masi G. Power spectral analysis of heart rate variation improves assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes*, 1992, vol. 41, no. 5, pp. 633–640.
26. Eckberg D. L. Sympatovagal balance. A critical appraisal. *Circulation*, 1997, vol. 96, no. 9, pp. 3224–3232.
27. Fauchier L., Babuty D., Cosnay P., Fauchier J. P. Prognostic value of heart rate variability for sudden death and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol*, 1999, vol. 33, no. 5, pp. 1203–1207.
28. Grundy S. M., Cleeman J. I., Daniels S. R., Donato K. A., Eckel R. H., Franklin B. A., Gordon D. J., Krauss R. M., Savage P. J., Smith S. C. Jr., Spertus J. A., Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association, 2005, vol. 112, no. 17, pp. 2735–2752.
29. Schwartz P. J., Stone H. L. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann NY Acad Sci.*, 1982, no. 382, pp. 162–180.
30. Pagani M., Malfatto G., Pierini S., Casati R., Masu A. M., Poli M., Guzzetti S., Lombardi F., Cerutti S., Malliani A. Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J. Auton. Nerv. System*, 1988, vol. 23, no. 2, pp. 143–153.

31. Park S. K., Schwartz J., Weisskopf M., Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study. *Environ. Health Perspect*, 2006, vol. 114, no. 11, pp. 1718–1724.
32. Van den Akker T. J., Koelman A. S. M., Hogenhuis L. A. H., Rompelman G. Heart rate variability and blood pressure oscillations in diabetics with autonomic neuropathy. *Automedica*, 1983, vol. 4, no. 4., pp. 201–208.
33. Verrier R. L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr. Opin. Cardiol*, 2004, vol. 19, no. 1, pp. 2–11.

© А.В. Алешкин, Э.Р. Зулкарнеев, Ю.В. Ларина, О.В. Рубальский, И.А. Киселева, Е.О. Рубальский, О.Г. Ефимова, С.С. Афанасьев, С.С. Бочкарева, К.Н. Смирнова, А.Д. Теплый, 2015

**БИОДЕКОНТАМИНАЦИЯ И ПРОДЛЕНИЕ СРОКОВ ГОДНОСТИ МЯСНЫХ И РЫБНЫХ ПОЛУФАБРИКАТОВ С ПОМОЩЬЮ БАКТЕРИОФАГОВ**

*Алешкин Андрей Владимирович*, доктор биологических наук, мастер делового администрирования, главный научный сотрудник, ООО «БиФаг», Россия, 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10; главный 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, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.

*Зулкарнеев Эльдар Ринатович*, младший 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, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: elzz89@mail.ru.

*Ларина Юлия Владимировна*, начальник территориального отдела, главный государственный санитарный врач по Юго-Восточному административному округу г. Москвы, Россия, 109125, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 113, корп. 5, тел.: (495) 919-36-91, e-mail: nenmasova@mail.ru.

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

*Киселева Ирина Анатольевна*, научный сотрудник, ООО «БиФаг», Россия, 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10; 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, тел.: 8-916-397-22-38, e-mail: irina6804@mail.ru.

*Рубальский Евгений Олегович*, главный специалист, ООО «БиФаг», Россия, 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10; младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

*Ефимова Ольга Георгиевна*, кандидат медицинских наук, ведущий 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, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: info@gabrich.ru.

*Афанасьев Станислав Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

*Бочкарева Светлана Сергеевна*, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: (495) 452-38-03, e-mail: cip1989@gmail.com.

*Смирнова Камилла Николаевна*, магистрант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, каб. 217, тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

*Теплый Александр Давидович*, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-35-99, e-mail: tkleon@mail.ru.

В ходе исследования были апробированы средства и методы фаг-опосредованного биопроессинга, позволяющие не только элиминировать патогенные микроорганизмы с поверхности полуфабрикатов в условиях крупных предприятий пищевой отрасли, но и продлевать срок их годности. В качестве объектов исследования использованы образцы купат одного из мясоперерабатывающих заводов города Москвы и радужной форели, свежельвленной на рыбоперерабатывающем предприятии Республики Карелия. Деконтаминацию образцов проводили с помощью коктейлей оригинальных бактериофагов, полностью охарактеризованных по фено- и генотипическим свойствам. Применение инновационного метода биодеконтаминации 50 кг партии фарша при производстве купат позволило добиться полной элиминации *Escherichia coli* в обработанной продукции в течение 24 часов, в то время как необработанные фагом образцы были забракованы контрольной лабораторией предприятия. Тридцатисекундная деконтаминация бактериофагом 15 кг партии свежельвленной форели замедляет бактериальную порчу гидробионтов на 5 суток. Использование нового метода деконтаминации пищевых полуфабрикатов – фаг-опосредованного биопроессинга – не только позволяет сохранить исходную экологическую чистоту, пищевую ценность и вкусовые качества продуктов, но и продлевает срок их годности относительно существующего в нормативной документации.

**Ключевые слова:** бактериофаги, фаг-опосредованный биопроессинг, купаты, радужная форель, срок годности.

## **BIO-DECONTAMINATION AND EXTENDING SHELF-LIFE OF MEAT AND FISH PRE-PROCESSED FOODS WITH BACTERIOPHAGES**

**Aleshkin Andrey V.**, Dr. Sci. (Biol.), MBA, Chief Research Associate, BPhage LLC, 10 Butyrskiy Val St., Moscow, 1250476, Russia, Chief Research Associate, 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: andreialeshkin@googlemail.com.

**Zul'karneev Eldar R.**, Junior Research Associate, 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: elzz89@mail.ru.

**Larina Yuliy V.**, Head of Territorial Subdivision of Administration, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor) for South-Eastern Division of Moscow, Chief State Sanitary Physician, the South-Eastern Division of Moscow, 113, bld. 5 Volgogradskii prospect, Moscow, 109125, Russia, tel.: (495) 919-36-91, e-mail: nenmasova@mail.ru.

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

**Kiseleva Irina A.**, Research Associate, BPhage LLC, Butyrskiy Val St., 10, Moscow, 1250476, Russia, Research Associate, Laboratory of Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-916-397-22-38, e-mail: irina6804@mail.ru.

**Rubalskii Evgenii O.**, Chief Specialist, BPhage LLC, 10 Butyrskiy Val St., Moscow, 1250476, Russia, Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

**Efimova Olga G.**, Cand. Sci. (Med.), Leading Research Associate, 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: irina6804@mail.ru.

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

**Bochkareva Svetlana S.**, Cand. Sci. (Biol.), Senior Research Associate, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-495-452-38-03, e-mail: cip1989@gmail.com.

**Smirnova Kamila N.**, Graduate student, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-49-95 (add. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

**Tepliy Aleksandr D.**, Post-graduate Student, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-35-99, e-mail: tkleon@mail.ru.

The aim of this research was to test the means and methods of phage-mediated bio-processing, allowing to eliminate pathogenic microorganisms from the surface of pre-processed food products in large food-producing facilities, and to extend their shelf-life. Raw sausages from a Moscow meat-processing plant and rainbow trout from an aquaculture facility in Karelia were selected as specimens for the test. De-contamination of specimens was carried out with original bacteriophage cocktails, fully pheno- and genotype-mapped. The application of a novel method of bio-decontamination allowed eliminating *E.coli* in 50 kilograms of minced meat within 24 hours, whereas the meat not processed with phages was rejected by the plant's control lab. A thirty-second bacteriophage decontamination of 15 kilograms of freshly-caught rainbow trout shows that bacterial contamination of aquatic organisms can be delayed by 5 days. Using the novel method of decontamination of pre-processed foods – phage-mediated bio-processing, would allow to keep the initial eco-purity, nutrition value and palatability of the products intact, as well as to extend their shelf-life compared to the existing norms and standards.

**Key words:** *bacteriophages, phage-mediated bio-processing, sausage, rainbow trout, shelf-life.*

**Введение.** Впервые возможность использования бактериофагов в качестве антибактериальных агентов была продемонстрирована Феликс д'Эрелль в 1917 г., когда он опубликовал сенсационную новость о вирусах, «пожирающих бактерии», на основе которых ученому удалось разработать средство, элиминирующее шигеллы в организме больных дизентерией солдат [10]. Бактериофаги – это вирусы, характеризующиеся специфической способностью к избирательному инфицированию бактериальных клеток с последующим лизисом клетки-хозяина (вирулентные фаги) или образованием лизогенов (умеренные фаги) [3]. Более 80 лет в бывшем Советском Союзе, а позднее и в Российской Федерации на филиалах НПО «Микроген» производятся свыше десятка наименований лекарственных средств как на основе отдельных видов бактериофагов, так и их комбинаций для лечения и профилактики острых кишечных инфекций и декомпенсированных форм дисбактериоза, а также гнойно-воспалительных заболеваний бактериального генеза.

Развитие новых представлений в конце XX – начале XXI века как о молекулярной биологии, так и об экологических взаимоотношениях бактериофагов и их хозяев, а также все более широкое распространение в биосфере антибиотикорезистентных микроорганизмов актуализировали своего рода второе рождение вирусов бактерий (бактериофагов). Существенно возросшее количество персистирующих антибиотикорезистентных патогенных и условно-патогенных микробов, утяжеляющих клиническое течение патологических состояний и ухудшающих показатели инфекционной заболеваемости во многих странах мира, связано как с бесконтрольным и некорректным применением антибиотиков в лечении ряда заболеваний, так и с массовым применением консервантов и бактерицидных препаратов в пищевой промышленности и сельском хозяйстве.

Сегодня перспективными представляются следующие направления по использованию бактериофагов: 1) бактериофаг-опосредованный биоконтроль; 2) фаговый биопроцессинг; 3) профилактическое применение пероральных специализированных продуктов; 4) косметика и средства личной гигиены; 5) фаг-опосредованная биодезинфекция; 6) фагоидентификация потенциально опасных микроорганизмов. В рамках данной работы представлены продукты на основе бактериофагов, относящихся ко второй группе.

**Цель:** разработать средства и методы фаг-опосредованного биопроцессинга, позволяющие не только элиминировать патогенные, вызывающие острые кишечные и пищевые токсикоинфекции микроорганизмы с поверхности мясных и рыбных полуфабрикатов в процессе их заводской переработки перед упаковкой, но и продлевать срок их годности с сохранением экологической чистоты и вкусовых качеств исходных продуктов питания.

**Материалы и методы исследования.** Методология НИР была спланирована в соответствии со структурой и задачами исследования. Объектами исследования выступали штаммы патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также бактериофаги, изолированные из объектов окружающей среды. Предметом исследования стала разработка рецептуры, технологии получения, процедур оценки безопасности и эффективности продуктов на основе бактериофагов.

Отсутствие в Российской Федерации прецедента по конструированию, регистрации и применению новых категорий фагосодержащих средств обусловило постановку задачи по созданию собственного алгоритма разработки таких продуктов. Ниже представлены этапы создания

вспомогательного технологического средства: отбор вирулентных штаммов бактериофагов, отработка технологии получения высокоактивного стерильного фаголизата, подтверждение оригинальности и безопасности бактериофагов на молекулярно-генетическом уровне, создание готовой формы фагового коктейля, оценка его безопасности на лабораторных животных и отработка методов фаг-опосредованной деконтаминации в условиях крупномасштабного производства, позволяющая сделать заключение об эффективности разработанного продукта.

Видовая идентификация патогенных микроорганизмов
Выделение и селекция вирулентных штаммов бактериофагов по спектру их специфической литической активности против патогенных бактерий-мишеней
Подтверждение отсутствия умеренных фагов, интегрированных в бактериальные клетки-хозяева с помощью тестов с митомицином С, ультрафиолетовым облучением и т.д.
Получение бактериофагов в высоком титре на плотной питательной среде, стерилизующая фильтрация и очистка фаголизатов от эндо- и экзотоксинов
Определение морфологической структуры фаговой частицы на основе электронного микроскопирования
Подтверждение отсутствия нежелательных генов в ДНК бактериофагов (с помощью полимеразной цепной реакции), полногеномное секвенирование фаговой ДНК и биоинформационный анализ
Подтверждение отсутствия в фаголизатах бактериальных токсинов (с помощью иммуноферментного анализа)
Подтверждение стабильности бактериофагов под воздействием агрессивных факторов внешней среды (температуры, рН, хлороформа и др.)
Создание готовой формы коктейля бактериофагов
Оценка безопасности бактериофагов на лабораторных животных (острая и хроническая токсичность, фармакокинетика)
Отработка фаг-опосредованного биопроцессинга и оценка эффективности готового продукта в условиях крупномасштабного производства
Государственная регистрация нового вспомогательного технологического средства на основе бактериофагов

Согласно разработанному алгоритму, на первом этапе исследований были выделены и идентифицированы штаммы бактерий-мишеней: 1) при разработке средства деконтаминации мясного фарша из исходного сырья, поступающего на крупный мясоперерабатывающий завод; 2) для создания средства деконтаминации и продления срока годности охлажденной рыбы с поверхности форели, выращиваемой в искусственных водоемах Карельского региона.

В соответствии с поставленной задачей был использован комплекс инновационных лабораторных методов исследования, включающий в себя классические микробиологические методы с посевом исследуемого материала на несколько видов питательных сред и использованием отечественных и импортных коммерческих биохимических тест-систем. Видовую идентификацию трудно культивируемых микроорганизмов проводили масс-спектрометрическим методом с использованием времяпролетного масс-спектрометра MALDI-TOF MS – BioMerieux VITEK MS MALDI-TOF («bioMerieux», Франция).

Далее осуществляли выделение из объектов окружающей среды и селекцию вирулентных штаммов бактериофагов по спектру их специфической литической активности против идентифицированных бактерий-мишеней. Выделение бактериофагов и изучение их биологических свойств проводили методами, предложенными М. Адамсом [9] и Д.М. Гольдфарбом [4].

Для определения титра фаговых частиц и морфологии негативных колоний использовали метод Грация [1].

Обязательным этапом при выборе индикаторной бактериальной культуры, на которой в дальнейшем будет культивироваться бактериофаг, являлась ее проверка на лизогенность в тесте по индукции профага в клетке с помощью митомицина С или ультрафиолетового облучения. Морфологическую структуру бактериофагов исследовали с помощью электронной микроскопии нативных фаговых частиц. Уникальность и вирулентную природу бактериофагов подтверждали в процессе биоинформационного анализа, представляющего собой следующую процедуру: на основе данных высокопроизводительного секвенирования второго поколения Ion Torrent Sequencing проводили сборку генома бактериофага в режиме de-novo с использованием пакета программного обеспечения NEWBLER («Roche Diagnostics», Швейцария). Собранный геном имел точность прочтения каждого нуклеотида не ниже 99,9 %. Далее осуществляли поиск открытых рамок считывания с целью аннотирования генома – определения возможных генов. Потенциальные продукты этих генов анализировались при помощи программного обеспечения PNACTS [11], которое позволяло предсказать тип жизненного цикла бактериофага (умеренный или вирулентный). Подтверждение вирулентности бактериофага осуществляли также в ходе выявления генов, кодирующих известные интегразы, репрессоры транскрипции или их гомологи. Такой поиск производили с использованием собранной из различных открытых ресурсов базы данных аминокислотных последовательностей умеренных бактериофагов и алгоритма blastp. Высокоактивные стерильные фаголизаты получали согласно собственному методу [6]. Оценку безопасности производственно-перспективных штаммов фагов в соответствии с собственными разработанными процедурами проводили дополнительно в испытаниях на лабораторных животных [5].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Для обеззараживания сырых колбас в натуральной оболочке на основе измельченной мякоти свинины (так называемый купат) создано и прошло апробацию в условиях крупномасштабного мясоперерабатывающего производства в г. Москве вспомогательное технологическое средство, содержащее коли, сальмонеллезные и листериозный бактериофаги. Коктейль бактериофагов, включавший в себя 7 штаммов фагов против *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella infantis*, *Listeria monocytogenes*, использовали для обработки купатного фарша массой 50 кг (33 кг мяса и 17 литров воды со специями), что составляло половину производственной партии, изготавливаемой за смену. Вторую половину партии перемешивали со специями без добавления бактериофагов и далее упаковывали в натуральную оболочку отдельно от опытной партии. 140 мл фагового коктейля вносили в 17 л воды и перемешивали в течение 10 мин со специями и мясным фаршем. Финальная концентрация фагов в опытной партии фарша составляла не менее  $10^8$  БОЕ/г фарша (табл. 1). После перемешивания обработанный фагами фарш упаковывали, как и контрольную партию, в натуральную оболочку (кишки) в виде колбас.

Таблица 1

**Коктейль бактериофагов для деконтаминации свиного фарша при изготовлении купат**

Наименование фага	Бактерия-мишень	Финальный титр, БОЕ/г	Вес партии фарша, кг	Время перемешивания, мин
BPhEc1	<i>E. coli</i> O104:H4	$3 \times 10^8$	50	10
BPhEc2	<i>E. coli</i> O157:H7	$3 \times 10^8$		
BPhEc3	Энтеропатогенные <i>E. coli</i>	$4 \times 10^9$		
BPhSI1	<i>Salmonella infantis</i>	$3 \times 10^8$		
BPhST1	<i>Salmonella typhimurium</i>	$2 \times 10^9$		
BPhSE1	<i>Salmonella enteritidis</i>	$3 \times 10^8$		
BPhLm1	<i>Listeria monocytogenes</i>	$1,3 \times 10^8$		

Микробиологический мониторинг проводили в течение всего срока годности продукции – 7 суток, образцы из контрольной и опытной партии хранили при температуре  $4 \pm 2^\circ \text{C}$ . Проведенный эксперимент показал, что листерий и сальмонелл в 25 г исходных образцов обнаружено не было. Согласно ТР ТС 021/2011 [8], *E. coli* должна была отсутствовать в 0,0001 г купат. Однако она была идентифицирована в образцах 1 и 2 до деконтаминации бактериофагом в концентрации  $10^2$  КОЕ/0,0001 г. Уже на 2 сутки в образце, обработанном фагом, кишечной палочки не оказалось в 4 разведении, в то время как в контрольной партии ее количество продолжало увеличиваться, достигнув на 7 сутки  $10^6$  КОЕ (табл. 2). Общее микробное число КМАФАнМ также превысило нормативные показатели и на 7 сутки равнялось  $10^{12}$  КОЕ/г. Видимо, последнее вызвало характерный запах про-

тухлого мяса и зеленоватое потемнение фарша в контрольных образцах начиная с 5 суток, в то время как обработанные бактериофагом образцы выглядели более свежими даже после 7 суток хранения в холодильнике.

Таблица 2

Деконтаминация купат с помощью бактериофагов														
Параметры ТР ТС 021/2011	1 сутки		2 сутки		3 сутки		4 сутки		5 сутки		6 сутки		7 сутки	
	1*	2**	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
<i>E. coli</i> , КОЕ/0,0001 г	10 <sup>2</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	Роста не обнаружено	10 <sup>3</sup>	Роста не обнаружено	10 <sup>4</sup>	Роста не обнаружено	10 <sup>4</sup>	Роста не обнаружено	10 <sup>5</sup>	Роста не обнаружено	10 <sup>6</sup>	Роста не обнаружено
Органолептические свойства	Свежее мясо		Свежее мясо		Свежее мясо		Свежее мясо		Запах протухшего мяса		Запах протухшего мяса		Запах протухшего мяса	

Примечание: \* – 1 – купата, не обработанная бактериофагом (из контрольной партии); \*\* – 2 – купата, обработанная бактериофагом (из опытной партии)

Процесс эрадикации *E. coli* в обработанных бактериофагом образцах в течение первых 2 суток после деконтаминации соответствовал возрастанию в этот период титра эшерихиозных бактериофагов, максимальные концентрации которых обнаруживались именно на 2 сутки эксперимента (рис. 1).

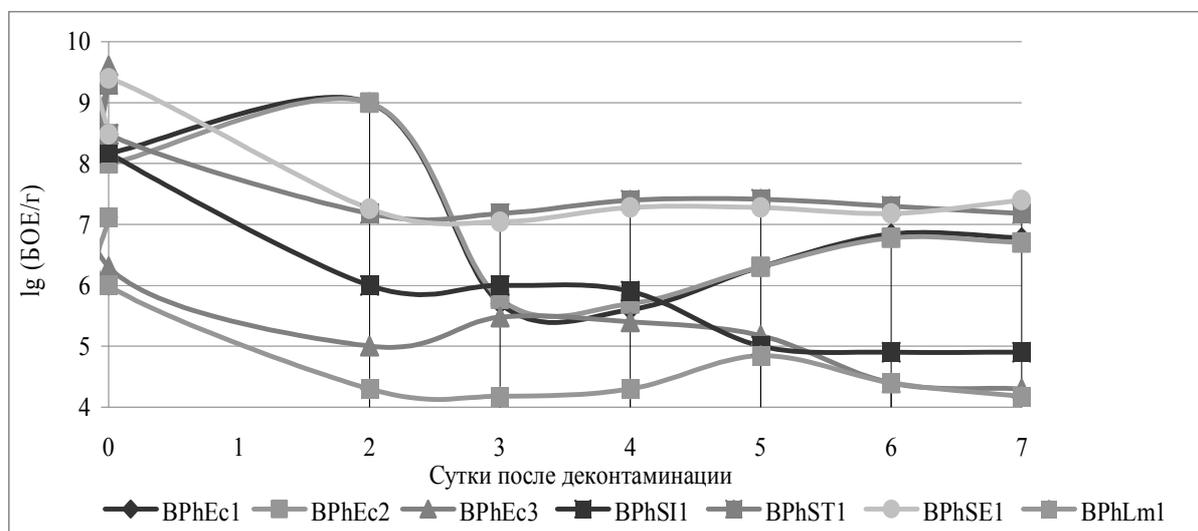


Рис. 1. Изменение титра бактериофагов в образцах купат из опытной партии

Таким образом, применение инновационного метода биодеконтаминации 50 кг партии фарша при производстве купат позволило добиться полной элиминации *E. coli* в обработанной продукции в течение 24 часов, в то время как контрольные образцы, приготовленные из той же партии исходно контаминированного кишечной палочкой фарша, были забракованы контрольной лабораторией предприятия.

На базе одного из рыбоперерабатывающих предприятий Республики Карелия в процессе переработки потрошенных тушек свежельвленной радужной форели было использовано средство биоконсервации на основе коктейля бактериофагов, активных в отношении *Aeromonas hydrophila*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas putida*, *Routella ornithinolytica*, *Citrobacter freundii*,

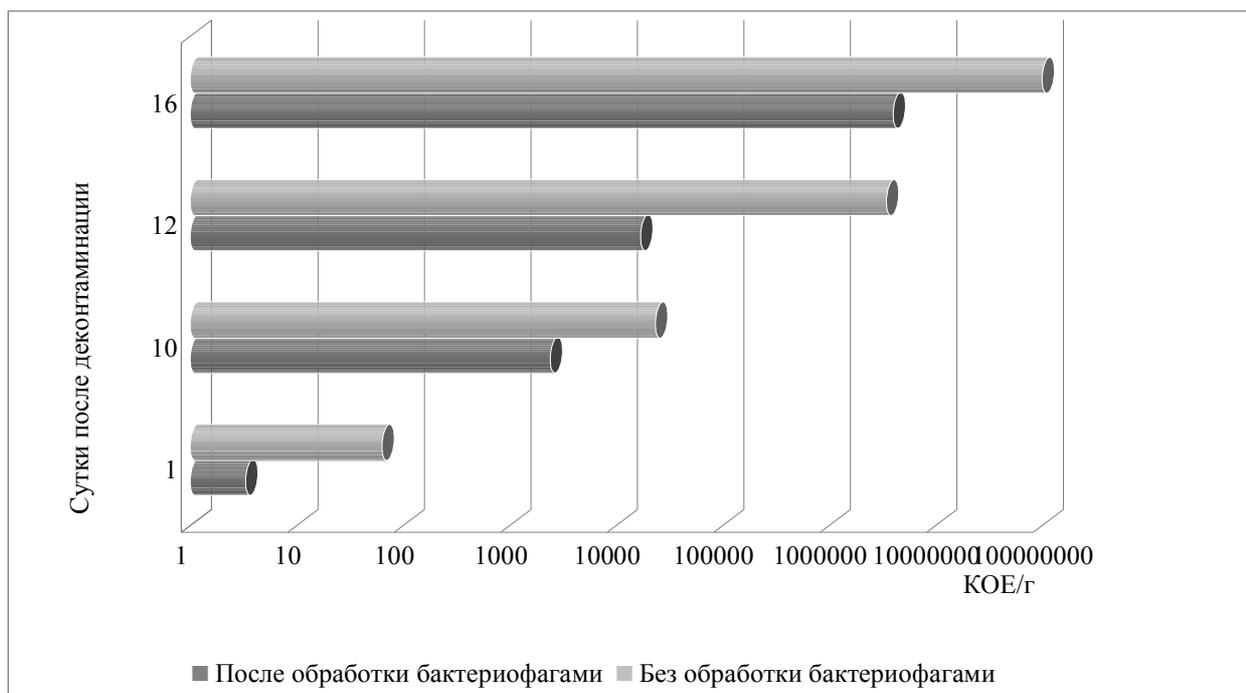
*Listeria monocytogenes*, являющихся ведущими микроорганизмами из прижизненной микрофлоры гидробионтов данного региона, вызывающими порчу продукта. Коктейль бактериофагов объемом 85 мл разводили очищенной водой в 10-литровой емкости, после чего проводили фаг-опосредованный биопроцессинг обработанной потрошеной рыбы (в количестве 21 штуки массой 600–800 г) путем ее погружения в указанный объем на 30 с (табл. 3).

Таблица 3

**Коктейль бактериофагов для деконтаминации и продления срока годности охлажденной форели**

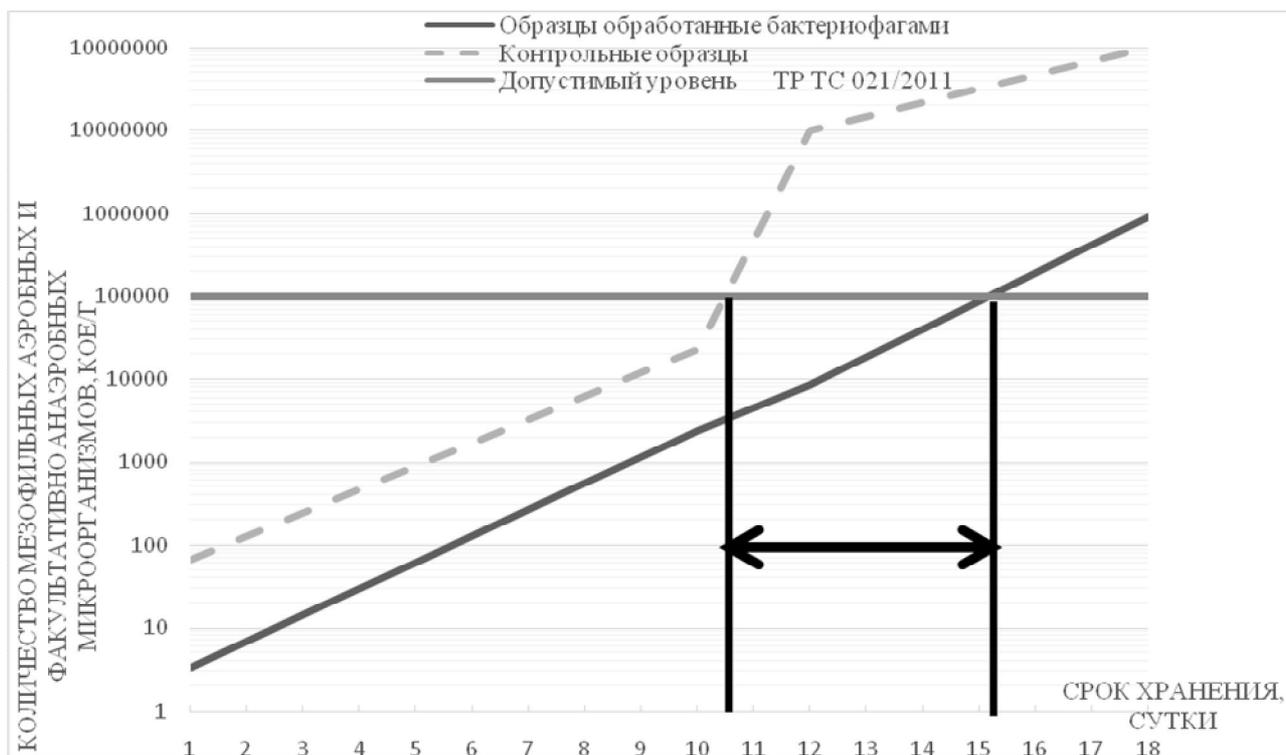
Наименование фага	Бактерия-мишень	Финальный титр, БОЕ/мл	Вес партии рыбы, кг	Время деконтаминации каждой рыбы, с
BPhAh1	<i>Aeromonas hydrophila</i>	$10^8$	15	30
BPhPfl	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	$10^8$		
Psf	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	$10^7$		
Psp06	<i>Pseudomonas putida</i>	$10^7$		
BphRo1	<i>Raoultella ornithinolytica</i>	$10^8$		
BPhCfl	<i>Citrobacter freundii</i>	$10^8$		
Lm1	<i>Listeria monocytogenes</i>	$10^7$		

На рисунке 2 представлен периодический микробиологический мониторинг деконтаминированных бактериофагом и контрольных образцов рыбы: уровень контаминации опытных образцов на 18 сутки эксперимента совпадает со значением, полученным на необработанной рыбе на 12 день хранения.



**Рис. 2. Периодический микробиологический мониторинг деконтаминированных бактериофагом и контрольных образцов охлажденной рыбы**

Следующий график (рис. 3) отражает изменения количества мезофильных аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов (КМАФАнМ) опытных и контрольных образцов охлажденной рыбы, с учетом порогового значения, установленного для данного вида продукции в ТР ТС 021/2011 [8] (КМАФАнМ не выше  $10^5$  КОЕ/г). Подобные изменения позволяют приблизительно оценить увеличение срока хранения обработанных бактериофагом образцов до выхода за пределы нормального значения данного параметра в 5 суток.



**Рис. 3. Продление срока годности охлажденной радужной форели на 5 суток за счет применения фаг-опосредованного биопроцессинга**

Таким образом, периодический контроль микробиологических и органолептических параметров обработанных коктейлем бактериофагов образцов охлажденной рыбы подтвердил возможность продления кондиционного состояния свежельвленной форели на 5 суток при полном сохранении экологической чистоты и пищевой ценности продукции, что предполагает в дальнейшем внесение изменений в ГОСТ 814-96 «Рыба охлажденная» [7] по параметру «срок годности».

**Выводы.** Проведенные исследования свидетельствуют о том, что эффективные концентрации бактериофага различаются в зависимости от вида деконтаминируемого продукта. Так, сравнивая собственные данные с результатами исследований американской корпорации Intralytix и голландской Microeos, следует отметить, что в жидких пищевых продуктах (молоко и сырный рассол) распространение фаговых частиц происходит равномерно и свободно. Более сложными с точки зрения фагового биопроцессинга являются продукты с неровной поверхностью, обладающие большой площадью (рыба, мясо и морепродукты), что физически ограничивает доставку фаговых частиц ко всем бактериальным клеткам-мишеням [2]. Экспериментально подобранная универсальная (с точки зрения достижения максимального эффекта деконтаминации пищевых продуктов) концентрация фаговых частиц во вспомогательных технологических средствах согласуется с литературными данными и составляет не менее  $10^7$  БОЕ/мл или г.

#### Список литературы

1. Адамс, М. Бактериофаги : пер. с англ. Т. Ильина, П. Солитерман, В. Хвостовой / М. Адамс; под. ред. А. С. Кривиского – М. : Изд-во иностранной литературы, 1961. – 528 с.
2. Алешкин, А. В. Возможности применения бактериофагов в качестве пробиотических средств деконтаминации в области питания / А. В. Алешкин, М. В. Зейгарник // Вопросы диетологии. – 2012. – Т. 2, № 4. – С. 24–34.
3. Алешкин, А. В. Опыт деконтаминации пищевых полуфабрикатов с помощью бактериофагов / А. В. Алешкин, Ю. В. Ларина, Н. В. Воложанцев, М. В. Зейгарник, И. А. Киселева, В. В. Веревкин, Э. А. Светоч, Э. Р. Зулькарнеев, Е. О. Рубальский, С. С. Афанасьев, О. Г. Ефимова, С. С. Бочкарева // Вопросы диетологии. – 2015. – Т. 5, № 1. – С. 24–30.
4. Гольдфарб, Д. М. Бактериофагия / Д. М. Гольдфарб; под ред. и с предисл. В. Д. Тимакова. – М. : Медгиз, 1961. – 297 с.

5. Киселева, И. А. Специализированный продукт диетического профилактического питания на основе коктейля бактериофагов : конструирование, технология производства, оценка безопасности и эффективности применения : автореф. дис. ... канд. биол. наук / И. А. Киселева. – М., 2015. – 26 с.
6. Киселева, И. А. Пат. 2525141 Рос. Федерация, МПК C12N7/00; A61K35/76. Способ получения бактериофага / И. А. Киселева, А. В. Алешкин, В. В. Веревкин, Э. А. Светоч, С. С. Афанасьев, Е. О. Рубальский, Е. Е. Рубальская, М. О. Рубальский, О. Г. Ефимова, Д. А. Васильев, С. Н. Золотухин. – № 2013126187/10; заявл. 07.06.2013; опубл. 10.08.2014. Бюл. № 22.
7. Межгосударственный стандарт : Рыба охлажденная, Технические условия ICED FISH. SPECIFICATIONS. ГОСТ 814-96. – М. : Издательство стандартов, 1997. – 6 с.
8. TR TS 021/2011. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции». – 2011. – Режим доступа : <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/tr/Documents/TR%20TS%20PishevayaProd.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.11.2015.
9. Adams, H. M. Bacteriophages / H. M. Adams.– New York : Interscience Publishers, Inc.; London : Interscience Publishers Ltd., 1959. – 592 p.
10. Häusler, T. Viruses vs. superbugs: a solution to the antibiotics crisis? / T. Häusler. – New York : MacMillan, 2008. – 292 p.
11. McNair, K. PHACTS, a computational approach to classifying the lifestyle of phages / K. McNair, B. A. Bailey, R. A. Edwards // *Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 28, № 5. – P. 614–618.

### References

1. Adams M. Bakteriofagi [Bacteriophages]. Translated into Russian by Il'ina T., Soliterman P., Khvostova V. Ed. by Kriviskiy A.S. Moscow, Izdatel'stvo inostrannoy literatury [Foreign Literature Publishing House], 1961, 528 p.
2. Aleshkin A. V., Zeygarnik M. V. Vozmozhnosti primeneniya bakteriofagov v kachestve probioticheskikh sredstv dekontaminatsii v oblasti pitaniya [Possibilities of using bacteriophages as probiotic medications for decontamination in nutrition]. *Voprosy dietologii* [Nutrition], 2012, vol. 2, no. 4, pp. 24–34.
3. Aleshkin A. V., Larina Yu. V., Volozhantsev N. V., Zeygarnik M. V., Kiseleva I. A., Verevkin V. V., Svetoch E. A., Zul'karneev E. R., Rubal'skiy E. O., Afanas'ev S. S., Efimova O. G., Bochkareva S. S. Opyt dekontaminatsii pishchevykh polufabrikatov s pomoshch'yu bakteriofagov [An experience of decontamination of semi-processed foods using bacteriophages]. *Voprosy dietologii* [Nutrition], 2015, vol. 5, no. 1, pp. 24–30.
4. Gol'dfarb D. M. Bakteriofagiya [Bacteriophagia]. Ed. by V. D. Timakov. Moscow, Medgiz, 1961, 297 p.
5. Kiseleva I. A. Spetsializirovannyi produkt dieticheskogo profilakticheskogo pitaniya na osnove kokteylya bakteriofagov: konstruirovaniye, tekhnologiya proizvodstva, otsenka bezopasnosti i effektivnosti primeneniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [Specialized prophylactic nutrition dietary product based on a cocktail of bacteriophages: development, production technology, safe and effective use assessment. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2015, 26 p.
6. Kiseleva I. A., Aleshkin A. V., Verevkin V. V., Svetoch E. A., Afanas'ev S. S., Rubal'skiy E. O., Rubal'skaya E. E., Rubal'skiy M. O., Efimova O. G., Vasil'ev D. A., Zolotukhin S. N. Sposob polucheniya bakteriofaga [A method for producing a bacteriophage]. Patent RF, no. 2525141, 2014.
7. Mezhhgosudarstvennyy standart: Ryba okhlazhdennaya, Tekhnicheskie usloviya ICED FISH. SPECIFICATIONS. GOST 814-96 [Interstate standard: Iced fish, specifications. GOST 814-96]. Moscow, Izdatel'stvo standartov [Standards Publishing House], 1997, 6 p.
8. TR TS 021/2011. Tekhnicheskiiy reglament Tamozhennogo soyuza «O bezopasnosti pishchevoy produktsii», 2011. [Technical Regulations of the Customs Union "On Safety of Food Products"]. Available at: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/texnreg/deptexreg/tr/Documents/TR%20TS%20PishevayaProd.pdf>, (accessed 10 November 2015).
9. Adams H. M. Bacteriophages. New York: Interscience Publishers, Inc.; London: Interscience Publishers Ltd., 1959, 592 p.
10. Häusler, T. Viruses vs. superbugs: a solution to the antibiotics crisis? New York: MacMillan, 2008, 292 p.
11. McNair K., Bailey B.A., Edwards R.A. PHACTS, a computational approach to classifying the lifestyle of phages. *Bioinformatics*, 2012, vol. 28, no. 5, pp. 614–618.

## **СЫВОРОТОЧНЫЕ АНТИТЕЛА К *CHLAMYDOPHYLLA PNEUMONIAE* ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**

**Дедов Алексей Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-178-88-85, e-mail: dedov1965.d@yandex.ru.

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

**Панов Анатолий Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-321-92-57, e-mail: agma@astranet.ru.

Проведено определение сывороточных маркеров *Chlamydothyllo pneumonia* – антител классов IgA, IgM, IgG у 136 больных хроническим гепатитом и циррозом печени за период 2002–2010 гг. Установлено, что у больных хроническими диффузными заболеваниями печени концентрация антител класса IgA к *Chlamydothyllo pneumoniae* прямо коррелирует с синдромами гиперспленизма ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ), желтухи ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,03$ ), величиной тимоловой пробы и признаками диспротеинемии ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,003$ ). Полученные данные указывают на наличие ассоциации между более выраженными клиническими проявлениями хронических диффузных заболеваний печени и наличием антител класса IgA к *Chlamydothyllo pneumoniae* – сывороточных маркеров хламидийной инфекции, что может служить основанием для углубленного изучения возможного воздействия такой инфекции на особенности течения хронического гепатита и цирроза печени. Представляется целесообразным определять у больных хроническим гепатитом и циррозом печени антитела к *Chlamydothyllo pneumonia* класса IgA.

**Ключевые слова:** *Chlamydothyllo pneumonia*, сывороточные маркеры *Ch. pneumonia*, антитела классов IgA, IgM, IgG, хронический гепатит, цирроз печени, хронические диффузные заболевания печени, клиническая картина.

## **SERUM ANTIBODIES OF *CHLAMYDOPHYLLA PNEUMONIAE* IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS AND THEIR CLINICAL IMPORTANCE**

**Dedov Alexey V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-906-178-88-85, e-mail: dedov1965.d@yandex.ru.

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

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

We performed the detection of serum markers of *Chlamydothyllo pneumoniae* – antibodies of IgA, IgM, IgG classes in 136 patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis for the period of 2002–2010. It was found that in patients with chronic diffuse liver diseases the concentration of IgA antibodies for *Chlamydothyllo pneumoniae* directly correlated with the syndrome of hypersplenism ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ), jaundice ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,03$ ), the results of a thymol test and signs of dysproteinemia ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,003$ ), thereby being associated with the heavier clinical picture of chronic diffuse liver disease. It is obviously important to detect and measure the concentration of antibodies to *Chlamydothyllo pneumoniae* of IgA class in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis as their presence is connected with more frequent development of hypersplenism, jaundice, dysproteinemia in chronic diffuse liver diseases.

**Key words:** *Chlamydothyllo pneumoniae*, serum markers of *Chlamydothyllo pneumoniae*, antibodies of IgA, IgM, IgG classes, chronic hepatitis, liver cirrhosis, chronic diffuse liver diseases, a clinical picture.

**Введение.** Заболеваемость болезнями печени в 2012 г. в Российской Федерации составляла 309,7 случаев на 100 000 всего населения [5]. В Чувашии, регионе Центральной России, болезни органов пищеварения (БОП) среди основных причин смертности населения трудоспособного возраста занимали в 2011 г. 4–5 место. Во всех возрастных группах как у мужчин, так и у женщин доминирующее положение в структуре смертности от БОП занимали болезни печени, причем у мужчин 40–49 лет – до 77,4 %, у женщин 50–59 лет – до 85,1 % [9]. Аналогичная ситуация имеет место в большинстве других регионов России [5].

Основными этиологическими факторами хронических гепатитов (ХГ) и циррозов печени (ЦП) остаются гепатотропные вирусы D, C, B, растет роль алкогольного и метаболического факторов, сравнительно редкими являются аутоиммунные поражения [1, 4, 6, 7, 10, 11]. На особенности течения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) оказывают влияние характер и качество пищевых продуктов и воды, климатические, социально-экономические факторы, а также склонность к злоупотреблению алкоголем, курение, психосоциальные стрессы [8].

Имеются отдельные данные об участии в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) и бактериальных агентов. Так, йерсинии могут вызывать хроническое воспаление, в том числе в печеночной ткани. За период 1974–1983 гг. в Норвегии диагноз инфекции, вызванной *Yersinia enterocolitica*, был установлен у 458 госпитализированных пациентов как серологически, так и методом выделения культуры микроорганизма. В дальнейшем пациенты наблюдались в течение 4–14 лет (до 1987 г.). У 160 из них развилось хроническое заболевание печени. У нескольких больных выявлялась хроническая мультиорганный болезнь, возможно, обусловленная хроническим гепатитом. При анализе всего материала обнаружено достоверное снижение ожидаемой продолжительности жизни больных ( $p < 0,025$ ) у больных хроническим йерсиниозом [16, 17].

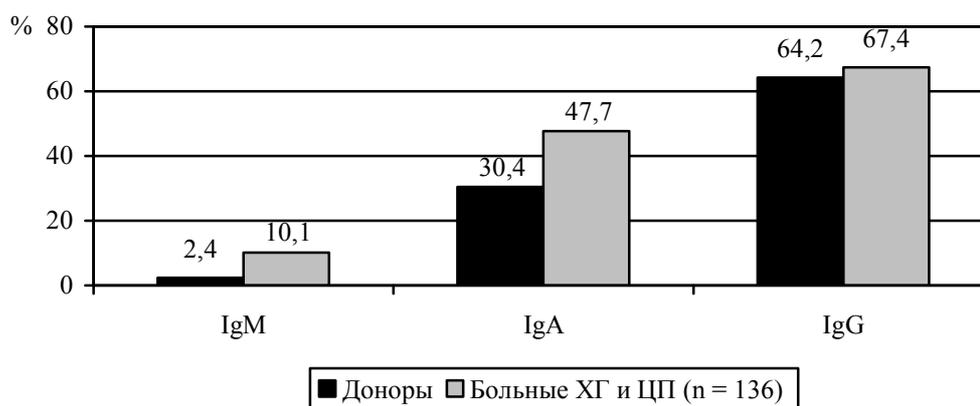
Японскими авторами было проведено исследование встречаемости и клинического значения выявления антител (АТ) к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) при инфекции, вызванной вирусом гепатита С (HCV). АТ к *H. pylori* обнаруживались у 48 % пациентов. Их уровни в значительной степени коррелировали со степенью фиброза ( $p = 0,0083$ ,  $r = 0,33$ ), но обратно соотносились с числом тромбоцитов ( $p = 0,0037$ ,  $r = -0,34$ ). Наличие АТ к *H. pylori* не оказывало явного негативного эффекта на течение HCV-инфекции [20].

Очень мало присутствует данных в литературе о значении *Chlamydothylia pneumoniae* (*Ch. pneumoniae*) при ХГ и ЦП. В базе «NCBA-Medline» обнаружено 16 статей, посвященных преимущественно связям данного микроорганизма с атеросклерозом, патологией полости рта и болезнями легких. В немногочисленных публикациях обсуждалась возможная этиопатогенетическая связь между первичным билиарным циррозом (ПБЦ) и *Ch. pneumoniae* [11, 12, 13, 14, 15, 18]. Все работы относились ко времени до 2006 г. и имели противоречивый, часто взаимоисключающий характер. Более того, в шведской статье, посвященной анализу 3 136 публикаций за 2000–2010 гг. о связи в общей сложности 75 инфекционных агентов со 122 хроническими заболеваниями, на основании изучения баз данных MEDLINE и Embase, Обзоров Cochrane и Клинических исследований Cochrane, а также публикаций в Британской библиотеке обнаружено 44 статьи о тех или иных связях *Ch. pneumoniae* с той или иной гастроэнтерологической патологией, но ни в одной из них не отражены связи между *Ch. pneumoniae* и ХДЗП [2, 3, 19].

**Цель:** определить распространенность сывороточных антител к *Ch. pneumoniae* у больных хроническим гепатитом и циррозом печени в Астраханской области, изучить клинические особенности хронических диффузных заболеваний печени при наличии сывороточных маркеров (антител) данных микроорганизмов и при их отсутствии.

**Материалы и методы исследования.** За период 2002–2010 гг. 136 пациентов с ХГ и ЦП были обследованы на наличие АТ к *Ch. pneumoniae* методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Применяли тест-системы «Chlamydothylia pneumoniae-IgA-ИФА-БЕСТ», «Chlamydothylia pneumoniae-IgG-ИФА-БЕСТ» и «Chlamydothylia pneumoniae-IgM-ИФА-БЕСТ» (Вектор-Бест, Россия). Контрольная группа состояла из 42 здоровых доноров крови. Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS 18.0 (IBM, США) и электронных таблиц Excel (MS Office 2007). В процессе обработки материала использовали преимущественно непараметрические критерии: t-критерий Стьюдента, Манна-Уитни, Пирсона ( $\chi^2$ ). Вычисляли коэффициенты корреляции  $r$  и  $\rho$  по Пирсону и Спирмену. Достоверность различий между изучаемыми группами принимали как статистически значимую при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** У доноров и у больных ХДЗП была определена распространенность АТ к *Ch. pneumoniae* классов IgM, Ig A, IgG (рис. 1).



**Рис. 1. Положительные тесты на антитела к *Chlamydothylla pneumoniae* классов IgM, IgA, IgG у больных ХГ и ЦП (%)**

У доноров АТ к *Ch. pneumoniae* класса IgM (АТСРМ) обнаружены лишь у 1 пациента (2,4 %), тогда как в общей группе больных ХДЗП имелось 14 (10,1 %) больных, позитивных по маркеру АТСРМ ( $p > 0,05$ ). Частота лиц с АТ к *Ch. pneumoniae* класса IgA (АТСРА) у больных ХГ и ЦП была более чем в 1,5 раза выше, чем у доноров ( $47,7 > 30,4 \%$ ,  $p < 0,05$ ). Повышенные уровни АТСРМ обычно рассматриваются как маркер хронической инфекции, что может иметь место у части больных с ХГ и ЦП. Наблюдалась практически одинаково высокая встречаемость маркера перенесенного пневмохламидиоза АТ к *Ch. pneumoniae* класса IgG (АТСРГ) как у доноров, так и у больных ХГ и ЦП ( $64,2 \approx 67,4 \%$ ,  $p > 0,2$ ). Таким образом, достоверные различия между больными и здоровыми имелись только по выявляемости АТСРА.

Был проведен корреляционный анализ в целях предварительной оценки значимости выявления АТСРА как в общей группе больных ХДЗП, так и отдельно у пациентов с ХГ и ЦП. Обнаружены корреляции между наличием вируса гепатита В (HBV) как этиологического фактора ХДЗП и наличием АТСРА ( $r = 0,36$ ,  $p < 0,05$ ) и АТСРМ ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,05$ ). С клинической точки зрения важным представляется наличие сильной корреляции между АТСРА и степенью гиперспленизма при ХДЗП ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ), синдромом желтухи ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,03$ ), повышением тимоловой пробы ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,003$ ). Наиболее важные корреляционные зависимости представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Коэффициенты корреляции (R) между уровнями некоторых лабораторных показателей при ХДЗП и позитивностью по наличию антител к *Chlamydothylla pneumoniae* класса IgA, определенных полуколичественно в единицах оптической плотности**

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона
Альбумин (г/л)	-0,74*
Глобулин (г/л)	0,36
Альбумин-глобулиновый индекс (А/Г)	-0,51*
$\beta$ -липопротеиды (мг/дл)	-0,43
Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) (Ед)	0,58
Протромбиновый индекс (%)	-0,53*
Гемоглобин (г/л)	-0,36*
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	-0,40*
Цветовой показатель	-0,50*
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	-0,26
СОЭ (мм/ч)	0,43*

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность коэффициента корреляции  $r$

При анализе представленных в таблице данных видно наличие прямой и сильной корреляционной связи между уровнем АТСРА с выраженностью диспротеинемии (альбумин, глобулин, альбумин-глобулиновый индекс), иммунными нарушениями (уровень ЦИК), изменениями свертывающей

системы (протромбиновый индекс), некоторыми другими факторами у больных ХГ и ЦП. Многообразность ассоциаций между изучаемым маркером и лабораторными показателями, многочисленность и достоверность соответствующих корреляций позволяют считать АТСРА фактором, имеющим прогностическое значение при ХДЗП.

Значительно меньшее количество биохимических показателей при ХДЗП коррелирует с АТСРА, как то аланинаминотрансфераза (АЛТ) в ммоль × ч/л ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ); аспаратаминотрансфераза (АСТ) в ммоль × ч/л ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,05$ ); билирубин общий в мкмоль/л ( $r = 0,40$ ,  $p < 0,05$ ); щелочная фосфатаза в ммоль/л ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), то есть имеют место корреляции с синдромами цитолиза и холестаза. Этого не наблюдается в отношении АТСРА, что указывает на малое влияние острой или недавно перенесенной инфекции *Ch. pneumoniae* на клинику ХДЗП.

Для общей группы больных ХДЗП достоверной оказалась связь позитивности по наличию АТСРА с частотой гиперспленизма ( $90 > 20$  %,  $p < 0,05$ ), асцитом ( $80 > 40$  %,  $p < 0,05$ ), синдромом желтухи (гипербилирубинемия) ( $60 > 10$  %,  $p < 0,01$ ). Аналогичные связи с гиперспленизмом и гипербилирубинемией выявлялись и у больных ЦП ( $p < 0,01$ ).

В таблице 2 приведены сравнительные данные по ассоциациям уровней сывороточных АТСРА со «стандартными» биохимическими и коагулологическими параметрами, определяемыми при ХДЗП и ЦП.

Таблица 2

**Параметры «стандартных» биохимических анализов крови и коагулограммы у больных ХДЗП, позитивных (+) и негативных (-) по наличию антител к *Chlamydomyphilla pneumoniae* класса IgA**

Параметры	ХДЗП (общая группа)		ЦП	
	АТСРА (+)	АТСРА (-)	АТСРА (+)	АТСРА (-)
АЛТ (μkat/l)	1,8 ± 0,4	1,7 ± 0,3	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,6
АСТ (μkat/l)	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,4 ± 0,5
Билирубин общий (мкмоль/л)	54,7 ± 13,2* <sup>1</sup>	22,7 ± 4,1	54,7 ± 13,2* <sup>2</sup>	26,9 ± 11,3
Общий белок (г/л)	74,4 ± 2,9	75,7 ± 1,2	74,4 ± 2,9	75,9 ± 2,1
Альбумин (г/л)	31,0 ± 2,3* <sup>1</sup>	41,5 ± 1,2	31,0 ± 2,3* <sup>2</sup>	40,6 ± 1,7
Глобулин (г/л)	37,6 ± 3,1* <sup>1</sup>	31,5 ± 0,8	37,6 ± 3,1* <sup>2</sup>	31,0 ± 0,7
А/Г индекс	0,9 ± 0,1* <sup>1</sup>	1,2 ± 0,1	0,9 ± 0,1* <sup>2</sup>	1,2 ± 0,1
Протромбиновый индекс (%)	67,4 ± 8,0* <sup>1</sup>	86,7 ± 4,4	67,4 ± 8,0* <sup>2</sup>	91,2 ± 3,5
Фибриноген А (г/л)	1,9 ± 0,3	2,3 ± 0,3	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,6

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий между группами позитивных (+) и негативных (-) по наличию антител к *Chlamydomyphilla pneumoniae* класса IgA больных ХДЗП (<sup>1</sup>) и ЦП (<sup>2</sup>)

Наиболее важными между позитивными и негативными по АТСРА подгруппами ХДЗП и ЦП представляются различия по уровню билирубина, являющегося объективным показателем степени выраженности желтухи, альбумин-глобулиновому индексу (А/Г), объективизирующему выраженность диспротеинемии, и уровнем протромбинового индекса, значительно сниженного у больных ХДЗП и ЦП, позитивных по наличию АТСРА, указывающего на склонность к геморрагическому синдрому.

Значительная часть показателей общего анализа крови и биохимических тестов у больных ХДЗП и ЦП была в большей степени изменена у пациентов, отличающихся в зависимости от уровня АТСРА (табл. 3).

Таблица 3

**Особенности общего анализа крови у больных ХДЗП (общая группа) с высокой (КП > 2) и низкой ( $1 < КП \leq 2$ ) концентрацией антител к *Chlamydomyphilla pneumoniae* класса IgA**

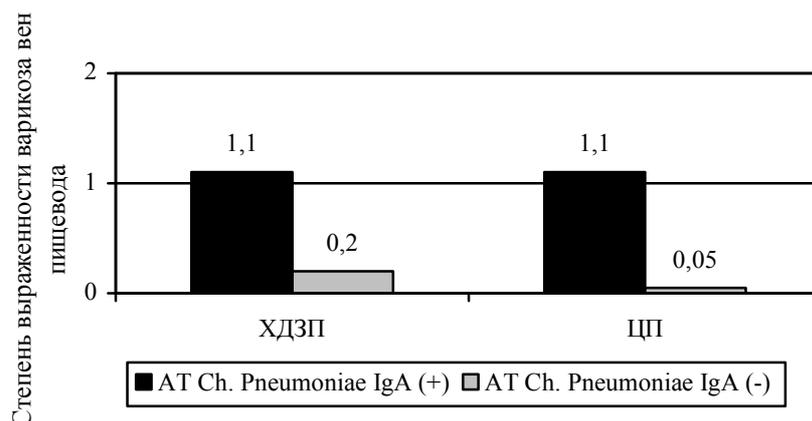
Параметр	ХДЗП с высокой концентрацией АТСРА	ХДЗП с низкой концентрацией АТСРА
Гемоглобин (г/л)	98,3 ± 9,8*	124,6 ± 5,3
Эритроциты (*10 <sup>12</sup> /л)	3,5 ± 0,2*	3,9 ± 0,2
Тромбоциты (10 <sup>9</sup> /л)	163,1 ± 28,5*	187,2 ± 21,8
Лейкоциты (10 <sup>9</sup> /л)	15,6 ± 10,3*	5,2 ± 0,3
Эозинофилы (%)	2,0 ± 0,5*	0,9 ± 0,2
Палочкоядерные (%)	5,1 ± 2,1*	2,0 ± 0,3
СОЭ (мм/ч)	21,0 ± 4,2	20,2 ± 3,7

Примечание: КП-коэффициент позитивности – частное от деления концентрации вещества, определяемого методом ИФА в единицах оптической плотности, и пороговой величины, ниже которой концентрация вещества считается равной 0;

\* –  $p < 0,05$  – при сравнении ХДЗП с высокой и низкой концентрацией АТСРА

Обнаруживается наличие умеренной анемии в группе больных ХДЗП с высокими (КП > 2) уровнями АТСРА по сравнению с низкими ( $1 < \text{КП} \leq 2$ ) уровнями этих антител. То же относится и к более низкому уровню тромбоцитов в соответствующих группах ( $163,1 \pm 28,5 \times 10^9/\text{л} < 187,2 \pm 21,8 \times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,05$ ), который обычно считают признаком гиперспленизма. Вместе с тем, достоверно высокий ( $p < 0,05$ ) абсолютный уровень лейкоцитов ( $10^9/\text{л}$ ), преобладание эозинофилов (%) и палочкоядерных лейкоцитов (%), а также практически нормальный уровень СОЭ (мм/ч) в подгруппе с высоким уровнем АТСРА указывает на определенные особенности ассоциации этого маркера *Ch. pneumoniae* с ХДЗП. Одним из возможных объяснений может быть персистирующее воспаление, индуцированное микроорганизмом.

На рисунке 2 отражена выраженность варикоза вен пищевода в зависимости от позитивности или негативности по АТСРА по данным фиброгастрографии (ФГС).



**Рис. 2. Степень варикоза вен пищевода у больных ХДЗП и ЦП позитивных и негативных по наличию антител к *Chlamydia pneumoniae* класса IgA ( $p < 0,05$ )**

Варикозное расширение вен пищевода – объективный показатель степени выраженности портальной гипертензии. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаруживаются дополнительные признаки портальной гипертензии у больных ХДЗП и ЦП, позитивных по наличию АТСРА ( $p < 0,05$ ). Определяются такие важные различия, как диаметр vena lienalis (мм) в общей группе ХДЗП и при ЦП, позитивном и негативном по наличию АТ *Ch. pneumoniae* ( $11,0 \pm 2,1 \text{ мм} > 6,5 \pm 0,7 \text{ мм}$ ,  $p < 0,05$ , и  $11,0 \pm 2,1 \text{ мм} > 8,0 \pm 1,2 \text{ мм}$ ,  $p > 0,05$ , соответственно), спленомегалия по произведению длинника к поперечнику селезенки ( $154,5 \pm 8,2 \times 63,5 \pm 4,1 \text{ мм} > 111,5 \pm 7,2 \text{ мм} \times 47,5 \pm 4,8 \text{ мм}$ ,  $p < 0,05$ , и  $154,5 \pm 8,2 \text{ мм} \times 63,5 \pm 4,1 \text{ мм} > 128,7 \pm 13,5 \text{ мм} \times 58,5 \pm 9,5 \text{ мм}$ ,  $p < 0,05$ , соответственно), диаметр vena porta при ХДЗП (мм) –  $11,3 \pm 0,3 \text{ мм} > 10,2 \pm 0,5 \text{ мм}$ ,  $p < 0,05$ , гепатомегалия по толщине левой доли печени при ХДЗП (мм) –  $77,0 \pm 3,3 > 67,2 \pm 3,8 \text{ мм}$ ,  $p > 0,05$ ; при ЦП (мм) –  $77,0 \pm 3,3 > 62,8 \pm 6,1 \text{ мм}$ ,  $p < 0,05$ .

Было проведено определение корреляций между маркерами хламидийной инфекции и антителами к другому распространенному микроорганизму *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) (табл. 4). Обнаружена корреляция высокой степени между маркерами *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae*.

Таблица 4

**Корреляции Пирсона (R) между наличием антител к *Ch. pneumoniae* и *M. pneumoniae* классов IgA, IgM, IgG полуколичественно в единицах оптической плотности при ХДЗП**

Показатель	АТ <i>Ch. Pneumoniae</i> IgA		АТ <i>Ch. Pneumoniae</i> IgM		АТ <i>Ch. Pneumoniae</i> IgG	
	r	p	r	p	r	p
АТ <i>M. pneumoniae</i> IgA	0,06	0,74	0,37	0,02*	0,24	0,13
АТ <i>M. pneumoniae</i> IgM	-0,05	0,76	0,45	0,004*	0,01	0,96
АТ <i>M. pneumoniae</i> IgG	0,61	< 0,001*	0,34	0,03*	0,13	0,43

Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность коэффициента корреляции r

**Заключение.** У больных хроническим гепатитом и циррозом печени наличие антител класса IgA к *Ch. pneumoniae* позитивно коррелирует с синдромами гиперспленизма ( $r = 0,59$ ,  $p = 0,01$ ),

желтухи ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,03$ ), признаками диспротеинемии ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,003$ ), достоверно ассоциировано с большей частотой признаков портальной гипертензии ( $p < 0,05$ ). Установлено наличие достоверных положительных корреляций между наличием антител классов IgA, IgM, IgG к *Ch. pneumoniae* с наличием аналогичных антител к *M. pneumoniae* у больных хроническими диффузными заболеваниями печени.

У больных хроническим гепатитом и циррозом печени для прогностических целей целесообразно определять антитела к *Ch. pneumoniae* класса IgA, так как их наличие коррелирует с более частым развитием гиперспленизма, желтухи, диспротеинемии, портальной гипертензии, являющихся негативными клиническими особенностями течения хронических диффузных заболеваний печени.

### Список литературы

1. Алиева, А. А. Гендерные особенности метаболической активности нейтрофилов крови у больных хроническим вирусным гепатитом С / А. А. Алиева, Х. М. Галимзянов, А. В. Буркин, О. Н. Горева // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 44–49.
2. Дедов, А. В. Сывороточные маркеры некоторых вирусных и бактериальных инфекций при хронических гепатитах и циррозах печени / А. В. Дедов, А. А. Панов // Материалы 10-й Международной междисциплинарной научно-практической конференции (г. Севастополь, 30 апреля – 10 мая 2010 г.). – Харьков : Украинская Ассоциация «Женщины в науке и образовании»; Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, 2010. – С. 132–133.
3. Дедов, А. В. Маркеры инфекции *Chlamidophylla pneumoniae* (СР) при хроническом гепатите (ХГ) и циррозе печени (ЦП) / А. В. Дедов, А. А. Панов // Сборник материалов VI национального конгресса терапевтов. «135 лет со дня рождения Н. Д. Стражеско» (г. Москва, 23–25 ноября 2011 г.). – М. : Издательский дом «Бионика», 2011. – С. 64–65.
4. Ивашкин, В. Т. Гастроэнтерология : национальное руководство / В. Т. Ивашкин, Т. Л. Лапина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 754 с.
5. Общая заболеваемость всего населения России в 2012 году. Статистические материалы. Часть II. Министерство здравоохранения Российской Федерации Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. – М.: ФГБУ «Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения» Минздрава, 2013. – 140 с.
6. Подымова, С. Д. Болезни печени : руководство для врачей / С. Д. Подымова. – М. : Медицина, 2005. – 768 с.
7. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева. – СПб.: Диалект, 2005. – С. 306–318.
8. Сердюкова, Т. В. Мониторинг общей заболеваемости органов пищеварения в Астраханской области по отдельным нозологическим формам с 2006–2010 гг. / Т. В. Сердюкова, Н. Н. Курьянова, М. А. Сердюков // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 128–131.
9. Стеколыщиков, Л. В. Смертность населения трудоспособного возраста Чувашской республики / Л. В. Стеколыщиков // Вестник Чувашского университета. – 2011. – № 3. – С. 439–444.
10. Чурбакова, О. В. Особенности течения хронического вирусного гепатита В у детей и подростков в интегративную фазу / О. В. Чурбакова // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 176–180.
11. Abdulkarim, A. S. Primary biliary cirrhosis : an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*? / A. S. Abdulkarim, L. M. Petrovic, W. R. Kim, P. Angulo, R. V. Lloyd, K. D. Lindor // J. Hepatol. – 2004. – Vol. 40, № 3. – P. 380–384.
12. Busatto, P. Lack of PBC-specific antimitochondrial antibodies in patients with *Chlamydia pneumoniae* infection / P. Busatto, F. Blasi, F. Casanova, C. Selmi, S. Centanni, M. J. Zuin // Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 20. – № 10. – P. 1626–1627.
13. Liu, H. Y. Correlation of *Chlamydia pneumoniae* infection with primary biliary cirrhosis / H. Y. Liu, A. M. Deng, J. Zhang, Y. Zhou, D. K. Yao, T. X. Qu, L. Y. Fan, R. Q. Zhong // World J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 11, № 26. – P. 4108–4110.
14. Liu, H. Y. The relationship between *Chlamydia pneumoniae* infection and primary biliary cirrhosis / H. Y. Liu, L. Y. Fan, X. Q. Tu, Y. Zhou, Y. Chen, A. M. Deng, R. Q. Zhong // Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. – 2004. – Vol. 12, № 9. – P. 546–548.
15. Marangoni, A. *Chlamydia pneumoniae* replicates in Kupffer cells in mouse model of liver infection / A. Marangoni, M. Donati, F. Cavrini, R. Aldini, S. Accardo, V. Sambri, M. Montagnani, R. Cevenini // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12, № 40. – P. 6453–6457.
16. Saebo, A. Acute and chronic liver disease associated with *Yersinia enterocolitica* infection : a Norwegian 10 -year follow – up study of 458 hospitalized patients / A. Saebo, J. Lassen // J. Intern. Med., 1992. – Vol. 231, № 5. – P. 53.
17. Saebo, A. *Yersinia enterocolitica*: an inducer of chronic inflammation / A. Saebo, J. Lassen // Int. J. Tissue React, 1994. – Vol. 16, № 2. – P. 51–57.

18. Taylor-Robinson, D. Chlamydia pneumonia infection is an unlikely cause of primary biliary cirrhosis / D. Taylor-Robinson, A. W. Sharif, N. S. Dhanjal, S. D. Taylor-Robinson // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42, № 5. – P. 779–780.

19. Orrskog, S. Causal inference regarding infectious aetiology of chronic conditions : a systematic review / S. Orrskog, E. Medin, S. Tsoleva, J. C. Semenza // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8, № 7 : e68861. doi: 10.1371/journal.pone.0068861. Print 2013.

20. Umemura, T. Anti -*Helicobacter pylori* seropositivity : influence on severity and treatment response in patients with chronic hepatitis C / T. Umemura, H. Muto, E. Tanaka, A. Matsumoto, T. Ichijo, K. Yoshizawa, T. Akamatsu, K. Kiyosawa // *J. Viral. Hepat.* – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 48–54.

## References

1. Alieva A. A., Galimzyanov Kh. M., Burkin A. V., Goreva O. N. Gendernye osobennosti metabolicheskoy aktivnosti neytrofilov krovi u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C [The gender features of metabolic activity of blood neutrophils in patients with chronic viral hepatitis C]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2013, vol. 8, no. 4, pp. 44–49.

2. Dedov A. V., Panov A. A. Syvorotochnye markery nekotorykh virusnykh i bakterial'nykh infektsiy pri khronicheskikh gepatitakh i tsirroзах pecheni [Serum markers of some viral and bacterial infections in chronic hepatitises and liver cirrhosis.]. *Materialy 10-y Mezhdunarodnoy mezhdistsiplinarnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii [Materials of the 10-th International interdisciplinary scientific and practical conference (Sevastopol, April 30 - May 10, 2010)]. Kharkov, the Ukrainian Association "Women in science and education", The Kharkov national university named after V.N. Karazin, 2010. pp. 132-133.*

3. Dedov A. V., Panov A. A. Markery infektsii Chlamidophylla pneumoniae (CP) pri khronicheskom gepatite i tsirroze pecheni [Markers of Chlamidophylla pneumoniae (CP) infection in chronic hepatitis (CH) and liver cirrhosis (LC)]. *Sbornik materialov VI natsional'nogo kongressa terapevtov. "135 let so dnya rozhdeniya N. D. Strazhesko" [Materials of 6-th National congress of therapists. "135-th anniversary of N. D. Strazhesko" (Moscow, November 23–25, 2011)]. Moscow, Publishing house "Bionika", 2011, pp. 64–65.*

4. Ivashkin V. T., Lapina, T.L. Gastroenterologiya. Natsional'noe rukovodstvo. [Gastroenterology. National guidance], Moscow, GEOTAR-Media, 754 p.

5. Obshchaya zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2012 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii, Departament analiza, prognoza i innovatsionnogo razvitiya zdravookhraneniya, FGBU «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Minzdrava. [General morbidity of the whole population of Russia in the year 2012. Statistical data. Part 2. Ministry of Health of the Russian Federation, Department of analysis, forecasting and innovative development of public health service, "Central Research Institute of Organization and Informatisation of Health Service"]. Moscow, Ministry of Health; Central Research Institute of Organization and Informatisation of Health Service, 2013, 140 p.

6. Podymova S. D. Bolezni pecheni. Rukovodstvo dlya vrachey. [Liver Diseases. Guidance for Doctors], Moscow, Meditsina [Medicine], 2005, 768 p.

7. Radchenko V. G., Shabrov A. V., Zinov'eva E. N. Osnovy klinicheskoi gepatologii [Fundamentals of Clinical Hepatology], Saint Petersburg, Dialekt, 2005, pp. 306–318.

8. Serdyukova T. V., Kur'yanova N. N., Serdyukov M. A. Monitoring obshchey zabolevaemosti organov pishchevareniya v Astrakhanskoy oblasti po otdel'nym nozologicheskim formam s 2006–2010 gg. [Monitoring of general morbidity of digestive system organs in the Astrakhanian region according to some special nosological forms from 2006 to 2010 years]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2012, vol. 7, no. 2, pp. 128–131.

9. Stekol'shchikov L. V. Smertnost' naseleniya trudosposobnogo vozrasta Chuvashskoy respubliki [Mortality rates in the Chuvash Republic among able-bodied persons]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta [Bulletin of Chuvash University]*, 2011, no. 3, pp. 439–444.

10. Churbakova O. V. Osobennosti techeniya khronicheskogo virusnogo gepatita V u detey i podrostkov v integrativnuyu fazu [The features of chronic virus hepatitis b course in children and teenagers during integrative phase]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2012, vol. 7, no. 3, pp. 176–180.

11. Abdulkarim A. S., Petrovic L. M., Kim W. R., Angulo P., Lloyd R. V., Lindor K. D. Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by Chlamydia pneumoniae? *J. Hepatol.*, 2004, vol. 40, no. 3, pp. 380–384.

12. Busatto P., Blasi F., Casanova F., Selmi C., Centanni S., Zuin M. J. Lack of PBC-specific antimitochondrial antibodies in patients with Chlamydia pneumoniae infection. *Gastroenterol. Hepatol.*, 2005, vol. 20, no. 10, pp. 1626–1627.

13. Liu H. Y., Deng A. M., Zhang J., Zhou Y., Yao D. K., Qu T. X., Fan L. Y., Zhong R. Q. Correlation of Chlamydia pneumoniae infection with primary biliary cirrhosis. *World J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 11, no. 26, pp. 4108–4110.

14. Liu H. Y., Fan L.Y., Tu X. Q., Zhou Y., Chen Y., Deng A. M., Zhong R. Q. The relationship between Chlamydia pneumoniae infection and primary biliary cirrhosis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.*, 2004, vol. 12, no. 9, pp. 546–548.

15. Marangoni A., Donati M., Cavrini F., Aldini R., Accardo S., Sambri V., Montagnani M., Cevenini R. Chlamydia pneumoniae replicates in Kupffer cells in mouse model of liver infection. World J. Gastroenterol., 2006, vol. 12, no. 40, pp. 6453–6457.
16. Saebo A., Lassen J. Acute and chronic liver disease associated with Yersinia enterocolitica infection: a Norwegian 10-year follow-up study of 458 hospitalized patients. J. Intern. Med., 1992, vol. 231, no. 5, pp. 53.
17. Saebo A., Lassen J. Yersinia enterocolitica: an inducer of chronic inflammation. Int. J. Tissue React, 1994, vol. 16, no. 2, pp. 51–57.
18. Taylor-Robinson D., Sharif A. W., Dhanjal N. S., Taylor-Robinson S. D. Chlamydia pneumoniae infection is an unlikely cause of primary biliary cirrhosis. J. Hepatol., 2005, vol. 42, no. 5, pp. 779–780.
19. Orrskog S., Medin E., Tsolova S., Semenza J. C. Causal inference regarding infectious aetiology of chronic conditions: a systematic review. PLoS One. 2013 Jul 25, vol. 8, no. 7, e68861. doi: 10.1371/journal.pone.0068861. Print 2013.
20. Umemura T., Muto H., Tanaka E., Matsumoto A., Ichijo T., Yoshizawa K., Akamatsu T., Kiyosawa K. Anti-Helicobacter pylori seropositivity: influence on severity and treatment response in patients with chronic hepatitis C. J. Viral. Hepat., 2007, vol. 14, no. 1, pp. 48–54.

УДК 615.45:615.07

14.04.00 – Фармацевтические науки

© М.А. Карибьянц, М.В. Мажитова, М.У. Сергалиева,  
В.Ш. Микаилова, А.О. Митрофанова, 2015

### **ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА И ХЛОРИДА ЦЕТИЛПИРИДИНИЯ НА РАВНОВЕСИЯ В РАСТВОРАХ НИТРАЗИНОВОГО ЖЕЛТОГО С ЦЕЛЬЮ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИК ИДЕНТИФИКАЦИИ**

**Карибьянц Милита Андрониковна**, кандидат химических наук, доцент, профессор кафедры неорганической и биоорганической химии, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: 8-917-095-67-27, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

**Мажитова Марина Владимировна**, доктор биологических наук, заведующая кафедрой химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-285-02-17, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

**Сергалиева Мариям Утежановна**, ассистент кафедры химии фармацевтического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_ast@mail.ru.

**Микаилова Венера Шахин Кызы**, магистрант 2 года обучения, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: 8-960-857-30-53, e-mail: v-mikhailova@mail.ru.

**Митрофанова Александра Олеговна**, студентка IV курса, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: 8-964-884-42-67, e-mail: sashechka94\_94@mail.ru.

Разработка методик идентификации и количественного определения действующего вещества в лекарственной форме является одной из задач аналитической и фармацевтической химии. Исследованы фармацевтические препараты парацетамол и хлорид цетилпиридиния. Изучены равновесия в системе «парацетамол – нитразиновый желтый» в присутствии хлорида цетилпиридиния. Получены спектры поглощения нитразинового желтого, в том числе в присутствии парацетамола, а также тройной системы «парацетамол – нитразиновый желтый – хлорид цетилпиридиния». Проведен анализ спектрофотометрических характеристик и сделан вывод о характере и причинах возникающих цветных реакций. Установлено, что порядок смешения компонентов аналитической системы имеет значение. Разработаны методики идентификации парацетамола и хлорида цетилпиридиния по реакции с нитразиновым желтым. На основе исследованных цветных реакций созданы тест-индикаторы на хлорид цетилпиридиния и парацетамол.

**Ключевые слова:** парацетамол, хлорид цетилпиридиния, нитразиновый желтый, спектры поглощения, идентификация.

## **STUDY OF THE INFLUENCE OF PARACETAMOL AND CETYLPYRIDINIUM CHLORIDE ON THE BALANCE IN NITRAZINE YELLOW SOLUTIONS TO DEVELOP IDENTIFICATION TECHNIQUES**

**Karib'yants Milita A.**, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, Professor of the Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-095-67-27, e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

**Mazhitova Marina V.**, Dr. Sci. (Biol.), Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-285-02-17; e-mail: marinamazhitova@yandex.ru.

**Sergaliyeva Mariyam U.**, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-579-43-24, e-mail: charlina\_astr@mail.ru.

**Mikhailova Venera S-K.**, Graduate student, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-857-30-53; e-mail: v-mikhailova@mail.ru.

**Mitrofanova Aleksandra O.**, fourth-year student, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-964-884-41-67, e-mail: sashechka94\_94@mail.ru.

Development of identification techniques and the techniques of quantitative definition of an active ingredient in a dosage form is one of problems of analytical and pharmaceutical chemistry. Pharmaceutical preparations of paracetamol and cetylpyridinium chloride have been investigated. We have studied balances in "paracetamol – nitrazine yellow" system in the presence of cetylpyridinium chloride. We have obtained light absorption spectra of nitrazine yellow, nitrazine yellow in the presence of paracetamol, and "paracetamol – nitrazine yellow – cetylpyridinium chloride" system. Spectrophotometric characteristics have been analyzed and the conclusion on the nature and causes of emerging color reactions has been made. It is found that the order of mixing the components of the analytical system is important. We have also developed identification techniques for paracetamol and cetylpyridinium chloride based on the reaction with nitrazine yellow. And test indicators for cetylpyridinium chloride and paracetamol have been created on the basis of the studied color reactions.

**Key words:** *paracetamol, cetylpyridinium chloride, nitrazine yellow, light absorption spectra, identification.*

**Введение.** Одной из актуальных проблем современности является фальсификации фармацевтических препаратов [16, 18]. Разработка методик идентификации и количественного определения действующего вещества в лекарственной форме является одной из задач аналитической и фармацевтической химии. Для исследования выбран широко применяемый в лечебной практике синтетический лекарственный препарат парацетамол, который относится к ненаркотическим обезболивающим средствам. По химической структуре парацетамол представляет собой *n*-ацетаминофенол. Вещество почти нерастворимо в воде, но хорошо растворимо в спирте [3, 4, 12].

Другой исследованный препарат – органический реагент хлорид цетилпиридиния, является четвертичным аммониевым соединением. За счет своей химической структуры он проявляет поверхностно активные свойства, с легкостью проникает в пораженные ткани, обладает бактерицидными свойствами. Активен в отношении грамположительных и в меньшей степени грамотрицательных бактерий. Обладает вариабельной противогрибковой активностью, эффективен в отношении некоторых вирусов [12, 17].

В последние годы для испытаний подлинности и доброкачественности, а также для количественного определения лекарственных веществ используют физико-химические методы [13, 14, 19], в том числе спектрофотометрический [1, 2, 15]. Он отличается простотой исполнения, несложностью аппаратуры, быстротой и точностью.

**Цель:** исследовать возможности идентификации фармацевтических препаратов парацетамола (РС) и хлорида цетилпиридиния (НСП) с применением органического красителя нитразинового желтого (Ng) спектрофотометрическим методом.

**Материалы и методы исследования.** В работе использовали фармацевтический препарат парацетамол (ОАО «Ирбитский химико-фармацевтический завод», Россия) в виде таблеток по 500 мг, которые преобразовывали в тонкоизмельченный порошок, а из него по точной навеске готовили этанольные растворы с концентрацией  $10^{-2}$  М. Все условия хранения препарата были соблюдены. Водные растворы нитразинового желтого  $2 \times 10^{-4}$  М и хлорида цетилпиридиния  $10^{-3}$  М готовили по точным навескам препарата. Использовали этанол-ректификат. Применяли буферные растворы аммиачно-ацетатные и солянокисло-ацетатные с рН от 2 до 11. рН в готовых аналитических системах

контролировали с помощью универсальной индикаторной бумаги и на иономере И-130. Фотометрирование проводили на спектрофотометре ПЭ-5400В (ЗАО «НПО Экрос», Россия) в кювете с расстояниями между светопропускающими гранями 1 см. Для получения спектров светопоглощения оптические плотности растворов снимали в диапазоне длин волн от 370 до 650 нм. Все опыты проводили не менее чем в 3 повторах. Растворы готовили на бидистилляте и смеси бидистиллята с этанолом. Для приготовления аналитических систем использовали водно-этанольные растворы смешением буферных растворов с этиловым спиртом в соотношении 1 : 1.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Ранее были исследованы равновесия в растворах нитразинового желтого в присутствии парацетамола [11]. Было показано, что введение парацетамола в водно-этанольные растворы красителя при рН 9 вызывает значительный гипсохромный эффект ( $\Delta\lambda = -130$  нм), что позволило рекомендовать Ng в качестве реагента при идентификации парацетамола. Исследованная реакция была положена в основу создания тест-индикатора на парацетамол.

С целью повышения контрастности реакции представляло интерес исследование влияния одного из поверхностно-активных веществ (ПАВ) хлорида цетилпиридиния на равновесия в растворах нитразинового желтого и его же в присутствии фармацевтического препарата парацетамола. С этой целью получены спектры светопоглощения красителя и его же в присутствии НСР в водных растворах в диапазоне кислотности среды с рН от 1 до 11. Основные спектрофотометрические характеристики красителя и системы Ng-НСР приведены в таблице 1.

В сильнокислой и умеренно-кислой средах введение ПАВ практически не оказывает влияния на состояние  $\pi$ -электронной системы реагента, о чем говорит близость максимумов поглощения красителя и его же в присутствии НСР (табл. 1). Однако интенсивность окраски заметно понижается ( $\Delta A$  около 0,3). По-видимому, это связано с уменьшением концентрации формы реагента, определяющей его окраску в умеренно-кислых средах, а также незначительную поляризацию красителя ( $\Delta\lambda = 10-20$  нм) в присутствии НСР.

Таблица 1

**Основные спектрофотометрические характеристики нитразинового желтого и системы Ng-НСР в водных растворах**

рН	3	4	5	6	7	8	9	10
$\lambda_{Ng}$ , нм	480	480	460	460	450/590	580	590	590
$\lambda_{Ng-НСР}$ , нм	480	480	480/590	480/590	590	590	590	590
$\Delta\lambda$ , нм	0	0	20/+130	20/+130	+130	+10	0	0

Начиная с рН 5 на спектрах светопоглощения двойной системы Ng-НСР появляется длинноволновой максимум, наряду с коротковолновым при рН 5 и рН 6 ( $\Delta\lambda = 130$  нм), то есть в слабокислых средах введение НСР вызывает существенный батохромный эффект. При более высоких значениях рН остается только один длинноволновой максимум, практически совпадающий с максимумом поглощения самого красителя. В сильнощелочных средах наблюдается также небольшой батохромный эффект относительно глубокоокрашенной формы реагента, что говорит о повышении степени поляризованности красителя в присутствии НСР. Однако концентрация более глубокоокрашенной формы меньше по сравнению с таковой самого реагента в этих средах. Наблюдаемые цветные реакции, связанные с введением НСР в растворы нитразинового желтого, в широком диапазоне кислотности среды исключают образование ассоциатов ПАВ с исследуемым красителем ввиду стерических препятствий и малой вероятности существования ассоциата в широком диапазоне кислотности среды, что подтверждает ранее высказанную гипотезу о влиянии поверхностно-активных веществ, прежде всего, на состояние среды, степени ее структурированности и особенно микроокружения присутствующих в ней частиц [5, 6]. Видимо, протоны водорода слабокислотных ОН-групп реагента вовлекаются в систему водородных связей среды, инициируя диссоциацию красителя по этим группам, входящих в  $\pi$ -электронную систему красителя, что и является причиной батохромного эффекта [7, 8]. В щелочных средах влияние НСР нивелируется усилением кислотной функции воды [20], поэтому спектры полос поглощения системы Ng-НСР практически совпадают с таковыми у самого красителя, хотя интенсивность их различна.

Для исследования влияния НСР на равновесия в растворах нитразинового желтого в присутствии парацетамола предварительно были получены абсорбционные кривые красителя и системы Ng-НСР в водно-этанольных растворах. Основные спектрофотометрические характеристики нитразинового желтого и системы Ng-НСР в водно-этанольных растворах приведены в таблице 2.

**Основные спектрофотометрические характеристики нитразинового желтого и системы Ng-НСР в водно-этанольных растворах**

рН	3	5	7	8	9	10
$\lambda_{Ng}$ , нм	460	460	460/590	470/590	590	590
$\lambda_{Ng-НСР}$ , нм	470	470	460/590	470/600	470/600	600
$\Delta\lambda$ , нм	+10	+10	0	0/+10	30/+10	+10

Анализ экспериментальных данных показал, что введение НСР в водно-этанольные растворы красителя существенного влияния не оказывает: максимумы полос поглощения практически совпадают, в том числе и по интенсивности.

Представляло определенный интерес исследовать влияние НСР на реакцию парацетамола с нитразиновым желтым. Основные спектрофотометрические характеристики Ng-РС – системы Ng-РС-НСР в водно-этанольных растворах приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Основные спектрофотометрические характеристики Ng-РС – системы Ng-РС-НСР в водно-этанольных растворах**

рН	3	4	5	6	7	8	9	10
$\lambda_{Ng-РС}$ , нм	470	470	470	470	470/590	590	590	590
$\lambda_{Ng-РС-НСР}$ , нм	480	480	470	480	600	600	600	600
$\Delta\lambda$ , нм	10	10	0	10	10	10	10	10

Введение НСР в систему нитразиновый желтый-парацетамол в широком диапазоне рН от умеренно-кислой до щелочной среды, включая сильнощелочную, хотя и в незначительной степени, но смещает полосу поглощения в длинноволновую видимую часть спектра с одновременным уменьшением интенсивности окраски растворов. Возможно, вводимый в двойную систему НСР образует бесцветные ассоциаты с РС, при этом концентрация глубоко окрашенной формы красителя уменьшается с одновременным незначительным увеличением степени ее полярности [9, 10].

Сравнительный анализ полученных абсорбционных кривых показал, что введение НСР в водно-этанольные растворы системы Ng-РС при всех исследованных значениях кислотности среды, за исключением рН 8, практически не оказывает влияния на равновесия в растворах нитразинового желтого в присутствии РС. При рН 8 интенсивность длинноволнового максимума тройной системы уменьшается ( $\Delta A = -0,18$ ). Наблюдаемая картина объясняется значительно меньшей полярностью водно-этанольной среды по сравнению с водной.

Основные спектрофотометрические характеристики систем Ng-НСР и Ng-НСР-РС в водных растворах приведены в таблице 4.

Таблица 4

**Основные спектрофотометрические характеристики Ng-НСР системы Ng-НСР-РС в водных растворах**

рН	4	5	6	7	8	10	11
$\lambda_{Ng-НСР}$ , нм	470	590	470/590	590	590	590	590
$\lambda_{Ng-НСР-РС}$ , нм	480	470	460	600	600	600	600
$\Delta\lambda$ , нм	10	120	10	10	10	10	10

Введение НСР в растворы системы Ng-РС на спектральные характеристики системы существенного влияния не оказывает. Совершенно иная картина наблюдается при изменении порядка сливания реагентов. В слабокислых средах при введении РС в растворы систем Ng-НСР происходит гипсохромное смещение полосы поглощения, что особенно четко при рН 5,  $\Delta\lambda = 120$  нм. При рН 6 на абсорбционной кривой двойной системы Ng-НСР сосуществуют два максимума (470 нм и 590 нм), а с введением РС длинноволновой максимум исчезает, и на абсорбционной кривой наблюдается только один коротковолновой максимум (470 нм), интенсивность которого несколько выше по сравнению с аналогичным максимумом двойной системы. При других значениях кислотности среды введение РС в растворы красителя в присутствии НСР полосы поглощения не смещает.

**Заключение.** Введение парацетамола в водные растворы системы Ng-НСР позволяет идентифицировать этот препарат при рН 5. При этом ярко-фиолетовая окраска системы «краситель – хлорид цетилпиридиния» переходит в желтую при добавлении парацетамола. Реакцию можно проводить пробирочным или капельным методом следующим образом: составляем аналитическую систему, содержащую нитразиновый желтый и хлорид цетилпиридиния, раствор приобретает ярко-

фиолетовую окраску. Вторую систему составляем таким же образом и добавляем парацетамол – окраска переходит в желтую. Исследованная реакция положена в основу создания тест-индикатора на фармацевтический препарат парацетамол. На основе вышеописанных цветных реакций создан также тест-индикатор на хлорид цетилпиридиния.

### Список литературы

1. Бакеева, Р. Ф. Спектрофотометрическое определение п-аминофенола в лекарственных препаратах при использовании 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуросана как реагента в мицеллярной среде / Р. Ф. Бакеева, Т. С. Горбунова, О. Э. Вахитова, А. И. Гайсина, Л. М. Юсупова, С. Ю. Гармонов, В. Ф. Сопин // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – Т. 44, № 5. – С. 51–55.
2. Булатов, М. И. Практическое руководство по фотометрическим и спектрофотометрическим методам анализа / М. И. Булатов, Н. П. Калинин. – Л. : Химия, 1986. – 432 с.
3. Государственная фармакопея СССР / под ред. А.Н. Обоймаковой, А.П. Арзамасцева. X издание – М. : Медицина, 1968. – 1079 с.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. / Коллектив авторов. XII издание. – М. : Медицина, 2010. – Ч. 2. – 480 с.
5. Карибьянц, М. А. О влиянии хлорида цетилпиридиния на кислотно-основные равновесия в водных растворах фталексонов / М. А. Карибьянц, Н. В. Лопатина, Н. М. Береговая, М. С. Бодня // Естественные науки. – 1999. – № 1. – С. 39–45.
6. Карибьянц, М. А. Исследование кислотно-основных равновесий в растворах некоторых трифенилметановых красителей в присутствии поверхностно-активных веществ / М. А. Карибьянц, Н. А. Андреева, А. В. Дидковская, О. В. Рысева // Естественные науки. – 2001. – № 3. – С. 105–109.
7. Карибьянц, М. А. Исследование равновесий в системах тимолфталексон S – ионы некоторых металлов в присутствии хлорида цетилпиридиния / М. А. Карибьянц, Н. А. Андреева, Н. М. Береговая // Естественные науки. – 2001. – № 3. – С. 110–119.
8. Карибьянц, М. А. Исследование влияния хлорида цетилпиридиния на равновесия в системе Sc-мКФТС / М. А. Карибьянц, Н. А. Алимарина, О. В. Рысева // Естественные науки. – 2003. – № 6. – С. 143–150.
9. Карибьянц, М. А. Исследование влияния хлорида цетилпиридиния на ионные равновесия в растворах тимолфталексона S и его комплексов с ионами индия / М. А. Карибьянц, М. В. Мажитова, Н. М. Имашева // Вестник Московского государственного областного университета. – 2006. – № 3. – С. 19–27.
10. Карибьянц, М. А. Исследование химизма комплексообразования фталексона SA с ионами диспрозия и влияния на равновесия в этой системе хлорида цетилпиридиния и фармацевтического препарата фурасемида / М. А. Карибьянц, М. В. Мажитова // Естественные науки. – 2009. – № 2. – С. 49–54.
11. Карибьянц, М. А. Нитразиновый желтый как реагент на фармацевтический препарат парацетамол / М. А. Карибьянц, М. В. Мажитова, В. Ш. Микаилова // Актуальные вопросы развития науки : мат-лы Международной научно-практической конференции (Уфа, 14 февраля 2014 г.) / отв. ред. А.А. Сукиасян. – Уфа : Редакционно-издательский центр Башкирского государственного университета, 2014. – С. 258–261.
12. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. – М. : Новая волна, 2012. – 1216 с.
13. Попов, Д. М. Метод ВЭЖХ и определение углеводов в лекарственном растительном сырье / Д. М. Попов, Н. А. Боровикова, Н. Г. Селезнев // Фармация. – 2014. – № 1. – С. 3–6.
14. Сливкин, А. И. Физико-химические и биологические методы оценки качества лекарственных средств / А. И. Сливкин. – Воронеж : Изд-во Воронежского государственного университета, 1999. – 368 с.
15. Сливкин, А. И. Контроль качества экстенпоральных лекарственных форм / А. И. Сливкин, Н. П. Садчикова. – Воронеж : Изд-во Воронежского государственного университета, 2003. – 264 с.
16. Соловьев, М. А. Информационное обеспечение фармацевтического предприятия / М. А. Соловьев, Б. В. Пассет // Химико-фармацевтический журнал. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 55–56.
17. Справочник ВИДАЛЬ 2013 «Лекарственные препараты в России». – М. : ЮБМ Медика Рус, 2013. – 1640 с.
18. Ушкалова, Е. А. Проблемы фальсификации лекарственных средств : фокус на антимикробные препараты / Е. А. Ушкалова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 167–173.
19. Чеботарев, А. М. Сорбционно-фотометрическое определение микроколичеств катионных поверхностно-активных веществ / А. М. Чеботарев // Журнал аналитической химии. – 2004. – № 4. – С. 349–353.
20. Черкесов, А. И. О повышении протонно-донорной способности растворителя (воды) при увеличении концентрации щелочи в растворе / А. И. Черкесов // Материалы XXI научной конференции СГПИ (г. Саратов, 23–27 января 1961 г.) / ответственный за выпуск И. Ф. Ковалев. – Саратов : Изд-во Саратовского государственного педагогического института, 1961. – С. 148–153.

## References

1. Bakeeva R. F., Gorbunova T. S., Vakhitova O. E., Gaysina A. I., Yusupova L. M., Garmonov S. Yu., Sopin V. F. Spektrofotometricheskoe opredelenie p-aminofenola v lekarstvennykh preparatakh pri ispol'zovanii 5,7-dikhloro-4,6-dinitrobenzofuroksana kak reagenta v mitsellyarnoy srede [Spectrophotometric determination of p-aminophenol in drugs using 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan reagent in micellar medium]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2010, vol. 44, no. 5, pp. 51–55.
2. Bulatov M. I., Kalinkin N. P. Prakticheskoe rukovodstvo po fotometricheskim i spektrofotometricheskim metodam analiza [Practical guidance on photometric and spectrophotometric methods of analysis]. Leningrad, Chemistry, 1986, 432 p.
3. Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR [State Pharmacopoeia of the USSR]. Ed. by A. N. Oboymakova, A. P. Arzamastsev. Moscow, Meditsina [Medicine], 1968, 1079 p.
4. Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii [State pharmacopoeia of the Russian Federation]. Kollektiv avtorov [Group of authors]. Moscow, Meditsina [Medicine], 2010, 480 p.
5. Karib'yants M. A., Lopatina N. V., Beregovaya N. M., Bodnya M. S. O vliyaniy khlorida tsetilpiridiniya na kislotno-osnovnye ravnovesiya v vodnykh rastvorakh ftaleksionov [The influence of cetylpyridinium chloride on the acid-base balance in water solutions of phthaloxons]. *Estestvennye nauki* [Natural sciences], 1999, no. 1, pp. 39–45.
6. Karib'yants M. A., Andreeva N. A., Didkovskaya A. V., Ryseva O. V. Issledovanie kislotno-osnovnykh ravnovesiy v rastvorakh nekotorykh trifenilmetanovykh krasiteley v prisutstvii poverkhnostno-aktivnykh veshchestv [The study of acid-base balance in solutions of some triphenylmethane dyes in the presence of surfactants]. *Estestvennye nauki* [Natural sciences], 2001, no. 3, pp. 105–109.
7. Karib'yants M. A., Andreeva N. A., Beregovaya N. M. Issledovanie ravnovesiy v sistemakh timolftalekson S-iony nekotorykh metallov v prisutstvii khlorida tsetilpiridiniya [The study of the balance in “thymolphthaloxon S-ions of some metals” systems in the presence of cetylpyridinium chloride]. *Estestvennye nauki* [Natural sciences], 2001, no. 3, pp. 110–119.
8. Karib'yants M. A., Alimarina N. A., Ryseva O. V. Issledovanie vliyaniya khlorida tsetilpiridiniya na ravnovesiya v sisteme Sc-mKFTS [The study of the influence of cetylpyridinium chloride on the balance in Sc-mKFTS system]. *Estestvennye nauki* [Natural sciences], 2003, no. 6, pp. 143–150.
9. Karib'yants M. A., Mazhitova M. V., Imasheva N. M. Issledovanie vliyaniya khlorida tsetilpiridiniya na ionnye ravnovesiya v rastvorakh timolftaleksiona S i ego kompleksov s ionami indiya [The study of the influence of cetylpyridinium chloride on the ionic balance in thymolphthaloxon S solutions and its complexes with ions of indium]. *Vestnik Moskovskogo gosudarstvennogo oblastnogo universiteta* [Bulletin of the Moscow state regional university], 2006, no. 3, pp. 19–27.
10. Karib'yants M. A., Mazhitova M. V. Issledovanie khimizma kompleksobrazovaniya ftaleksiona SA s ionami disproziya i vliyaniya na ravnovesiya v etoy sisteme khlorida tsetilpiridiniya i farmatsevticheskogo preparata furasemida [Study of the chemical nature of phthaloxon SA and dysprosium ions complex formation and influence of cetylpyridinium chloride and the pharmaceutical preparation of furosemide on the balance in this system]. *Estestvennye nauki* [Natural sciences], 2009, no. 2, pp. 49–54.
11. Karib'yants M. A., Mazhitova M. V., Mikailova V. Sh. Nitrazinovy zheltiy kak reagent na farmatsevticheskiy preparat parasetamol [Nitrazine yellow as a reactant on the pharmaceutical preparation of paracetamol]. *Materialy Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Aktual'nye voprosy razvitiya nauki”* [Materials of the International scientific and practical conference “Topical Issues of the Development of Science”]. Ufa, 2014, pp. 258–261.
12. Mashkovskiy M. D. Lekarstvennye sredstva [Pharmaceuticals]. Moscow, Novaya volna [New wave], 2012, 1216 p.
13. Popov D. M., Borovikova N. A., Selezenev N. G. Metod VEZhKh i opredelenie uglevodov v lekarstvennom rastitel'nom syr'e [HPLC and determination of carbohydrates in raw medicinal plant materials]. *Farmatsiya* [Pharmacy], 2014, no. 1, pp. 3–6.
14. Slivkin A. I. Fiziko-khimicheskie i biologicheskie metody otsenki kachestva lekarstvennykh sredstv [Physical, chemical and biological methods for assessing the quality of medicines]. Voronezh, Voronezh State University, 1999, 368 p.
15. Slivkin A.I., Sadchikova N.P. Kontrol' kachestva ektemporal'nykh lekarstvennykh form [Quality control of ex temporal dosage forms]. Voronezh, Voronezh State University, 2003, 264 p.
16. Solov'ev M.A., Passet B.V. Informatsionnoe obespechenie farmatsevticheskogo predpriyatiya [Computer-aided information service for a pharmaceutical enterprise]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal], 2004, vol. 38, no. 2, pp. 55–56.
17. Spravochnik VIDAL' 2013 “Lekarstvennye preparaty v Rossii” [The reference book of VIDAL 2013 “Medicines in Russia”]. Moscow, YuBM Medika Rus, 2013, 1640 p.
18. Ushkalova E. A. Problemy fal'sifikatsii lekarstvennykh sredstv: fokus na antimikrobnye preparaty [Problems of counterfeiting of medicines: anti-microbial preparations in focus]. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya* [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy], 2005, vol. 7, no. 2, pp. 167–173.

19. Chebotarev A. M. Sorbtionno-fotometricheskoe opredelenie mikrokolichestv kationnykh poverkhnostno-aktivnykh veshchestv [Adsorption-photometric determination of cationic surfactant traces]. Zhurnal analiticheskoy khimii [Journal of Analytical Chemistry], 2004, no. 4, pp. 349–353.

20. Cherkesov A. I. O povyshenii protono-donornoy sposobnosti rastvoritelya (vody) pri uvelichenii kontsentratsii shchelochi v rastvore [Increased proton-donor ability of the solvent (water) with the increase alkali concentration in a solution]. Materialy XXI nauchnoy konferentsii SGPI [Materials of the XXI scientific conference of Saratov State Pedagogical Institute]. Saratov, 1961, pp. 148–153.

УДК 616-053.3-003.96:362.7

14.01.00 – Клиническая медицина

© Д.В. Райский, А.А. Джумагазиев, Д.А. Безрукова,  
Н.А. Полякова, Л.А. Огуль, Р.И. Нурғалиев, 2015

## **СОЦИАЛЬНОЕ СИРОТСТВО И НАРУШЕНИЕ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ: СВЯЗЬ С АДАПТАЦИЕЙ В УСЛОВИЯХ ДОМА РЕБЕНКА**

*Райский Дмитрий Валериевич*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинического дела и скорой медицинской помощи с курсом семейной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-566-62-76, e-mail: dm\_eden@pochtamt.ru.

*Джумагазиев Анвар Абдрашитович*, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-39, e-mail: anver\_d@mail.ru.

*Безрукова Дина Анваровна*, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-39, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

*Полякова Наталья Алексеевна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, поликлинической и неотложной педиатрии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 48-16-39, e-mail: dgp1ast@yandex.ru.

*Огуль Леонид Анатольевич*, доктор медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-51-36, e-mail: agmazdrav@mail.ru.

*Нурғалиев Ризек Исентемрович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии с курсом общего ухода за детьми, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

С целью установления сроков возникновения и динамики нарушений роста и развития детей-социальных сирот выполнен ретроспективный анализ данных статистической отчетности ГКУЗ АО «Специализированный дом ребенка «Звездочка» и ГКУЗ АО «Специализированный дом ребенка «Капелька» за период с 1999 по 2009 гг. Дана ретроспективная оценка данных физического развития периода новорожденности у 188 условно здоровых воспитанников домов ребенка «Звездочка» и «Капелька» и 320 условно здоровых детей из социально благополучных семей. Перспективным динамическим наблюдением за изменениями физического развития в процессе социальной адаптации охвачено 120 условно здоровых детей, впервые поступивших в дом ребенка. Результаты традиционных антропометрических измерений сопоставляли с центильными таблицами ВОЗ с учетом половозрастных значений Z-scores. Соматометрические расчеты состава тела, выполненные по формуле Matiegka в интерпретации Brodie и Drinkwater, 191 воспитанника, адаптированного к условиям дома ребенка, сопоставили с показателями 149 сверстников из благополучных семей.

У социальных сирот с рождения наблюдается задержка физического развития по массе тела в 51,1 % случаев, а по упитанности – в 79,8 % наблюдений. К поступлению в дом ребенка 50,0 % социальных сирот сохраняют дефицит массы тела, 29,2 % ребят имеют отставание от сверстников по длине тела, 22,5 % – снижение индекса массы тела. Среди детей старше 6 месяцев жизни на этапе поступления в дом ребенка чаще встречаются дети с низким ростом и дефицитом массы тела, что может трактоваться как хроническая белково-

энергетическая недостаточность. После завершения адаптации к социальным условиям дома ребенка удельный вес мышечной и костной тканей в составе тела воспитанников сопоставим с показателями детей, живущих в семьях. Среди воспитанников, завершивших адаптацию, не встречаются дети с проявлениями ожирения.

**Ключевые слова:** *дети-социальные сироты, физическое развитие, состав тела, белково-энергетическая недостаточность, реактивное расстройство привязанности, дом ребенка.*

## **SOCIAL ORPHANHOOD AND PHYSICAL DEVELOPMENT DISORDERS IN CHILDREN: A LINK WITH ADAPTATION IN ORPHANAGES**

**Raisky Dmitry V.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-927-566-62-76, e-mail: dm\_eden@pochtamt.ru.

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

**Bezrukova Dina A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 48-16-39, e-mail: dina-bezrukova@mail.ru.

**Polyakova Natal'ya A.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 48-16-39, e-mail: dgplast@yandex.ru

**Ogul' Leonid A.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 52-51-36, e-mail: agmazdrav@mail.ru

**Nurgaliev Rizek I.**, 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.

In order to determine the time of occurrence and the dynamics of growth and development disorders in children-social orphans a retrospective analysis was made of statistical data from the specialized orphanages "Zvezdochka" and "Kapelka" for the period of 1999 – 2009. A retrospective assessment of physical development data in neonatal period of 188 apparently healthy inmates of the orphanages and 320 apparently healthy children from socially prosperous families was given as well. The perspective dynamic observation of physical development changes in the process of social adaptation covered 120 apparently healthy children newly admitted to the orphanages. The results of traditional anthropometric measurements were compared with percentile-based tables of WHO considering age and gender values of Z-scores. Somatometric body composition calculations (by the formula of Matiegka in the interpretation of Brodie and Drinkwater) of 191 pupils adapted to the conditions of the orphanages were compared to the indicators of 149 peers from prosperous families.

It was found that social orphans have 51,1 % of cases of physical development delay in body weight and 79,8 % in fatness from birth. At the moment of entering the orphanage 50,0 % of social orphans remain underweight, 29,2 % - have a less body length in comparison with their peers, 22,5 % - a decrease in body mass index. Among children over six months of age entering the orphanage underweight ones with low growth are most common, which can be interpreted as chronic malnutrition. When adaptation to social conditions of the orphanage is complete the proportion of muscle and bone tissues in pupils' bodies is comparable with the indicators of children living in families. There are no cases of obesity among children who completed adaptation.

**Key words:** *children-social orphans, physical development, body composition, malnutrition, reactive attachment disorder, orphanage.*

**Введение.** Физическое развитие детей – показатель, реагирующий на изменение условий воспитания и по отдельным характеристикам относящийся к маркерам неблагоприятия здоровья ребенка. Изменения темпов развития у детей отмечаются на различных этапах онтогенеза, но наиболее значимы на этапе социализации, при адаптации к условиям коллективного воспитания в образовательных учреждениях дошкольного типа. По существующим представлениям задержку роста и развития у детей в этом периоде следует расценивать как одно из проявлений соматовегетативных расстройств, характеризующих среднетяжелую или тяжелую адаптацию [4]. Традиционно первый опыт социализации российский ребенок переживает в возрасте старше полутора лет, когда его адаптивные способности потенцированы комфортными условиями микрoэкологического климата семьи, а умения и навыки автономии, приобретаемые в семье, становятся базисом для очередного этапа слияния ребенка с социумом. Социальные сироты оказываются не готовыми к изменениям условий воспитания, в результате чего они вынуждены спонтанно приспособляться к коллективизации [3].

Задержка физического развития – мультифакторное расстройство, причины которого могут быть как экзогенными, так и эндогенными [2]. По мнению экспертов ВОЗ [19], основная причина за-

держки развития в первые месяцы и годы жизни человека – белково-энергетическая недостаточность или нарушение нутритивного статуса. Именно из-за этого развитие социальных сирот оказывается причиной нареканий в адрес учреждений, обеспечивающих уход, воспитание и медицинскую помощь таким детям. Сегодня в Астраханской области функционируют 2 дома ребенка, рассчитанные на 200 детей. По действующим нормативам, с момента поступления в закрытое учреждение для каждого ребенка выполняется расчет питания по основным и вспомогательным пищевым ингредиентам, составляется и согласуется с врачом-диетологом, а затем и полностью обеспечивается рацион, удовлетворяющий базовые и дополнительные физиологические потребности воспитанника [5]. Тем не менее, в физическом развитии воспитанников астраханских домов ребенка сохраняются различия от средних половозрастных параметров, что согласуется с наблюдениями в других регионах Российской Федерации [1, 6, 7, 12, 13]. В этой связи сохраняет актуальность изучение сроков возникновения нарушений и особенностей физического развития воспитанников домов ребенка и связи этих нарушений с адаптацией к условиям дома ребенка.

**Цель:** установить сроки возникновения негативных тенденций в развитии воспитанников домов ребенка, их динамику и связь с адаптацией к условиям организованного закрытого учреждения.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в рамках комплексной НИР «Прогнозирование и профилактика заболеваний у детей». Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 26 от 05.03.2014).

Для реализации поставленной цели ретроспективно выполнен анализ отчетной документации домов ребенка с выборкой данных по физическому развитию воспитанников за период с 1999 по 2009 гг. Оценку физического развития при рождении осуществляли в течение 2009–2013 гг. ретроспективно по выпискам из родовспомогательных учреждений 188 условно здоровых детей, оказавшихся на воспитании в домах ребенка (ГКУЗ АО «Специализированный дом ребенка «Звездочка» и ГКУЗ АО «Специализированный дом ребенка «Капелька») на различных этапах своего развития, и 320 условно здоровых детей из социально благополучных семей, проживающих в четырех микрорайонах г. Астрахани (Ленинский, Кировский, Советский и микрорайон Бабаевского).

Перспективным динамическим наблюдением за изменениями физического развития в процессе адаптации к социальным условиям домов ребенка охвачено 120 условно здоровых детей-социальных сирот (55 мальчиков и 65 девочек). Антропометрию (измерение длины тела и массы тела) выполняли перед первым приемом пищи, после утреннего туалета традиционными методами. Показатели регистрировали в индивидуальной карте адаптации ребенка на протяжении месяца ежедневно, затем – ежемесячно и ежеквартально в зависимости от возраста ребенка. По значениям длины и массы тела вычисляли массо-ростовой индекс (BMI), характеризующий упитанность детей, по формуле  $BMI = MT / DT^2$ , где MT – масса тела (кг), DT – длина тела (м). Полученные результаты сопоставляли с центильными таблицами [19], определяли отношение ребенка к одному из коридоров Z-scores. Развитие, которое по показателю Z-scores соответствовало коридору ниже -3SD расценивали как очень (крайне) низкое, от -2SD до -3SD – как пониженное, выше +2SD – как повышенное и коридору выше +3SD – как очень (крайне) высокое. Условное разделение детей по группам развития при поступлении (А – низкое, Б – пониженное, В – среднее и Г – повышенное и высокое) проводилось для оценки влияния этих отклонений на динамику антропометрических показателей в периоде адаптации к новым социальным условиям.

Для оценки состава тела (СТ) поперечным исследованием выполняли соматометрические измерения 191 ребенку до 4 лет, адаптированному к условиям домов ребенка, и 149 детям, живущим в условиях благополучной семьи. Критерии исключения при проведении перспективных исследований: наличие у ребенка грубой органической патологии ЦНС или пороков развития, способных оказать существенное влияние на темпы физического развития или повседневную двигательную активность ребенка. Дополнительные критерии исключения при отборе детей, живущих в семьях, – наличие указаний на недоношенность, незрелость ребенка при рождении. В рамках соматометрического исследования выполняли традиционные антропометрические измерения (длина тела, масса тела, окружность головы и окружность груди), а также калипером Таннера-Уайтхауса измеряли складки кожи и подкожно-жировой клетчатки в 9 точках правой половины тела, сантиметровой лентой – окружности 4 зон верхней и 4 зон нижней конечности на той же стороне. Для расчета основных показателей СТ использовали эмпирические формулы Matiegka [18] в интерпретации Brodie и Drinkwater [14, 15] по рекомендациям Э.Г. Мартиросова [9] для вычисления:

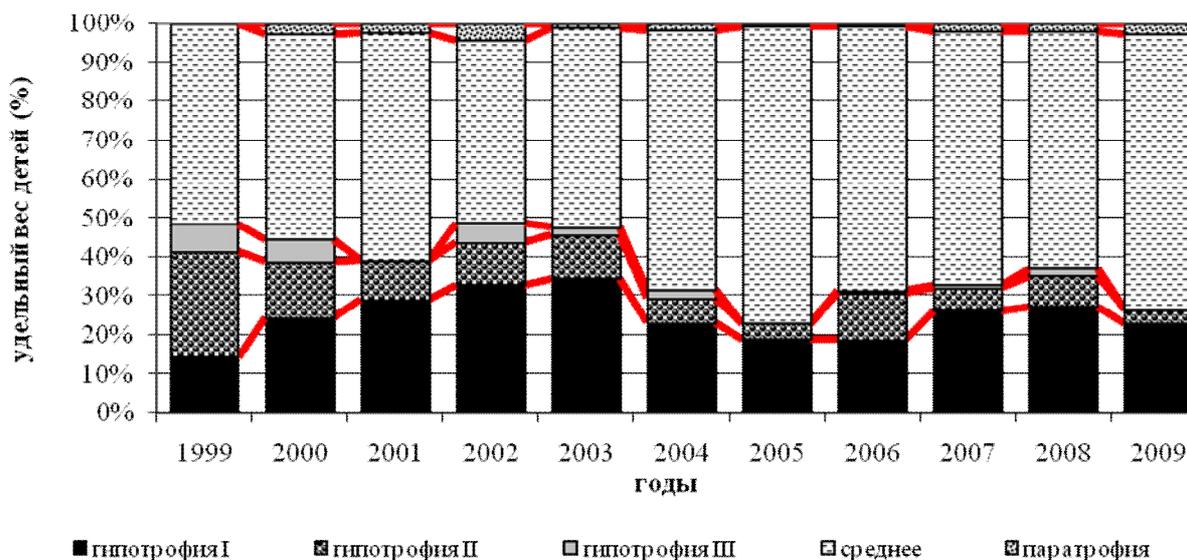
- абсолютного количества подкожно-жировой ткани вместе с кожей (D) в СТ:  $[D = 0,13 \times d \times S]$ , где d – средняя толщина подкожно-жировой складки (Лутовинова и др., 1970); S – площадь поверх-

ности тела, вычисляемая по формуле DuBois [8, 16];

- абсолютного количества мышечной массы (M):  $[M = 6,5 \times L \times r^2]$ , где L – длина тела; r – средний радиус плеча, предплечья, бедра и голени по данным измерения окружностей конечностей;
- абсолютного количества костной массы (C):  $[C = 1,2 \times Q^2 \times L]$ , где L – длина тела; Q – средний диаметр дистальных отделов плеча, предплечья, бедра и голени. Вычислена процентная доля каждого из компонентов по отношению к массе тела.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., Россия). Нормальность распределения оценивали по критериям Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лиллиефорса (за порог статистической значимости, опровергающий нулевую гипотезу об идентичности распределения по признаку в группах, принимали значение  $p < 0,001$ ); сопоставление частот распределения признаков в группах сравнения непараметрических величин проводили с применением критерия Колмогорова-Смирнова, Вальда-Вольфовица, Манна-Уитни и четырехпольных таблиц с вычислением критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса при множественных сравнениях; для сопоставления средних величин в трех и более группах использовали методику Ньюмена-Кейлса с поправкой для множественных сравнений, для проверки равенства медиан в гендерных группах применяли ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса [10].

**Результаты исследования и их обсуждение.** На рисунке 1 показана 10-летняя динамика частоты расстройств физического развития среди воспитанников домов ребенка. В 1999 г. в домах ребенка воспитывалось более 30 % детей с дефицитом массы тела II и III степени, а в 2009 г. удельный вес этих состояний снизился до уровня менее 5 %, что стало возможным благодаря улучшению рациона воспитанников за счет более совершенных и сбалансированных заменителей грудного молока и индивидуализации рациона детей. Тем не менее совокупное число детей с расстройствами питания и развития на протяжении ряда лет остается на уровне 30 % от общего числа воспитанников.



**Рис. 1.** Динамика частоты встречаемости расстройств питания среди воспитанников домов ребенка (по данным статистической отчетности за период с 1999 по 2009 гг.)

Приведенные ниже диаграммы (рис. 2) свидетельствуют о том, что основные антропометрические характеристики при рождении ребенка гендерных различий не имеют. При сопоставлении распределения детей-социальных сирот и детей из благополучных по социальному статусу условий по уровням физического развития можно отметить признаки ретардации внутриутробного развития «нежеланных» детей, проявляющиеся в увеличении доли детей с очень низкой и пониженной длиной и массой тела при рождении.

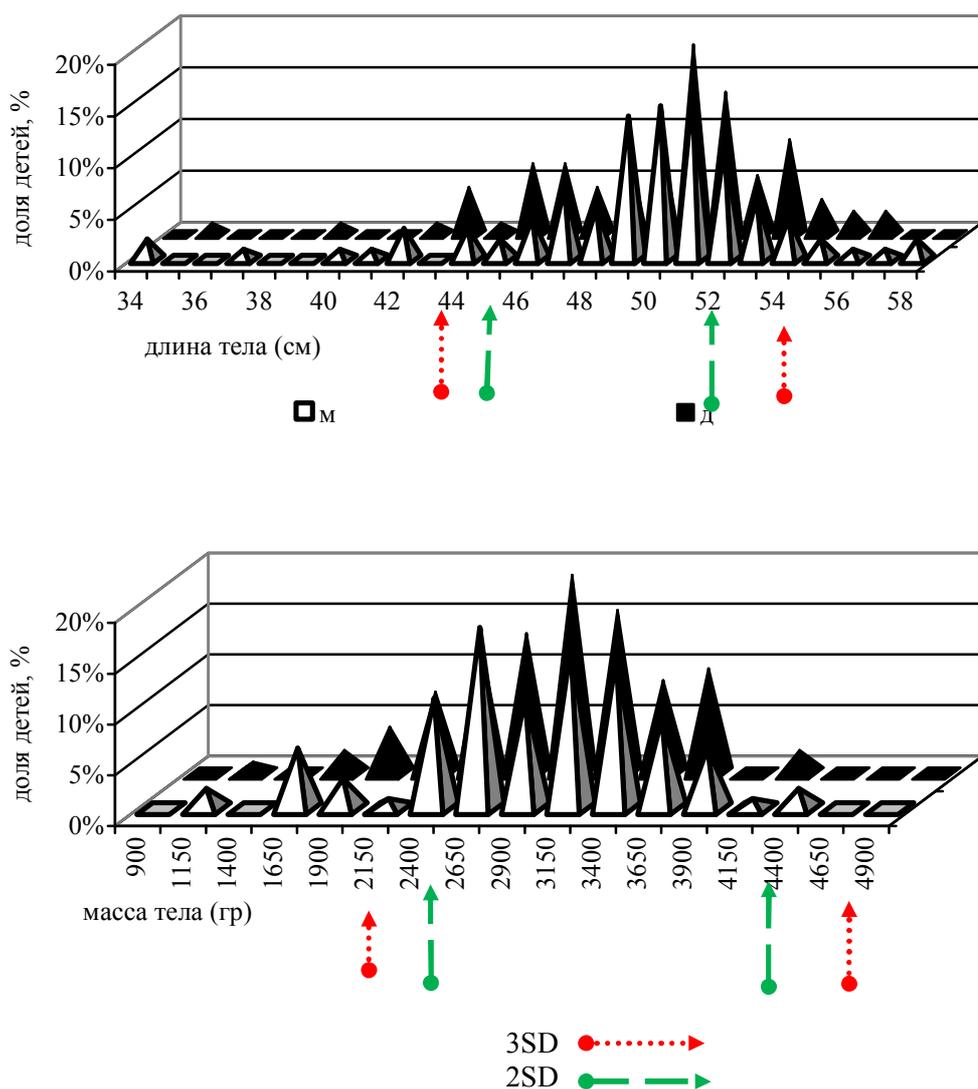


Рис. 2. Частоты распределения по длине тела (А) и массе тела (Б) у мальчиков (м) и девочек (д) домов ребенка при рождении (стрелками обозначены ориентировочные границы Z-scores: 3SD; 2SD)

Результаты непараметрического анализа распределения детей по традиционно выделяемым группам низкого, пониженного, среднего, повышенного и высокого уровней развития с определением частот распределения в группах показаны в таблице 1.

Таблица 1

Средние величины и частоты нарушений физического развития при рождении у социальных сирот (ДР) и детей, проживающих в семье (С)

Группы развития	Длина тела		Масса тела		ВМІ	
	ДР (n = 188)	С (n = 320)	ДР (n = 188)	С (n = 320)	ДР (n = 188)	С (n = 320)
М ± m	49,24 ± 0,29	51,73 ± 0,16	2785,43 ± 46,18	3320,24 ± 29,03	11,31 ± 0,10	12,34 ± 0,07
<b>Частоты нарушений (в % от общего числа обследованных детей)</b>						
Низкая*	21,8	7,2	29,8	6,6	52,7	20,3
Пониженная*	6,4	3,1	21,3	4,4	27,1	35,6
Средняя	54,3	40,3	43,6	69,4	17,6	36,9
Повышенная	0,0	0,0	1,6	10,3	2,7	5,9
Высокая	17,6	49,4	3,7	9,4	0,0	1,3

Примечание: \* – p = 0,0001 (Вальда-Вольфовица, Манна-Уитни)

При сопоставлении упитанности на момент рождения социальных сирот с центильными таблицами ВМІ средним показателям при рождении соответствуют лишь 19,8 % мальчиков и 14,9 % девочек-социальных сирот. Среди воспитанников домов ребенка вовсе отсутствуют дети, ВМІ которых превышает порог 95 перцентиля, что свидетельствует об отсутствии среди социальных сирот ребят с высокой упитанностью. Детей с крайне низкой упитанностью в основной группе было 52,7 % против 20,3 % в контроле, нормотрофичного телосложения – 17,6 % против 36,88 % в контроле, а детей с повышенной упитанностью лишь 2,7 % против 5,94 % в контроле. В отличие от популяционной частоты (1,3 %) высокой упитанности при рождении, в дома ребенка не поступали дети с очень высокой упитанностью при рождении. Обратим внимание, что средние значения ВМІ детей, живущих в семьях, соответствуют диапазону  $12,34 \pm 0,07$  кг/м<sup>2</sup>, то есть приближенному к среднему по мировым стандартам уровню, а средний ВМІ индекс детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации, в момент рождения ( $11,31 \pm 0,10$ ) соответствует диапазону значений, приближенному к 5 перцентилю, то есть является исходно низким.

На этапе поступления в дом ребенка в отсутствие гендерных различий отмечено увеличение доли детей с низким и пониженным развитием, а также уменьшение доли детей с повышенным и высоким развитием по соответствию длины и массы тела паспортному возрасту (табл. 2). При этом отмечается близкое к нормальному распределение по показателю ВМІ независимо от отнесения к коридорам развития по длине или массе, что характеризует детей на этом этапе онтогенеза как предрасположенных к гармоничной низкорослости, гипостатуре.

Таблица 2

Распределение детей по уровням развития на этапе поступления в дом ребенка

Показатели	Пол	Количество	Доли детей в диапазонах развития									
			-3SD		-2SD		Me ± 1SD		2SD		3SD	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Длина тела*	все	n = 120	24	20,0	11	9,2	79	<b>65,83</b>	3	2,5	3	2,5
	м	n = 55	11	20,0	6	10,91	36	<b>65,45</b>	1	1,8	1	1,8
	д	n = 65	13	20,0	5	7,69	43	<b>66,15</b>	2	3,1	2	3,1
Масса тела*	все	n = 120	45	37,5	15	12,5	55	45,8	4	3,3	1	0,8
	м	n = 55	21	38,2	7	12,73	25	45,45	2	3,6	0	0,0
	д	n = 65	24	36,9	8	12,31	30	46,15	2	3,1	1	1,5
ВМІ*	все	n = 120	16	13,33	11	9,17	86	<b>71,67</b>	6	5,0	1	0,8
	м	n = 55	8	14,6	5	9,1	37	<b>67,3</b>	4	7,3	1	1,8
	д	n = 65	8	12,3	6	9,2	49	<b>75,4</b>	2	3,1	0	0,0

Примечание: \* –  $p > 0,5$  – ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса для гендерных групп; ВМІ – массо-ростовой индекс

У детей, поступающих в дома ребенка в возрасте первых 6 месяцев жизни, распределение по длине и массе тела отличается от нормального (табл. 3). Дифференциация по группам развития наглядно демонстрирует увеличение доли детей с низким развитием при уменьшении доли детей с повышенным, высоким развитием по длине и по массе тела. У социальных сирот первого полугодия жизни распределение значений индекса упитанности на этапе поступления в дом ребенка сохраняет свойства нормального (Шапиро-Уилка  $W = 0,9776$ ,  $p = 0,6$ ), тем не менее средние значения индекса (ВМІ  $M \pm m = 13,69 \pm 0,48$  кг/м<sup>2</sup>,  $Me = 13,79$  кг/м<sup>2</sup>,  $\sigma^2 = 9,36$ ) отличаются от медианы, установленной экспертами WHO в этой возрастной группе ( $Me = 17,5$  кг/м<sup>2</sup>) и приближены к возрастному диапазону значений, граничащих с -3SD (13,5 кг/м<sup>2</sup>).

Анализ данных, представленных в таблице 3, позволяет охарактеризовать физическое развитие детей-социальных сирот первых 6 месяцев жизни на этапе поступления в дом ребенка как дефицитное по степени упитанности. Из числа детей, оказавшихся в домах ребенка в возрасте от 6 месяцев жизни до года и от года до 2 лет, также отмечено увеличение доли детей с дефицитом массы и длины тела, с девиацией ВМІ от средних значений к коридорам 3–10 перцентилей, что соответствует низкой или пониженной упитанности.

**Распределение детей по уровням развития на этапе поступления в дом ребенка  
(дифференциация по возрасту поступления)**

Показатели	Уровни	Возраст на момент поступления									
		0–6 месяцев, n = 35		6–12 месяцев, n = 18		1–2 года, n = 31		Старше 2 лет, n = 36		Все, n = 120	
		(абс.)	%	(абс.)	%	(абс.)	%	(абс.)	%	(абс.)	%
Масса тела	-3SD	7	20	9	50	16	51,61	13	36,11	45	37,5
	-2SD	7	20	2	11,11	3	9,68	3	8,33	15	12,5
	Me± 1SD	20	57,14	7	38,89	10	32,26	18	50	55	45,83
	+2SD					2	6,45	2	5,56	4	3,33
	+3SD	1	2,86							1	0,83
Длина тела	-3SD	9	25,71			8	25,81	7	19,44	24	20
	-2SD	1	2,86	4	22,22	1	3,23	5	13,89	11	9,17
	Me± 1SD	22	62,86	14	77,78	19	61,29	24	66,67	79	65,83
	+2SD					3	9,68			3	2,5
	+3SD	3	8,57							3	2,5
BMI	-3SD	12	34,29			1	3,23	3	8,33	16	13,33
	-2SD	2	5,71	5	27,78	2	6,45	2	5,56	11	9,17
	Me± 1SD	14	40	13	72,22	28	90,32	31	86,11	86	71,67
	+2SD	6	17,14							6	5
	+3SD	1	2,86							1	0,83

*Примечание: абс. – абсолютные значения*

По результатам аналитической обработки не установлено статистически значимых различий распределения антропометрических характеристик в возрастных группах (Ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса  $H = 5,7733$ ,  $p = 0,12$  для сравнения распределения по массе тела;  $H = 1,1315$ ,  $p = 0,77$  – по длине тела,  $H = 2,4974$ ,  $p = 0,48$  – по BMI), что может характеризовать общность тенденций задержки физического развития детей-социальных сирот к моменту поступления в дом ребенка. Проявлениями этой задержки следует считать: пониженную и низкую массу тела относительно возрастных долженствующих значений, дисгармоничность развития, проявляющуюся низкими (в сопоставлении с долженствующими по возрасту) значениями BMI, отставанием длины тела по возрасту. Симптомы алиментарно обусловленного дефицита массы тела, обнаруживаемые у детей-социальных сирот с рождения и трактуемые как дисгармоничное развитие, с возрастом усугубляются задержкой роста и к моменту поступления в дом ребенка требуют дифференцировки между проявлениями первичной (алиментарной) либо вторичной (эндогенной) белково-энергетической недостаточности.

Традиционно считается, что задержка развития с отставанием длины тела по возрасту формируется преимущественно вследствие хронической алиментарной недостаточности и может быть следствием неудовлетворительного внимания к потребностям ребенка на предшествующих этапах онтогенеза. В сочетании с дефицитом длины тела низкая упитанность может свидетельствовать о тяжелой белково-энергетической недостаточности, развивающейся у социальных сирот первого полугодия жизни на этапах онтогенеза, предшествующих поступлению в дом ребенка.

Смена социального окружения оказывает влияние на темпы физического развития детей. В зарубежной литературе описывается феномен, получивший название Reactive attachment disorder – реактивное расстройство привязанности. Состояние, систематизированное в международной классификации психических расстройств (DSM-IV-TR) и международной классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (ICD-10), как расстройство социального функционирования (F94.1-F94.2). Первоначальными его проявлениями являются тревожные расстройства у детей, вызванные разлукой (F93.0), что сопровождается выраженной задержкой развития. Самым динамичным показателем, реагирующим на изменения социального окружения, по праву считается масса тела ребенка. На динамику массы тела ребенка накладывают отпечаток и соответствие нового рациона пищевым, вкусовым и режимным стереотипам ребенка, и объемы элиминируемого балластного содержимого желудочно-кишечного тракта, и смена направленности метаболических процессов как сопровождение эмоционально обусловленных изменений нейрогуморальной регуляции гомеостатического процесса. Как видно из таблицы 4, особенности динамики массы тела в периоде адаптации к новым социальным условиям различны и зависят от исходного уровня физического развития детей.

Масса тела при поступлении и направленность ее динамики у детей  
в первые 3 недели адаптационного периода

Масса тела при поступлении	Сроки оценки динамики	Доли детей (в%) с изменениями массы тела		
		Снижение	Без динамики	Повышение
А – низкая, n = 34 -3SD	на 1 неделе	47,1	23,5	29,4
	на 2 неделе	64,7	11,8	23,5
	на 3 неделе	29,4	0,0	70,6
Б – пониженная, n = 16 -2SD	на 1 неделе	50,0	0,0	50,0
	на 2 неделе	50,0	18,8	31,3
	на 3 неделе	18,8	0,0	81,3
В – средняя, n = 54 Me ± 1SD	на 1 неделе	72,2*	11,1	16,7
	на 2 неделе	77,8	11,1	29,6
	на 3 неделе	20,4	5,6	74,1
Г – повышенная и высокая, n = 5 +2SD - +3SD	на 1 неделе	0,0	100,0	0,0
	на 2 неделе	0,0	80,0	20,0
	на 3 неделе	0,0	40,0	60,0

Примечание: \* –  $p = 0,0113$  ( $\chi^2$  с поправкой Йетса)

У 72,2–77,8 % детей со средним уровнем развития без дефицита массы тела (группа В) при поступлении и на 1, и на 2 неделе адаптации отмечается снижение массы тела. У 74,1 % детей этой же группы на 3 неделе отмечается повышение массы тела относительно исходной, однако при этом ни у одного ребенка не было отмечено нарастания массы тела, присущей возрасту, что проявлялось «уплощением весовой кривой».

У 11 % детей группы В отмечали отсутствие динамики массы тела на протяжении 2 недель адаптации и лишь к исходу 3 недели число детей с «плоской кривой» сократилось до 5,6 %. Следует обратить внимание на то, что среди них были дети, у которых на 1 неделе адаптации отмечали как снижение, так и увеличение массы тела относительно исходной. Данное обстоятельство свидетельствует о том, что не всегда соматовегетативные нарушения в форме снижения массы тела могут отмечаться в первые дни адаптации. У 74 % детей, физическое развитие которых к моменту поступления в дом ребенка соответствует возрасту, частичное восстановление темпов прибавки массы тела наблюдается лишь по прошествии 3 недель. У 26 % детей к завершению периода карантинных мероприятий прибавки в весе отсутствуют или отмечается невосстанавливаемая убыль массы, свидетельствующая об отсутствии поведенческой аккомодации ребенка к новым условиям, что обусловлено либо недостаточным удовлетворением алиментарных потребностей, либо доминированием катаболической составляющей метаболизма ребенка в ответ на стресс, обусловленный сменой социального окружения.

Среди детей с исходно пониженной (группа Б) или низкой (группа А) массой тела к моменту поступления в дом ребенка частота снижения массы тела от исходной к концу первых 2 недель значимо ( $\chi^2$  с поправкой Йетса = 6,42;  $p = 0,0113$ ) меньше, чем группе В и не превышает 50 %. Доля детей, восстанавливающих способность прибавлять в массу тела к исходу 3 недели адаптации составила 70–80 %, что статистически не отличается от показателей, полученных для детей со средним физическим развитием. Малое число наблюдений у детей с исходно повышенной или избыточной массой тела не позволило установить статистической значимости выявленных отличий, тем не менее отметим, что в 100 % случаев на 1 неделе адаптации у этих детей отсутствовала какая-либо динамика массы тела, а со 2 недели адаптации у 20 % из них частично восстанавливалась способность прибавок массы тела. К 3 неделе адаптации такую способность восстановили 60 % наблюдаемых детей с избыточной массой тела. Это единственная группа, для которой отсутствие динамики массы тела можно было бы рассматривать как позитивный признак – «нормализация массы тела», если не принимать во внимание то обстоятельство, что измеряемые антропометрические показатели позволяют увидеть лишь хронологический «срез» данных без учета соответствия темпов (скорости, константы) развития генеалогически и онтогенетически предопределенным.

Таким образом, восстановление способности прибавлять в массу тела, наблюдаемое к исходу 3 недель адаптации, еще не является признаком адаптированности ребенка, так как по абсолютным соматометрическим показателям у него могут наблюдаться прибавки как роста, так и массы тела, но при их соотношении с должствующими показателями можно заметить, что темпы развития претерпели существенные изменения, наложили свой отпечаток на последующее развитие ребенка, которое в течение длительного времени может характеризоваться как отставание.

Для того чтобы получить наглядное представление об изменениях состава тела воспитанников домов ребенка на тканевом уровне, были сопоставлены результаты их соматометрических измерений (основная группа) с измерениями сверстников, постоянно проживающих в условиях семьи (контроль).

По данным 340 выполненных общепопуляционных измерений, удельный вес каждого из компонентов СТ распределился следующим образом. На долю мышечной ткани (М %) приходилось  $28,13 \pm 4,31$  % МТ; на долю костной ткани (С %) –  $16,1 \pm 2,85$  % МТ; на долю кожи и подкожно-жировой ткани (D %) –  $26,1 \pm 1,54$  % МТ.

Как видно из таблицы 5, средние значения удельного веса каждого из компонентов СТ в основной и контрольной группах существенно не различаются. Полученная достоверность различий средних показателей удельной доли кожи и подкожной клетчатки ( $25 \pm 7$  % в основной группе и  $27 \pm 7$  % в контроле) утрачивает значимость различий по дисперсии распределения и доверительному интервалу в группах сравнения.

Таблица 5

Средние значения удельных долей компонентов состава тела (в % от массы тела)

Компоненты состава тела	Группы сравнения	
	Дети из дома ребенка, n = 191	Дети из семьи, n = 149
Удельная доля М % (M ± m)	28 ± 5	28 ± 4
Удельная доля С % (M ± m)	16 ± 3	16 ± 3
Удельная доля D % (M ± m)	25 ± 7*	27 ± 7*

Примечание: \* – уровень значимости различий в группах сравнения  $p = 0,006$

Рисунок 3 демонстрирует Гауссово распределение детей по удельному весу кожи и жировой клетчатки в выборке детей из домов ребенка и в семьях. При этом можно отметить наличие в контрольной группе детей с бесспорными проявлениями ожирения. Очевидно, что именно за счет этих детей могут меняться средние показатели «упитанности» в контрольной группе. Наряду с этим в домах ребенка больше детей с удельным весом жира менее 30 % в тканевом составе тела (43,4 % против 28,2 %). Существенных отличий удельного веса мышечной и костной ткани в сопоставимых группах детей не установлено.

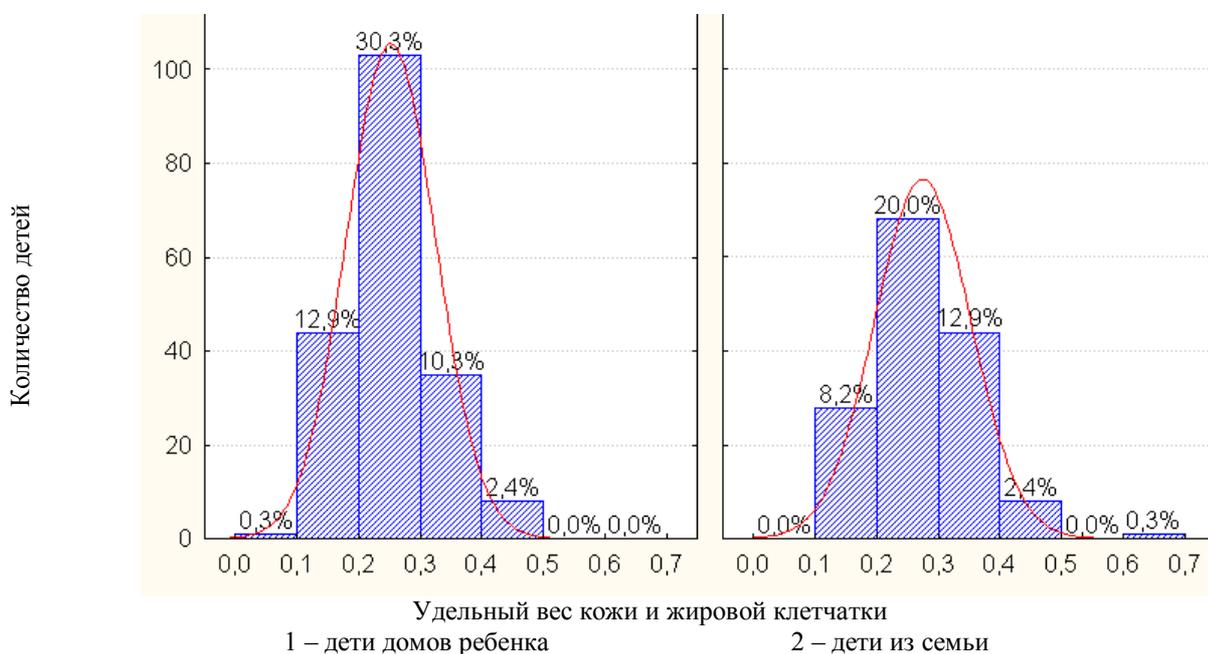


Рис. 3. Диаграмма распределения детей по удельному весу кожи и жировой клетчатки (ось абсцисс) в составе тела у детей дома ребенка (слева) и детей из семьи (справа)

**Заключение.** Воспитанников домов ребенка (социальных сирот) отличают более низкие показатели массы тела и упитанности при рождении, что свидетельствует о неблагоприятном течении беременности у матерей потенциальных сирот. На протяжении периода онтогенеза, предшествующего поступлению социального сироты в дом ребенка, у 30 % из них отмечается прогрессивная ретардация физического развития, что проявляется в отставании фактической длины тела от должствующей по

возрасту с формированием гипостатуры и говорит о хронической (по классификации J.C. Waterlow, 1992) белково-энергетической недостаточности [11, 17, 20]. В свою очередь, высокая упитанность ребенка при рождении может служить своеобразным маркером снижения риска социального сиротства.

Адаптация к условиям дома ребенка протекает с замедлением темпов физического развития, что приобретает особую актуальность в течение первых 2 недель у детей, поступивших в дом ребенка без проявлений белково-энергетической недостаточности. 70 % детей на 3 неделе адаптации восстанавливают способность к прибавкам массы и длины тела. Без статистической значимости отличий в группах у трети условно здоровых социальных сирот по прошествии 3 недель с момента поступления в дом ребенка сохраняется тенденция к прогрессивному снижению массы тела, не связанному с алиментарным дефицитом, причину которого следует искать в соматовегетативных проявлениях детской тревожности как начальной фазе реактивного расстройства привязанности.

После завершения адаптации к условиям дома ребенка соотношение доли костной и мышечной ткани в составе тела воспитанников не отличается от такового у сверстников, постоянно живущих в семьях при отсутствии детей с очевидными признаками ожирения. Таким образом, соматометрическая оценка состава тела может быть существенным дополнением к традиционным антропометрическим показателям в определении сроков завершения адаптации к новым условиям воспитания ребенка.

### Список литературы

1. Баранов, А. А. Организация профилактической и лечебной работы в домах ребенка : методические рекомендации / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, А. Г. Ильин, Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо, В. А. Скворцова, Т. Н. Степанова, Т. Н. Бушуева, Г. В. Яцык, С. Н. Вахрамеева, С. Р. Конова, А. Г. Тимофеева, С. Г. Шмакова, М. Г. Галицкая, Л. И. Дмитриенко. – М. : ПедиатрЪ, 2012. – 80 с.
2. Детское питание : руководство для врачей / под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – 952 с.
3. Джумагазиев, А. А. Дом ребенка: медико-правовые аспекты поступления, пребывания и выписки детей: учебно-методическое пособие / А. А. Джумагазиев, Д. В. Райский, Н. В. Шайдакова. – Астрахань: Изд-во АГМА, 2006. – 35 с.
4. Доскин, В. А. Развитие и воспитание детей в домах ребенка : учебное пособие / В. А. Доскин, З. С. Макарова, Р. В. Ямпольская. – М. : Владос-Пресс, 2007. – 375 с.
5. 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.
6. Копейкина, О. В. Медико-социальные проблемы детей, воспитывающихся в доме ребенка, и пути их решения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. В. Копейкина. – М., 2003. – 16 с.
7. Лимаренко, М. П. Особенности гипотрофии у детей-воспитанников домов ребенка / М. П. Лимаренко // Здоровье ребенка. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 37–40.
8. Лутовинова, Н. Ю. Методические проблемы изучения вариаций подкожного жира / Н. Ю. Лутовинова, М. И. Уткина, В. П. Чтецов // Вопросы антропологии. – 1970. – Вып. 36. – С. 32–54.
9. Мартиросов, Э. Г. Технология и методы определения состава тела человека / Э. Г. Мартиросов, Д. В. Николаев, С. Г. Руднев. – М. : Наука, 2006. – 248 с.
10. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа-Сфера, 2002. – 312 с.
11. Скворцова, В. А. Нарушения питания у детей раннего возраста / В. А. Скворцова, О. К. Нетребенко, Т. Э. Боровик // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 32–36.
12. Широкова, О. С. Состояние здоровья детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы и задержкой нервно-психического развития, воспитывающихся в семье и домах ребенка : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Широкова. – Иваново, 2007. – 22 с.
13. Юлиш, Е. И. Состояние здоровья детей раннего возраста, находящихся на государственном обеспечении / Е. И. Юлиш, И. В. Балычевцева, О. Е. Чернышева // Украинський медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 6. – С. 32–40.
14. Brodie, D. Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods / D. Brodie, V. Moscrip, R. Hutcheon // Nutrition. 1998. – Vol. 14, № 3. – P. 296–310.
15. Clarys, J. P. Human Body Composition: A Review of Adult Dissection Data / J. P. Clarys, A. D. Martin, M. J. Marfell-Jones, V. Janssens, D. Caboor, D. T. Drinkwater // Am. J. Hum. Biol. – 1999 – Vol. 11. – P. 167–174.
16. DuBois, D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known / D. DuBois, E. F. DuBois // Arch. Intern. Med. – 1916. – Vol. 17. – P. 863–871.
17. Kliegman, R. M. Nelson Textbook of Pediatrics. 18-th ed. / R. M. Kliegman, R. E. Behrman, H. B. Jenson, B. F. Stanton, B. J. Zitelli. – Saunders Published, 2007. – 3200 p.

18. Matiegka, J. The testing of physical efficiency / J. Matiegka // *Am. J. Phys. Anthropology*. – 1921. – Vol. 4, № 3. – P. 223–230.
19. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age : methods and development. – Geneva : World Health Organization Press, 2006. – 336 p.
20. Waterlow, J. C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition / J. C. Waterlow // *BMJ*. – 1972. – T. 3, № 5826. – C. 566–569.

### References

1. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Il'in A. G., Borovik T. E., Ladodo K. S., Skvortsova V. A., Stepanova T. N., Bushueva T. N., Yatsyk G. V., Vakhrameeva S. N., Konova S. R., Timofeeva A. G., Shmakova S. G., Galitskaya M. G., Dmitrienko L. I. Organizatsiya profilakticheskoy i lechebnoy raboty v domakh rebenka : metodicheskie rekomendatsii [Organization of preventive and curative work in orphanage: guidelines]. Nauchnyy tsentr zdorov'ya detey Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Scientific Center of Children's Health. Russian Academy of Medical Sciences]. Moscow, *Pediatr*, 2012, 80 p.
2. Detskoe pitanie: rukovodstvo dlya vrachey [Baby Food: A Guide for Physicians]. Ed. by V. A. Tutel'yan, I. Ya. Kon'. Moscow, Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo [Medical News Agency], 2009, 952 p.
3. Dzhumagaziev A. A., Rayskiy D. V., Shaydakova N. V. Dom rebenka: mediko-pravovye aspekty postupleniya, prebyvaniya i vypiski detey: uchebno-metodicheskoe posobie [Children's home (orphanage): medical and legal aspects of admission, nursing and discharging of children: teaching manual]. Astrakhan, Published in Astrakhan state medical academy, 2006, 35 p.
4. Doskin V. A., Makarova Z. S., Yampol'skaya R. V. Razvitiye i vospitanie detey v domakh rebenka: uchebnoe posobie. [Development and education of children in children's homes: teaching manual]. Moscow, Vlados-Press, 2007, 375 p.
5. 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* [Issues of child nutrition], 2006. vol. 4. no. 4, pp. 54–59.
6. Kopeykina O. V. Mediko-sotsial'nye problemy detey, vospityvayushchikhsya v dome rebenka, i puti ikh resheniya. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Medical and social problems of children in the child's home, and ways of their solution. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2003, 24 p.
7. Limarenko M. Osobennosti gipotrofii u detey – vospitannikov domov rebenka [Peculiarities of hypotrophy at children-orphanage]. *Zdorov'e rebenka* [Child's health], 2007. vol. 1, no. 1, pp. 37–40.
8. Lutovinova, N. Yu., Utkina M. I., Chtetsov V. P. Metodicheskie problemy izucheniya variatsiy podkozhnogo zhira [Methodological problems of study variations of subcutaneous fat]. *Voprosy antropologii* [Problems of anthropology], 1970, vol. 36, pp. 32–54.
9. Martirosov Ye. G., Nikolaev D. V., Rudnev S. G. Tekhnologiya i metody opredeleniya sostava tela cheloveka [Technology and methods for determining the composition of human body]. Moscow, Nauka, 2006, 248 p.
10. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
11. Skvortsova V. A., Netrobenko O. K., Borovik T. E. Narusheniya pitaniya u detey rannego vozrasta [Nutritional disorders in young children.]. *Lechashchiy vrach* [The practitioner], 2011, no. 1, p. 36–41.
12. Shirokova O. S. Sostoyaniye zdorov'ya detey s perinatal'nymi porazheniyami tsentral'noy nervnoy sistemy i zaderzhkoy nervno-psikhicheskogo razvitiya, vospityvayushchikhsya v sem'e i domakh rebenka. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The health status of children with perinatal lesions of the central nervous system and delayed neuropsychic development, brought up in families and children's homes. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Ivanovo, 2007, 22 p.
13. Yulish E. I., Balychevtseva I. V., Chernysheva O. E. Sostoyaniye zdorov'ya detey rannego vozrasta, nakhodyashchikhsya na gosudarstvennom obespechenii [Health status of young children being on public care] *Ukrai'ns'kyy medichnyy al'mankh* [Ukrainian Medical Almanac], 2008, vol. 11, no. 6, pp. 32–40.
14. Brodie D., Moscrip V., Hutcheon R. Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods // *Nutrition*, 1998, vol. 14, no. 3, pp. 296–310.
15. Clarys J. P., Martin A. D., Marfell-Jones M.J., Janssens V., Cabor D., Drinkwater D. T. Human Body Composition: A Review of Adult Dissection Data. *Am. J. Hum. Biol.*, 1999, vol. 11, pp. 167–174.
16. DuBois, D., DuBois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch. Intern. Med.* 1916, vol. 17, pp. 863–871.

17. Kliegman R. M., Behrman R. E., Jenson H. B., Stanton B. F., Zitelli B. J. Nelson Textbook of Pediatrics. Saunders Published, 2007, 3200 p.
18. Matiegka, J. The testing of physical efficiency. Am. J. Phys. Anthropology, 1921, vol. 4, no. 3, pp. 223–230.
19. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development, Geneva: World Health Organization Press, 2006, 336 p.
20. Waterlow J. C. Classification and definition of protein-calorie malnutrition. BMJ, 1972, vol. 3, no. 5826, pp. 566–569.

УДК 611.438:612.65

03.03.00 – Физиология

© И.С. Рожкова, Д.Л. Теплый, Б.В. Фельдман, 2015

## **АНАЛИЗ МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ТИМУСА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ВВЕДЕНИИ АНТИОКСИДАНТОВ**

**Рожкова Ирина Семеновна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологии и ботаники, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: polyris@list.ru.

**Теплый Давид Львович**, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, тел.: 8 (8512) 52-49-94, e-mail: dima.teplyy@yandex.ru.

**Фельдман Бронислав Владимирович**, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и ботаники, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Раскрыты закономерности морфофункциональных изменений в тканях тимуса крыс на различных этапах онтогенеза в норме, при хронической интоксикации и на фоне применения комплекса антиоксидантов. Проведено сравнение динамики уровня свободно-радикальных процессов в гомогенатах тканей тимуса крыс на различных этапах онтогенеза при хроническом воздействии серосодержащего природного газа и действии комплекса антиоксидантов. Эксперименты показали, что введение комплекса антиоксидантов восстанавливает ослабленную функцию, приводя к снижению уровня свободно-радикальных процессов и апоптоза во всех возрастных группах, но с более выраженным эффектом у старых животных.

**Ключевые слова:** интоксикация, свободно-радикальные процессы, тимус, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, альфа-токоферола ацетат, витамин E, тималин.

## **THE ANALYSIS OF MORFOPHYSIOLOGICAL CHANGES OF TIMUS AT CHRONIC INTOXICATION AND ADMINISTRATION OF ANTIOXIDANTS**

**Rozhkova Irina S.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: polyris@list.ru.

**Tepliy David L.**, Dr. Sci. (Biology), Professor, Head of Department, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel. : 8 (8512) 52-49-94, e-mail: dima.teplyy@yandex.ru.

**Fel'dman Bronislav V.**, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

We have revealed regularities of morphological and functional changes in thymus tissues of rats at different stages of ontogenesis in norm, at chronic intoxication and on the background of application of a complex of antioxidants. We have compared the dynamics of the level of free radical processes in rat thymus tissue homogenates at different stages of ontogenesis at a chronic exposure to sulfur-containing natural gas and the action of a complex of antioxidants. Experiments have shown that the administration of a complex of antioxidants restores the weakened function, leads to lower levels of free-radical processes and apoptosis in all age groups, the effect being more pronounced in older animals.

**Key words:** intoxication, free radical processes, thymus gland, lipid peroxidation, albumen oxidation modification, alfa-tocopherol acetate, vitamin E, timalin.

**Введение.** Исследования последних лет показали, что при развитии целого ряда заболеваний, связанных с воздействием токсических антропогенных факторов, большое значение имеет нарушение регуляции апоптоза, являющееся одной из причин преждевременного старения [5]. В результате происходит снижение эффективности антиоксидантной защиты [7, 8], снижение содержания витаминов-антиоксидантов [9, 16], что, в конечном итоге, способствует свободно-радикальному повреждению компонентов клеток [1, 3, 14] и развитию различных возрастных патологий [12, 15, 17, 19].

Согласно свободно-радикальной теории старения, выдвинутой в середине 50-х гг. XX в. Д. Харманом [11], в процессе возрастной инволюции усиливается перекисное окисление липидов, которое индуцирует апоптоз. Свободные радикалы содержат неспаренный электрон, в результате они могут окислять, то есть повреждать ДНК, белки, липиды и другие молекулы организма [2], способствуя появлению деструктивных процессов, в том числе и апоптотических изменений в тканях [10, 20, 21].

Доказано, что главной детерминантой клеточного механизма, приводящего к программированной смерти, является белок p53 [4]. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, однако при появлении повреждений ДНК, реактогенных метаболитов кислорода, накапливающихся в клетках, например, под воздействием природного газа, содержащего сероводород, он активируется, результатом чего является запуск процессов апоптоза [13, 18].

Механизм, регулирующий численность клеток в ткани тимуса, а также вопрос о возрастных и тканеспецифических особенностях этого органа при хроническом воздействии серосодержащего газа, остается малоизученным.

**Цель:** изучить закономерности морфофункциональных и апоптотических изменений в тканях тимуса крыс-самцов на различных этапах онтогенеза при хроническом воздействии серосодержащего природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ) и на фоне применения комплекса антиоксидантов.

**Материалы и методы исследования.** Объектом исследования послужили 90 самцов беспородных белых крыс, которых содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Интактные (контрольные) и экспериментальные животные были разделены на три группы по 10 особей в каждой по возрастному признаку: молодые – от 15 дней до 1 месяца, половозрелые – 6-месячного возраста, старые – 1–2 года жизни.

Экспериментальные животные подвергались воздействию природного газа АГКМ, содержащего сероводород в концентрации  $90 \pm 4 \text{ мг/м}^3$  в течение 6 недель по 4 часа в день. Интактные животные находились также по 4 часа в герметически закрытой затравочной камере, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. Все возрастные группы экспериментальных животных в течение 6 недель опыта через 1 день получали внутримышечно тималин (ООО «Самсон-Мед», Россия) из расчета 0,01 мг на 100 г массы тела. Введение альфа-токоферола ацетата (10 % масляный раствор, «Фармацевтическая фабрика Санкт-Петербурга ОАО», Россия) осуществлялось per os в дозе 0,5 мг на 100 г массы тела каждого животного в течение 14 дней до опыта и во время всего периода затравки.

После наркотизации животных этаминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100 г массы тела) производили декапитацию, выделяли тимус, который фиксировали и заливали в парафин. Срезы толщиной до 5 мкм окрашивали 0,1 % водным раствором крезилвиолета по Нисслию. Диаметр ядер тимоцитов измеряли в плоскости оптического среза, проходящего через ядрышко. В каждом случае изучалось не менее 100 клеток. Определение клеток с конденсированным хроматином проводили с помощью окраски этидием бромидом. С использованием люминесцентного микроскопа при увеличении  $\times 40$  и длине волны 546 нм визуально подсчитывали количество апоптотических клеток с конденсированным хроматином. Микроскопический анализ, морфометрию и фотографирование препаратов проводили с помощью микроскопа системы «Биолам».

Для изучения динамики свободно-радикальных процессов использовали методику И.Д. Стальной, Т.Т. Гаришвили [6]. Гомогенаты из тканей тимуса готовили на фосфатном буферном растворе (рН 7,45). Исследование проводили на спектрофотометре Ваекман (США) при длине волны 270 нм [6]. Определяли следующие показатели свободно-радикальных процессов: исходное перекисное окисление липидов (ПОЛ) по уровню содержания малонового диальдегида (МДА) в нмоль/0,05 г сырого веса ткани, а скорость спонтанного (Сп. ПОЛ) и аскорбатзависимого (Аск. ПОЛ) в нмоль образованного МДА в пробе за 1 час инкубации. Окислительную модификацию белков (ОМБ) определяли на основании реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДФГ) с образованием окрашенных производных динитрофенилгидразона при длине волны 270 нм [1] на спектрофотометре Ваекман (США). Результаты исследования были обработаны статистически посредством пакета программ Microsoft Office 2007,

Statistica (StatSoft Inc., США). Статистическую значимость различий показателей в группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Принимали во внимание различия между параметрами при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Исследования показали, что размеры долек тимуса достигают максимума у молодых крыс и уменьшаются к периоду наступления половой зрелости. Дольки железы разделяются прослойками соединительной ткани, пучки которой ответвляются от тонкой капсулы органа и проникают на разную глубину внутрь органа. Они имеют поперечный размер от 0,2 до 5 мкм, нередко сливаются друг с другом, образуя древовидные ветвления. В них отчетливо различаются наружное более темное корковое вещество и центральное более светлое мозговое вещество. В зависимости от соотношения эпителиальных и лимфоидных клеток и их функционального состояния тимоцитов в долке тимуса выделяют 4 зоны.

Первая зона – это наружный подкапсулярный слой. В ней в 1–3 слоя располагаются большие лимфоциты и бластные клетки, для которых характерны высокая митотическая активность. Эпителиальные клетки имеют типичную звездчатую или веретенообразную форму, образуя широко петлистую сеть, вокруг кровеносных сосудов, где обнаруживаются и макрофаги.

Вторая зона – внутренний кортикальный слой, или собственно корковое вещество тимуса, представлено несколькими слоями средних и малых лимфоцитов, содержание которых колеблется от 60 до 85 %. Лимфоидные клетки наружной части корковой зоны расположены в 3–4 слоя, диаметр клеток – около 7 мкм. В более глубоких отделах этой зоны встречаются макрофаги. Ядро тимоцитов овальное, площадь ядра в среднем у молодых крыс составляет  $930,0 \pm 0,86 \text{ мкм}^2$ , у половозрелых –  $770,0 \pm 1,22 \text{ мкм}^2$ , у старых животных  $550,0 \pm 1,01 \text{ мкм}^2$ .

Третья зона – мозговое вещество. У группы молодых крыс площадь мозгового слоя преобладает над площадью коркового. Эпителиально-ретикулярные клетки составляют 5–20 %. Количество лимфоидных клеток в мозговом слое меньше, чем в корковом веществе и составляет 30–40 %. Тимические тельца представлены концентрическими скоплениями продолговатых и веретенообразных клеток с большим ядром. Размер телец колеблется: у молодых крыс он составляет в среднем около 60 мкм, у половозрелых – 300–320 мкм. У старых животных на фоне возрастной инволюции тимуса тельца отличаются большой вариабельностью размера от 80 до 250 мкм. Соединительнотканная строма тимуса у молодых крыс представлена как соединительнотканными, так и эпителиальными элементами. На этом этапе онтогенеза дольки тимуса имеют вид многоугольников. У половозрелых животных плотность стромы увеличивается. Этот процесс происходит на фоне увеличения ширины междольковых перегородок и удельной длины коллагеновых волокон в паренхиме, что объясняется расширением междольковых соединительнотканых структур и началом интенсивного жирового перерождения органа.

Четвертая зона тимуса образована периваскулярной соединительной тканью, окружающей сосуды мозгового вещества. Эпителиальные клетки стромы тимуса примыкают к кровеносным капиллярам, окружая их с помощью своих отростков, формируя тем самым узкие каналы для прохождения капилляров. Степень изменения параметров тимуса, а также изменение его клеточного состава коррелируют с возрастом животных.

Установлено, что количество апоптотических клеток в контроле неодинаково: у молодых животных составляет  $4,05 \pm 0,028$ , половозрелых –  $6,89 \pm 0,318$ , у старых –  $10,18 \pm 0,433$ . В условиях хронической интоксикации более чувствительными к развитию апоптоза оказались клетки ткани тимуса молодых и старых животных. В результате их количество увеличивается и составляет  $7,64 \pm 0,645$  у молодых,  $8,13 \pm 0,216$  – у половозрелых и  $13,18 \pm 0,615$  – у старых животных (табл. 1). Следует отметить, что апоптотические изменения тимоцитов протекают на фоне возрастания количества жировых клеток у всех возрастных групп не только в субкапсулярных участках, но и в междольковых прослойках соединительной ткани.

Таблица 1

**Количество апоптотических клеток в тимусе крыс разного возраста (M ± m)**

Группа	Молодые животные	Половозрелые животные	Старые животные
К	$4,05 \pm 0,028$	$6,89 \pm 0,318$	$10,18 \pm 0,433$
ССГ	$7,64 \pm 0,645^*$	$8,13 \pm 0,216^*$	$13,18 \pm 0,615^*$
ССГ + АО	$3,19 \pm 0,581^{**}$	$5,95 \pm 0,746^{**}$	$8,24 \pm 0,234^{**}$

Примечание: К – контрольная группа; ССГ – воздействие серосодержащего газа; ССГ + АО – воздействие серосодержащего газа на фоне введения антиоксидантов; \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольными значениями; \*\* $p < 0,05$  по сравнению с группой ССГ

Таким образом, при хроническом воздействии серосодержащего природного газа у экспериментальных животных происходит активация апоптотических изменений клеточного звена иммунной защиты. Введение комплекса антиоксидантов при хроническом воздействии серосодержащего природного газа оказало выраженное антиапоптотическое действие (табл. 1).

Уровень свободно-радикального окисления в тканях тимуса свидетельствует о возрастных особенностях функционирования иммунной системы в различные периоды онтогенеза (табл. 2, 3).

Таблица 2

**Уровень свободно-радикальных процессов в тимусе крыс разного возраста (M ± m)**

Группа	Молодые животные			Половозрелые животные			Старые животные		
	Исх. ПОЛ, нмоль/0,05 г	Сп. ПОЛ нмоль/ч	Аск. ПОЛ нмоль/ч	Исх. ПОЛ, нмоль/0,05 г	Сп. ПОЛ нмоль/ч	Аск. ПОЛ нмоль/ч	Исх. ПОЛ, нмоль/0,05 г	Сп. ПОЛ нмоль/ч	Аск. ПОЛ нмоль/ч
К	7,32 ± 0,357	55,57 ± 0,932	66,17 ± 0,553	3,22 ± 0,346	32,05 ± 0,722	38,32 ± 0,584	3,96 ± 0,457	20,30 ± 0,634	18,76 ± 0,316
ССГ	4,44 ± 0,349*	40,11 ± 0,448*	52,70 ± 0,810*	4,69 ± 0,822 <sup>□</sup>	30,00 ± 0,598***	48,32 ± 0,595**	18,90 ± 0,712*	120,00 ± 0,693*	195,97 ± 0,694*
ССГ+АО	1,77 ± 0,697* <sup>■</sup>	3,73 ± 0,971* <sup>◇</sup>	9,30 ± 0,359* <sup>◇</sup>	1,14 ± 0,544** <sup>■</sup>	15,11 ± 0,431* <sup>◇</sup>	11,77 ± 0,416* <sup>◇</sup>	1,0 ± 0,351* <sup>◇</sup>	4,87 ± 0,459* <sup>◇</sup>	17,21 ± 0,319 <sup>□◇</sup>

Примечание: К – контрольная группа; ССГ – воздействие серосодержащего газа; ССГ + АО – воздействие серосодержащего газа на фоне введения антиоксидантов; \* $p < 0,001$  по сравнению с контрольными значениями; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с контрольными значениями; \*\*\* $p > 0,05$  по сравнению с контрольными значениями; <sup>□</sup> $p > 0,5$  по сравнению с контрольными значениями; <sup>■</sup> $p < 0,01$  при сравнении группы, получавшей ССГ с группой ССГ + АО; <sup>◇</sup> $p < 0,001$  при сравнении группы, получавшей ССГ с группой ССГ + АО

Хроническое действие серосодержащего газа проявляется увеличением количества продуктов свободно-радикального окисления. О развитии стресс-реакции свидетельствует повышение интенсивности ПОЛ и показателей ОМБ. Усиление Аск. ПОЛ в гомогенатах ткани старых животных на фоне хронического воздействия серосодержащим газом может свидетельствовать о снижении устойчивости тимуса с возрастом и об истощении антиоксидантной системы. Изменение уровня показателей перекисидации липидов в гомогенатах ткани у молодых животных, очевидно, связано с тем, что адаптивные процессы в их организме еще окончательно не сформированы, в связи с этим они отвечают разнонаправленными реакциями на токсическое воздействие.

Таблица 3

**Окислительная модификация белков в тимусе крыс разного возраста (M ± m), нмоль/ч**

Группа	Молодые животные	Половозрелые животные	Старые животные
К	0,26 ± 0,191	0,13 ± 0,057	0,09 ± 0,044
ССГ	0,85 ± 0,040**	0,86 ± 0,084*	0,73 ± 0,118*
ССГ+АО	0,02 ± 0,007* <sup>◇</sup>	0,01 ± 0,004*** <sup>◇</sup>	0,07 ± 0,025 <sup>□◇</sup>

Примечание: К – контрольная группа; ССГ – воздействие серосодержащего газа; ССГ + АО – воздействие серосодержащего газа на фоне введения антиоксидантов; \* $p < 0,001$  по сравнению с контрольными значениями, \*\* $p < 0,01$  по сравнению с контрольными значениями; \*\*\* $p < 0,05$  по сравнению с контрольными значениями; <sup>□</sup> $p > 0,5$  по сравнению с контрольным значением; <sup>◇</sup> $p < 0,001$  при сравнении группы, получавшей ССГ с группой ССГ + АО

Результаты изучения уровня интенсивности окислительной модификации белков показали, что уровень скорости деструкции белков в тимусе выше у старых животных, что согласуется с литературными данными и свидетельствует о том, что старение сопровождается разнонаправленными изменениями активностей ферментов, позволяющими на новом функциональном уровне поддерживать физиологические процессы.

**Выводы.**

1. Полученные данные свидетельствуют о том, что при хроническом воздействии серосодержащего природного газа АГКМ интенсивность свободно-радикальных процессов в тканях тимуса характеризуется возрастными особенностями функционирования иммунной системы в ответ на действие токсиканта.

2. Комбинированное введение альфа-токоферола ацетата и тималина животным, подверженным воздействию серосодержащего природного газа, привело к снижению уровня свободно-радикальных процессов во всех возрастных группах, но с более выраженным эффектом у старых животных.

3. Введение комплекса антиоксидантов при хроническом воздействии серосодержащего природного газа оказало выраженное антиапоптотическое действие как у молодых, так и у старых животных, что свидетельствует о своевременности и целесообразности антиоксидантной коррекции на фоне хронической интоксикации.

### Список литературы

1. Дубинина, Е. Е. Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях окислительного стресса / Е. Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 561–581.
2. Кондратенко, Е. И. Функциональные взаимосвязи эндокринных и свободнорадикальных процессов у крыс разного пола при изменении освещенности : монография / Е. И. Кондратенко. – Астрахань : ИД «Астраханский университет», 2003. – 195 с.
3. Мажитова, М. В. Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита разных отделов центральной нервной системы на этапах постнатального онтогенеза белых крыс в норме и при действии промышленных серосодержащих поллютантов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / М. В. Мажитова. – Астрахань, 2012. – 44 с.
4. Новиков, В. С. Программированная клеточная гибель / В. С. Новиков. – СПб. : Наука, 1996. – 276 с.
5. Потапнев, М. П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М. П. Потапнев // Иммунология. – 2002. – № 4. – С. 237–243.
6. Стальная, И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Т. Т. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – С. 66–68.
7. Adachi, H. Effects of tocotrienols on life span and protein carbonylation in *Caenorhabditis elegans* / H. Adachi, N. Ishii // *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* – 2000. – Vol. 55, № 6. – P. 280–285.
8. Arivazhagan, P. Effect of DL-alpha-lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats / P. Arivazhagan, K. Ramanathan, C. Panneerselvam // *Chem. Biol. Interact.* – 2001. – Vol. 36, № 2. – P. 189–198.
9. Arockia-Rani, P. J. Carnitine as a free radical scavenger in aging / P. J. Arockia-Rani, C. Panneerselvam // *Exp. Gerontol.* – 2001. – Vol. 36, № 10. – P. 1713–1726.
10. Girotti, A. W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems / A. W. Girotti // *J. Lipid Res.* – 1998. – Vol. 39, № 8. – P. 1529–1542.
11. Harman, D. The aging process : major risk factor for disease and death / D. Harman // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1991. – Vol. 88, № 12. – P. 5360–5363.
12. Ikeda, H. Massive apoptosis detected by in situ DNA nick end labeling in neuroblastoma / H. Ikeda, J. Hirato, M. Akami, N. Suzuki, A. Takahashi, M. Kuroiwa, S. Matsuyama // *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1996. – Vol. 20. – P. 649–655.
13. Kerr, J. F. R. Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics / J. F. R. Kerr, A. H. Wyllie, A. R. Currie // *Brit. J. Cancer.* – 1972. – Vol. 26, № 4. – P. 239–257.
14. Ozawa, T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging / T. Ozawa // *Physiol. Rev.* – 1997. – Vol. 77, № 2. – P. 425–464.
15. Shinohara, R. Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status / R. Shinohara, T. Mano, A. Nagasaka, R. Hayashi, K. Uchimura, I. Nakano, F. Watanabe, T. Tsugawa, M. Makino, H. Kakizawa, M. Nagata, K. Iwase, Y. Ishizuki, M. Itoh // *J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 164, № 1. – P. 97–102.
16. Sodergren, E. Vitamin E reduces lipid peroxidation in experimental hepatotoxicity in rats / E. Sodergren, J. Cederberg, B. Vessby, S. Basu // *Europ. J. Nutr.* – 2001. – Vol. 40, № 1. – P. 10–16.
17. Vaux, D. L. An evolutionary perspective on apoptosis / D. L. Vaux, G. Haeccker, A. Strasser // *Cell.* – 1994. – Vol. 76, № 5. – P. 777–779.
18. Vermes, I. Apoptosis and programmed cell death in health and disease / I. Vermes, C. Haanen // *Adv. Clin. Chemistry.* – 1994. – Vol. 31. – P. 177–246.
19. White, M. K. Suppression of apoptosis : role in cell growth and neoplasia / M. K. White, J. A. McCubrey // *Leukemia.* – 2001. – Vol. 15, № 7. – P. 1011–1021.
20. Wyllie, A. H. Apoptosis : cell death in tissue regulation / A. H. Wyllie // *J. Pathol.* – 1987. – Vol. 153. – P. 313–316.
21. Yan, L. J. Oxidative damage during aging targets mitochondrial aconitase / L. J. Yan, R. L. Levine, R. S. Sohal // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 11168–11172.

### References

1. Dubinina, E. E. Rol' aktivnykh form kisloroda v kachestve signal'nykh molekul v metabolizme tkaney pri sostoyaniyakh oksiditel'nogo stressa [The role of reactive oxygen species as signal molecules in tissue metabolism under conditions of oxidative stress]. *Voprosy meditsinskoy khimii* [Problems of Medical Chemistry], 2001, vol. 47, no. 6, pp. 561–581.
2. Kondratenko E. I. Funktsional'nye vzaimosvyazi endokrinnyykh i svobodnoradikal'nykh protsessov u krysv raznogo pola pri izmenenii osveshchennosti: monografiya [Functional interrelations of endocrine and free radical processes in rats of different sex under changing light conditions. Monograph]. Astrakhan, Astrakhan State University, 2003, 195 p.

3. Mazhitova M. V. Svobodnoradikal'nye protsessy i antioksidantnaya zashchita raznykh otdelov tsentral'noy nervnoy sistemy na etapakh postnatal'nogo ontogeneza belykh krysv v norme i pri deystvii promyshlennykh serosoderzhashchikh pollyutantov. Avtoreferat dissertatsii doktora biologicheskikh nauk [Free radical processes and antioxidant protection of different parts of central nervous system at the stages of postnatal ontogenesis in white rats in norm and under the influence of industrial sulphur-containing pollutants. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences]. Astrakhan, 2012, 44 p.
4. Novikov V. S. Programmirovannaya kletochnaya gibel' [The programmed cellular death]. Saint Petersburg, Nauka [Science], 1996, 276 p.
5. Potapnev M. P. Apoptoz kletok immunnoy sistemy i ego regulyatsiya tsitokinami [Apoptosis of cells of the immune system and its regulation by cytokines]. Immunologiya [Immunology], 2002, no. 4, pp. 237–243.
6. Stal'naya I. D., Garishvili T. T. Metod opredeleniya malonovogo dial'degida s pomoshch'yu tiobarbiturovoy kisloty [Method for determination of malondialdehyde using the thiobarbituric acid]. Sovremennyye metody v biokhimii [Modern methods in biochemistry]. Moscow, Meditsina [Medicine], 1977, pp. 66–68.
7. Adachi H., Ishii N. Effects of tocotrienols on life span and protein carbonylation in *Caenorhabditis elegans*. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2000, vol. 55, no. 6, pp. 280–285.
8. Arivazhagan P., Ramanathan K., Panneerselvam C. Effect of DL-alpha-lipoic acid on mitochondrial enzymes in aged rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2001, vol. 36, no. 2, pp. 189–198.
9. Arockia-Rani P. J., Panneerselvam C. Carnitine as a free radical scavenger in aging. *Exp. Gerontol.*, 2001, vol. 36, no. 10, pp. 1713–1726.
10. Girotti A. W. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J. Lipid Res.*, 1998, vol. 39, no. 8, pp. 1529–1542.
11. Harman, D. The aging process: major risk factor for disease and death. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991, vol. 88, no. 12, pp. 5360–5363.
12. Ikeda H., Hirato J., Akami M., Suzuki N., Takahashi A., Kuroiwa M., Matsuyama S. Massive apoptosis detected by in situ DNA nick end labeling in neuroblastoma. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 1996, vol. 20, p. 649–655.
13. Kerr J.F.R., Wyllie A. H., Currie A. R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implication in tissue kinetics. *Brit. J. Cancer.*, 1972, vol. 26, no. 4 pp. 239–257.
14. Ozawa T. Genetic and functional changes in mitochondria associated with aging // *Physiol. Rev.*, 1997, vol. 77, no. 2, pp. 425–464.
15. Shinohara R., Mano T., Nagasaka A., Hayashi R., Uchimura K., Nakano I., Watanabe F., Tsugawa T., Makino M., Kakizawa H., Nagata M., Iwase K., Ishizuki Y., Itoh M. Lipid peroxidation levels in rat cardiac muscle are affected by age and thyroid status. *J. Endocrinol.*, 2000, vol. 164, no. 1, pp. 97–102.
16. Sodergren E., Cederberg J., Vessby B., Basu S. Vitamin E reduces lipid peroxidation in experimental hepatotoxicity in rats. *Europ. J. Nutr.*, 2001, vol. 40, vol. 1, pp. 10–16.
17. Vaux D.L., Haecker G., Strasser A. An evolutionary perspective on apoptosis. *Cell*, 1994, vol. 76, no. 5., pp. 777–779.
18. Vermes I., Haanen C. Apoptosis and programmed cell death in health and disease. *Adv. Clin. Chemistry*, 1994, vol. 31., pp. 177–246.
19. White M. K., McCubrey J. A. Suppression of apoptosis: role in cell growth and neoplasia. *Leukemia*, 2001, vol. 15, no. 7, pp. 1011–1021.
20. Wyllie A. H. Apoptosis: cell death in tissue regulation. *J. Pathol.*, 1987, vol. 153, pp. 313–316.
21. Yan L. J., Levine R. L., Sohal R. S. Oxidative damage during aging targets mitochondrial aconitase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1997, vol. 94, p. 11168–11172.

© Е.О. Рубальский, К.Н. Смирнова, С.С. Афанасьев,  
В.А. Алешкин, Д.Л. Теплый, А.В. Караулов, С.В. Орлов,  
Б.А. Лапин, А.В. Алешкин, А.Д. Даудова, Э.К. Джикидзе,  
И.М. Аршба, А.Х. Ахминеева, М.С. Афанасьев, 2015

## **ВЛИЯНИЕ ПРОБИОТИЧЕСКИХ КОМПОЗИЦИЙ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛА ГИСТАМИНА *MASCAS MULATTA***

*Рубальский Евгений Олегович*, специалист по инновационной работе Центра поддержки технологий и инноваций, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; младший научный сотрудник лаборатории прикладной иммунохимии, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

*Смирнова Камила Николаевна*, магистрант кафедры физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, каб. 217, тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

*Афанасьев Станислав Степанович*, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора, ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Россия, 125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10, тел.: 8-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru.

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

*Теплый Давид Львович*, доктор биологических наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой физиологии, морфологии, генетики и биомедицины, ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», Россия, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, д. 1, каб. 217, тел.: (8512) 52-49-95 (доб. 111), e-mail: dima.teplyi@yandex.ru.

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

*Орлов Сергей Владимирович*, доктор медицинских наук, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354375, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-31, e-mail: orlov@primatologia.ru.

*Лапин Борис Аркадьевич*, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354375, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862)243-20-30, e-mail: lapin@primatologia.ru.

*Алешкин Андрей Владимирович*, доктор биологических наук, мастер делового администрирования, главный 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, тел.: (495) 452-18-16, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.

*Даудова Адиля Джигангировна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел. 8-908-616-08-90, e-mail: адаудова@mail.ru.

Джикидзе Этери Капитоновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией инфекционной патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354375, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177.

*Аршба Илона Мурмановна*, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией инфекционной патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», Россия, 354375, г. Сочи, с. Веселое, ул. Мира, д. 177, тел.: (862) 243-20-28, e-mail: aim26@mail.ru.

**Ахминеева Азиза Халиловна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-36-55, e-mail: asmafordec@mail.ru.

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

В ходе исследования была проведена оценка влияния жидких пробиотических композиций на основе консорциума штаммов лактобацилл *Lactobacillus helveticus* NKJC, *Lactobacillus helveticus* JCH, *Lactobacillus casei* KAA и питательных сред с различной способностью поддерживать гистаминазную активность и концентрацией гистамина на динамику показателей пула гистамина в крови и стуле здоровых макаков резусов с определением изменений микрофлоры кишечника. Установлено достоверное снижение пула гистамина в фекалиях *Macaca mulatta* через 14 суток после начала введения пробиотических композиций на основе гидролизатно-молочной среды и молочной лимоннокислотной казеиновой сыворотки с добавлением  $\text{Cu}^{2+}$  в физиологической концентрации. При этом сниженный пул гистамина не имел достоверных отличий от физиологического пула гистамина в фекалиях интактных животных. Выявлено, что уровень гистамина в цельной периферической крови при введении композиций не имел статистически достоверных изменений по сравнению с физиологическим уровнем пула гистамина в крови у интактных *Macaca mulatta*.

**Ключевые слова:** гистамин, экзогенный гистамин, эндогенный гистамин, лактобациллы, макаки резусы, коррекция микрофлоры, пробиотик.

## INFLUENCE OF PROBIOTIC COMPOSITIONS ON PHYSIOLOGICAL INDICATORS OF POOL OF MACACA MULATTA HISTAMINE

**Rubalskii Evgenii O.**, Specialist In Innovations, Technology and Innovation Support Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, Junior Research Associate, Laboratory of Applied Immunochemistry, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 10 Admiral Makarov St., Moscow, 125212, Russia, tel.: 8-961-798-37-53, e-mail: e.o.rubalsky@gmail.com.

**Smirnova Kamila N.**, Graduate student, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-49-95 (add. 111), e-mail: kamila.smirnova@mail.ru.

**Afanasyev 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: afanasyevss409.4@bk.ru.

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

**Tepliy David L.**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Honorary Figure of Russian Higher Education, Head, Department of Physiology, Morphology, Genetics and Biomedicine, Astrakhan State University, 1 Shaumyan Sq., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-49-95 (add. 111), e-mail: dima.tepliy@yandex.ru.

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

**Orlov Sergey V.**, Dr. Sci. (Med.), Director, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354375, Russia, tel.: (862) 243-20-31, e-mail: orlov@primatologia.ru.

**Lapin Boris A.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Scientific Director, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354375, Russia, tel.: (862)243-20-30, e-mail: lapin@primatologia.ru.

**Aleshkin Andrey V.**, Dr. Sci. (Biol.), MBA, Chief Research Associate, 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: andreialeshkin@googlemail.com.

**Daudova Adilya D.**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology and Virology, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-616-08-90, e-mail: [adaudova@mail.ru](mailto:adaudova@mail.ru).

**Dzhikidze Eteri K.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354375, Russia.

**Arshba Iona M.**, Cand. Sci. (Biol.), Head, Laboratory of Infectious Pathology, Research Institute of Medical Primatology, 177 Mira St., Sochi, 354375, Russia, tel.: (862) 243-20-28, e-mail: [aim26@mail.ru](mailto:aim26@mail.ru).

**Akhmineeva Aziza Kh.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical Academy, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) (8512) 52-36-55, e-mail: [asmafordec@mail.ru](mailto:asmafordec@mail.ru).

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

The aim of this study was to evaluate the influence of liquid probiotic compositions based on a consortium of lactobacilli strains *L. helveticus NKJC*, *L. helveticus JCH*, *L. casei KAA* and culture media with different ability to support a histaminase activity and concentration of histamine on the dynamics of indicators of histamine pool in blood and stool of healthy rhesus macaques, changes of intestinal microbiota being determined. A significant decrease of histamine pool was found in the stool of *Macaca mulatta* 14 days after the start of administration of the probiotic compositions based on Milk hydrolysate (MHM) and Citric casein lactoserum media (CCLM) supplemented with  $\text{Cu}^{2+}$  in physiological concentrations. The reduced pool of histamine had no significant differences from the physiological histamine pool in the feces of intact animals. It is revealed that the level of histamine in whole peripheral blood during the administration of the compositions had no statistically significant changes in comparison with the physiological level of histamine pool in blood of the intact *Macaca mulatta*.

**Key words:** *histamine, lactobacilli, rhesus macaques, microbiota correction.*

**Введение.** Гистамин – 4-(2-аминоэтил)-имидазол – медиатор различных физиологических функций: нейромедиатор, один из центральных эндогенных медиаторов иммунитета, основной медиатор аллергии и воспаления [7, 9, 12]. Гистамин содержится в большинстве органов и тканей. Он может быть биорегулятором своего собственного синтеза у человека [7, 9, 25].

Основные источники образования гистамина в тканях и органах следующие: поступление с пищей, внутриклеточное декарбоксилирование гистидина с образованием «эндогенного» гистамина и декарбоксилирование гистидина из белков бактериями биотопов макроорганизма с образованием «экзогенного» гистамина [4, 5].

«Экзогенный» гистамин в организме могут продуцировать представители родов *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, присутствующие транзитивно или постоянно на коже и слизистых оболочках, способные декарбоксилировать гистидин [3, 5, 9, 12, 13, 22]. Выявлено, что при наиболее часто встречаемых вариантах дисбактериоза кишечника увеличивается частота высева штаммов *E. coli*, способных декарбоксилировать гистидин [14].

Микробный фактор играет важную роль в физиологических механизмах регулирования свободного гистамина в организме, а связанное с микробным фактором, с особенностями состояния биоценоза увеличенное количество гистамина может обуславливать патофизиологические эффекты.

Ранее были разработаны варианты иммунобиологического средства на основе консорциума штаммов лактобацилл *Lactobacillus helveticus NKJC*, *L. helveticus JCH*, *L. casei KAA*, способного регулировать уровень гистамина [17]. Были разработаны оригинальные варианты пробиотических композиций в жидкой форме на основе консорциума этих штаммов лактобацилл, обеспечивающего наиболее эффективное снижение уровня гистамина в среде культивирования. В качестве питательных сред использовали известную и широко используемую при изготовлении жидких пробиотиков гидролизатно-молочную среду (ГМС) [11], характеризующуюся концентрацией гистамина, сопоставимой с его уровнем в содержимом кишечника, а также новую питательную среду – молочную лимоннокислотную казеиновую сыворотку (ЛКМС), созданную на основе ранее разработанной питательной среды для селекционирования штаммов лактобацилл [1, 2]. Основа ЛКМС содержит гистамин в концентрации, не превышающей уровень этого биогенного амина в цельной крови в норме.

Важными сведениями для обеспечения наиболее выраженного превалирования гистаминазой

активности над декарбоксилазными свойствами лактобацилл в физиологических условиях являются данные о возможности использования катионов меди (II) –  $\text{Cu}^{2+}$  – как ингибитора активности гистидиндекарбоксилаз, компонента активных центров диаминооксидаз и катализатора дальнейшего окисления продуктов окисления гистамина [1, 20, 24, 27, 29]. Поэтому для поддержания стабильных свойств консорциума по снижению уровня гистамина вносили в варианты композиций ионы  $\text{Cu}^{2+}$  в концентрации, поддерживающей и не превышающей суточную норму потребления  $\text{Cu}^{2+}$ , которая составляла 300 мкмоль/л.

Сходство между человеком и макаками резусами, заключающееся в видовом составе, количественном соотношении выделяемых микроорганизмов, гомологии мукозальных противомикробных пептидов, метаболизме гистамина, позволяет использовать *Macaca mulatta* в качестве модели для изучения особенностей взаимодействия макроорганизма, в том числе функционирования пищеварительного тракта, и микробиоты кишечника, а также физиологических изменений, обусловленных таким взаимодействием [8, 15, 19, 21, 26, 28].

**Цель:** оценить влияние жидких пробиотических композиций на основе консорциума штаммов лактобацилл *L. helveticus NKJC*, *L. helveticus JCH*, *L. casei KAA* и питательных сред с различной способностью поддерживать гистаминазную активность и концентрацией гистамина на динамику показателей пула гистамина в крови и стуле здоровых макак резусов с определением изменений состава микрофлоры кишечника.

**Материалы и методы исследования.** Изучение композиций проводилось на экспериментальных животных – макаках резусах (*Macaca mulatta*). В эксперименте использовали клинически здоровых самцов в возрасте от 5,1 до 8,4 лет, весом от 7 200 до 10 500 г. В исследовании было задействовано 20 обезьян в качестве интактных животных (контрольная группа) и 26 обезьян для исследования физиологических показателей при коррекции пробиотическими композициями метаболизма гистамина микробиоценозов слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта. Последние особи были разделены на 4 опытные группы:

- 1) 6 животных, получавших композиции на основе консорциума штаммов лактобацилл и ГМС;
- 2) 6 животных, получавших композиции на основе консорциума штаммов лактобацилл и ЛКМС;
- 3) 7 животных, получавших композиции на основе консорциума штаммов лактобацилл и ГМС с добавлением 300 мкмоль/л  $\text{Cu}^{2+}$ ;
- 4) 7 животных, получавших композиции на основе консорциума штаммов лактобацилл и ЛКМС с добавлением 300 мкмоль/л  $\text{Cu}^{2+}$ .

Обезьяны получали пробиотические композиции по 10 мл перорально 1 раз в сутки в течение 7 суток. Образцы композиций на основе лактобацилл имели следующие показатели:

- образец композиции № 1 – композиция на основе консорциума штаммов *L. helveticus NKJC*, *L. casei KAA* и *L. helveticus JCH* в соотношении 2 : 1 : 1, соответственно, содержащая ГМС: титр лактобацилл –  $10^9$  КОЕ/мл, pH 4,8, титруемая кислотность – 107,2°Т, концентрация гистамина – 226,1 нг/мл;
- образец композиции № 2 – композиция на основе консорциума штаммов *L. helveticus NKJC*, *L. casei KAA* и *L. helveticus JCH* в соотношении 2 : 1 : 1, соответственно, содержащая ЛКМС: титр лактобацилл –  $10^9$  КОЕ/мл, pH 4,8, титруемая кислотность – 59,6°Т, концентрация гистамина – 10,1 нг/мл;
- образец композиции № 3 – композиция на основе консорциума штаммов *L. helveticus NKJC*, *L. casei KAA* и *L. helveticus JCH* в соотношении 2 : 1 : 1, соответственно, содержащая ГМС и 300 мкмоль/л  $\text{Cu}^{2+}$ : титр лактобацилл –  $10^9$  КОЕ/мл, pH 4,9, титруемая кислотность – 105,4°Т, концентрация гистамина – 222,8 нг/мл;
- образец композиции № 4 – композиция на основе консорциума штаммов *L. helveticus NKJC*, *L. casei KAA* и *L. helveticus JCH* в соотношении 2 : 1 : 1, соответственно, содержащая ЛКМС и 300 мкмоль/л  $\text{Cu}^{2+}$ : титр лактобацилл –  $10^9$  КОЕ/мл, pH 4,8, титруемая кислотность – 59,2°Т, концентрация гистамина – 9,3 нг/мл.

Исследование концентрации гистамина проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА): в крови – при помощи набора реагентов Histamine ELISA BA E-1000, в фекалиях – Histamine Stool ELISA BA E-1200, в пробиотических композициях – Histamine Research ELISA BA E-5800 (все указанные препараты были произведены Labor Diagnostika Nord GmbH, Германия). Посев фекалий обезьян и учет результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями по оценке дисбактериоза кишечника [10, 16]. Исследования проводили в трех контрольных точках: до дачи композиций, через 7 суток после ежедневной дачи пробиотических композиций и через 14 суток после начала эксперимента (через 7 суток после отмены дачи композиций).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы Microsoft Excel

(Microsoft Corporation, США), для количественных показателей рассчитывали значения  $M \pm m$ , для оценки статистической значимости различий количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** По заключению ветеринарного врача за все дни клинического наблюдения обезьяны оставались активными, хорошо ели, стул был оформленный. Отклонений от нормы в состоянии здоровья животных обнаружено не было. Не выявлено повышения температуры тела как показателя общей реактивности организма обезьян.

Концентрация гистамина в фекалиях и периферической цельной крови интактных животных составляла  $153,37 \pm 20,10$  нг/г и  $19,14 \pm 2,00$  нг/мл, соответственно. Уровень гистамина в плазме крови интактных макак резусов находился ниже порога чувствительности использованного метода. Полученные данные содержания гистамина в крови соответствуют ранее описанным концентрациям этого биогенного амина в крови макак резусов в норме [18, 23]. Концентрация гистамина в крови у интактных макак резусов не превышала верхнюю границу нормы, характерную для человека [6]. Это подтверждает обоснованность использования модели макак резусов для исследования динамики гистамина в норме и перспективность интерпретации полученных данных в отношении организма человека.

При сравнении содержания гистамина в фекалиях обезьян из разных опытных групп экспериментальных животных установлено, что уровень гистамина сохранялся в пределах физиологической нормы (уровень значимости различий с группой интактных животных –  $p > 0,05$ ).

Снижение пула гистамина в фекалиях *Macaca mulatta* через 14 суток после начала введения пробиотических композиций на основе ГМС, ЛКМС с добавлением  $\text{Cu}^{2+}$  было статистически достоверным (табл. 1).

Таблица 1

**Средние показатели уровня гистамина в фекалиях обезьян**

Контрольная точка	Средняя концентрация гистамина, нг/г ( $M \pm m$ )			
	Опытная группа 1	Опытная группа 2	Опытная группа 3	Опытная группа 4
До введения	$173,8 \pm 20,3$	$165,8 \pm 15,4$	$173,1 \pm 12,1$	$170,6 \pm 14,7$
После 7 суток	$168,9 \pm 8,4^*$	$152,1 \pm 14,7^*$	$134,6 \pm 12,3^*$	$134,5 \pm 14,3^*$
После 14 суток	$153,9 \pm 10,8^*$	$143,7 \pm 8,7^*$	$133,7 \pm 1,7^{**}$	$134,1 \pm 0,8^{**}$

Примечание: \* – уровень значимости различий с животными до введения –  $p > 0,05$ ; \*\* – уровень значимости различий с животными до введения –  $p < 0,05$

Концентрация гистамина в стуле обезьян 1 и 2 опытной групп снижалась недостоверно.

При сравнении содержания гистамина в периферической крови обезьян из разных групп экспериментальных животных установлено, что уровень гистамина сохранялся в пределах физиологической нормы (уровень значимости различий с группой интактных животных –  $p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таблица 2

**Средние показатели уровня гистамина в периферической крови обезьян**

Контрольная точка	Средняя концентрация гистамина, нг/мл ( $M \pm m$ )			
	Опытная группа 1	Опытная группа 2	Опытная группа 3	Опытная группа 4
До введения	$20,9 \pm 1,4$	$21,0 \pm 0,9$	$19,3 \pm 1,0$	$18,7 \pm 0,8$
После 7 суток	$19,6 \pm 0,9^*$	$19,9 \pm 0,7^*$	$18,2 \pm 1,4^*$	$18,3 \pm 0,5^*$
После 14 суток	$21,0 \pm 1,9^*$	$20,8 \pm 1,0^*$	$19,8 \pm 0,8^*$	$19,7 \pm 1,7^*$

Примечание: \* – уровень значимости различий с животными до введения –  $p > 0,05$

Концентрация гистамина в плазме крови опытных групп животных находилась ниже порога чувствительности использованного набора реагентов (0,12 нг/мл) так же, как и при исследовании уровня этого биогенного амина у интактных макак резусов.

Динамика уровней гистамина в стуле и цельной периферической крови макак резусов опытных групп представлена на рисунках 1–4.

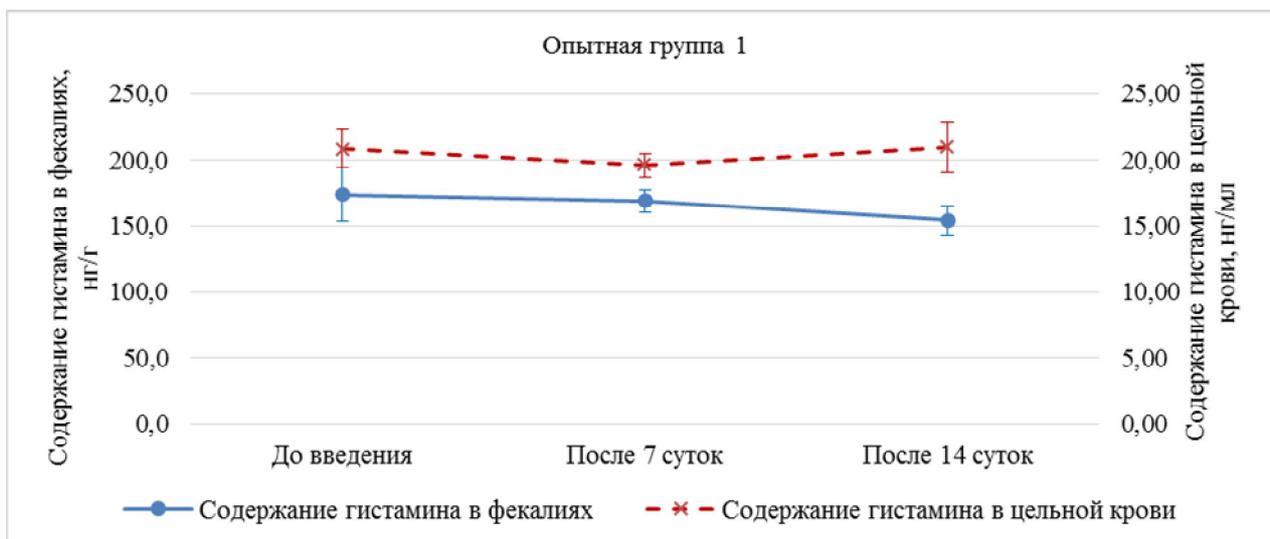


Рис. 1. Динамика содержания гистамина у макак опытной группы № 1

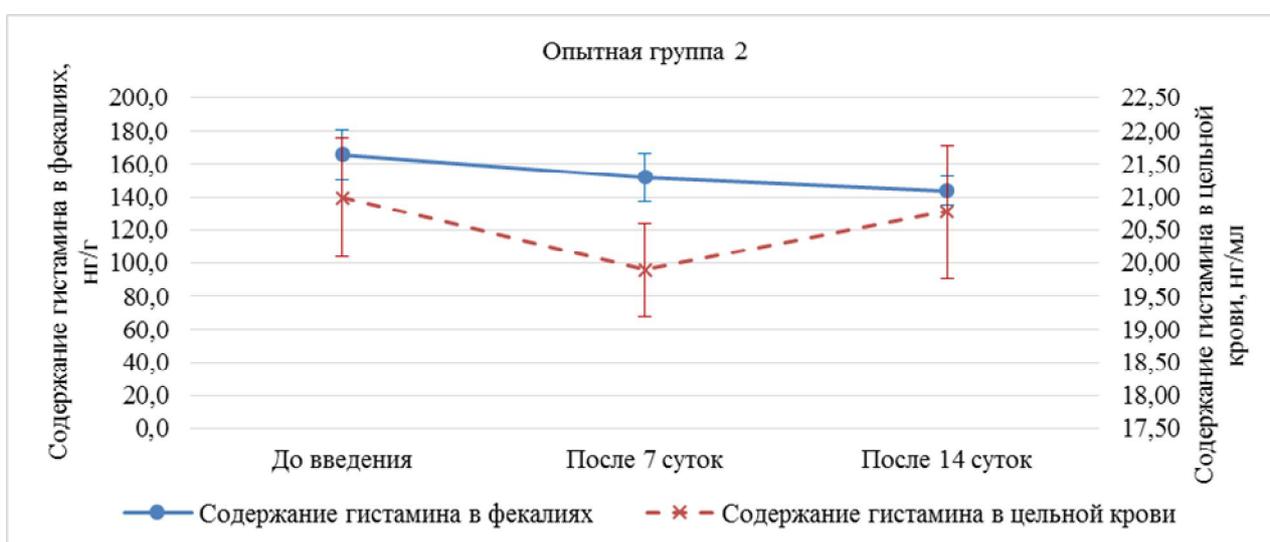


Рис. 2. Динамика содержания гистамина у макак опытной группы № 2

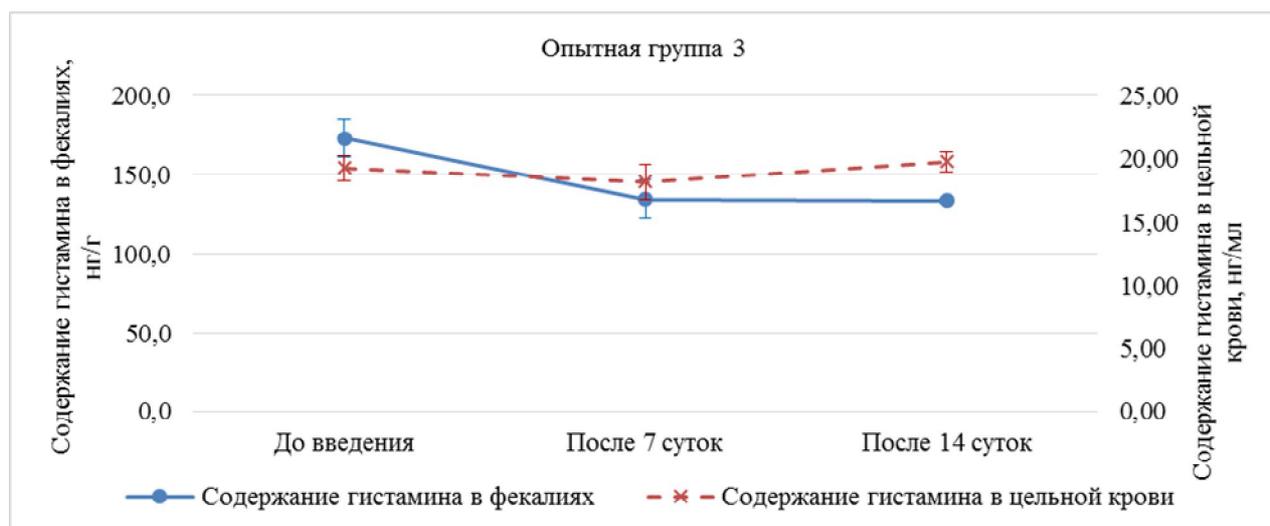


Рис. 3. Динамика содержания гистамина у макак опытной группы № 3

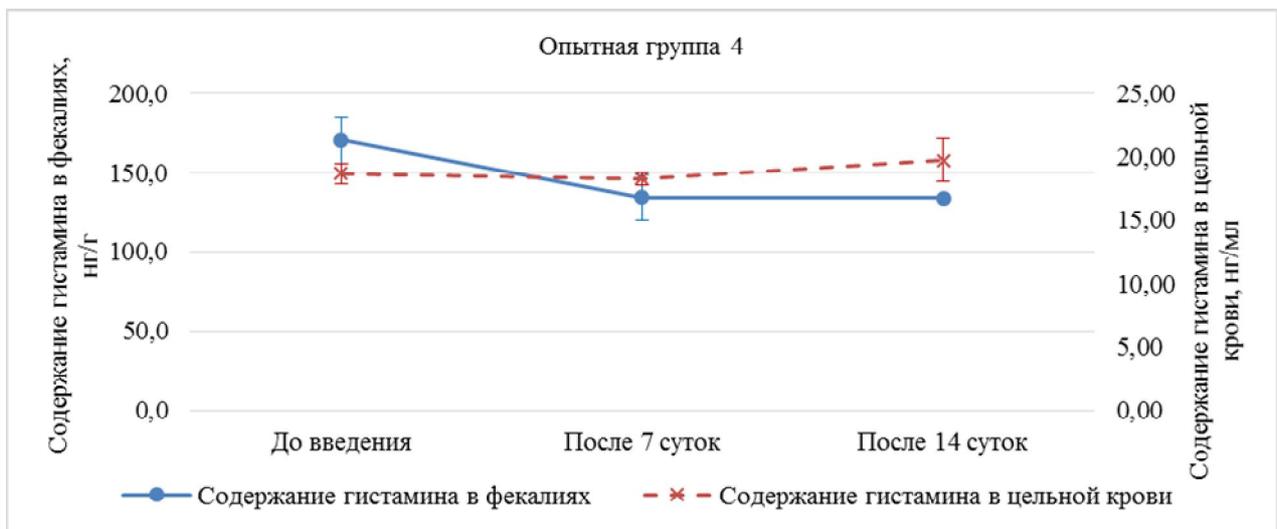


Рис. 4. Динамика содержания гистамина у макак опытной группы № 4

Таким образом, динамика содержания гистамина в цельной крови не была однонаправленной с динамикой этого биогенного амина в фекалиях опытных животных.

Посев фекалий обезьян опытных групп во всех контрольных точках позволяет проследить динамику изменений кишечной микрофлоры (табл. 3).

Таблица 3

Динамика кишечной микрофлоры у макак резусов на фоне дачи пробиотических композиций

Контрольные точки	Средняя концентрация бактерий в фекалиях обезьян, lg КОЕ/г (M ± m) <sup>1)</sup>											
	<i>Bifidobacterium spp.</i> <sup>2)</sup>	<i>Lactobacillus spp.</i> <sup>2)</sup>	<i>E. coli</i> <sup>2)</sup>	<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>2)</sup>	<i>S. aureus</i>	<i>Enterococcus spp.</i> <sup>2)</sup>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Proteus spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Clostridium spp.</i>	<i>Candida spp.</i>
<b>Опытная группа 1</b>												
До введения	8,6 ± 0,4	9,8 ± 0,2	5,8 ± 0,7	5,8 ± 0,2	–	6,8 ± 0,4	4,3 <sup>5)</sup>	3,3 <sup>5)</sup>	6,0 <sup>4)</sup>	6,0 <sup>5)</sup>	4,8 <sup>6)</sup>	–
После 7 суток	10,0 ± 0,1	9,8 ± 0,2	5,4 ± 0,7	4,2 ± 0,2	–	7,4 ± 0,3	2,0 <sup>5)</sup>	5,0 <sup>3)</sup>	4,5 <sup>4)</sup>	4,0 <sup>5)</sup>	–	–
После 14 суток	9,0 ± 0,5	9,8 ± 0,2	5,2 ± 0,6	4,0 ± 0,1	–	6,4 ± 1,0	–	–	–	–	–	–
<b>Опытная группа 2</b>												
До введения	9,2 ± 0,4	10,0 ± 0,1	5,7 ± 0,5	5,3 ± 0,4	5,0 <sup>4)</sup>	7,0 ± 0,0	6,0 <sup>4)</sup>	3,0 <sup>3)</sup>	7,0 <sup>3)</sup>	5,3 <sup>6)</sup>	5,8 <sup>6)</sup>	7,0 <sup>3)</sup>
После 7 суток	10,0 ± 0,1	10,0 ± 0,1	5,3 ± 0,5	4,4 ± 0,3	–	7,8 ± 0,3	2,0 <sup>3)</sup>	–	–	4,3 <sup>5)</sup>	5,0 <sup>3)</sup>	6,0 <sup>3)</sup>
После 14 суток	10,0 ± 0,1	9,7 ± 0,4	6,3 ± 0,4	4,0 ± 0,1	–	7,3 ± 0,2	–	–	–	3,5 <sup>4)</sup>	–	–
<b>Опытная группа 3</b>												
До введения	9,0 ± 0,5	8,9 ± 0,6	5,4 ± 0,6	5,7 ± 0,5	4,0 <sup>3)</sup>	6,6 ± 0,5	4,0 <sup>3)</sup>	–	–	4,3 <sup>5)</sup>	5,5 <sup>4)</sup>	7,0 <sup>3)</sup>
После 7 суток	9,9 ± 0,2	9,3 ± 0,3	5,1 ± 0,4	4,3 ± 0,2	–	7,4 ± 0,2	–	–	–	–	–	–
После 14 суток	10,0 ± 0,1	9,7 ± 0,3	6,9 ± 0,4	4,1 ± 0,2	–	8,0 ± 0,0	5,0 <sup>3)</sup>	4,0 <sup>3)</sup>	–	4,0 <sup>4)</sup>	–	–
<b>Опытная группа 4</b>												
До введения	9,1 ± 0,4	9,3 ± 0,5	5,7 ± 0,6	5,6 ± 0,7	5,0 <sup>4)</sup>	7,1 ± 0,4	3,0 <sup>4)</sup>	4,0 <sup>4)</sup>	–	5,3 <sup>5)</sup>	8,0 <sup>3)</sup>	–
После 7 суток	9,0 ± 0,5	8,7 ± 0,4	5,6 ± 0,5	4,1 ± 0,2	–	7,9 ± 0,2	2,0 <sup>3)</sup>	3,0 <sup>4)</sup>	–	7,0 <sup>3)</sup>	–	–
После 14 суток	10,0 ± 0,1	9,7 ± 0,3	6,4 ± 0,3	3,4 ± 0,2	–	8,0 ± 0,0	2,0 <sup>3)</sup>	2,5 <sup>4)</sup>	–	4,0 <sup>3)</sup>	–	–

Примечание: 1) – бактерии рода *Pseudomonas* не выделялись; 2) – микроорганизм выделялся у всех особей; 3) – микроорганизм выделялся только у 1 особи из опытной группы в данной контрольной точке; 4) – микроорганизм выделялся только у 2 особей из опытной группы в данной контрольной точке; 5) – микроорганизм выделялся только у 3 особей из опытной группы в данной контрольной точке; 6) – микроорганизм выделялся только у 4 особей из опытной группы в данной контрольной точке

В результате дачи пробиотических композиций у животных всех опытных групп наблюдалась полная элиминация или значительное снижение титра бактерий, способных продуцировать гистамин, а именно – *Staphylococcus spp.*, *S. aureus*, *Proteus spp.*, *Clostridium spp.* Этот антагонистический эффект, вероятно, обеспечивал тенденцию к снижению концентрации гистамина в фекалиях у животных 1 и 2 опытных групп. Однако для обеспечения достоверного снижения уровня этого биогенного амина, которое наблюдалось у макак 3 и 4 опытных групп, необходимо поддержание стабильных свойств консорциума по снижению уровня этого биогенного амина. Штаммы введенных композиций влияют на гистаминообразующую способность микроорганизмов микробиоценоза кишечника обезьян. Ранее было показано, что получение обезьянами пробиотика на основе лактобацилл сопровождается появлением и стимуляцией новых пробиотических штаммов в их кишечнике [15].

**Заключение.** Показано, что пул гистамина в фекалиях *Macaca mulatta* через 7 суток после введения пробиотических композиций на основе ГМС, ЛКМС снижался, однако статистически значимых различий не выявлено, и не отличался от физиологического пула гистамина в фекалиях интактных животных. Снижение пула гистамина в фекалиях *Macaca mulatta* через 14 суток после начала введения пробиотических композиций на основе ГМС, ЛКМС с добавлением  $\text{Cu}^{2+}$  было статистически достоверным, при этом данный показатель не имел статистически значимых различий с физиологическим пулом гистамина в фекалиях интактных животных. Выявлено, что уровень гистамина в периферической крови при введении композиций не имел статистически достоверных изменений по сравнению с физиологическим уровнем пула гистамина в крови у интактных *Macaca mulatta*, следовательно, физиологическое снижение уровня гистамина в кишечнике *Macaca mulatta*, обусловленное коррекцией метаболизма гистамина микробиоценозов желудочно-кишечного тракта, не влияло на пул этого биогенного амина в периферической крови животных.

#### Список литературы

1. Алешкин, В. А. Микробиоценозы и здоровье человека / В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, А. В. Караулов, Е. А. Воропаева, М. С. Афанасьев, А. В. Алешкин, Ю. В. Несвижский, В. К. Гостищев, И. А. Дятлов, И. В. Евсегнеева, В. В. Фирстова, Л. А. Леванова, Л. И. Кафарская, А. М. Амерханова, О. В. Макаров, О. Ю. Борисова, Е. П. Селькова, В. М. Лахтин, И. Г. Шемякин, Л. В. Феклисова, Е. Р. Мескина, О. В. Калюжин, О. Н. Ершова, Х. М. Галимзянов, О. В. Рубальский, Э. А. Светоч, Т. Н. Савченко, А. А. Терентьев, С. Ю. Пчелинцев, Б. А. Ефимов, А. В. Куяров, А. Г. Лютов, В. В. Решетник, А. Л. Байракова, О. Г. Гречишников, О. Г. Жиленкова, В. А. Метельская, Ю. В. Захарова, Т. Н. Гренкова, Э. А. Есаян, Углеша Станоевич, Е. А. Егорова, Н. В. Воложанцев, А. М. Затевалов, Ю. М. Голубцова, Н. К. Фурсова, Ю. Н. Урбан, О. А. Воронина, Е. О. Рубальский, М. В. Лахтин, О. М. Кострова, А. Д. Воропаев, А. А. Калмыков, Е. Е. Рубальская, В. Б. Бондаренко, Д. Д. Воропаев, А. Н. Оганесян, Н. Л. Бондаренко / под ред. В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, А. В. Караулова – М. : Династия, 2015. – 548 с.
2. Алешкин, В. А. Пат. 2441066 Рос. Федерация, МПК C12N 1/20, C12Q 1/04 Основа питательной среды для селектирования штаммов лактобацилл по признаку снижения уровня гистамина в среде культивирования / В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Е. О. Рубальский, А. М. Амерханова, А. В. Алешкин, А. Х. Ахминеева, Л. А. Сайгушева, А. А. Куяров, М. С. Афанасьев, Д. С. Афанасьев, М. О. Рубальский; заявители и патентообладатели ООО «ИнноПроб», В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, Е. О. Рубальский, А. М. Амерханова, А. В. Алешкин, А. Х. Ахминеева, Л. А. Сайгушева, А. А. Куяров, М. С. Афанасьев, Д. С. Афанасьев, М. О. Рубальский. – № 2010130771/10; заявл. 22.07.2010; опубл. 27.01.2012; Бюл. № 3.
3. Алешукина, А. В. Отношения микроб-хозяин в биотопах толстой кишки при дисбактериозах : дис. ... д-ра мед. наук / А. В. Алешукина. – М., 2012. – 237 с.
4. Вайсфельд, И. Л. Гистамин в биохимии и физиологии / И. Л. Вайсфельд, Г. Н. Кассиль. – М. : Наука, 1981. – 278 с.
5. Воропаева, Е. А. Микробная экология и гистаминообразующая активность микроорганизмов задней стенки глотки детей, больных бронхиальной астмой : дис. ... канд. биол. наук / Е. А. Воропаева. – М., 2002. – 139 с.
6. Горячкина, Л. А. Клиническая аллергология и иммунология: руководство для практикующих врачей / Л. А. Горячкина, К. А. Кашкин, Е. П. Терехова, Е. Н. Степанова, З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, Н. М. Ненашева, Е. В. Передкова, Е. Ю. Борзова, А. И. Прощалькин, Н. Н. Храмцова, Н. Г. Астафьева, О. С. Дробик / под ред. Л. А. Горячкиной, К. П. Кашкина. – М. : Миклош, 2009. – 432 с.
7. Гушин, И. С. Устранение неизбежности аллергического ответа / И. С. Гушин // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 23–33.
8. Дарсания, М. Ш. Микрофлора кишечника обезьян и доклиническое изучение лечебных биопрепаратов : дис. ... канд. биол. наук / М. Ш. Дарсания. – М., 2000. – 107 с.
9. Зарудий, Ф. С. Гистамин и противогистаминные средства / Ф. С. Зарудий. – Уфа : Башкортостан, 1995. – 224 с.

10. Зверев, В. В. Микрoэкология и гуморальный иммунитет слизистых открытых полостей человека в норме и при патологических состояниях : учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / В. В. Зверев, Ю. В. Несвижский, Е. А. Воропаева, С. С. Афанасьев, В. А. Алешкин, А. В. Караулов, Х. М. Галимзянов, О. В. Макаров, Е. А. Богданова, О. В. Рубальский, М. С. Афанасьев, Н. С. Матвеевская, Д. С. Афанасьев, Т. Н. Савченко, В. А. Метельская, Е. Е. Рубальская, Е. О. Рубальский. – Астрахань-М. : Изд-во АГМА, 2011. – 80 с.
11. Инструкция по приготовлению кисломолочного бифидумбактерина на молочных кухнях / сост. Г. И. Гончарова, Л. П. Семенова, А. М. Лянная, Э. П. Козлова. – М. : Министерство здравоохранения РСФСР, 1987. – 11 с.
12. Ключева, Л. А. Микрoэкологические нарушения и их коррекция при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите (на примере г. Сургута) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. А. Ключева. – Сургут, 2008. – 124 с.
13. Кулакова, Ю. В. Разработка поликомпонентного метаболитного пробиотика для наружного применения на основе лактобацилл : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю. В. Кулакова. – М., 2013. – 24 с.
14. Куяров, А. В. Пробиотическая микробиология на службе здоровья жителей Севера : монография / А. В. Куяров, А. А. Куяров, Г. Н. Куярова, З. Н. Низамудинова, С. Н. Нохрина, Л. А. Сайгушева, Д. А. Сухарев. – Сургут : ИЦ СурГУ, 2013. – 223 с.
15. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова, Н. М. Грачева, А. С. Анкирская, Л. В. Феклисова, Л. В. Пожалостина, И. В. Борисова, Р. С. Будагов, Л. П. Ульянова, М. А. Шабанская, Л. В. Морозова, Л. В. Агеева, О. В. Рубальский, Г. И. Ханина, А. Г. Лютов, Л. А. Леванова, В. Ю. Давыдкин, О. А. Башкина, С. В. Султанова, М. С. Афанасьев, А. Е. Степанов, Н. Г. Рахимова, А. А. Терентьев, Е. И. Казмирова, Л. А. Денисов, Н. Н. Ворошилина, Д. С. Афанасьев, И. В. Садолина, Н. В. Лобачев, А. В. Кокуев, Л. И. Новикова / под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
16. ОСТ 91500.11.0004-2003 // Отраслевой стандарт. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. – 2003. – Режим доступа : [www.rspor.ru/db\\_standarts/PVB\\_disbacterioz.doc](http://www.rspor.ru/db_standarts/PVB_disbacterioz.doc), свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 10.12.2015.
17. Черепанова, Ю. В. Пат. 2393214 Рос. Федерация, МПК C12N 1/20, A61K 35/74, C12P 37/00 Иммунобиологическое противоаллергическое средство (варианты), штамм *Lactobacillus acidophilus* NKJC, штамм *Lactobacillus acidophilus* JCH, штамм *Lactobacillus acidophilus* KAA / Ю. В. Черепанова, В. В. Поспелова, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. М. Лахтин, А. М. Амерханова, А. В. Куяров, О. В. Рубальский, Л. П. Ульянова, А. В. Алешкин, Е. В. Волкова, М. В. Лахтин, А. Х. Ахминеева, Е. О. Рубальский, А. А. Куяров, М. С. Афанасьев, Д. С. Афанасьев; заявители и патентообладатели ООО «ИнноПроб», В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, А. М. Амерханова, А. В. Куяров, О. В. Рубальский, А. В. Алешкин А. Х. Ахминеева, Е. О. Рубальский, М. С. Афанасьев, Д. С. Афанасьев. – № 2009102950/13; заявл. 29.01.2009; опубл. 27.06.2010; Бюл. № 18.
18. Almeida, A. P. Distribution of histamine and histaminase (diamine oxidase) in blood of various species / A. P. Almeida, W. Flye, D. Deveraux, Z. Horakova, M. A. Beaven // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1980. – Vol. 67C, № 2. – P. 187–190.
19. Bals, R. Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) mucosal antimicrobial peptides are close homologues of human molecules / R. Bals, C. Lang, D. J. Weiner, C. Vogelmeier, U. Welsch, J. M. Wilson // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2001. – Vol. 8, № 2. – P. 370–375.
20. Born, G. V. R. The effect of copper on the enzymic oxidation of histamine and aliphatic diamines / G. V. R. Born // *Br. J. Pharmacol. Chemother.* – 1953. – Vol. 8, № 1. – P. 42–45.
21. Dvorak, A. M. Ultrastructural criteria for identification of mast cells and basophils in humans, guinea pigs, and mice / A. M. Dvorak, H. F. Dvorak, S. J. Galli // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1983. – Vol. 128 (2 Pt 2). – P. S49–S52.
22. Joneja, J. M. Histamine intolerance, diamine oxidase activity, and probiotics / J. M. Joneja // *Vickerstaff Health Services.* – 2004. – Режим доступа : <http://www.allergynutrition.com/wp-content/uploads/2014/05/Histamine-DAO-and-Probiotics-Revised.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 10.12.2015.
23. Lorenz, W. Elevated plasma histamine concentrations in surgery : causes and clinical significance / W. Lorenz, W. Seidel, A. Doenicke, R. Tauber, H.-J. Reimann, R. Uhlig, G. Mann, P. Dormann, A. Schmal, G. Häfner, H. Hamelmann // *Klinische Wochenschrift* – 1974. – Vol. 52, № 9. – P. 419–425.
24. Muraki, T. Prokaryotic homologs of the eukaryotic 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase and 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase in the 2-nitrobenzoate degradation pathway of *Pseudomonas fluorescens* strain KU-7 / T. Muraki, M. Taki, Y. Hasegawa, H. Iwaki, P. C. Lau // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2003. – Vol. 69, № 3. – P. 1564–1572.
25. Nomura, H. Histamine stimulates alveolar macrophages to release neutrophil and monocyte chemotactic activity / H. Nomura, E. Sato, S. Koyama, M. Haniuda, K. Kubo, S. Nagai, T. Izumi // *J. Lab. Clin. Med.* – 2001. – Vol. 138, № 4. – P. 226–235.
26. Ovadia, S. Successful cyclosporine treatment for atopic dermatitis in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*) / S. Ovadia, S. R. Wilson, C. J. Zeiss // *Comp. Med.* – 2005. – Vol. 55, № 2. – P. 192–196.

27. Saysell, C. G. Probing the catalytic mechanism of *Escherichia coli* amine oxidase using mutational variants and a reversible inhibitor as a substrate analogue / C. G. Saysell, W. S. Tambyrajah, J. M. Murray, C. M. Wilmot, S. E. Phillips, M. J. McPherson, P. F. Knowles // *Biochem. J.* – 2002. – Vol. 365, Pt. 3. – P. 809–816.
28. Schelegle, E. S. Allergic asthma induced in rhesus monkeys by house dust mite (*Dermatophagoides farinae*) / E. S. Schelegle, L. J. Gershwin, L. A. Miller, M. V. Fanucchi, L. S. Van Winkle, J. P. Gerriets, W. F. Walby, A. M. Omlor, A. R. Buckpitt, B. K. Tarkington, V. J. Wong, J. P. Joad, K. B. Pinkerton, R. Wu, M. J. Evans, D. M. Hyde, C. G. Plopper // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158, № 1. – P. 333–341.
29. Shepard, E. M. Towards the development of selective amine oxidase inhibitors. Mechanism-based inhibition of six copper containing amine oxidases / E. M. Shepard, J. Smith, B. O. Elmore, J. A. Kuchar, L. M. Sayre, D. M. Dooley // *Eur. J. Biochem.* – 2002. – Vol. 269, № 15. – P. 3645–3658.

## References

1. Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Karaulov A. V., Voropaeva E. A., Afanas'ev M. S., Aleshkin A. V., Nesvizhskiy Yu. V., Gostishchev V. K., Dyatlov I. A., Evsegneeva I. V., Firstova V. V., Levanova L. A., Kafarskaya L. I., Amerkhanova A. M., Makarov O. V., Borisova O. Yu., Sel'kova E. P., Lakhtin V. M., Shemyakin I. G., Feklisova L. V., Meskina E. R., Kalyuzhin O. V., Ershova O. N., Galimzyanov Kh. M., Rubal'skiy O. V., Svetoch E. A., Savchenko T. N., Terent'ev A. A., Pchelintsev S. Yu., Efimov B. A., Kuyarov A. V., Lyutov A. G., Reshetnik V. V., Bayrakova A. L., Grechishnikova O. G., Zhilenkova O. G., Metel'skaya V. A., Zakharova Yu. V., Grenkova T. N., Esayan E. A., Stanoevich Uglesha, Egorova E. A., Volozhantsev N. V., Zatevalov A. M., Golubtsova Yu. M., Fursova N. K., Urban Yu. N., Voronina O. A., Rubal'skiy E. O., Lakhtin M. V., Kostrova O. M., Voropaev A. D., Kalmykov A. A., Rubal'skaya E. E., Bondarenko V. B., Voropaev D. D., Oganessian A. N., Bondarenko N. L. *Mikrobiotsenozy i zdorov'e cheloveka* [Microbiocenosis and human health]. Ed. by V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, A. V. Karaulov. Moscow, Izdatel'stvo «Dinastiya» [Publishing house “Dynasty”], 2015, 548 p.
2. Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Rubal'skiy E. O., Amerkhanova A. M., Aleshkin A. V., Akhmineeva A. Kh., Saygusheva L. A., Kuyarov A. A., Afanas'ev M. S., Afanas'ev D. S., Rubal'skiy M. O. *Osnova pitatel'noy sredy dlya selektsionirovaniya shtammov laktobatsill po priznaku snizheniya urovnya gistamina v srede kul'tivirovaniya* [Nutrient medium base for lactobacilli strain selection by histamine reduction in culture medium]. Patent RF, no. 2441066, 2010.
3. Aleshukina A. V. *Otnosheniya mikrob-khozyain v biotopakh tolstoy kishki pri disbakteriozakh*. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Microbe-host relations in biotopes of the colon at dysbacterioses. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2012, 237 p.
4. Vaysfel'd I. L., Kassil' G. N. *Gistamin v biokhimii i fiziologii* [Histamine in biochemistry and physiology]. Moscow, Nauka, 1981, 278 p.
5. Voropaeva E. A. *Mikrobnaya ekologiya i gistaminobrazuyushchaya aktivnost' mikroorganizmov zadney stenki glotki detey, bol'nykh bronkhial'noy astmoy*. Dissertatsiya kandidata biologicheskikh nauk [Microbial ecology and histamine forming activity of microorganisms of the posterior pharyngeal wall of children with bronchial asthma. Thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2002, 139 p.
6. Goryachkina L. A., Kashkin K. A., Terekhova E. P., Stepanova E. N., Aysanov Z. R., Kalmanova E. N., Nenasheva N. M., Peredkova E. V., Borzova E. Yu., Proshchalykin A. I., Khramtsova N. N., Astaf'eva N. G., Drobik O. S. *Klinicheskaya allergologiya i immunologiya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey* [Clinical Allergology and Immunology: A guide for practicing physicians]. Moscow, Miklosh, 2009, 432 p.
7. Gushchin I. S. *Ustraneniye neizbezhnosti allergicheskogo otveta* [Removal of inevitability of allergic response]. *Pul'monologiya* [Pulmonology], 2010, no. 4, pp. 23–33.
8. Darsaniya M. Sh. *Mikroflora kishchnika obez'yan i doklinicheskoe izuchenie lechebnykh biopreparatov*. Dissertatsiya kandidata biologicheskikh nauk [Intestinal microflora of monkeys and preclinical study of therapeutic biopreparations. Thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2000, pp. 46–52.
9. Zarudiy F. S. *Gistamin i protivogistaminnye sredstva* [Histamine and antihistamines]. Ufa, Bashkortostan, 1995, 224 p.
10. Zverev V. V., Nesvizhskiy Yu. V., Voropaeva E. A., Afanas'ev S. S., Aleshkin V. A., Karaulov A. V., Galimzyanov Kh. M., Makarov O. V., Bogdanova E. A., Rubal'skiy O. V., Afanas'ev M. S., Matveevskaya N. S., Afanas'ev D. S., Savchenko T. N., Metel'skaya V. A., Rubal'skaya E. E., Rubal'skiy E. O. *Mikroekologiya i gumoral'nyy immunitet slizistykh otkrytykh polostey cheloveka v norme i pri patologicheskikh sostoyaniyakh*. Uchebnoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachey [Microecology and humoral immunity of mucous of human open cavities in normal and pathological conditions. A manual for the system of postgraduate education of doctors]. Astrakhan-Moscow, ASMA, 2011, 80 p.
11. *Instruktsiya po prigotovleniyu kislomolochnogo bifidumbakterina na molochnykh kukhnyakh* [Manual for the preparation of fermented milk bifidobacterin in dairy kitchens]. Moscow, The Ministry of Health of the RSFSR, 1987, 11 p.
12. Klyueva L. A. *Mikroekologicheskie narusheniya i ikh korektsiya pri khronicheskom retsidiviruyushchem aftoznom stomatite (na primere g. Surguta)*. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Microecological disorders and their correction in chronic recurrent aphthous stomatitis (on the example of Surgut city). Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Surgut, 2008, 124 p.

13. Kulakova Yu. V. Razrabotka polikomponentnogo metabolitnogo probiotika dlya naruzhnogo primeneniya na osnove laktobatsill. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk [The development of multicomponent metabolic probiotic for external use on the basis of lactobacilli. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Moscow, 2013, 24 p.
14. Kuyarov A. V., Kuyarov A. A., Kuyarova G. N., Nizamutdinova Z. N., Nokhrina S. N., Saygusheva L. A., Sukharev D. A. Probioticheskaya mikrobiologiya na sluzhbe zdorov'ya zhiteley Severa: monografiya [Probiotic microbiology at the health service of residents of the North: monograph]. Surgut: IC SurGU, 2013, 223 p.
15. Onishchenko G. G., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Pospelova V. V., Gracheva N. M., Ankirskaya A. S., Feklisova L. V., Pozhalostina L. V., Borisova I. V., Budagov R. S., Ul'yanova L. P., Shabanskaya M. A., Morozova L. V., Ageeva L. V., Rubal'skiy O. V., Khanina G. I., Lyutov A. G., Levanova L. A., Davydkin V. Yu., Bashkina O. A., Sultanova S. V., Afanas'ev M. S., Stepanov A. E., Rakhimova N. G., Terent'ev A. A., Kazimirova E. I., Denisov L. A., Voroshilina N. N., Afanas'ev D. S., Sadolina I. V., Lobachev N. V., Kokuev A. V., Novikova L. I. Immunobiologicheskie preparaty i perspektivy ikh primeneniya v infektologii [Immunobiological preparations and perspectives of their use in infectology]. Ed. by G. G. Onishchenko, V. A. Aleshkin, S. S. Afanas'ev, V. V. Pospelova Moscow, GOU VUNMC MZ RF [Russian educational, scientific and methodical center for continuous medical and pharmaceutic education of the Ministry of Health of the Russian Federation], 2002, 608 p.
16. OST 91500.11.0004-2003 Otrasleyvoy standart. Protokol vedeniya bol'nykh. Disbakterioz kishechnika. [The industry standard. Treatment Protocol. Intestinal dysbiosis.]. 2003. Available at: [http://www.rspor.ru/db\\_standarts/PVB\\_disbakterioz.doc](http://www.rspor.ru/db_standarts/PVB_disbakterioz.doc) (accessed 10 December 2015).
17. Cherepanova Yu. V., Pospelova V. V., Aleshkin V. A., Afanas'ev S. S., Lakhtin V. M., Amerkhanova A. M., Kuyarov A. V., Rubal'skiy O. V., Ul'yanova L. P., Aleshkin A. V., Volkova E. V., Lakhtin M. V., Akhmineeva A. Kh., Rubal'skiy E. O., Kuyarov A. A., Afanas'ev M. S., Afanas'ev D. S. Immunobiologicheskoe protivoallergicheskoe sredstvo (varianty), shtamm *Lactobacillus acidophilus* NKJC, shtamm *Lactobacillus acidophilus* JCH, shtamm *Lactobacillus acidophilus* KAA [Immunobiological antiallergic agent (versions), *Lactobacillus acidophilus* NKJC strain, *Lactobacillus acidophilus* JCH strain, *Lactobacillus acidophilus* KAA strain]. Patent RF, no. 2393214, 2009.
18. Almeida A. P., Flye W., Deveraux D., Horakova Z., Beaven M. A. Distribution of histamine and histaminase (diamine oxidase) in blood of various species. *Comp. Biochem. Physiol.*, 1980, vol. 67C, no. 2, pp. 187–190.
19. Bals R., Lang C., Weiner D. J., Vogelmeier C., Welsch U., Wilson J. M. Rhesus monkey (*Macaca mulatta*) mucosal antimicrobial peptides are close homologues of human molecules. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001, vol. 8, no. 2, pp. 370–375.
20. Born G. V. R. The effect of copper on the enzymic oxidation of histamine and aliphatic diamines. *Br. J. Pharmacol. Chemother.*, 1953, vol. 8, no. 1, pp. 42–45.
21. Dvorak A. M., Dvorak H. F., Galli S. J. Ultrastructural criteria for identification of mast cells and basophils in humans, guinea pigs, and mice. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, vol. 128 (2 Pt 2), pp. S49–S52.
22. Joneja J. M. Histamine intolerance, diamine oxidase activity, and probiotics. Vickerstaff Health Services, 2004. Available at: <http://www.allergynutrition.com/wp-content/uploads/2014/05/Histamine-DAO-and-Probiotics-Revised.pdf> (accessed 10 December 2015).
23. Lorenz W., Seidel W., Doenicke A., Tauber R., Reimann H.-J., Uhlig R., Mann G., Dormann P., Schmal A., Häfner G., Hamelmann H. Elevated plasma histamine concentrations in surgery: causes and clinical significance. *Klinische Wochenschrift*, 1974, vol. 52, no. 9, vol. 419–425.
24. Muraki T., Taki M., Hasegawa Y., Iwaki H., Lau P. C. Prokaryotic homologs of the eukaryotic 3-hydroxyanthranilate 3,4-dioxygenase and 2-amino-3-carboxymuconate-6-semialdehyde decarboxylase in the 2-nitrobenzoate degradation pathway of *Pseudomonas fluorescens* strain KU-7. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2003, vol. 69, no. 3, pp. 1564–1572.
25. Nomura H., Sato E., Koyama S., Haniuda M., Kubo K., Nagai S., Izumi T. Histamine stimulates alveolar macrophages to release neutrophil and monocyte chemotactic activity. *J. Lab. Clin. Med.*, 2001, vol. 138, no. 4, pp. 226–235.
26. Ovadia S., Wilson S. R., Zeiss C. J. Successful cyclosporine treatment for atopic dermatitis in a rhesus macaque (*Macaca mulatta*). *Comp. Med.*, 2005, vol. 55, no. 2, pp. 192–196.
27. Saysell C. G., Tambyrajah W. S., Murray J. M., Wilmot C. M., Phillips S. E., McPherson M. J., Knowles P. F. Probing the catalytic mechanism of *Escherichia coli* amine oxidase using mutational variants and a reversible inhibitor as a substrate analogue. *Biochem. J.*, 2002, vol. 365, Pt. 3, pp. 809–816.
28. Schelegle E. S., Gershwin L. J., Miller L. A., Fanucchi M. V., Van Winkle L. S., Gerriets J. P., Walby W. F., Omlor A. M., Buckpitt A. R., Tarkington B. K., Wong V. J., Joad J. P., Pinkerton K. B., Wu R., Evans M. J., Hyde D. M., Plopper C. G. Allergic asthma induced in rhesus monkeys by house dust mite (*Dermatophagoides farinae*). *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 158, no. 1, pp. 333–341.
29. Shepard E. M., Smith J., Elmore B. O., Kuchar J. A., Sayre L. M., Dooley D. M. Towards the development of selective amine oxidase inhibitors. Mechanism-based inhibition of six copper containing amine oxidases. *Eur. J. Biochem.*, 2002, vol. 269, no. 15, pp. 3645–3658.

## **ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ПОЛОВЫМ ПУТЕМ, НА СОСТОЯНИЕ МИКРОСОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПРОСТАТИТОМ**

**Садретдинов Ренат Ажимахмудович**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: likhoradka@mail.ru.

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

**Полуниин Андрей Андреевич**, ассистент кафедры урологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

**Мирошников Валентин Михайлович**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры урологии, ГБОУ ВПО Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

У бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем, были изучены вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия и уровень натрийуретического пептида типа С. В группе фертильных больных хроническим простатитом при отсутствии выявленных инфекций, передающихся половым путем, была диагностирована умеренная дисфункция микрососудистого эндотелия без выработки натрийуретического пептида типа С; в группе фертильных больных с инфекциями, передающимися половым путем, и бесплодных больных независимо от наличия инфекций, передающихся половым путем, преобладала умеренная дисфункция с увеличенной выработкой натрийуретического пептида типа С. Установлены корреляционные взаимосвязи между наличием микст-инфекции и значением коэффициента эндотелиальной функции, а также уровнем натрийуретического пептида типа С у фертильных ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) и бесплодных ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ) больных хроническим простатитом.

**Ключевые слова:** хронический простатит, эндотелиальная дисфункция, натрийуретический пептид типа С, инфекции, передающиеся половым путем.

## **INFLUENCE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS ON THE STATE OF THE MICROVASCULAR ENDOTHELIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC PROSTATITIS**

**Sadretdinov Renat A.**, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: likhoradka@mail.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: voroninaluda74@mail.ru

**Polunin Andrey A.**, Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

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

We have studied a vasoregulating function of vascular endothelium and the level of C-type natriuretic peptide at infertile and fertile patients with chronic prostatitis on the background of sexually transmitted infections. A moderate dysfunction of microvascular endothelium without the production of C-type natriuretic peptide was diagnosed in the group of fertile patients with chronic prostatitis and without the sexually transmitted infections. A moderate dysfunction with an increased production of C-type natriuretic peptide was observed in the group of fertile patients with sexually transmitted infections and in the group of infertile patients regardless of the presence of sexually transmitted infections. We have revealed correlations between the presence of a mixed infection and the value of the coefficient of endothelial function, as well as the level of C-type natriuretic peptide in fertile ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ) and infertile

( $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ ;  $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ) patients with chronic prostatitis.

**Key words:** *chronic prostatitis, endothelial dysfunction, C-type natriuretic peptide, sexually transmitted infections.*

**Введение.** Несмотря на применение современных методов диагностики, лечения и профилактики хронического простатита на фоне инфекций, передающихся половым путем (ИППП), количество больных с данной патологией не снижается. Происходит повсеместный и неуклонный рост заболеваемости среди мужского населения работоспособного и репродуктивного возраста (от 18 до 50 лет) [1, 5, 14, 15, 20]. Число неудовлетворительных результатов после лечения также не снижается, что ухудшает показатели качества жизни пациентов [10, 12, 16]. Парадоксальным является тот факт, что иногда даже на фоне комбинированного лечения, при нормализации функционально-лабораторных показателей со стороны предстательной железы нередко остаются те или иные жалобы (ночные мочеиспускания, ослабление напора мочи, чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, дискомфорт в уретре в конце акта мочеиспускания, половые расстройства) [11, 13, 18, 19].

В последние годы доказано, что в развитии большинства заболеваний, в том числе и хронического простатита, основополагающее значение имеют микроциркуляторные нарушения тканей и органов [3, 4, 7, 21]. Установлено, что в ответ на воздействие различных экзо- и эндогенных факторов происходят изменения микроциркуляторного русла, которые приводят к нарушениям гемодинамики в том или ином органе. При этом важно отметить, что микроциркуляторные расстройства не только сопровождают различные заболевания, но и могут явиться причиной их рецидивов [2, 3], в связи с чем актуальными являются исследования, подчеркивающие диагностическую значимость показателей микроциркуляции.

**Цель:** изучить состояние микрососудистого эндотелия у бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом на фоне инфекций, передающихся половым путем.

**Материалы и методы исследования.** Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых ученых – кандидатов наук за проект «Хронический простатит в развитии мужского бесплодия» (МК-6729.2015.7). Проведение данного клинического исследования одобрено Региональным независимым этическим комитетом (заседание РНЭК от 3.10.2014, протокол № 9). Поправок к исходному протоколу РНЭК не было.

Первично из 940 обследованных мужчин были отобраны 280 пациентов с хроническим простатитом на фоне ИППП. Диагноз хронического простатита устанавливали на основании наличия у пациентов характерной клинической картины, результатов физикального обследования и лабораторно-инструментальных данных. Длительность хронического простатита на фоне ИППП варьировала от 2 до 6 лет. У 23 % пациентов причиной простатита явился трихомониаз, в остальных случаях обнаруживалась микст-инфекция: сочетание трихомониаза с хламидиозом (19 %), микоплазмозом (29 %), уреаплазмозом (24 %) и кандидозом (5 %).

Всех больных хроническим простатитом на фоне ИППП распределили на 4 группы: 70 фертильных больных без ИППП, 70 фертильных больных с ИППП, 70 бесплодных больных без ИППП и 70 бесплодных больных с ИППП. Группу контроля составили 50 практически здоровых мужчин репродуктивного возраста.

Комплексное обследование пациентов проводили на клинической базе кафедр дерматовенерологии и урологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. На каждого пациента заполняли индивидуальную план-карту, в которую вносили клинические параметры, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. Было проведено комплексное обследование каждого пациента для выявления ИППП и сопутствующих осложнений со стороны урогенитальной сферы. Полученные данные сопоставляли с критериями включения/исключения.

Критерием отбора в группы бесплодных пациентов явилось отсутствие беременности в браке в течение одного года у лиц репродуктивного возраста при регулярной половой жизни без применения контрацептивных средств. Для исключения женского бесплодия проводился анализ амбулаторных карт женщин с изучением социального статуса, анамнеза, гинекологической и соматической патологии. Возрастные различия между мужчинами из бесплодных пар и контрольной группы отсутствовали. При оценке соматического статуса мужчин обращали внимание на своевременное конституциональное и половое развитие, определение типа телосложения, массо-ростового коэффициента, вто-

ричные половые признаки и наличие гинекомастии. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением исключались.

Критериями исключения служили также патологические процессы органов мошонки (варикоцеле, кисты, орхит, эпидимит, двусторонний эпидидимит или эпидидимоорхит, перенесенные травмы яичек, перекрут яичек), аномалии развития мочеиспускательного канала, неврологические заболевания мочевого пузыря, генетические аномалии, эндокринные нарушения, системные заболевания прямой кишки, повышенный уровень антиспермальных антител в эякуляте, хронические интоксикации (хронический алкоголизм и др.), иммунное бесплодие, оперативные вмешательства в анамнезе по поводу крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи, гидроцеле; прием препаратов, влияющих на функцию мочеполовой системы.

Урогенитальный статус включал в себя осмотр и пальпаторное исследование органов мошонки с указанием положения, консистенции и размеров яичек, придатков и семявыносящих протоков. Всем пациентам проводили ультразвуковое исследование яичек, в том числе доплерометрию сосудов семенного канатика для исключения субклинических форм варикоцеле. Оценка эякулята проводили в соответствии с требованиями ВОЗ (1999).

Исследование функционального состояния эндотелия кожных микрососудов осуществляли методом лазерной доплеровской флоуметрии с помощью лазерного анализатора тканевого кровотока «ЛАКК-02» в одноканальной модификации (научно-производственное предприятие «Лазма», г. Москва). В качестве стандартной зоны исследования использовалась точка проекции простаты на коже живота над лоном.

Для оценки вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия в ходе лазерной доплеровской флоуметрии проводили ионофоретические пробы с 5 % раствором ацетилхолина (АХ) и 5 % раствором нитропрусида натрия (НН). В ходе каждой ионофоретической пробы оценивали резерв капиллярного кровотока (РКК) – степень прироста показателя микроциркуляции в ответ на ионофорез препарата [3]. Кроме того, вычисляли коэффициент эндотелиальной функции (КЭФ) как отношение степени прироста показателя микроциркуляции при ионофорезе ацетилхолина к степени увеличения показателя микроциркуляции при ионофорезе нитропрусида натрия ( $KЭФ = РКК\ АХ / РКК\ НН$ ) [6].

Определение уровней натрийуретического пептида типа С (СНП) в образцах плазмы осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем «NT-proCNP» (каталожный номер В1-20872, фирма «Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG», Австрия) [8, 17].

Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США) [9]. Для каждого показателя и групп наблюдений вычисляли медиану, 5 и 95 процентиля. Поскольку в большинстве групп признаки имели отличное от нормального распределение, то для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных двух несвязанных групп использовали U-критерий Манна-Уитни. За критический уровень статистической значимости принимали 5 % ( $p = 0,05$ ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из таблицы, значение коэффициента эндотелиальной функции во всех исследуемых группах было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) меньше, чем в группе контроля, составляя 0,93 [0,8; 1,1] ед.

В группе фертильных больных хроническим простатитом без ИППП коэффициент эндотелиальной функции составил 0,93 [0,80; 1,10] ед., в группе фертильных больных хроническим простатитом с ИППП – 0,90 [0,81; 1,07] ед., в группе бесплодных больных хроническим простатитом без ИППП – 0,85 [0,70; 1,00] ед. и в группе бесплодных больных хроническим простатитом с ИППП – 0,69 [0,60; 0,90] ед. против 1,09 [1,01; 2,00] ед. в группе контроля. Различия между группами фертильных больных хроническим простатитом без ИППП и фертильных больных с ИППП были статистически незначимы ( $p = 0,062$ ).

В группе бесплодных больных с ИППП, напротив, значение КЭФ было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе бесплодных больных хроническим простатитом без ИППП. Зависимость выраженности эндотелиальной дисфункции от наличия ИППП в группе бесплодных больных хроническим простатитом подтверждалось выявленной обратной корреляционной взаимосвязью между значением КЭФ и наличием ИППП ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,001$ ).

**Состояние микрососудистого эндотелия у бесплодных и фертильных больных хроническим простатитом в зависимости от наличия ИППП**

Группы пациентов	Коэффициент эндотелиальной функции, ед.	Уровень натрийуретического пептида типа С, пг/мл
Контрольная группа, n = 50	1,09 [1,01; 2,00]	6,5 [5,3; 8,5]
Фертильные больные без ИППП, n = 70	0,93 [0,80; 1,10] $p_1 < 0,001$	9,1 [4,3; 28,2] $p_1 = 0,601$
Фертильные больные с ИППП, n = 70	0,90 [0,81; 1,07] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,062$	12,2 [4,4; 30,3] $p_1 = 0,002$ $p_2 = 0,262$
Бесплодные больные без ИППП, n = 70	0,85 [0,70; 1,00] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	19,3 [4,1; 44,3] $p_1 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Бесплодные больные с ИППП, n = 70	0,69 [0,60; 0,90] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$	46,5 [13,0; 67,2] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$

*Примечание:  $p_1$  – уровень статистической значимости различий с контрольной группой,  $p_2$  – уровень статистической значимости различий с группами больных без ИППП,  $p_3$  – уровень статистической значимости различий с группами фертильных больных хроническим простатитом*

В группе фертильных больных хроническим простатитом статистически значимой взаимосвязи между значением КЭФ и наличием ИППП не прослеживалось ( $r = 0,158$ ;  $p = 0,061$ ), однако выявлялась статистически значимая обратная связь между значением КЭФ и наличием микст-инфекции ( $r = -0,54$ ;  $p < 0,001$ ). Данная связь демонстрировала, что именно микст-инфекция у фертильных больных хроническим простатитом оказывает особенно неблагоприятное воздействие на состояние микрососудистого эндотелия, инициируя и поддерживая эндотелиальную дисфункцию. В группе фертильных пациентов прослеживалось неблагоприятное воздействие хламидийной и трихомонадной инфекции на состояние микрососудистого эндотелия, что подтверждалось наличием обратных корреляционных взаимосвязей между наличием данных инфекций и КЭФ ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,018$  и  $r = -0,35$ ;  $p = 0,003$  соответственно). Обращает на себя внимание, что сила связей КЭФ с хламидийной и микоплазменной инфекциями была меньше, чем с микст-инфекцией.

В группе бесплодных больных хроническим простатитом также наблюдалась статистически значимая сильная обратная корреляционная взаимосвязь между значением КЭФ и наличием микст-инфекции ( $r = -0,84$ ;  $p < 0,001$ ), подчеркивающая значимую роль микст-инфекции в поддержании эндотелиальной дисфункции у бесплодных пациентов.

Уровень СНП в группе фертильных больных хроническим простатитом без ИППП был сопоставим с группой контроля ( $p = 0,601$ ), составляя 9,1 [4,3; 28,2] пг/мл против 6,5 [5,3; 8,5] пг/мл. В группе фертильных больных хроническим простатитом с ИППП уровень СНП был статистически значимо ( $p = 0,002$ ) выше, чем в группе контроля, составив 12,2 [4,4; 30,3] пг/мл, при этом различия с группой фертильных больных хроническим простатитом без ИППП были статистически незначимы ( $p = 0,262$ ). В группе бесплодных больных хроническим простатитом без ИППП уровень СНП составил 19,3 [4,1; 44,3] пг/мл, что было статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше по сравнению как с группой контроля, так и с группой фертильных больных хроническим простатитом без ИППП. В группе бесплодных больных хроническим простатитом с ИППП уровень СНП был статистически значимо ( $p < 0,001$ ) выше, по сравнению как с группой контроля, так и с группой бесплодных больных хроническим простатитом без ИППП. Зависимость выработки замещающего вазодилататора от наличия ИПП в группе бесплодных пациентов подтверждалась выявленной прямой корреляционной взаимосвязью между уровнем СНП и наличием ИППП ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,001$ ), причем особенно неблагоприятно наличие микст-инфекции ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,001$ ). В группе фертильных больных ХП также наблюдалась зависимость выработки СНП от наличия микст-инфекции, хотя и меньшая по силе, чем в группе бесплодных больных хроническим простатитом ( $r = 0,54$ ;  $p < 0,001$ ).

**Заключение.** В группе фертильных больных хроническим простатитом без инфекций, передающихся половым путем, была диагностирована умеренная дисфункция микрососудистого эндотелия без выработки натрийуретического пептида типа С. В группе фертильных больных с ИППП и бесплодных больных без ИППП преобладала умеренная дисфункция с увеличенной выработкой за-

мещающего вазодилатора – натрийуретического пептида типа С. В группе бесплодных больных хроническим простатитом с ИППП преобладала выраженная дисфункция микрососудистого эндотелия, также сопровождавшаяся увеличенной выработкой натрийуретического пептида типа С. Наличие микст-инфекции у фертильных больных хроническим простатитом оказывает выраженное неблагоприятное воздействие на состояние микрососудистого эндотелия, инициируя и поддерживая эндотелиальную дисфункцию.

### Список литературы

1. Гориловский, Л. М. Хронический простатит / Л. М. Гориловский, М. М. Доброхотов // *Амбулаторная урология*. – 2003. – № 4. – С. 42–44.
2. Козлов, В. И. Метод лазерной доплеровской флоуметрии : пособие для врачей / В. И. Козлов, Э. С. Мач, О. А. Терман, В. В. Сидоров. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2000. – 35 с.
3. Крупаткин, А. И. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров, Н. К. Черемис, Г. М. Пискунова, В. Г. Голубев, Д. Е. Панов, М. А. Берглезов, В. А. Колосов, В. В. Юлов, В. Н. Карпов, П. Н. Любченко, Р. В. Горенков, Д. А. Рогаткин, М. А. Гинзбург, М. В. Жидков, Н. С. Васильев, Б. С. Брискин, А. В. Прошин, М. В. Полянский, Т. А. Федорова, П. Н. Масыкин, А. В. Мамонов, В. Н. Букатко, С. Н. Ермольев, И. И. Бородулина, А. В. Белоусов; под ред. А. И. Крупаткина, В. В. Сидорова. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2005. – 256 с.
4. Кудрявцев, Ю. В. Морфологические изменения в предстательной железе при хроническом простатите / Ю. В. Кудрявцев, А. М. Чумаков // *Современные аспекты диагностики и лечения хронического простатита : мат-лы Всероссийской научно-практической конференции (г. Курск, 26–27 апреля 2000 г.)*. – Курск : Маэстро-Принт, 2000. – С. 75–76.
5. Лоран, О. Б. Наше понимание проблемы хронического простатита / О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь, А. С. Сегал, С. О. Юдовский // *Фарматека*. – 2002. – № 10. – С. 69–76.
6. Нуржанова, И. В. Пат. 2436091 Рос. Федерация, МПК G01N 33/483 Способ оценки функционального состояния микрососудистого эндотелия у больных бронхиальной астмой / И. В. Нуржанова, О. С. Полунина, Л. П. Воронина, Е. А. Полунина; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО АГМА Росздрава. – № 2010124218/15; заявл. 11.06.10; опубл. 10.12.11. Бюл. № 34.
7. Полунин, А. А. Состояние базального кровотока у больных хроническим застойным и бактериальным простатитом / А. А. Полунин, В. М. Мирошников, Л. П. Воронина, А. И. Полунин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 140–143.
8. Полунина, Е. А. Клинико-диагностическое значение вазорегулирующей функции сосудистого эндотелия и уровня натрийуретического пептида типа С при бронхиальной астме : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. А. Полунина. – Астрахань, 2011. – 23 с.
9. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
10. Ткачев, А. В. Качество эякулята при хроническом простатите / А. В. Ткачев, Ю. А. Ильюхин // *Материалы X Российского съезда урологов (г. Москва, 1–3 октября 2002 г.)*. – М. : Информполиграф, 2002. – С. 301–302.
11. Ткачук, В. Н. Современные методы лечения больных хроническим простатитом : пособие для врачей / В. Н. Ткачук. – СПб. : ИнформМед, 2000. – 46 с.
12. Anderson, J. T. Prostate disease : an overview / J. T. Anderson // *Hosp. Med.* – 1999. – Vol. 60, № 10. – P. 698–699.
13. Collins M. M. How common is prostatitis? A national survey of physician visits / M. M. Collins, R. S. Stafford, M. P. O'Leary, M. J. Barry // *J. Urol.* – 1998. – Vol. 159, № 4. – P. 1224–1228.
14. Kaplan, S. L. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome / S. L. Kaplan, M. Volpe, A. A. Te // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 171, № 1. – P. 284–288.
15. Ku, J. H. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men : results of a communitybased survey / J. H. Ku, M. E. Kim, N. K. Lee, Y. H. Park // *Urology*. – 2001. – Vol. 58, № 6. – P. 853–858.
16. Nickel, J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostitutes / J. C. Nickel // *Europ. Urol. (Suppl.)*. – 2003. – № 2. – P. 11–14.
17. Nishikimi, T. Routine measurement of natriuretic peptide to guide the diagnosis and management of chronic heart failure / T. Nishikimi, H. Matsuoka // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109, № 25. – P. 325–326.
18. Roberts, R. O. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis : the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men / R. O. Roberts, M. M. Lieber, T. Rhodes, C. J. Girman, D. G. Bostwick, S. J. Jacobsen // *Urology*. – 1998. – Vol. 51, № 4. – P. 578–584.
19. Schaeffer, A. J. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis : the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study / A. J. Schaeffer, J. S. Knauss, J. R. Landis, K. J. Propert, R. B. Alexander, M.S. Litwin, J. C. Nickel, M. P. O'Leary, R. B. Nadler, M. A. Pontari, D. A. Shoskes, S. I. Zeitlin, J. E. Jr. Fowler, C. A. Mazurick, J. W. Kusek, L. M. Nyberg // *J. Urol.* – 2002. – Vol. 168, № 3. – P. 1048–1053.

20. Schaeffer, A. J. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome / A. J. Schaeffer, W. P. Weidner, G. K. Barbalias // *Eur. Urol.* – 2003. – № 2. – P. 1–4.
21. True, L. D. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study / L. D. True, R. E. Berger, I. Rothman, S. O. Ross, J. N. Krieger // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162, № 6. – P. 2014–2018.

### References

1. Gorilovskiy L. M., Dobrokhotov M. M. Khronicheskiy prostatit [Chronic prostatitis]. *Ambulatornaya urologiya* [Outpatient urology], 2003, no. 4, pp. 42–44.
2. Kozlov V. I., Mach E. S., Terman O. A., Sidorov V. V. Metod lazernoy dopplerovskoy floumetrii: posobie dlya vrachey [Method of laser Doppler flowmetry: manual for physicians]. Moscow, Medicine, 2000, 35 p.
3. Krupatkin A. I., Sidorov V. V., Cheremis N. K., Piskunova G. M., Golubev V. G., Panov D. E., Berglezov M. A., Kolosov V. A., Yulov V. V., Karpov V. N., Lyubchenko P. N., Gorenkov R. V., Rogatkin D. A., Ginzburg M. A., Zhidkov M. V., Vasil'ev N. S., Briskin B. S., Proshin A. V., Polyanskiy M. V., Fedorova T. A., Masyakin P. N., Mamonov A. V., Bukatko V. N., Ermol'ev S. N., Borodulina I. I., Belousov A. V. Lazernaya dopplerovskaya floumetriya mikrotsirkulyatsii krovi [Laser Doppler flowmetry of blood microcirculation]. Moscow, Medicine, 2005, 256 p.
4. Kudryavtsev Yu. V., Chumakov A. M. Morfologicheskie izmeneniya v predstatel'noy zheleze pri khronicheskom prostatite [Morphological changes in the prostate gland in chronic prostatitis]. *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniya khronicheskogo prostatita"* [Materials of all-Russian scientific and practical conference "The modern aspects of diagnosis and treatment of chronic prostatitis"]. Kursk, Maestro-Print, 2000, pp. 75–76.
5. Loran O. B., Pushkar' D. Yu., Segal A. S., Yudovskiy S. O. Nashe ponimanie problemy khronicheskogo prostatita [Our understanding of the problems of chronic prostatitis]. *Farmateka* [Pharmateca]. 2002, no. 10, pp. 69–76.
6. Nurzhanova I. V., Polunina O. S., Voronina L. P., Polunina E. A. Sposob otsenki funktsional'nogo sostoyaniya mikrososudistogo endoteliya u bol'nykh bronkhial'noy astmoy [The way to estimate the functional state of microvascular endothelium in patients with bronchial asthma]. Patent RF, no. 2010124218/15, 2010.
7. Polunin A. A., Miroshnikov V. M., Voronina L. P., Polunin A. I. Sostoyanie bazal'nogo krovotoka u bol'nykh khronicheskim zastoynym i bakterial'nym prostatitom [The condition of basal blood flow in patients with chronic congestive and bacterial prostatitis]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no 3, pp. 140–143.
8. Polunina E. A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie vazoreguliruyushchey funktsii sosudistogo endoteliya i urovnya natriyureticheskogo peptida tipa C pri bronkhial'noy astme. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Clinical and diagnostic value of vasoregulating function of the vascular endothelium and the level of C-type natriuretic peptide in bronchial asthma]. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 23 p.
9. Rebrova O. Yu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. The application of a package of applied programs STATISTICA]. Moscow, Media Sphere, 2002, 312 p.
10. Tkachev A. B., Il'yukhin Yu. A. Kachestvo eyakulyata pri khronicheskom prostatite [Quality of ejaculate in chronic prostatitis]. *Materialy X Rossiyskogo s"ezda urologov* [Materials of the X Russian Congress of urology]. Moscow, Informpoligraf, 2002, pp. 301–302.
11. Tkachuk, V. N. Sovremennye metody lecheniya bol'nykh khronicheskim prostatitom: posobie dlya vrachey [Modern methods of treatment of patients with chronic prostatitis: a guide for physicians]. Saint-Petersburg, InformMed, 2000, 46 p.
12. Anderson J. T. Prostate disease: an overview. *Hosp. Med.*, 1999, vol. 60, no. 10, pp. 698–699.
13. Collins M. M., Stafford R. S., O'Leary M. P., Barry M. J. How common is prostatitis? A national survey of physician visits. *J. Urol.*, 1998, vol. 159, no. 4, pp. 1224–1228.
14. Kaplan S. L., Volpe M., Te A. A. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol.*, 2004, vol. 171, no. 1, pp. 284–288.
15. Ku J. H., Kim M. E., Lee N. K., Park Y. H. Influence of environmental factors on chronic prostatitis-like symptoms in young men: results of a community based survey. *Urology*, 2001, vol. 58, no. 6, pp. 853–858.
16. Nickel J. C. Clinical evaluation of the patients pressing with prostitutes. *Europ. Urol. (Suppl.)*, 2003, no. 2, pp. 11–14.
17. Nishikimi T., Matsuoka H. Routine measurement of natriuretic peptide to guide the diagnosis and management of chronic heart failure. *Circulation*, 2004, vol. 109, no. 25, pp. 325–326.
18. Roberts R. O., Lieber M. M., Rhodes T., Girman C. J., Bostwick D. G., Jacobsen S. J. Prevalence of a physician-assigned diagnosis of prostatitis: The Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. *Urology*, 1998, vol. 51, no. 4, pp. 578–584.

19. Schaeffer A. J., Knauss J. S., Landis J. R., Probert K. J., Alexander R. B., Litwin M. S., Nickel J. C., O'Leary M. P., Nadler R. B., Pontari M. A., Shoskes D. A., Zeitlin S. I., Fowler J. E. Jr., Mazurick C.A., Kusek J. W., Nyberg L. M. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol.*, 2002, vol. 168, no. 3, pp. 1048–1053.

20. Schaeffer A. J., Weidner W. P., Barbalias G. K. Summary Consensus Statement: Diagnosis and Management of Chronic Prostatitis: Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur. Urol.*, 2003, no. 2, pp. 1–4.

21. True L. D., Berger R. E., Rothman I., Ross S. O., Krieger J. N. Prostate histopathology and the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective biopsy study. *J. Urol.*, 1999, vol. 162, no. 6, pp. 2014–2018.

УДК 616.379-008.64-08-008.9-06

14.01.00 – Клиническая медицина

© Е.Н. Чернышева, 2015

## **ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

*Чернышева Елена Николаевна*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414004, г. Астрахань, Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

Были обследованы 41 человек (29 мужчин и 12 женщин) с сахарным диабетом 2 типа при метаболическом синдроме в возрастном интервале от 30 до 60 лет (50,0 (39,0; 55,0) лет). На протяжении года эти пациенты получали комплексное лечение с использованием метформина (1 700 мг в сутки). Процесс перекисного окисления липидов изучали по уровню гидроперекисей сыворотки крови. Определение антиоксидантной способности было основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в сыворотке крови, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода методом иммуноферментного анализа. Оказалось, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при метаболическом синдроме процессы перекисного окисления липидов интенсифицированы, о чем говорит уровень гидроперекисей 2,8 (1,9; 3,3) мкмоль; антиоксидантная активность сыворотки крови снижена (273,6 (242,3; 331,9) мкмоль/л). Через 12 месяцев комплексного воздействия уровень гидроперекисей снизился до 1,2 (0,8; 1,9) мкмоль, а антиоксидантная активность возросла до 305,0 (280,1; 328,3) мкмоль/л. В результате комплексное лечение с применением метформина показало высокую эффективность в коррекции процессов перекисного окисления липидов и восстановления антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при метаболическом синдроме.

**Ключевые слова:** метформин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная активность, сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром.

## **POSSIBILITY OF CORRECTION OF PRO - AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AT A METABOLIC SYNDROME**

*Chernysheva Elena N.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: lena.chernysheva@inbox.ru.

41 individuals with diabetes mellitus type 2 at a metabolic syndrome within the age range of 30 to 60 years – 50,0 (39,0; 55,0) years, including 29 males and 12 females have been examined and have been receiving a complex treatment with metformin (1700 mg per day) for one year. The process of lipid peroxidation was studied by the level of hydroperoxides in the blood serum; determination of antioxidant capacity was based on the reaction of antioxidants present in the blood serum, with a certain amount of exogenous hydrogen peroxide by ELISA. It turned out that in patients with diabetes mellitus of the 2nd type at a metabolic syndrome the processes of lipid peroxidation were intensified – the level of hydroperoxides 2,8 (1,9; 3,3)  $\mu\text{mol}$ ; antioxidant activity of blood serum was reduced to 273,6 (242,3; 331,9)  $\mu\text{mol/l}$ . After 12 months of the complex treatment the level of hydroperoxides decreased to 1,2 (0,8; 1,9)  $\mu\text{mol}$ , and the antioxidant activity increased – 305,0 (280,1; 328,3)  $\mu\text{mol/l}$ . As a result the complex treatment with the use of metformin proved to be highly effective in the correction of lipid peroxidation processes and restoration of antioxidant activity of blood serum in patients with diabetes mellitus of type 2 at a metabolic syndrome.

**Key words:** metformin, lipid peroxidation, antioxidant activity, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome.

**Введение.** Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс патогенетически взаимосвязанных нарушений, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР), приводящая к нарушению углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензии и т.д. [1, 3, 12]. В течение последних десятилетий в зарубежной литературе МС стал называться «эпидемией высоко-развитых стран», поскольку именно в них население страдает от переизбытка и ведет малоактивный образ жизни. Распространенность МС, по данным разных авторов, составляет 5–20 % [2]. Все компоненты, входящие в состав МС, являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета (СД) 2 типа. Пациенты с МС входят в группу высокого риска по развитию ишемической болезни сердца [16]. По прогнозам ВОЗ, число пациентов с СД к 2025 г. во всем мире превысит 300 млн человек, причем на долю СД 2 типа будет приходиться от 92 до 97 % всех случаев заболевания, что придаст ему характер пандемии [10]. Кроме того, у пациентов с МС изменяется течение фундаментальных механизмов старения человека – мы сталкиваемся с процессом преждевременного старения, приводящего к появлению возрастзависимой патологии у молодых пациентов [8].

ИР приводит к нарушению синтеза оксида азота в сосудистой стенке, при этом физиологическая пролиферация гладкомышечных клеток снижается и нарастает повреждающее действие продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на сосудистую стенку. Развивается дисфункция эндотелия, способствующая появлению и прогрессированию атеросклеротического процесса [4]. Свободные радикалы изменяют структуру апопротеина В, образуются окисленные формы липопротеидов низкой плотности, которые повреждают эндотелий сосудов [5]. Отсюда следует, что высокая активность процессов ПОЛ у пациентов с МС приводит к появлению и прогрессированию кардиоваскулярной патологии. ИР сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, которая стимулирует активность симпатической нервной системы и вызванное катехоламинами усиленное образование свободных радикалов. Особенно этот процесс активен у пациентов с СД 2 типа при МС. С целью снижения ИР у данных пациентов целесообразно использовать метформин в сочетании с коррекцией образа жизни. Метформин является бигуанидом, который способствует повышению чувствительности тканей к инсулину и, возможно, оказывает положительное влияние на процессы про- и антиоксидантной систем.

**Цель:** изучить влияние комплексного воздействия с применением метформина на процесс перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность сыворотки крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при метаболическом синдроме.

**Материалы и методы исследования.** Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом (протокол заседания № 5 от 2.02.2012 г.). Диагностика МС основана на критериях, предложенных экспертами Всероссийского общества кардиологов (2009 г.): основной признак – окружность талии более 80 см у женщин и 94 см у мужчин; дополнительные – артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст., повышение уровня триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $< 1,2$  ммоль/л у женщин, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности  $> 3,0$  ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $\leq 11,1$  ммоль/л). Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностики у него МС. Критериями исключения из исследования являлись: возраст старше 60 и моложе 30 лет, хронические заболевания в стадии обострения, тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия, аутоиммунные заболевания, заболевания системы крови, острые бактериальные и вирусные инфекции в ближайшие 3 месяца, злокачественные новообразования, беременность, декомпенсация СД 2 типа, СД 1 типа, гипотиреоз, тиреотоксикоз, прием глюкокортикоидов, давность хирургического вмешательства ранее 6 месяцев.

В начале работы все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Первоначально было обследовано 43 человека с СД 2 типа и МС в возрастном интервале от 30 до 60 лет. До конца исследования (через 12 месяцев) не изменил принципам приема препарата 41 пациент в возрасте 50,0 (39,0; 55,0) лет, из них 29 (70,7 %) мужчин и 12 (29,3 %) женщин (исследуемая группа).

Группу контроля составили 70 человек, сопоставимых по возрасту (47,0 (40,0; 52,0) лет) и полу (40 (57,14 %) мужчин и 30 (42,86 %) женщин), с больными без признаков МС.

Протокол исследования включал в себя антропометрическое обследование (измерение роста (м), массы тела (кг), окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ, см), отношения окружности

талии к окружности бедер (ОТ/ОБ); индекса массы тела (ИМТ) = вес/рост<sup>2</sup> и биохимическое исследование крови, взятой утром натощак после 12 часов голодания. В исследование углеводного обмена входило определение глюкозы (ммоль/л), гликозилированного гемоглобина (HbA1c, %), уровня инсулина сыворотки крови (мкЕд/мл) с помощью набора «Insulin AccuBind Elisa» (Monobind Inc. Lake Forest, США) методом иммуноферментного анализа (ИФА), рассчитывали индекс ИР (НОМА-IR) по формуле = глюкоза (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл)/ 22,5. Повышение данного показателя более 2,77 свидетельствовало о наличии ИР. Выявление артериальной гипертензии осуществлялось путем офисного измерения артериального давления по методу Короткова с соблюдением соответствующих рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (мм рт. ст.). Липидный спектр сыворотки оценивали по содержанию общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (ммоль/л), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) (ммоль/л). Холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) вычисляли по формуле Фридвальда: ХС ЛПОНП = ОХС – ХС ЛПВП – ХС ЛПНП. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле КА = ОХС – ХС ЛПВП / ХС ЛПНП. Для изучения процесса ПОЛ использовали набор Lipid Hydroperoxide (LPO) Assay Kit (Cayman Chemical Company, Канада) путем определения содержания гидроперекисей липидов в сыворотке крови методом ИФА. Состояние антиоксидантной системы оценивали методом ИФА с использованием набора ImAnOx (Tas/Tac) Kit (Immundiagnostic, Германия). Определение антиоксидантной способности основано на реакции антиоксидантов, присутствующих в образце, с определенным количеством экзогенной перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Антиоксиданты, находящиеся в образце, элиминировали какое-то количество вносимой перекиси водорода. Количество оставшейся H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> определяли фотометрически. Антиоксидантная активность: < 280 мкмоль/л – низкая; 280–320 мкмоль/л – средняя; > 320 мкмоль/л – высокая.

В таблице 1 представлена сравнительная характеристика пациентов с СД 2 типа и МС и группы контроля.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика клиничко-лабораторных показателей пациентов с СД 2 типа и МС и группы контроля**

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n = 70)	Больные с СД 2 типа и МС (n = 41)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,5 (21,3; 24,8)	36,0 (33,5; 41,6) *
Окружность талии, см	88,0 (76,0; 92,0)	134,0 (125,0; 140,0) *
Окружность бедер, см	95,0 (93,0; 98,0)	125,5 (110,0; 137,5) *
Систолическое АД, мм рт.ст.	118,0 (110,0; 123,0)	152,0 (144,5; 157,0) *
Диастолическое АД, мм рт.ст.	70,0 (65,0; 74,0)	96,0 (92,0; 99,0) *
Глюкоза (ммоль/л)	4,7 (4,5; 4,9)	7,0 (6,3; 8,2) *
HbA1c (%)	5,2 (4,7; 5,6)*	6,6 (6,0; 7,0) *
Инсулин (мкЕд/мл)	10,13 (8,9; 11,6)	42,6 (33,5; 51,1) *
НОМА-IR	2,1 (1,8; 2,5)	13,0 (8,6; 17,2) *
Общий холестерин (ммоль/л)	4,5 (4,1; 4,8)	6,7 (6,1; 7,2) *
Триглицериды (ммоль/л)	1,33 (1,2; 1,5)	3,3 (2,4; 3,6) *
ХС ЛПНП (ммоль/л)	2,3 (2,1; 2,4)	4,2 (3,8; 4,7) *
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,4; 1,73)	1,05 (1,0; 1,5) *
ХС ЛПОНП (ммоль/л)	0,6 (0,6; 0,7)	1,4 (1,0; 1,6) *
Коэффициент атерогенности	1,8 (1,8; 1,9)	4,2 (3,5; 5,1) *

Примечание: \* – p < 0,05 – при сравнении исследуемой группы и контроля

Всем пациентам были даны разъяснения по поводу ведения здорового образа жизни с изменением пищевых привычек и дозированных физических нагрузок. Лечение метформином начинали с 425 мг в сутки в течение недели (для минимизации проявления побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта), в последующем дозу довели до 1700 (850 мг два раза в день) мг в сутки. Прием препарата продолжали на протяжении года с контролем всех показателей через 3, 6, 9 и 12 месяцев.

Статистический анализ результатов проведен с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Количественные показатели были проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро-Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому данные представлены в виде Me (LQ; UQ), где Me-медиана – центральное значение признака в выборке, справа и слева от которого расположены равные количества объектов исследования; LQ – нижний

квартиль; UQ – верхний квартиль. Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как видно из таблицы 2, имеют место статистически значимые значения по всем исследуемым показателям между пациентами с СД 2 типа при МС и группой контроля,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

**Сравнительная характеристика исследуемых показателей пациентов с СД 2 типа при МС и группы контроля**

Показатели, единицы измерения	Исследуемые группы	
	Контроль (n = 70)	Больные с СД 2 типа и МС (n = 41)
Гидроперекиси липидов, мкМ	0,5 (0,45; 0,6)	2,8 (1,9; 3,3) *
Антиоксидантная активность, мкмоль/л	304,5 (296,2; 311,65)	273,6 (242,3; 331,9)*

*Примечание: \* –  $p < 0,05$  – при сравнении исследуемой группы и контроля*

Полученные результаты показали, что у пациентов с СД 2 типа при МС процессы ПОЛ интенсифицированы – содержание гидроперекиси липидов более чем в 5 раз выше, чем в контрольной группе, а антиоксидантная активность сыворотки крови снижена.

Анализ динамики изучаемых показателей на фоне комплексного воздействия и приема метформина свидетельствует о ее эффективности (табл. 3), хотя статистически значимые отличия по изучаемым показателям появляются только через 6 месяцев воздействия.

Таблица 3

**Динамика показателей процесса перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности сыворотки крови у пациентов с СД 2 типа и МС на фоне комплексного лечения с применением метформина**

Период наблюдения	Больные с СД 2 типа и МС (n = 41)	
	Исследуемые показатели	
	Гидроперекиси липидов, мкМ	Антиоксидантная активность, мкмоль/л
До лечения	2,8 (1,9; 3,3)	273,6 (242,3; 331,9)
Через 3 месяца	2,7 (1,8; 3,3)	281,5 (249,7; 345,6)
Через 6 месяцев	1,9 (1,48; 3,1) *	305,8 (261,3; 361,0) *
Через 9 месяцев	1,7 (1,3; 2,8) *	312,7 (261,9; 369,5) *
Через 12 месяцев	1,2 (0,8; 1,9) *	305,0 (280,1; 328,3) *

*Примечание: \* –  $p < 0,05$  – достоверность различий по сравнению с параметрами до лечения*

Установлено, что в результате приема препарата количество гидроперекисей за год снижается практически в 3 раза и достигает 1,2 (0,8; 1,9) мкМ. Антиоксидантная активность возрастает и через 6 месяцев достигает физиологических величин – 305,0 (280,1; 328,3) мкмоль/л.

В проводимых ранее исследованиях было установлено наличие сильной корреляционной связи между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ( $r = +0,77$ ,  $p < 0,05$ ) [6]. Основываясь на этом факте, всех пациентов с СД 2 типа при МС разделили на две группы: 1 группа – больные с индексом массы тела от 30 до 39,9 (I–II степень ожирения) – 24 (58,5 %) пациента и 2 группа – больные с индексом массы тела от 40 и выше (III и более степень ожирения) – 17 (41,5 %) пациентов. В 1 группе индекс массы тела составил 34,9 (31,8; 36,5), во 2 группе – 41,7 (40,6; 42,9); индекс НОМА-IR – 9,1 (7,6; 12,5) и 12,5 (9,9; 16,0), соответственно,  $p < 0,05$ . В 1 группе количество гидроперекисей липидов сыворотки крови составило 2,5 (2,2; 3,1) мкМ, во 2 группе – 3,2 (2,7; 3,8) мкМ,  $p < 0,05$ . Антиоксидантная активность в 1 группе была 328,6 (299,7; 342,5) мкмоль/л, во 2 группе – 275,4 (243,6; 293,0) мкмоль/л,  $p < 0,05$ .

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов СД 2 типа с МС изменения ПОЛ и антиоксидантной активности сыворотки крови связаны с ИР. В условиях ИР наблюдается повышение активности симпатико-адреналовой системы, способствующей развитию активации процессов ПОЛ. В свою очередь, ПОЛ, которое вызвано комплексным ослаблением антиоксидантной системы и повышенным синтезом свободных радикалов у больных МС, является одной из важных причин поддержания ИР.

В связи с этим проведение комплексного лечения с использованием метформина обоснованно: физическая активность и низкокалорийное питание приводит к уменьшению синтеза ДНК, в митохондриях увеличивается транспорт электронов и окислительное фосфорилирование и, как следствие, уменьшение интенсивности свободно-радикальных процессов [9, 14].

Метформин уменьшает ИР за счет восстановления чувствительности тканей к инсулину путем увеличения количества аффинных к инсулину рецепторов, через стимуляцию тирозинкиназы повышается активность инсулиновых рецепторов, активизируются экспрессия и перемещение из внутриклеточного пула на клеточную мембрану транспортеров глюкозы [11, 13, 15]. При этом происходит увеличение поглощения глюкозы органами-мишенями инсулина: печенью, скелетной мускулатурой, жировой тканью. Кроме того, основываясь на последних данных, метформин может непосредственно либо опосредованно перехватывать свободные радикалы, тем самым уменьшая их содержание за счет торможения внутриклеточного формирования супероксидного радикала.

На фоне комплексного воздействия у обследованных пациентов происходило достоверное снижение уровня гидроперекисей липидов с одновременной нормализацией эндогенного антиоксидантного фона – через 12 месяцев уровень гидроперекисей снизился до 1,2 (0,8; 1,9) мкМ, а антиоксидантная активность возросла и составила 305,0 (280,1; 328,3) мкмоль/л. На основании сказанного можно рекомендовать данный комплексный подход для коррекции нарушений ПОЛ и антиоксидантного статуса пациентов с СД 2 типа при МС.

При проведении корреляционного анализа была установлена сильная прямая связь между уровнем гидроперекисей липидов и индексом массы тела ( $r = +0,77$ ,  $p < 0,05$ ). Это может иметь следующее объяснение: в ранее проводимых исследованиях выявлено, что при нарастании индекса массы тела происходит усиление ИР [7]. В свою очередь, усугубление ИР приводит к интенсификации ПОЛ и увеличению концентрации гидроперекисей липидов.

**Заключение.** Комплексное лечение с использованием препарата метформин восстанавливает баланс между про- и антиоксидантными системами организма у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при метаболическом синдроме.

#### Список литературы

1. Александров, О. В. Метаболический синдром / О. В. Александров, Р. М. Алехина, С. П. Григорьева // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 6. – С. 50–54.
2. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром в России : распространенность, клинические особенности, лечение / М. Н. Мамедов. – М. : ФГУП Издательство «Известия» Управления делами Президента Российской Федерации, 2011. – 160 с.
3. Кравец, Е. Б. Метаболический синдром в общеврачебной практике / Е. Б. Кравец, Ю. Г. Самойлова, Н. Б. Матюшева, А. А. Буланова, В. В. Дорохова, О. Ядма // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 80–86.
4. Оганов, Р. Г. Школа по диагностике и лечению метаболического синдрома / Р. Г. Оганов, М. Н. Мамедов. – М. : Медицинская книга, 2007. – 64 с.
5. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
6. Чернышева, Е. Н. Процессы перекисного окисления липидов и преждевременное старение при метаболическом синдроме / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова, М. Г. Донская // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – № 1. – С. 181–184.
7. Чернышева, Е. Н. Изучение взаимосвязи индекса массы тела, артериальной гипертонии, уровня инсулина крови у пациентов с синдромом инсулинорезистентности / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова, В. И. Балашов // Естественные науки. – 2004. – № 8. – С. 102–104.
8. Чернышева, Е. Н. Биологический возраст и коэффициент скорости старения у больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Чернышева, Т. Н. Панова, Е. В. Живчикова // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 83–87.
9. Anurag, P. Metformin improves lipid metabolism and attenuates lipid peroxidation in high fructose-fed rats / P. Anurag, C. V. Anuradha // Diabetes Obes. Metab. – 2002. – Vol. 4, № 1. – P. 36–42.
10. Caballero, A. E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance : a road to diabetes and heart disease / A. E. Caballero // Obes. Res. – 2003. – № 11. – P. 1278–1289.
11. Grand, P. J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man / P. J. Grand // Diabetes Metab. – 2003. – Vol. 29, № 6. – P. 45–52.
12. Daskalopoulou, S. S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome / S. S. Daskalopoulou, D. P. Mikhailidis, M. Elisaf // Angiology. – 2004. – Vol. 55, № 6. – P. 3145–3152.
13. Katakam, P. V. Metformin improves vascular function in insulin-resistant rats / P. V. Katakam, M. R. Ujhelyi, M. Hoening, A. W. Miller // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 108–112.
14. Pavlovic, D. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes / D. Pavlovic, R. Kocic, G. Kocic, T. Jevtovic, S. Radenkovic, D. Mikic, M. Stojanovic, P. B. Djordjevic // Diabetes Obes. Metab. – 2000. – Vol. 2, № 4. – P. 251–256.
15. Scarpello, J. H. B. Improving survival with metformin : the evidence base today / J. H. B. Scarpello // Diabetes. Metab. – 2003. – Vol. 29, № 6. – P. 36–43.

16. Hong, Y. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study / Y. Hong, X. Jin, J. Mo // J. Intern. Med. – 2007. – Vol. 262, № 1. – P. 113–123.

### References

1. Aleksandrov O. V., Alekhina R. M., Grigor'eva S. P. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal], 2006, no. 6, pp. 50–54.
2. Mamedov M. N. Metabolicheskiy sindrom v Rossii: rasprostranennost', klinicheskie osobennosti, lechenie [Metabolic syndrome in Russia: prevalence, clinical features, treatment]. Moscow, Federal'noe gosudarstvennoe unitarnoe predpriyatie Izdatel'stvo "Izvestiya" Upravleniya delami Prezidenta Rossiyskoy Federatsii [Publishing house "Izvestiya" of the Administrative Department of the President of the Russian Federation], 2011, 160 p.
3. Kravets E. B., Samoylova Yu. G., Matyusheva N. B., Bulanova V. V., Dorokhova A. A., Yadma O. Metabolicheskiy sindrom v obshchevrachebnoy praktike [Metabolic syndrome in general medical practice]. Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of Siberian Medicine], 2008, no. 1, pp. 80–86.
4. Oganov R. G., Mamedov M. N. Shkola po diagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma [School for diagnosis and treatment of a metabolic syndrome]. Moscow, Meditsinskaya kniga [Medical book], 2007, 64 p.
5. Roytberg G. E. Metabolicheskiy sindrom [Metabolic syndrome]. Moscow, MEDpress-inform, 2007, 224 p.
6. Chernysheva E. N., Panova T. N., Donskaya M. G. Protsessy perekisnogo okisleniya lipidov i prezhdevremennoe starenie pri metabolicheskom sindrome [The process of lipid peroxidation and senilism due metabolic syndrome]. Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik [Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik], 2013, no. 1, pp. 181–184.
7. Chernysheva E. N., Panova T. N., Balashov V. I. Izuchenie vzaimosvyazi indeksa massy tela, arterial'noy gipertonii, urovnya insulina krovi u patsientov s sindromom insulinorezistentnosti [The study of the interconnection of body mass index, arterial hypertension, blood insulin levels in patients with the syndrome of insulin resistance]. Estestvennye nauki. [Natural Sciences], 2004, no. 8, pp. 102–104.
8. Chernysheva E. N., Panova T. N., Zhivchikova E. V. Biologicheskiy vozrast i koeffitsient skorosti stareniya u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [The biological age and aging rate coefficient in patients with metabolic syndrome]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 2, pp. 83–87.
9. Anurag P., Anuradha C. V. Metformin improves lipid metabolism and attenuates lipid peroxidation in high fructose-fed rats. Diabetes Obes. Metab., 2002, vol. 4, no. 1, pp. 36–42.
10. Caballero A. E. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. Obes. Res., 2003, no. 11, pp. 1278–1289.
11. Grand P. J. Beneficial effects of metformin on hemostasis and vascular function in man. Diabetes Metab., 2003, vol. 29, no. 6, pp. 45–52.
12. Daskalopoulou S. S., Mikhailidis D. P., Elisaf M. Prevention and treatment of the metabolic syndrome. Angiology. 2004, vol. 55, no. 6, pp. 3145–3152.
13. Katakam P. V., Ujhelyi M. R., Hoenig M, Miller A. W. Metformin improves vascular function in insulinresistant rats. Hypertension. 2000, vol. 35, pp. 108–112.
14. Pavlovic D., Kocic R, Kocic G, Jevtovic T., Radenkovic S., Mikic D., Stojanovic M., Djordjevic P. B. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes. Metab. 2000, vol. 2, no. 4, pp. 251–256.
15. Scarpello J. H. B. Improving survival with metformin: the evidence base today. Diabetes. Metab. 2003, vol. 29, no. 6, pp. 36–43.
16. Hong Y., Jin X., Mo J. Metabolic syndrome, its preeminent clusters, incident coronary heart disease and all-cause mortality – results of prospective analysis for the Atherosclerosis Risk in Communities study. J Intern. Med. 2007, vol. 262, no. 1, pp. 113–123.

## **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

УДК 617.553-089+616.3-002.446-084

14.01.00 – Клиническая медицина

© В.В. Кутуков, Д.Э. Джанибекова, В.Е. Кутуков,  
В.В. Антонян, И.В. Зайцев, 2015

### **ПРОФИЛАКТИКА ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**

**Кутуков Владимир Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-613-52-40, e-mail: kutukov2006@mail.ru.

**Джанибекова Диана Эдуардовна**, аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-583-95-95, e-mail: Diana\_dzhanibekova@mail.ru.

**Кутуков Владимир Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-967-336-30-30, e-mail: agma@astranet.ru.

**Антонян Виталина Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-348-48-38, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

**Зайцев Игорь Вячеславович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-614-59-87, e-mail: iga.zaitsev@list.ru.

Проанализированы способы профилактики эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде при онкоурологических операциях. Проведено обследование 194 пациентов с патологией почек и надпочечников. 103 человека (основная группа исследования) получали периоперационное профилактическое лечение; у 91 больного (группа сравнения) специфическое профилактическое лечение не использовалось. Установлено, что применение профилактики эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта позволило снизить количество рассматриваемых осложнений в раннем послеоперационном периоде в 6 раз (с 12,1 до 1,9 %), что позволяет улучшить ближайшие результаты хирургического лечения заболеваний почек и надпочечников у онкологических больных, а также сократить послеоперационный койко-день на 3,1.

**Ключевые слова:** профилактика, онкоурологические операции, абдоминальное пространство, эрозивно-язвенные поражения, патология почек и надпочечников.

### **PREVENTION OF EROSIIVE AND ULCERATIVE LESIONS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT AT ONCOUROLOGICAL OPERATIONS**

**Kutukov Vladimir V.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-613-52-40, e-mail: Kutukov2006@mail.ru.

**Dzhanibekova Diana E.**, post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-583-95-95, e-mail: Diana\_dzhanibekova@mail.ru.

**Kutukov Vladimir E.**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-967-336-30-30, e-mail: agma@astranet.ru.

**Antonyan Vitalina V.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-348-48-38, e-mail: antonian.vika@yandex.ru.

We have analyzed the ways of preventing erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal tract in the early postoperative period after oncurologic surgery. The study involved 194 patients with renal and adrenal pathology. 103 patients (main study group) received a perioperative prophylactic treatment; 91 patients (comparison group) received no specific preventive treatment. It was found that the prophylaxis of erosive and ulcerative lesions of the upper digestive tract allowed reducing the number of the complications considered in the early postoperative period by 6 times (from 12,1% to 1,9%), which improves the immediate results of surgical treatment of renal and adrenal diseases in cancer patients, and reduces a post-operative hospital stay by 3,1.

**Key words:** *prevention, oncurologic surgery, retroperitoneum, erosive and ulcerative lesions, renal and adrenal pathology.*

**Введение.** Возникновение острого эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у пациентов в послеоперационном периоде, в том числе при операциях на органах брюшинного пространства, является крайне неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз для жизни пациента. Острые эрозии и язвы в гастродуоденальной зоне выявляют уже в первые часы послеоперационного периода в 75 % случаев [2, 4, 5, 9, 11, 17, 21]. Следует отметить, что существуют так называемые группы риска, к которым относят пациентов, наиболее подверженных возникновению послеоперационных эрозивно-язвенных осложнений со стороны ЖКТ [13, 19]. Среди них можно назвать:

1) пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori*. Такой подход объясняется тем, что в 2000 г. С.И. Пиманов подтвердил влияние хеликобактерной инфекции на развитие эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и выделил основные этапы воспалительной реакции в желудочном эпителии [14];

2) больных с повышенной кислотностью желудочного сока, которая, по данным В.А. Кубышкина (2004), является важным фактором, предрасполагающим к осложнениям в послеоперационном периоде со стороны желудочно-кишечного тракта.

Кроме того, неблагоприятным фактором является оперативное вмешательство на органах брюшинного пространства, которое ведет к образованию так называемых «стресс-язв» посредством активации симпатoadреналовой системы и гипоальбуминемии, что может спровоцировать образование острой язвы желудка и двенадцатиперстной кишки [3, 13, 18, 23]. К осложнениям такого рода добавляется общая интоксикация и тяжесть послеоперационной травмы, что в совокупности значительно ухудшает прогноз жизни пациента и ведет к существенному снижению качества жизни [3, 5, 15, 23].

Анализ литературы показал, что существующие схемы профилактики эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта после оперативных вмешательств имеют ряд недостатков [7, 15]. В настоящее время не существует единой комплексной схемы, которая бы эффективно внедрялась и использовалась в здравоохранении с учетом возможности приема парентеральных форм препаратов и короткого эффективного курса фармакотерапии [1, 6, 10, 24].

**Цель:** изучить возможность снижения количества эрозивно-язвенных осложнений верхних отделов пищеварительного тракта в раннем послеоперационном периоде у онкоурологических больных.

**Материалы и методы исследования.** В ГБУЗ АО «Областной онкологический диспансер» за период с 2010 по 2014 гг. под наблюдением находилось 194 пациента, перенесших хирургические вмешательства по поводу онкоурологических заболеваний. Возраст больных составил от 25 до 75 лет. Из них было 107 (55,2 %) мужчин и 87 (44,8 %) женщин. Наибольшее число обследованных находилось в возрастной группе от 45 до 70 лет (174 (89,7 %) человека).

Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие морфологически подтвержденного злокачественного новообразования почек, почечной лоханки и надпочечника. Сюда же вошли пациенты с опухолью Вильямса.

Критериями исключения явились: терминальная стадия заболевания, выраженная сердечно-легочная патология, декомпенсированный сахарный диабет и острая почечная недостаточность. Кроме того, из исследования были исключены больные, длительное время (более 6 месяцев) страдающие язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки.

По месту локализации опухолевого процесса пациентов разделили следующим образом:

- 176 (90,7 %) человек – в почечной паренхиме;
- 9 (4,6 %) человек – в надпочечниках;
- 4 (2,1 %) человека – в почечной лоханке;
- 5 (2,6 %) человек – с опухолью Вильямса.

При стадировании рака почки была использована классификация по системе TNM (VII пересмотр, 2009 г.) [26]. Среди исследуемых пациентов I стадия заболевания зафиксирована у 27 (13,9 %) человек, II стадия – у 132 (68,0 %) обследованных, III стадия – у 24 (12,4%) пациентов и IV стадия диагностирована у 11 (5,7 %) человек. По гистологическим вариантам опухоли у исследуемых больных сложилась следующая картина:

- умереннодифференцированная аденокарцинома – 110 (56,7 %) человек;
- высокодифференцированная аденокарцинома – 21 (10,8 %) пациент;
- низкодифференцированная аденокарцинома – 18 (9,3 %) обследованных;
- высокоумереннодифференцированная аденокарцинома – 23 (11,9 %) человека;
- недифференцированный рак – 14 (7,3 %) пациентов;
- умереннонизкодифференцированная аденокарцинома – 3 (1,5 %) обследованных;
- коллоидный рак – 3 (1,5 %) человека;
- плоскоклеточный рак – 2 (1,0 %) пациента.

Все пациентов разделили на 2 группы: основную (проспективную, n = 103) и группу сравнения (ретроспективную, n = 91). Всем исследуемым больным были выполнены операции на органах брюшинного пространства: радикальная нефрэктомия, резекция почки, адреналэктомия, нефрадреналэктомия с аортокавальной лимфодиссекцией. Из 194 хирургических вмешательств, выполненных этим пациентам, 158 (81,4 %) были радикальными, 36 (18,6 %) – паллиативными.

Распределение пациентов по виду оперативного вмешательства представлено в таблице 1.

Таблица 1

**Операции, выполненные пациентам исследуемых групп**

Название операции	Основная группа, (n = 103)	Группа сравнения, (n = 91)	Всего, (n = 194)
Радикальная нефрэктомия	34	38	72
Резекция почки	19	8	27
Адреналэктомия	6	3	9
Расширенная нефрадреналэктомия с аортокавальной лимфодиссекцией	44	42	86
Итого	103	91	194

В предоперационном периоде всем пациентам (n = 194) проводили общеклинические лабораторные исследования – общий анализ крови, мочи, определение общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина крови. Кроме того, в дооперационном периоде больным проводили рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковую томографию органов брюшной полости, малого таза и почек. Всем исследуемым пациентам в предоперационном периоде выполняли фиброгастро-дуоденоскопию с целью определения наличия или отсутствия эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта.

Все пациенты основной группы (n = 103) в предоперационном периоде были обследованы на предмет инфицированности *Helicobacter pylori*. Данное обследование у большинства пациентов проходило на догоспитальном этапе. При фиброэзофагогастроскопии всем пациентам основной группы производили биопсию слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с целью ее цитологического и гистологического исследования на предмет наличия *Helicobacter pylori*. С помощью «HelPil-test» (производство «Ассоциация Медицины и Аналитики», США) по уреазной активности в данном биоптате проводили определение наличия *Helicobacter pylori*. Инфицированными считали пациентов, у которых положительным был результат как минимум в двух из трех исследований [4, 8, 22, 25].

По завершении комплексного обследования на предмет инфицированности *Helicobacter pylori* пациентов основной группы (n = 103) были получены следующие результаты. Положительное заключение об инфицированности при использовании всех трех методов было получено у 82 пациентов, что составило 79,6 % от общего числа обследованных лиц. У 11 (10,7 %) человек цитологически не было подтверждено положительное заключение «HelPil-test», а также положительный результат гис-

тологии. У 8 (7,8 %) человек гистологически не было подтверждено положительное заключение «HelPil-test», что расценено как ложноположительный результат «HelPil-test», так как гистологический метод имеет более значимую достоверность [12, 25]. Отрицательный результат всех трех методов исследования («HelPil-test», цитологическое и гистологическое изучение препаратов) зафиксирован у 2 (1,9 %) пациентов. 10 (9,7 %) человек, у которых обсемененность *Helicobacter pylori* не подтвердилась гистологически и цитологически, признаны неинфицированными. Результаты проведенного обследования пациентов основной группы (n = 103) на предмет инфицированности *Helicobacter pylori* представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Результаты комплексного обследования пациентов основной группы (n = 103)  
на предмет инфицированности *Helicobacter pylori***

Методы диагностики			Результат	Кол-во пациентов
Цитологическое исследование	Гистологическое исследование	HelPil-test		
+	+	+	инфицир.	82 (79,6 %)
-	+	+	инфицир.	11 (10,7 %)
-	-	+	неинфицир.	8 (7,8 %)
-	-	-	неинфицир.	2 (1,9 %)
Всего				103 (100 %)

Таким образом, на основании обследования диагноз инфицированности *Helicobacter pylori* был установлен лицам с положительными результатами как минимум двух из трех вышеуказанных методов. К инфицированным лицам отнесены 82 (79,6 %) пациента с положительными результатами всех трех методов исследования, а также 11 (10,7 %) пациентов с положительным результатом гистологического исследования и уреазного экспресс-теста («HelPil-test»). Общее число лиц, инфицированных *Helicobacter pylori*, составило 93 человека, что является 90,3 % от общего числа пациентов основной группы (n = 103). Неинфицированными признаны 10 (9,7 %) человек.

После получения результатов исследований на *Helicobacter pylori* пациентам основной группы, инфицированным *Helicobacter pylori* (n = 93), проводили антацидную и антигеликобактерную терапию в предоперационном периоде по разработанной схеме: в течение 3 дней до операции эти больные получали омепразол (ЗАО «Гедеон Рихтер-Рус», Россия), кларитромицин (ЗАО «Вертекс», Россия), амоксицилин (ОАО «Синтез», Россия) и бактистатин (ООО «Крафт», Россия) в рекомендуемых суточных дозировках. В раннем послеоперационном периоде (7 суток) всем инфицированным больным основной группы проводили профилактическое лечение теми же препаратами. Пациенты группы сравнения (n = 91) никакой специфической профилактики возникновения эрозивно-язвенных осложнений не получали.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы «Statistica 7.0» с вычислением среднего арифметического значения величин и стандартной ошибки ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних величин оценивали параметрическим t-критерием Стьюдента. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** По результатам обследования удалось выяснить, что макроскопические изменения слизистой оболочки пациентов основной группы (n = 103) и группы сравнения (n = 91) были равнозначными. Установлено, что макроскопические изменения у пациентов основной группы ассоциированы с *Helicobacter pylori*.

Для оценки эффективности проведенного профилактического лечения осуществлен анализ структуры послеоперационных осложнений в сравниваемых группах.

Среди 103 пациентов основной группы послеоперационные осложнения возникли у 13 человек, что составило 12,6 %. По распространенности первое место занимает нагноение послеоперационной раны – 6 (5,8 %) случаев. Частичная подкожная эвентрация послеоперационной раны, не вызвавшая ущемления подлежащих органов, развилась у 3 (2,9 %) пациентов.

Кровотечение из культи почечной артерии после нефрэктомии возникло у 1 (0,9 %) пациента основной группы в связи с несостоятельностью лигатуры. После проведения релапаротомии и курса гемостатической терапии больной был выписан на амбулаторное лечение в удовлетворительном состоянии.

1 (0,9 %) летальный исход был зафиксирован на 7 сутки после проведения паллиативной нефрэктомии по поводу некупируемой макрогематурии вследствие распространенного ракового процесса, сопровождавшегося метастатическим поражением кишечника, легких и осложненного

полиорганной недостаточностью.

Послеоперационных пневмоний и тромботических осложнений в основной группе наблюдения (n = 103) отмечено не было.

Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищеварительного тракта в послеоперационном периоде выявлены у 2 (1,9 %) пациентов основной группы. Обоим пациентам были выполнены резекции нижнего полюса левой почки. У одной пациентки (женщина 69 лет), не получавшей профилактического лечения вследствие отсутствия признаков инфицированности *Helicobacter pylori*, на 3 сутки выявлены эрозии антрального отдела желудка размерами от 1,0 до 3,0 мм без признаков кровотечения. После проведения курса терапии по разработанной схеме на 7 сутки послеоперационного периода отмечено полное рубцевание эрозий желудка. У другого пациента (также не инфицированного *Helicobacter pylori* и не прошедшего курс профилактического лечения) аналогичная гастроскопическая картина выявлена на 7 сутки послеоперационного периода. На фоне проведения предлагаемого курса терапии через 7 дней отмечено полное рубцевание эрозий, что сделало возможным выписку на амбулаторный этап лечения на 14 день после операции.

Таким образом, острые эрозии пищеварительного тракта у пациентов основной группы (n = 103) наблюдались у 2 (1,9 %) человек, острых язв не отмечено. Во всех случаях эрозивные повреждения желудочно-кишечного тракта не сопутствовали другим осложнениям и имели неосложненное течение. На фоне разработанной терапии во всех случаях отмечено рубцевание эрозий. Летальность в основной группе составила 0,9 % (1 пациент), причиной смерти явилась полиорганная недостаточность вследствие распространенного ракового процесса. Структура послеоперационных осложнений у пациентов основной группы (n = 103) представлена в таблице 3.

Таблица 3

Структура послеоперационных осложнений у пациентов основной группы (n = 103)

Место в структуре послеоперационных осложнений	Вид осложнения	Абс. число	%
Без осложнений		90	87,4
Всего осложнений, в том числе:		13	12,6
I	Нагноение послеоперационной раны	6	5,8
II	Подкожная эвентрация	3	2,9
III	Острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта	2	1,9
	Послеоперационное кровотечение	1	0,9
	Полиорганная недостаточность	1	0,9

В структуре ранних послеоперационных осложнений у пациентов основной группы острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта занимают третье место после нагноения лапаротомной раны и эвентрации – 2 (1,9 %) случая.

Среди пациентов группы сравнения (n = 91) осложнения в раннем послеоперационном периоде возникли у 28 (30,8 %) человек. При этом в 11 (12,1 %) случаях осложнения были сочетанными (комбинированными).

Нагноение послеоперационной раны отмечено у 8 (8,8 %) пациентов. Эвентрация лапаротомной раны развилась у 3 (3,3 %) больных из группы сравнения. При этом в 1 (1,1 %) случае она была полной, что потребовало ее ушивания. Несостоятельность швов культи почечной артерии в послеоперационном периоде диагностирована у 1 (1,1 %) пациента 68 лет после нефрэктомии, что потребовало релапаротомии и проведения гемостатической терапии.

Тромбозмболоические осложнения диагностированы у 1 (1,1 %) пациента группы сравнения – тромбозмболия мелких (субсегментарных) ветвей легочной артерии, которая не была летальна.

Послеоперационная пневмония в группе сравнения (n = 91) развилась у 3 (3,3 %) пациентов, которым были выполнены радикальные хирургические вмешательства. При этом у 1 (1,1 %) больного пневмония была двухсторонней и сопутствовала другим осложнениям, усугубила тяжесть состояния, что в итоге привело к летальному исходу.

Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов пищеварительного тракта у исследуемых больных группы сравнения (n = 91) развились у 11 (12,1 %) человек, из них эрозии – 8,8 % (n = 8), язвы – 2,2 % (n = 2), их сочетание – в 1 (1,1 %) случае. У 5 (5,5 %) пациентов острые язвы сочетались с другими осложнениями послеоперационного периода. Только у 4 (4,4 %) больных эрозивно-язвенные осложнения верхних отделов пищеварительного тракта протекали без осложнений.

Наиболее частым осложнением эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта явилось кровотечение, которое развилось у 5 (5,5 %) человек. При этом в 3 (3,3 %) случаях оно было умеренно выраженным и не привело к значительному ухудшению состояния пациентов. На фоне противоязвенной, гемостатической и инфузионной терапии удалось стабилизировать состояние больных и избежать повторных операций. У 2 (2,2 %) человек кровотечение было массивным, что потребовало экстренного хирургического вмешательства ввиду неэффективности консервативной терапии. Этим пациентам проводилась гемостатическая, противоязвенная, массивная инфузионная терапия, включая переливание препаратов крови – свежезамороженной плазмы, эритроцитарной массы, альбумина. 1 (1,1 %) случай привел к летальному исходу, причем смерть наступила в результате других осложнений, тяжесть которых усугубило развившееся желудочное кровотечение.

Другим грозным осложнением острых язвенных поражений пищеварительного тракта является перфорация. Это осложнение возникло у 2 (2,2 %) пациентов группы сравнения. У одного из этих больных на 6 сутки после радикальной нефрэктомии выявлена перфорация острой язвы желудка диаметром 5 мм. Выполнено пластическое ушивание язвенного дефекта, санация и дренирование брюшной полости, но на 10 сутки послеоперационного периода произошел летальный исход вследствие развития интоксикации на фоне продолжающегося перитонита.

Таким образом, из 11 пациентов группы сравнения (n = 91) с развившимися острыми эрозивно-язвенными поражениями пищеварительного тракта у 7 человек они имели осложненное течение, при этом в 5 случаях рассматриваемое осложнение проявилось в виде желудочного кровотечения и в 2 наблюдениях – перфорацией.

Наглядно структура основных послеоперационных осложнений у пациентов группы сравнения (n = 91) представлена в таблице 4.

Таблица 4

**Структура послеоперационных осложнений у пациентов группы сравнения (n = 91)**

Место в структуре послеоперационных осложнений	Вид осложнения	Абс. число	%
Без осложнений		63	69,2
Всего осложнений, в том числе:		28	30,8
I	Острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта	11	12,1
II	Нагноение послеоперационной раны	8	8,8
III	Подкожная эвентрация	3	3,3
	Послеоперационная пневмония	3	3,3
	Тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии	1	1,1
	Послеоперационное кровотечение	1	1,1
	Полиорганная недостаточность	1	1,1

В структуре ранних послеоперационных осложнений среди пациентов группы сравнения (n = 91) первое место занимают острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта – 12,1 % (n = 11). На втором месте – нагноение послеоперационной раны – 8,8 % (n = 8). Далее – эвентрация лапаротомной раны – 3,3 % (n = 3) и послеоперационная пневмония – 3,3 % (n = 3). Затем – осложнения, связанные с тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии (n = 1–1,1 %), распространенностью ракового процесса и его осложненным течением – 1,1 % (n = 1), несостоятельность культи почечной артерии – 1,1 % (n = 1).

По поводу послеоперационных осложнений в группе сравнения (n = 91) повторно прооперировано 4 (4,4 %) пациента, в том числе в связи с осложненным течением острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта выполнено 2 (2,2 %) повторных вмешательства.

В группе сравнения скончалось 4 пациента, общая летальность при этом составила 4,4 %. Таким образом, в структуре причин послеоперационной смертности среди пациентов группы сравнения (n = 91) осложненное течение острых эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта заняло первое место, составляя 50 % (n = 2). Общая летальность, связанная с развитием острых эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде у пациентов группы сравнения, составила 18,2 % (n = 2 из 11). На втором месте стоит распространенный раковый процесс и его осложнения – 25 % (n = 1), а также послеоперационная пневмония – 25 %.

При проведении специфической антигеликобактерной терапии с профилактической целью больным с опухолями забрюшинного пространства острые эрозивно-язвенные поражения верхних

отделов пищеварительного тракта развились в 2 (1,9 %) случаях. После хирургических вмешательств при отсутствии дифференцированного подхода к профилактике острых эрозий и язв пищеварительного тракта эти осложнения развиваются в 12,1 % наблюдений (n = 11). Это позволяет точно отметить, что проведение профилактической антигеликобактерной терапии в периоперационном периоде позволило снизить частоту развития острых повреждений верхних отделов пищеварительного тракта с 12,1 до 1,9 %, то есть более чем в 6 раз, переместить его в структуре послеоперационных осложнений с первого на третье место, а также избежать осложненных форм данной патологии, повторных операций по этому поводу в основной группе, уменьшить послеоперационную летальность.

Одним из основных показателей эффективности проведенного лечения в клинической практике является количество дней нахождения больных в клинике – койко-день. По данным многих авторов, важным фактором риска развития различных послеоперационных осложнений становится длительность нахождения пациентов в клинике [2, 5, 16, 20, 23].

Средний послеоперационный койко-день у пациентов основной группы (n = 103) с неосложненным течением раннего послеоперационного периода (как инфицированных, так и неинфицированных *Helicobacter pylori*) составил  $13,1 \pm 0,3$ , при этом в отделении реанимации все пациенты провели по 1 койко-дню.

В основной группе (n = 103) было 2 (1,9 %) случая эрозивно-язвенных осложнений, развившихся в раннем послеоперационном периоде. У этих больных послеоперационный койко-день составил  $14,5 \pm 0,5$ . Оба пациента (по данным предоперационного обследования) не были инфицированы *Helicobacter pylori*, у них не было выявлено эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, в связи с чем разработанная схема профилактики эрозивно-язвенных осложнений не применялась. Однако в связи с развившимися на 3 и 7 сутки после операции эрозиями пилорического отдела желудка (без признаков кровотечения) больные получили неполный 7-дневный курс лечения по разработанной схеме, что несколько увеличило послеоперационный койко-день.

Был произведен расчет среднего послеоперационного койко-дня у пациентов группы сравнения (n = 91), который составил  $18,2 \pm 0,5$ . При отсутствии осложнений со стороны верхних отделов пищеварительного тракта средний койко-день был  $16,2 \pm 0,4$ . При возникновении острых эрозивно-язвенных поражений пищеварительного тракта в раннем послеоперационном периоде и их осложненном течении средний послеоперационный койко-день в группе сравнения (n = 91) составил  $21,1 \pm 0,3$ . Наглядно результаты лечения пациентов двух групп представлены в таблице 5.

Таблица 5

Результаты лечения пациентов обеих групп (n = 194)

Группа наблюдения	Без развития эрозивно-язвенных осложнений		С развитием эрозивно-язвенных осложнений, к/д
	Неинфицированные <i>Helicobacter pylori</i> , к/д	Инфицированные <i>Helicobacter pylori</i> , к/д	
Основная группа (n = 103)	$13,1 \pm 0,3$	$13,1 \pm 0,3$	$14,5 \pm 0,5$
Группа сравнения (n = 91)	$16,2 \pm 0,4$		$21,1 \pm 0,3$

Примечание: к/д – койко-день

Таким образом, средний послеоперационный койко-день у пациентов основной группы (инфицированных и неинфицированных *Helicobacter pylori*) при отсутствии эрозивно-язвенных осложнений в раннем послеоперационном периоде оказался на 3,1 меньше, чем у пациентов группы сравнения без развития рассматриваемых осложнений. Частота возникновения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов пищеварительного тракта в раннем послеоперационном периоде была ниже в 6 раз у пациентов основной группы исследования.

**Заключение.** По итогам проведения сравнительного анализа течения раннего послеоперационного периода у пациентов основной группы (n = 103) и группы сравнения (n = 91), установлено, что в структуре ранних послеоперационных осложнений у пациентов основной группы (n = 103) острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта занимают третье место после нагноения лапаротомной раны и эвентрации. У пациентов группы сравнения (n = 91) острые эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта занимают первое место, составляя 12,1 % (n = 11). По поводу данных осложнений 2,2 % (n = 2) пациентов группы сравнения были повторно оперированы.

Таким образом, проведение профилактической антигеликобактерной и антисекреторной терапии в периоперационном периоде позволило снизить частоту развития в раннем послеоперационном периоде острых повреждений верхних отделов пищеварительного тракта более чем в 6 раз, переместив его в структуре послеоперационных осложнений с первого на третье место, а также избежать

осложненных форм данной патологии и повторных операций по этому поводу. Кроме того, удалось уменьшить послеоперационную летальность и снизить послеоперационный койко-день.

### Список литературы

1. Аль-Сабунчи, О. А. Блокаторы протонной помпы в лечении кислотозависимых состояний у хирургических больных / О. А. Аль-Сабунчи, А. А. Щеголев // *Болезни органов пищеварения*. – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 14–19.
2. Бокерия, Л. А. Острые гастродуоденальные кровотечения в сердечно-сосудистой хирургии / Л. А. Бокерия, М. Б. Ярустовский, Е. А. Шипова. – М. : Изд-во Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, 2004. – 186 с.
3. Вербицкий, В. Г. Желудочно-кишечные кровотечения язвенной этиологии / В. Г. Вербицкий, С. Ф. Багненко, А. А. Курыгин. – СПб. : Политехника, 2004. – 242 с.
4. Верхулецкий, И. Е. Лечение и профилактика острых эрозий, язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных острым панкреатитом (обзор литературы) / И. Е. Верхулецкий // *Український журнал хірургії*. – 2008. – № 2. – С. 133–138.
5. Гельфанд, Б. Р. Профилактика стресс-повреждений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта у больных в критических состояниях : методические рекомендации / Б. Р. Гельфанд, М. И. Филимонов, О. А. Мамонтова, Ю. В. Василенко, В. А. Гурьянов, И. И. Яковлева, В. С. Прокушев, Н. Ю. Лапшина, О. В. Лукашин; под ред. В. С. Савельева. – М. : Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям, 2010. – 34 с.
6. Голубкина, Е. В. Кислотосупрессивный эффект при проведении поддерживающей терапии у больных язвенной болезнью / Е. В. Голубкина, А. Р. Умерова, Н. В. Камнева, И. А. Метелкин, А. А. Тюрин // *Астраханский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 132–134.
7. Гостищев, В. К. Антисекреторная терапия как составляющая часть консервативного гемостаза при острых гастродуоденальных язвенных кровотечениях / В. К. Гостищев, М. А. Евсеев // *Хирургия*. – 2005. – № 8. – С. 52–57.
8. Григорьев, П. Я. Практические рекомендации по диагностике и лечению патологии желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / П. Я. Григорьев // *Лечащий врач*. – 2001. – № 5/6. – С. 4–7.
9. Дуйко, В. В. Профилактика эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного пространства при операциях на органах брюшной полости : дис. ... канд. мед. наук / В. В. Дуйко. – Астрахань, 2011. – 115 с.
10. Ивашкин, В. Т. Основные положения II Маастрихтского соглашения : какие рекомендации по лечению заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, нужны в России? / В. Т. Ивашкин, В. А. Исаков // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. – 2001. – Т. 11, № 3. – С. 77–84.
11. Калинин, А. В. Симптоматические гастродуоденальные язвы / А. В. Калинин, А. Ф. Логинов // *Фарматека*. – 2010. – № 2. – С. 38–45.
12. Камнева, Е. В. Диагностическая информативность различных тест-систем ИФА для определения *Helicobacter pylori* при язвенной болезни / Е. В. Камнева, А. Р. Умерова, Б. Н. Левитан, Н. В. Камнева // *Астраханский медицинский журнал*. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 80–83.
13. Кубышкин, В. А. Эрозивно-язвенное поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта в раннем послеоперационном периоде / В. А. Кубышкин // *Хирургия*. Приложение к журналу *Consilium Medicum*. – 2004. – № 1. – С. 29–32.
14. Пиманов, С. И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: руководство для врачей / С. И. Пиманов. – Н. Новгород : Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2000. – 380 с.
15. Субботин, В. М. Профилактика острых послеоперационных гастродуоденальных язв у больных колоректальным раком / В. М. Субботин, Д. В. Зитта, Н. А. Терехина // *Хирургия*. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2007. – № 3. – С. 4–6.
16. Ханамирова, Л. З. Острые эрозивно-язвенные повреждения желудка у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы в раннем послеоперационном периоде : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. З. Ханамирова. – Ростов-н/Д., 2002. – 20 с.
17. Хохоля, В. П. Клиника и лечение острых язв пищеварительного тракта / В. П. Хохоля, В. Ф. Саенко, А. П. Доценко, В. В. Грубник. – Киев : Здоровье, 1989. – 156 с.
18. Ahmed, T. Update on treatment of stress-related bleeding in critically ill patients / T. Ahmed // *Resident Reporter*. – 2000. – Vol. 5. – P. 71–75.
19. Aris, R. Intermittent intravenous pantoprazole achieves a similar onset time to pH > 4.0 in ICU patients as continuous infusion H<sub>2</sub>-receptor antagonist, without tolerance [abstract] / R. Aris, R. Karlstadt, V. Paoletti, B. Blatcher, J. McDevitt // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, Suppl. – P. 147.
20. Cash, B. D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient / B. D. Cash // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 6. – P. 373–378.
21. Conrad, S. A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients : Causes and treatment modalities / S. A. Conrad // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 6 (Suppl.). – P. 365–368.

22. Debets-Ossenkopp, Y. J. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in the Netherlands / Y. J. Debets-Ossenkopp, A. J. Herscheid, R. G. Pot, E. J. Kuipers, J. G. Kusters, C. M. Vandenbroucke-Grauls // *J. Antimicrob Chemother.* – 1999. – Vol. 43, № 4. – P. 511–515.
23. Faisy, C. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis / C. Faisy, E. Guerot, J. L. Diehl, E. Ifimovici, J. Y. Fagon // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29, № 8. – P. 1306–1313.
24. Fox, J. G. The non – *H. pylori* helicobacters : their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases / J. G. Fox // *Gut.* – 2002. – Vol. 50, № 2. – P. 273–283.
25. Gatta, L. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / L. Gatta, C. Ricci, A. Tampieri, D. Vaira // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2003. – Vol. 9. – P. 489–496.
26. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. – Wiley-Blackwell, 2009. – 336 p.

### References

1. Al'-Sabunchi O. A., Shchegolev A. A. Blokatory protonnoy pompy v lechenii kislotozavisimykh sostoyaniy u khirurgicheskikh bol'nykh [A proton pump blockers in the treatment of acid-dependent conditions in surgical patients]. *Bolezni organov pishchevareniya* [Diseases of the digestive system]. 2006, vol. 8, no. 1, pp. 14–19.
2. Bokeriya L. A., Yarustovskiy M. B., Shipova E. A. Ostrye gastroduodenal'nye krvotecheniya v serdechno-sosudistoy khirurgii [Acute gastroduodenal bleeding in cardiovascular surgery]. Moscow, Publishing of Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery, 2004, 186 p.
3. Verbitskiy V. G., Bagnenko S. F., Kurygin A. A. Zheludochno-kishechnye krvotecheniya yazvennoy etiologii [Gastrointestinal bleeding of ulcer etiology]. Saint Petersburg, Politekhnik, 2004, 242 p.
4. Verkhuletskiy I. E. Lechenie i profilaktika ostrykh eroziy, yazv zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki u bol'nykh ostrym pankreatitom (obzor literatury) [Treatment and prevention of acute erosions, gastric and duodenal ulcers in patients with acute pancreatitis (literature review)]. *Ukrainskiy zhurnal khirurgii* [Ukrainian Journal of Surgery], 2008, no. 2, pp. 133–138.
5. Gel'fand B. R., Filimonov M. I., Mamontova O. A., Vasilenko Yu. V., Gur'yanov V. A., Yakovleva I. I., Prokushev B. C., Lapshina N. Yu., Lukashin O. V. Profilaktika stress-povrezhdeniy verkhnego otdela zheludochno-kishechnogo trakta u bol'nykh v kriticheskikh sostoyaniyakh : metodicheskie rekomendatsii [Prevention of stress damage of the upper gastrointestinal tract at patients in critical conditions. Guidelines]. Ed. by V. S. Savel'ev. Moscow, Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov po khirurgicheskim infektsiyam [Russian association of specialist in surgical infections], 2010, 34 p.
6. Golubkina E. V., Umerova A. R., Kamneva N. V., Metelkin I. A., Tyurin A. A. Kislotosupresivnyy effekt pri provedenii podderzhivayushchey terapii u bol'nykh yazvennoy bolezn'yu [Acid-suppressive effect in maintaining therapy for patients with duodenal ulcer]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 2, pp. 132–134.
7. Gostishchev V. K., Evseev M. A. Antisekretornaya terapiya kak sostavlyayushchaya chast' konservativnogo gemostaza pri ostrykh gastroduodenal'nykh yazvennykh krvotecheniyakh [Antisecretory therapy as an integral part of the conservative hemostasis in acute gastroduodenal ulcer bleedings]. *Khirurgiya* [Surgery], 2005, no. 8, pp. 52–57.
8. Grigor'ev P. Ya. Prakticheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu patologii zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki, assotsirovannoy s *Helicobacter pylori* [Practical recommendations for the diagnosis and treatment of the stomach and duodenal pathology associated with *Helicobacter pylori*]. *Lechashchiy vrach* [Attending doctor], 2001, no. 5/6, pp. 4–7.
9. Duyko V. V. Profilaktika erozivno-yazvennykh porazheniy zheludochno-kishechnogo prostranstva pri operatsiyakh na organakh bryushnoy polosti. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Prevention of erosive and ulcerative lesions of the gastrointestinal space during operations on the abdominal organs. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 115 p.
10. Ivashkin V. T., Isakov V. A. Osnovnye polozheniya II Maastrikhtskogo soglasheniya: kakie rekomendatsii po lecheniyu zabolevaniy, assotsirovannykh s *Helicobacter pylori*, nuzhny v Rossii? [Main points of the II Maastricht consensus: what guidelines for the treatment of *Helicobacter pylori*-associated diseases are necessary in Russia?]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2001, vol. 11, no. 3, pp. 77–84.
11. Kalinin A. V., Loginov A. F. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye yazvy [Symptomatic gastroduodenal ulcers]. *Farmateka*, 2010, no. 2, pp. 38–45.
12. Kamneva E. V., Umerova A. R., Levitan B. N., Kamneva N. V. Diagnosticheskaya informativnost' razlichnykh test-sistem IFA dlya opredeleniya *Helicobacter pylori* pri yazvennoy boleznii [The diagnostic information of different test-systems of IFA for estimation of *Helicobacter pylori* in ulcer disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2010, vol. 5, no. 1, pp. 80–83.

13. Kubyshkin V. A. Erozivno-yazvennoe porazhenie verkhnikh otdelov zheludочно-kishechnogo trakta v ran-nem posleoperatsionnom periode [Erosive and ulcerative lesions of the upper gastrointestinal tract in the early postop-erative period]. *Khirurgiya. Prilozhenie k zhurnalu Consilium medicum* [Surgery. Supplement to the journal Consilium medicum], 2004, no. 1, pp. 29–32.
14. Pimanov S. I. Ezofagit, gastrit i yazvennaya bolezn': rukovodstvo dlya vrachey [Esophagitis, gastritis and peptic ulcer disease: a guide for physicians]. Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2000, 380 p.
15. Subbotin V. M., Zitta D. V., Terekhina N. A. Profilaktika ostrykh posleoperatsionnykh gastroduodenal'nykh yazv u bol'nykh kolorektal'nym rakom [Prophylaxis of acute postoperative gastroduodenal ulcers at the patients with colorectal cancer]. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*, 2007, no. 3, pp. 4–6.
16. Khanamirova L. Z. Ostrye erozivno-yazvennye povrezhdeniya zheludka u bol'nykh dobrokachestvennoy giperplaziey predstatel'noy zhelezy v rannem posleoperatsionnom periode. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsin-skikh nauk [Acute erosive and ulcerative gastric lesions in patients with benign prostatic hyperplasia in the early post-operative period. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Rostov-on-Don, 2002, 20 p.
17. Khokholya B. P., Saenko V. F., Dotsenko A. P., Grubnik V. V. Klinika i lechenie ostrykh yazv pishchevaritel'nogo trakta [Clinical manifestation and treatment of acute ulcers of the digestive tract]. Kiev, Zdorov'ye, 1989, 156 p.
18. Ahmed T. Update on treatment of stress-related bleeding in critically ill patients. *Resident Reporter*, 2000, vol. 5, pp. 71–75.
19. Aris R., Karlstadt R., Paoletti V., Blatcher B., McDevitt J. Intermittent intravenous pantoprazole achieves a similar onset time to pH > 4.0 in ICU patients as continuous infusion H2-receptor antagonist, without toler-ance[abstract]. *Am. J. Gastroenterol*, 2001, vol. 96, Suppl., pp. 147.
20. Cash B. D. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, no. 6, pp. 373–378.
21. Conrad S.A. Acute upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients: Causes and treatment modalities. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, no. 6 (Suppl.), pp. 365–368.
22. Debets-Ossenkopp Y. J., Herscheid A. J., Pot R. G., Kuipers E. J., Kusters J. G., Vandenbroucke-Grauls C. M. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicil-lin, tetracycline and trovafloxacin in the Netherlands. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999, vol. 43, no. 4, pp. 511–515.
23. Faisy C., Guerot E., Diehl J. L., Iftimovici E., Fagon J. Y. Clinically significant gastrointestinal bleeding in critically ill patients with and without stress-ulcer prophylaxis. *Intensive Care Med.*, 2003, vol. 29, no. 8, pp. 1306–1313.
24. Fox J. G. The non - *H. pylori* helicobacters: their expanding role in gastrointestinal and systemic diseases. *Gut.*, 2002, vol. 50, no. 2, pp. 273–283.
25. Gatta L., Ricci C., Tampieri A., Vaira D. Non-invasive techniques for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2003, vol. 9, pp. 489–496.
26. TNM Classification of Malignant Tumours. Seventh Edition. Wiley-Blackwell, 2009, 336 p.

УДК 616.284-002.2-089

14.01.00 – Клиническая медицина

© В.А. Сайдулаев, К.М. Мухтаров, В.П. Шпотин,  
И.Т. Мухамедов, Д.А. Харитонов, 2015

## **РЕЗУЛЬТАТЫ САНИРУЮЩИХ РЕОПЕРАЦИЙ С МАСТОИДОПЛАСТИКОЙ У БОЛЬНЫХ С «БОЛЕЗНЬЮ ОПЕРИРОВАННОГО УХА»**

*Сайдулаев Вахарсолта Алиевич*, младший научный сотрудник, Астраханский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-967-821-47-00, e-mail: sultan070487@mail.ru.

*Мухтаров Кайрат Максutowич*, заведующий клиническим отделением, Астраханский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-927-558-99-98, e-mail: kairat.ahtub@mail.ru.

*Шпотин Владислав Петрович*, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник, Астраханский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, заведующий отоларингологическим отделением ГБУЗ АО «Александрo-Мариинская областная клиническая больница» Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: (8512) 25-67-32, e-mail: shpotin\_lor@mail.ru.

**Мухамедов Иса Туктарович**, доктор медицинских наук, руководитель отдела заболеваний уха ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Россия, 125310, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2, тел.: (495) 972-55-10, e-mail: atal1960@mail.ru.

**Харитонов Дмитрий Анатольевич**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, старший научный сотрудник, Астраханский филиал ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России, Россия, 414056, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 2, тел.: 8-909-376-68-69, e-mail: dmitrykharitonov@mail.ru.

Проведена оценка результатов мастоидопластики ортотопической костной тканью с области височной линии у больных с «болезнью оперированного уха», а также возможности применения коллагеновой мембраны «Bio-Gide» при мастоидопластике. Область височной линии является оптимальным участком височной кости для забора пластического костного материала для мастоидопластики при повторных санирующих операциях. Мастоидопластика ортотопической костной тканью имеет ряд преимуществ перед ее другими методами, а с точки зрения биосовместимости данный материал является одним из самых подходящих. Результаты показали, что коллагеновая мембрана «Bio-Gide» имеет достаточные размеры для полного закрытия пластического материала при мастоидопластике. Материал обладает длительной резорбцией, благодаря чему происходит полная регенерация эпидермиса реконструированного наружного слухового прохода.

**Ключевые слова:** мастоидопластика, «болезнь оперированного уха», хронический гнойный средний отит, санирующая операция.

## **RESULTS OF REVISION CANAL WALL DOWN MASTOIDECTOMY WITH MASTOID OBLITERATION IN PATIENTS WITH «OPERATED EAR DISEASE»**

**Saidulaev Vakharsolta A.**, Junior Research Associate, Astrakhan branch of Scientific-clinical center of otorhinolaryngology of Russia, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-967-821-47-00, e-mail: sultan070487@mail.ru.

**Mukhtarov Kairat M.**, Head of Department of Astrakhan branch of Scientific-clinical center of otorhinolaryngology of Russia, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-927-558-99-98, e-mail: kairat.ahtub@mail.ru.

**Shpotin Vladislav P.**, Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, Senior Research Associate, Astrakhan branch of Scientific-clinical center of otorhinolaryngology of Russia, Head of Department of otorhinolaryngology, Aleksandro-Mariinskaya regional clinical hospital, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: (8512) 25-67-32, e-mail: shpotin\_lor@mail.ru.

**Mukhamedov Isa T.**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Scientific-clinical center of otorhinolaryngology of Russia, 30, building 2 Volokolamskoye shosse, Moscow, 125310, Russia, tel.: (495) 972-55-10, e-mail: atal1960@mail.ru.

**Kharitonov Dmitry A.**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Doctor, Senior Research Associate, Astrakhan branch of Scientific-clinical center of otorhinolaryngology of Russia, 2 Tatishchev St., Astrakhan, 414056, Russia, tel.: 8-909-376-68-69, e-mail: dmitrykharitonov@mail.ru.

The aim of this study was to evaluate the results of mastoid obliteration with orthotopic bone pate from the area of the temporal line (linea temporalis) in patients with «operated ear disease» and to evaluate the opportunity of using a collagen membrane «Bio-Gide» in mastoid obliteration. The area of the temporal line is the optimal site of the temporal bone for taking a plastic material for mastoid obliteration during repeated canal wall down mastoidectomy. Mastoid obliteration with orthotopic bone material has a number of advantages, and in terms of biocompatibility the material is one of the most suitable. The results showed that a collagen membrane «Bio-Gide» is large enough to completely close the plastic material for mastoid obliteration. The collagen membrane has a long time of resorption that gives an opportunity for complete regeneration of the epidermis of the reconstructed external auditory canal.

**Key words:** mastoid obliteration, collagen membrane «Bio-Gide», «operated ear disease», chronic suppurative otitis media, mastoid cavity.

**Введение.** По данным ВОЗ, 65–330 млн человек во всем мире страдают хроническим гнойным средним отитом (ХГСО), 60 % из них имеют значительное снижение слуха [10]. Основным методом лечения ХГСО является хирургическое вмешательство [6, 14, 16], главная цель которого заключается в санации хронического очага инфекции и, при возможности, реконструкции поврежденных анатомических структур среднего уха [15].

При «открытой» методике санирующей операции на среднем ухе формируется трепанационная полость [2, 3, 4, 11, 13], заживление которой может протекать длительно, с образованием грануляций, рубцов и экссудацией, иногда требующих реоперации. По данным разных авторов, у 20–30 % оперированных больных не удается обеспечить стойкую ремиссию [8, 9]. Для определения патологического процесса, развивающегося при этом в ухе, в литературе используются различные термины: «болезнь трепанационной полости», «патологическое состояние оперированного в прошлом среднего уха», «хронический гнойный тотальный тимпанит», но чаще патологическое состояние в трепанационной полости именуется как «болезнь оперированного уха» [7, 9, 12].

Многие отоларингологи придерживаются мнения, заключающегося в том, что в процессе реоперации по поводу «болезни оперированного уха» необходимо восстановить архитектуру среднего уха, тем самым устранив предрасполагающие к воспалению условия (реконструктивный этап) [3, 15]. В основном реконструктивный этап операции направлен на облитерацию мастоидальной полости с целью уменьшения ее объема или на реконструкцию задней стенки наружного слухового прохода. Для этого используются материалы различного происхождения: ауто-, алло-, ксеноткани, биосовместимые материалы (метакрилат, керамика, гипс, пластицин, триозит, гидроксипапатит, стеклянный иономерный цемент) [1, 5, 13]. Незаменимым материалом с точки зрения биосовместимости является собственная ткань пациента. При заполнении мастоидальной полости обычно предпочитают аутогенную кортикальную кость сосцевидного отростка.

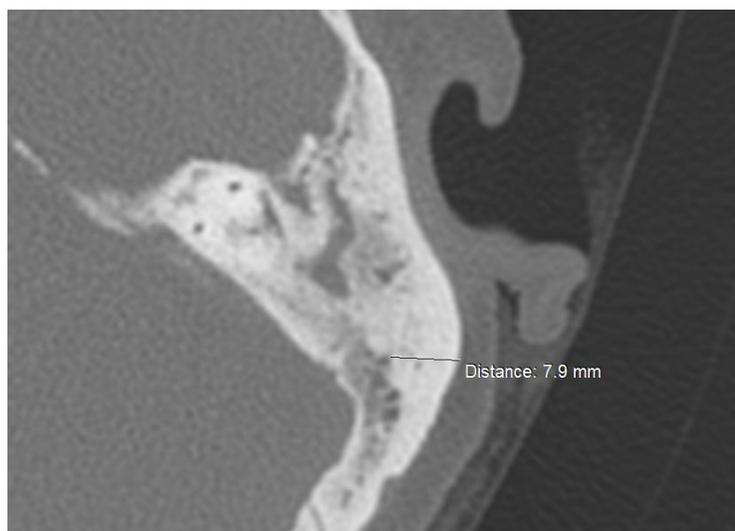
При повторных оперативных вмешательствах на среднем ухе по поводу рецидива ХГСО отоларинголог часто сталкивается с дефицитом пластического аутоматериала, который был использован при первой операции. Особенно это касается ортотопической костной ткани, взятой с мастоидальной области и аутофасции височной мышцы.

Резорбируемая двухслойная коллагеновая мембрана «Geistlich Bio-Gide» – коллагеновая мембрана, способная предотвращать процесс врастания окружающих мягких тканей в пластический материал, она обеспечивает хорошее заживление раны и оптимальную регенерацию кости (Geistlich Pharma AG, Швейцария). «Bio-Gide» состоит из коллагена свиньи типа I и III высокой степени очистки и обладает достаточной биологической совместимостью. При производстве материал тщательно очищается для исключения антигенных факторов. Размеры коллагеновой мембраны «Bio-Gide» (25 × 25 мм, 30 × 40 мм) дают возможность полностью закрыть пластический материал и отграничить его от окружающих тканей. Эффективность «Bio-Gide» подтверждена успешным применением ее в клинической практике в течение 18 лет на более чем 2 млн пациентов и задокументирована в более чем 200 научных публикациях [17, 18]. Коллагеновая мембрана хорошо зарекомендовала себя в челюстно-лицевой хирургии, однако работ, посвященных использованию коллагеновой мембраны в отоларингологии, не найдено.

**Цель:** улучшить морфофункциональные результаты при повторных санирующих операциях на среднем ухе у больных ХГСО. оценка результатов санирующих реопераций с мастоидопластикой у больных с «болезнью оперированного уха» и возможность применения двухслойной коллагеновой мембраны «Bio-Gide» в качестве изолирующего материала при мастоидопластике.

**Материалы и методы исследования.** С ноября 2012 по февраль 2014 г. в Астраханском филиале ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» ФМБА России было прооперировано 25 больных с ХГСО после перенесенной ранее санирующей операции по открытой методике. Эти пациенты вошли в 1 клиническую группу, их возраст варьировал от 18 до 55 лет (68 % мужчин, 32 % женщин). Больным была выполнена санирующая реоперация на среднем ухе с мастоидопластикой стружкой аутокости. Забор материала для мастоидопластики производили с области височной линии.

Анализ 60 компьютерных томограмм височных костей больных ХГСО показал, что наиболее оптимальным участком височной кости для взятия костной стружки для мастоидопластики при проведении повторных санирующих операций у пациентов с «болезнью оперированного уха» является область височной линии. В этом месте наружный кортикальный слой кости имеет наибольшую толщину: в среднем толщина наружного кортикального слоя в области височной линии составила 6,4 мм и варьировала от 3,2 до 8,3 мм (рис. 1).



**Рис. 1. Мультиспиральная компьютерная томография левой височной кости, аксиальная проекция**

Операцию выполняли следующим образом.

Разрез в заушной области проводили по старому послеоперационному рубцу с продолжением его у верхнего конца прикрепления ушной раковины кзади и кверху на 1,5 см, параллельно височной линии. Мягкие ткани заушной области отслаивали до кости, обнажая область височной линии, откуда производили забор костной стружки, которую собирали путем фрезерования на малых оборотах и ограничения подачи охлаждающего бор и кость раствора. Костную стружку смешивали с антибиотиком. Далее эпидермальную выстилку послеоперационной полости отслаивали, мастоидальная и барабанная полости визуализировались вместе с оставшимися слуховыми косточками, овальным и круглым окном, барабанным устьем слуховой трубы. Затем осуществляли saniрующий этап операции, при котором ликвидировали карманы, сглаживали высокую шпору лицевого нерва. Далее проводили забор аутохряща с ушной раковины для выполнения тимпаноластики. После выполнения тимпаноластики и образования малой тимпанальной полости выполняли облитерацию мастоидальной полости за хрящевым трансплантатом, зафиксированным параллельно лицевой шпоре. Мастоидальную полость облитерировали стружкой аутокости. Сверху костной стружки и хряща укладывали коллагеновую мембрану «Bio-Gide». После осуществления пластики наружного слухового прохода операционную рану послойно ушивали.

Облитерация мастоидальной полости до уровня горизонтального полукружного канала была выполнена у 12 больных. При этом сформирована значительно меньшая по объему послеоперационная полость, что способствовало оптимальной ее эпидермизации. У двух больных вместе с мастоидальной полостью был облитерирован эпитимпанум (эпитимпаномастоидопластика). В 5 случаях удалось взять пластический материал только для облитерации глубоких карманов мастоидальной полости в области верхушки.

Во 2 клиническую группу вошли 25 больных, которым была выполнена saniрующая операция на среднем ухе по «открытому типу» с тимпанопластикой и с созданием малой тимпанальной полости. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США). Для выявления статистической значимости различий использовали t-критерий Стьюдента. При всех статистических расчетах критический уровень ошибки  $p$  принимали равным 0,05.

Эффективность оперативного лечения оценивали по разработанным критериям с ориентацией на клинические и функциональные результаты, данные объективных методов исследования (отоскопия, отомикроскопия, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) височных костей, патогистологическое исследование (ПГИ) образцов тканей, взятых с области имплантации). Первичные результаты оценивали через 3 месяца, отдаленные – через 12 месяцев и более после проведенного лечения. Результат лечения оценивался как хороший, если в оперированном ухе отсутствовали клинические признаки воспаления, клиника ХГСО не рецидивировала, неотимпанальный лоскут представлял собой целостную подвижную мембрану, а пациенты отмечали заметное улучшение слуха.

Удовлетворительными считали результаты операции, если в оперированном ухе имелись признаки воспаления послеоперационной полости, которые ликвидировались при помощи консерватив-

ной терапии и не требовали реоперации с saniрующей целью. Неотимпанальный лоскут представлял собой ограниченно подвижную мембрану или имел «сухую» центральную перфорацию.

При возникновении рецидива заболевания и необходимости в реоперации с целью санации результаты считали неудовлетворительными.

Функциональные результаты хирургического лечения оценивались по данным тональной пороговой аудиометрии, в частности, по уменьшению костно-воздушного интервала через 3 и 12 месяцев после операции.

МСКТ височных костей проводили перед операцией и через год после операции.

У 10 больных через год после операции были взяты образцы тканей для ПГИ из зоны имплантации костной ткани с целью оценки ее состояния. Образцы тканей фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 6–7 мкм окрашивали гематоксилином-эозином и по Ван-Гизону. Для морфометрии выполняли микросъемку десяти полей зрения с каждого препарата при увеличении  $\times 200$  и  $\times 400$  на микроскопе Leica DM-1000 (Leica Microsystems, США) при помощи фотокамеры Canon.

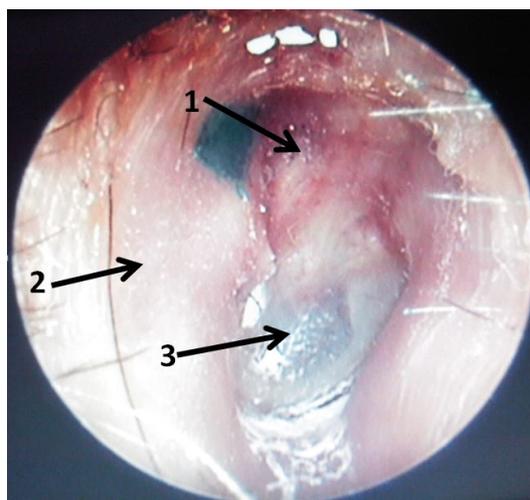
Оперативное лечение проводили с помощью операционного микроскопа Opmi Sensera/S7 (Carl Zeiss, Германия). В пред- и послеоперационном периоде МСКТ височных костей выполняли на спиральном компьютерном томографе MX-16 (Philips, Нидерланды). Коронарные и аксиальные срезы были получены с толщиной среза 0,65 мм. Тональную пороговую аудиометрию осуществляли на стационарном аудиометре (АС 40) фирмы Interacoustics (Дания). Эндоскопический осмотр уха в послеоперационном периоде проводили с помощью отоскопа прямого видения фирмы KARL STORZ (Германия).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Через 3 месяца после операции в 1 клинической группе хорошие результаты были достигнуты у 21 (84 %) пациента (рис. 2), во 2 клинической группе – у 19 (76 %) больных.

Удовлетворительными были признаны результаты в 1 клинической группе у 4 (16 %) больных. Подобные итоги были обусловлены наличием незэпидермизированных участков у 3 (12 %) больных и реперфорацией неотимпанальной мембраны в 1 (4 %) случае. Во 2 клинической группе в 5 (20 %) случаях удовлетворительный результат операции был обусловлен неполной эпидермизацией мастоидальной полости. В 1 (4 %) случае был отмечен рецидив отореи и резидуальной холестеатомы в супратубарном синусе, потребовавший выполнения saniрующей реоперации.

Количество больных с хорошими результатами через год после операции в 1 клинической группе составило 22 (88 %) человека ( $p < 0,05$ ; при сравнении со 2 клинической группой).

Удовлетворительные результаты были достигнуты у 1 (4 %) больного, что обусловлено сохраняющейся реперфорацией неотимпанальной мембраны. Больному была выполнена реоперация с закрытием дефекта в неотимпанальной мембране. В 2 (8 %) случаях потребовалась saniрующая реоперация ввиду рецидива отореи и резидуальной холестеатомы, обнаруженной в тимпанальном синусе.



**Рис. 2. Правое ухо. Через 3 месяца после операции.**  
1 – область реконструированной латеральной стенки эпитимпанума (scutum); 2 – область задней стенки наружного слухового прохода; 3 – неотимпанальный лоскут

Во 2 клинической группе число пациентов с хорошими результатами составило 15 (60 %) человек ( $p < 0,05$ ; при сравнении с 1 клинической группой). Удовлетворительные результаты, констатированные у 7 (28 %) больных, обусловлены участками неполной эпидермизации в мастоидальной полости, что требовало периодического проведения консервативной терапии. Из них в 3 (12 %) случаях выполнена saniрующая реоперация. Рецидив воспаления был вызван разрастанием полипозной ткани в области верхушки сосцевидного отростка (2 пациента) и холестеатомой малой тимпанальной полости (1 человек) (табл. 1).

Таблица 1

**Клинические результаты хирургического лечения**

Результат	1 клиническая группа, n = 25				2 клиническая группа, n = 25				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	Через 3 мес. после операции		Через год после операции		Через 3 мес. после операции		Через год после операции			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Хороший	21	84	22	88	19	76	5	60	> 0,5	< 0,01
Удовлетворительный	4	16	1	4	5	20	7	28	> 0,5	< 0,001
Неудовлетворительный	0	0	2	8	1	4	3	12		> 0,4

*Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$ ; p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий между группами через 3 месяца после операции; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий между группами через год после операции*

В дооперационном периоде в 1 клинической группе с 1 степенью тугоухости было 2 (8 %) больных, со 2 степенью тугоухости – 15 (60 %) пациентов, с 3 степенью тугоухости – 7 (32 %) человек, с 4 степенью тугоухости – 1 (4 %) пациент.

По данным тональной пороговой аудиометрии в дооперационном периоде в 1 клинической группе было 17 (68 %) больных с кондуктивной тугоухостью, 7 (28 %) пациентов со смешанной тугоухостью и 1 больной с сенсоневральной тугоухостью. При этом среднее значение костно-воздушного интервала составило  $38,6 \pm 7,4$  дБ. Через 3 месяца после операции данный показатель составил  $16,0 \pm 4,6$  дБ, через год после операции –  $19,7 \pm 5,2$  дБ. В основной группе через 3 месяца после операции улучшение слуха отмечено у 19 (76 %) больных, количество пациентов с приростом слуха не менее 20 дБ составило 7 (28 %). У остальных 6 (24 %) пациентов не отмечено улучшения слуха. Через год после операции в основной группе аудиометрические показатели у большинства пациентов остались на том же уровне. У 2 (8 %) больных зафиксировано значительное снижение слуха по кондуктивному типу, по поводу чего выполнена ревизия неотимпанальной полости. Во время ревизии обнаружена иммобилизация реконструированной оссикулярной системы за счет разрастания рубцовой ткани вокруг нее. Мобилизована оссикулярная система, что привело к улучшению слуха.

Во 2 клинической группе в дооперационном периоде зафиксированы следующие данные: с 1 степенью тугоухости – 2 (8 %) больных, со 2 степенью – 12 (48 %) пациентов, с 3 степенью – 11 (44 %) человек. По данным тональной пороговой аудиометрии выявлено: 10 (40 %) больных с кондуктивной тугоухостью, 13 (52 %) пациентов со смешанной тугоухостью и 2 (8 %) человека с сенсоневральной тугоухостью. Среднее значение костно-воздушного интервала в дооперационном периоде во 2 клинической группе составило  $41,6 \pm 7,1$  дБ. Через 3 месяца после операции данный показатель составил  $18 \pm 5,2$  дБ, через год после операции –  $23,4 \pm 6,2$  дБ.

Улучшение слуха во 2 клинической группе через 3 месяца после операции отмечено у 18 (72 %) больных, у 5 (20 %) из них прирост слуха был выше 20 дБ. У 5 (20 %) пациентов через 3 месяца после операции уменьшения костно-воздушного интервала не отмечено. В 2 (8 %) случаях наблюдалось ухудшение слуха. Через год функциональные результаты удалось сохранить у 15 (60 %) больных из 2 клинической группы, а количество пациентов со значительным улучшением слуха сократилось до 3 (12 %) ( $p < 0,05$ ). У 6 (24 %) больных слух остался на уровне дооперационного. В 4 (16 %) случаях было отмечено ухудшение слуха (табл. 2), в связи с чем выполнена ревизия малой тимпанальной полости, во время которой в 3 (12 %) случаях выявлена фиксация оссикулярной системы рубцовой тканью, в 1 эпизоде обнаружена костная фиксация колумеллы к костному каналу лицевого нерва.

## Функциональные результаты хирургического лечения

Пороги воздушного звукопроведения	Основная группа, n = 25				Группа сравнения, n = 25				p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
	Через 3 мес. после операции		Через год после операции		Через 3 мес. после операции		Через год после операции			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Улучшение	19	76	18	72	18	72	15	60	> 0,5	> 0,25
+ 21–30 дБ	7	28	7	28	5	20	3	12	> 0,25	< 0,02
+ 10–20 дБ	11	44	11	44	13	52	12	48	> 0,4	> 0,5
Без перемен	6	24	5	20	5	20	6	24	> 0,5	> 0,5
Ухудшение	0	0	2	8	2	8	4	16		> 0,1

Примечание: достоверные различия при  $p < 0,05$ ;  $p_1$  – статистическая значимость различий между группами через 3 месяца после операции;  $p_2$  – статистическая значимость различий между группами через год после операции

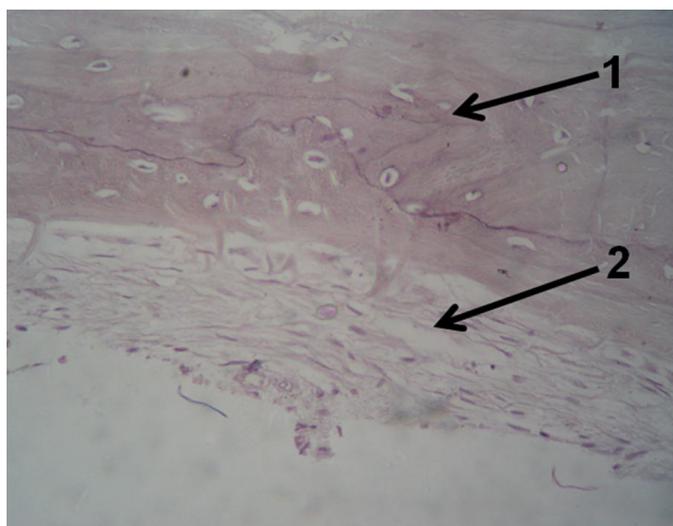
Анализ данных компьютерных томограмм височных костей показал, что пересаженная костная стружка на МСКТ имеет меньшую плотность, чем кортикальная пластинка сосцевидного отростка. В единицах Хаунсфилда плотность реимплантированной костной стружки не превышала плотность губчатой кости и варьировала от 350 до 680 HU, в среднем составляла 440 HU. Плотность кортикального слоя височной кости варьировала (от 1 500 до 2 000 HU). В подавляющем большинстве случаев по данным МСКТ не визуализировалась четкая граница между пересаженной костной стружкой и окружающей костной тканью (рис. 3). Лишь в 4 (16 %) случаях можно было наблюдать тонкую прослойку низкой плотности между реимплантированной и окружающей костной тканью. По плотности данная прослойка сопоставима с соединительной тканью.



Рис. 3. Мультиспиральная компьютерная томография левой височной кости, аксиальная проекция. Состояние после мастоидопластики

Данные МСКТ позволили в 2 (8 %) случаях предположить рецидив холестеатомы. Этим пациентам была выполнена saniрующая реоперация по открытому типу с формированием мастоидальной полости. Интраоперационные находки подтвердили данные МСКТ и необходимость реоперации.

Результаты ПГИ были оценены через год после операции. В 10 образцах тканей, подвергнутых ПГИ, были выявлены зрелые костные балки правильного строения. По периферии костной ткани имелись разрастания нежно-волокнистой соединительной ткани с умеренным количеством сосудов капиллярного типа (рис. 4). Данные ПГИ показали, что через год после операции костный трансплантат прошел все этапы остеоинтеграции.



**Рис. 4. Патогистологическая картина имплантированной костной ткани через год после операции.**  
 1 – зрелые костные балки правильного строения в зоне имплантации;  
 2 – по периферии костной ткани разрастания нежно-волокнистой соединительной ткани с умеренным количеством сосудов капиллярного типа (окраска по Ван-Гизону, × 400)

#### **Выводы.**

1. Предлагаемым способом мастоидопластики достигается повышение эффективности хирургического лечения при повторных saniрующих операциях.
2. Коллагеновая мембрана «Bio-Gide» благодаря своим размерам (25 × 25 мм, 30 × 40 мм) дает возможность полностью изолировать имплантированный материал от внешней среды, особенно в условиях дефицита собственных тканей (аутофасция, надхрящница), при проведении повторных saniрующих операций на ухе. Благодаря длительной резорбции (в пределах 24 недель) и биоинтегративным возможностям материала происходит полная регенерация эпидермиса наружного слухового прохода, что уменьшает риск формирования «болезни оперированного уха».
3. Функциональная эффективность операции зависела от сохранности и подвижности звукопроводящей системы и практически не зависела от проведенной мастоидопластики.
4. МСКТ височных костей в послеоперационном периоде (через 1 год после операции) является эффективным методом оценки результатов тимпано- и мастоидопластики у больных после повторных saniрующих операций на среднем ухе, у которых в качестве пластического материала для мастоидопластики была использована костная ткань. Различия показателей плотности в единицах Хаунсфилда реимплантированной костной ткани позволяют заподозрить минимальные участки деструкции костных стенок и начальную стадию рецидива холестеатомы.

#### **Список литературы**

1. Богданова, Т. В. Применение аутокости при мастоидопластике у больных хроническим средним отитом / Т. В. Богданова // Вестник оториноларингологии. – 1974. – № 6. – С. 33–35.
2. Волошина, И. А. Послеоперационное воспаление в трепанационных полостях височной кости / И. А. Волошина, А. А. Миронов // Вестник оториноларингологии. – 2004. – № 2. – С. 56–58.
3. Еремеева, К. В. Хирургическая реабилитация больных, перенесших общеполостную операцию на ухе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / К. В. Еремеева. – М., 2010. – 24 с.
4. Козлюк, А. С. Пат. 2074688 Рос. Федерация, МПК А61F11/00. Способ мастоидопластики / А. С. Козлюк; заявитель и патентообладатель Козлюк Анатолий Степанович. – № 5060074/14; заявл. 26.08.1992; опубл. 10.03.1997.
5. Кокоркин, Д. Н. Эффективность мастоидопластики у детей и подростков с эпитимпанитами / Д. Н. Кокоркин, А. Д. Гусаков, В. Й. Диденко // Журнал ушных, носовых и горловых болезней. – 2007. – № 6. – С. 59–60.
6. Мишенькин, Н. В. Современные тенденции и возможности при хирургическом лечении хронического гнойного среднего отита / Н. В. Мишенькин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 5. – С. 30–31.
7. Николаев, М. П. Биоконпозиционные материалы для мастоидопластики послеоперационной полости при хроническом деструктивном среднем отите / М. П. Николаев, А. С. Пуряев // Российская оториноларингология. – 2006. – № 2. – С. 63–65.

8. Семенов, Ф. В. Применение стеклокристаллических гранул биосит-элкор для уменьшения объема трепанационной полости при операциях на среднем ухе / Ф. В. Семенов, И. В. Горбонос, А. В. Стариков, В. А. Ридненко // Вестник оториноларингологии. – 2005. – № 1. – С. 32–35.
9. Толстов, Ю. П. О клиническом значении состояния трепанационной полости у больных, перенесших радикальную операцию на среднем ухе / Ю. П. Толстов, И. А. Аникин // Вестник оториноларингологии. – 1999. – № 1. – С. 44–47.
10. Пальчун, В. Т. Отоларингология : национальное руководство / под ред. В. Т. Пальчуна. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
11. Шпотин, В. П. Клинико-функциональная эффективность модифицированного варианта «открытой» санирующей операции на ухе / В. П. Шпотин // Астраханский медицинский журнал. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 131–136.
12. Янов, Ю. К. Болезнь оперированного уха : клиническая характеристика и патоморфологическое обоснование / Ю. К. Янов, В. П. Ситников, И. А. Аникин, В. Е. Кузовков, М. И. Аникин // Российская оториноларингология. – 2005. – № 4. – С. 149–154.
13. Cho, S. W. Mastoid obliteration with silicone blocks after canal wall down mastoidectomy / S. W. Cho, Y. B. Cho, H. H. Cho // Clin. Exp. Otorhinolaryngol. – 2012. – Vol. 5, № 1. – P. 23–27.
14. Kim, M. Hearing Outcomes According to the Types of Mastoidectomy : A Comparison between Canal Wall Up and Canal Wall Down Mastoidectomy / M. Kim, J. Choi, W. Chung // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. – 2010. – Vol. 3, № 4. – P. 203–206.
15. Kong, W. J. Combined flap of postauricularmusculo-periosteal and ear canal skin flap with bone paté for mastoid obliteration and canal wall down mastoidectomy / W. J. Kong, J. B. Wang, S. L. Zhang // Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 487–490.
16. Kitahara, T. Staging-based surgical results in chronic otitis media with cholesteatoma / T. Kitahara, Y. Mishiro, M. Sakagami, T. Kamakura, T. Morihana, H. Inohara // Nihon. Jibiinkoka Gakkai Kaiho. – 2012. – Vol. 115, № 2. – P. 91–100.
17. Panq, C. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants / C. Panq, Y. Ding, H. Zhou, R. Qin, R. Hou, G. Zhang, K. Hu // The Journal of craniofacial surgery. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 1698–1702.
18. Zhan, Y. L. Radiographic evaluation of ridge preservation after molar tooth extraction : a controlled clinical trial / Y. L. Zhan, W. J. Hu, M. Zhen, T. Xu, R. F. Lu // Beijing da xue xue bao. – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 19–26.

### References

1. Bogdanova T. V. Primenenie autokosti pri mastoidoplastike u bol'nykh khronicheskim srednim otitom [Application of autobone for mastoid obliteration in patients with chronic suppurative otitis media]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology], 1974, no. 6, pp. 33–35.
2. Voloshina I. A., Mironov A. A. Posleoperatsionnoe vospalenie v trepanatsionnykh polostyakh visochnoy kosti [Postoperative inflammation in the trepanation cavities of the temporal bone]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology], 2004, no. 2, pp. 56–58.
3. Eremeeva K. V. Khirurgicheskaya reabilitatsiya bol'nykh, perenesshikh obshchepolostnuyu operatsiyu na ukhe. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Surgical rehabilitation of patients who underwent canal wall down mastoidectomy. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2010. 24 p.
4. Kozlyuk A. S. Sposob mastoidoplastiki [Method of mastoid obliteration]. Patent RF, no. 2074688, 1997.
5. Kokorkin D. N., Gusakov A. D., Didenko V. Y. Effektivnost' mastoidoplastiki u detey i podrostkov s epitimpanitami [Effectiveness of mastoid obliteration in children and adolescents with chronic otitis media with cholesteatoma]. Zhurnal ushnykh, nosovykh i gorlovykh bolezney [Journal of ear, nose and throat diseases], 2007, no. 6, pp. 59–60.
6. Mishen'kin N. V. Sovremennye tendentsii i vozmozhnosti pri khirurgicheskom lechenii khronicheskogo gnoynogo srednego otita [Modern trends and treatment options in surgical treatment of chronic suppurative otitis media]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology], 1999, no. 5, pp. 30–31.
7. Nikolaev M. P., Puryasev A. S. Biokompozitsionnye materialy dlya mastoidoplastiki posleoperatsionnoy polosti pri khronicheskom destruktivnom srednem otite [Biocompatible materials for mastoid obliteration in patients with chronic destructive otitis media]. Rossiyskaya otorinolaringologiya [Russian otorhinolaryngology], 2006, no. 2, pp. 63–65.
8. Semenov F. V., Gorbonosov I. V., Starikov A. V., Ridnenko V. A. Primenenie steklokristallicheskiykh granuly biosit-elkor dlya umen'sheniya ob'ema trepanatsionnoy polosti pri operatsiyakh na srednem ukhe [Application of glass-crystalline granules of biosit-elcor for reducing the size of trepanation cavity in middle ear surgery]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology], 2005, no. 1, pp. 32–35.
9. Tolstov Yu. P., Anikin I. A. O klinicheskom znachenii sostoyaniya trepanatsionnoy polosti u bol'nykh, perenesshikh radikal'nyuy operatsiyu na srednem ukhe [Clinical value of the condition of mastoid cavity in patients who underwent canal wall down mastoidectomy]. Vestnik otorinolaringologii [Bulletin of otorhinolaryngology], 1999, no. 1, pp. 44–47.

10. Pal'chun V. T. Otolaringologiya: natsional'noe rukovodstvo [Otorhinolaryngology: national guide]. Moscow, GEOTAR-media, 2008, 960 p.
11. Shpotin V. P. Kliniko-funktsional'naya effektivnost' modifitsirovannogo varianta «otkrytoy» saniruyushchey operatsii na ukhe [Clinical and functional efficiency of modified version of “open” sanitizing ear surgery]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 131–136.
12. Yanov Yu. K., Sitnikov V. P., Anikin I. A., Kuzovkov V. E., Anikin M. I. Bolezn' operirovannogo ukha: klinicheskaya kharakteristika i patomorfologicheskoe obosnovanie [Diseases of the operated ear: clinical characteristics and pathomorphological substantiation]. Rossiyskaya otorinolaringologiya [Russian otorhinolaryngology], 2005, no. 4, pp. 149–154.
13. Cho S. W., Cho Y. B., Cho H. H. Mastoid obliteration with silicone blocks after canal wall down mastoidectomy. Clin. Exp. Otorhinolaryngol., 2012. vol. 5, no. 1, pp. 23–27.
14. Kim M., Choi J., Chung W. Hearing Outcomes According to the Types of Mastoidectomy: A Comparison between Canal Wall Up and Canal Wall Down Mastoidectomy. Clinical and Experimental Otorhinolaryngology, 2010. vol. 3, no. 4, pp. 203–206.
15. Kong W. J., Wang J. B., Zhang S. L. Combined flap of postauricularmusculo-periosteal and ear canal skin flap with bone paté for mastoid obliteration and canal wall down mastoidectomy. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2007. vol. 42, no. 7, pp. 487–490.
16. Kitahara T., Mishiro Y., Sakagami M., Kamakura T., Morihana T., Inohara H. Staging-based surgical results in chronic otitis media with cholesteatoma. Nihon. Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 2012. vol. 115, no. 2, pp. 91–100.
17. Panq C., Dinq Y., Zhou H., Qin R., Hou R., Zhang G., Hu K. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants. The Journal of craniofacial surgery, 2014, vol. 25, no. 5, pp. 1698–1702.
18. Zhan Y. L., Hu W. J., Zhen M., Xu T., Lu R. F. Radiographic evaluation of ridge preservation after molar tooth extraction : a controlled clinical trial. Beijing da xue xue bao, 2015, vol. 47, no. 1, pp. 19–26.

### **Льготные категории граждан и лекарственная помощь отдельным категориям граждан, имеющим право на меры государственной социальной поддержки за счет средств федерального бюджета**

*Умерова Аделя Равильевна*, доктор медицинских наук, руководитель, «Территориальный орган Росздравнадзора по Астраханской области», 414000 г. Астрахань, ул. Коммунистическая, д. 27, тел.: (8512) 61-16-90, e-mail: roszdrav\_n@astranet.ru.

*Дементьева Виктория Валерьевна*, начальник отдела надзора и контроля в сфере обращения лекарственных средств и изделий медицинского назначения, «Территориальный орган Росздравнадзора по Астраханской области», 414000 г. Астрахань, ул. Коммунистическая, д. 27, тел.: (8512) 61-29-46, e-mail: roszdrav\_a@astranet.ru.

Приведена характеристика программы льготного лекарственного обеспечения за счет средств федерального бюджета на региональном уровне за 2014–2015 гг. Отражены основные показатели льготного лекарственного обеспечения и порядок обеспечения льготных категорий граждан лекарственными препаратами.

*Ключевые слова:* льготное лекарственное обеспечение, необходимые лекарственные средства, высокозатратные нозологии, программы лекарственного обеспечения.

### **PRIVILEGED CATEGORIES OF CITIZENS, AND DRUG ASSISTANCE TO CERTAIN CATEGORIES OF CITIZENS ENTITLED TO STATE SOCIAL SUPPORT MEASURES FROM THE FEDERAL BUDGET**

*Umerova Adelya R.*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in the Astrakhan region, 27 Kommunisticheskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 61-16-90, e-mail: roszdrav\_n@astranet.ru.

*Demytyeva Victoria V.*, Head of Department, the Regional Office of Federal Service for Surveillance in Healthcare (Roszdravnadzor) in the Astrakhan region, 27 Kommunisticheskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: (8512) 61-29-46, e-mail: roszdrav\_a@astranet.ru.

The article provides a description of the program of preferential drug provision at the expense of the federal budget on a regional level in 2014–2015. Main indicators of the beneficiary drug coverage and the order of drug supply of privileged categories of citizens are presented.

*Key words:* beneficial drug coverage, necessary medications, high-cost nosologies, programmes of drug supply.

Отдельным категориям граждан, имеющим право на меры государственной социальной поддержки, лекарственная помощь оказывается в соответствии с нормативными документами по организации льготного лекарственного обеспечения. Среди них назовем следующие:

- Конституция Российской Федерации;
- Федеральный закон от 17 июля 1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» [6];
- Постановление Правительства РФ № 890 от 30 июля 1994 г. «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [1];
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 110 от 12 февраля 2007 г. «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» [3];
- Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н (г. Москва) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» [4];

- Распоряжение Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год» [5];

- Постановление Правительства Астраханской области от 25 декабря 2014 г. № 620-П «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Астраханской области на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [2].

В соответствии с постановлением Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 существуют две категории льготного обеспечения граждан РФ: за счет средств федерального бюджета (федеральные льготники); за счет средств регионального бюджета (региональные льготники);

К категориям населения, получающим льготное лекарственное обеспечение из федерального бюджета, относятся:

- инвалиды войны;
- участники Великой Отечественной войны;
- ветераны боевых действий из числа лиц, указанных в подпунктах 1–4 пункта 1 статьи 3 Федерального закона «О ветеранах»;
- военнослужащие, проходившие военную службу в воинских частях, учреждениях, военно-учебных заведениях, не входивших в состав действующей армии, в период с 22 июня 1941 г. по 3 сентября 1945 г. не менее 6 месяцев, военнослужащие, награжденные орденами или медалями СССР за службу в указанный период;
- лица, награжденные знаком «Жителю блокадного Ленинграда»;
- лица, работавшие в период Великой Отечественной войны на объектах противовоздушной обороны, местной противовоздушной обороны, на строительстве оборонительных сооружений, военно-морских баз, аэродромов и других военных объектов в пределах тыловых границ действующих фронтов, операционных зон действующих флотов, на прифронтовых участках железных и автомобильных дорог, а также члены экипажей судов транспортного флота, интернированных в начале Великой Отечественной войны в портах других государств;
- члены семей погибших (умерших) инвалидов войны, участников Великой Отечественной войны и ветеранов боевых действий, члены семей погибших в Великой Отечественной войне лиц из числа личного состава групп самозащиты объектовых и аварийных команд местной противовоздушной обороны, а также члены семей погибших работников госпиталей и больниц города Ленинграда;
- инвалиды;
- дети-инвалиды;
- лица, подвергшиеся воздействию радиации вследствие катастрофы на Чернобыльской АЭС, а также вследствие ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, и приравненные к ним категории граждан имеют право обратиться за предоставлением им набора социальных услуг в установленном порядке [1].

Право на выписку льготных рецептов имеют участковый терапевт, врач общей практики, врач-специалист, включенные в Регистр врачей, имеющих право на выписку льготных рецептов и непосредственно осуществляющие лечение пациента.

В программе льготного лекарственного обеспечения на территории Астраханской области участвуют: 119 ЛПУ (33 медицинские организации и 86 их структурных подразделений); 68 центров выписки; 2 450 медицинских работников, занятых выпиской льготных рецептов (2 420 врачей, 30 фельдшеров); 29 аптечных организаций (17 – в г. Астрахани, 12 – в районах области).

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 20 декабря 2012 г. № 1175н (г. Москва) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» на одном рецептурном бланке установленной формы для отпуска бесплатно выписывается одно наименование лекарственного средства на латинском языке по международному непатентованному наименованию. Указывается также форма выпуска, дозировка, необходимое количество лекарственного препарата на рекомендованный курс лечения. Рецепт заверяется печатью поликлиники. Лекарственные средства для льготной категории граждан выписываются на курс лечения до 1 месяца. Льготной категории граждан пенсионного возраста и инвалидам 1 группы возможно оформление льготного рецепта на курс лечения до 3 месяцев.

В отдельных случаях (дорогостоящие препараты, выписка на срок более 1 месяца и др.) рецепты подписываются врачебной комиссией поликлиники.

В случае временного отсутствия необходимого лекарственного средства, аптечная организация организует отсроченное обслуживание рецепта [4].

Федеральным законом РФ от 01 декабря 2014 г. № 400-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2015 год» установлен норматив финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам на лекарственный препарат, выданным врачом (фельдшером), лекарственными препаратами для медицинского применения, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов в количестве 707 рублей [7].

По данным Пенсионного Фонда РФ по Астраханской области, общее число граждан, имеющих право на государственную социальную помощь на 2015 г., составило 72 917 человек, сохранили право на получение социальной услуги 18 680 (26 %) граждан, отказались от получения социальной услуги 54 237 (74 %) человек.

В 2015 г. бюджету Астраханской области из федерального бюджета на реализацию переданных полномочий в части лекарственного обеспечения было выделено 247 792,60 тыс. руб.

По состоянию на 20 декабря 2015 г. по федеральному обеспечению на отсроченном обеспечении находится 15 рецептов (0,007 % от количества выписанных рецептов), выписано 223 006 рецептов, обеспечено рецептов – 222 991 (99,99 %) на сумму 216 141,3 тыс. руб., средняя стоимость рецепта составила 969,2 руб.

Порядок лекарственного обеспечения граждан, имеющих право на меры государственной социальной поддержки за счет средств федерального бюджета на территории Астраханской области, налажен и функционирует, однако большой процент лиц, отказавшихся от получения социальных услуг в части лекарственного обеспечения, является показателем низкой доступности лекарственной помощи населению.

#### **Список литературы**

1 Постановление Правительства РФ № 890 от 30.07.1994 г. «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшения обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения». – Режим доступа : <https://www.referent.ru/1/61472>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

2 Постановление Правительства Астраханской области от 25.12.2014 г. № 620-П «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на территории Астраханской области на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов». – Режим доступа : <http://pravo-astrobl.ru/document/document-0002201412290023/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

3 Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12.02.2007 г. № 110 «О порядке назначения и выписывания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания». – Режим доступа : <http://www.rg.ru/2007/05/15/med-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

4 Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 г. № 1175н (г. Москва) «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения». – Режим доступа : <http://www.rg.ru/2013/07/03/lekarstva-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

5 Распоряжение Правительства РФ от 30.12.2014 г. № 2782-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год». – Режим доступа : <http://docs.cntd.ru/document/420243942>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

6 Федеральный закон от 17.07.1999 г. № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи». – Режим доступа : <http://www.rg.ru/1999/07/23/socpomosch-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

7 Федеральный закон от 1 декабря 2014 г. № 400-ФЗ «О нормативе финансовых затрат в месяц на одного гражданина, получающего государственную социальную помощь в виде социальной услуги по обеспечению лекарственными препаратами, медицинскими изделиями, а также специализированными продуктами лечебного питания для детей-инвалидов, на 2015 год». – Режим доступа : <http://www.rg.ru/2014/12/03/deti-dok.html>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.12.2015.

## References

1. Postanovlenie Pravitel'stva RF № 890 ot 30.07.1994 g "O gosudarstvennoy podderzhke razvitiya meditsinskoy promyshlennosti i uluchsheniya obespecheniya naseleniya i uchrezhdeniy zdravookhraneniya lekarstvennymi sredstvami i izdeliyami meditsinskogo naznacheniya" [Resolution of the Government of the Russian Federation № 890 of 07.30.1994 "On state support of the development of medical industry and improving the provision of the population and public health institutions with medicaments and medical products"]. Available at: <https://www.referent.ru/1/61472> (accessed December 01, 2015).
2. Postanovlenie Pravitel'stva Astrakhanskoy oblasti ot 25.12.2014 № 620-II "O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na territorii Astrakhanskoy oblasti na 2015 god i na planovyy period 2016 i 2017 godov" [Resolution of the Government of the Astrakhan region of 25.12.2014 № 620-II "On the Program of state guarantees of rendering free of charge medical care to citizens on the territory of the Astrakhan region in 2015 and for the Planned Period of the years 2016 and 2017"]. Available at: <http://pravastrobl.ru/document/document-0002201412290023/> (accessed December 01, 2015).
3. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF № 110 ot 12 fevralya 2007 g. "O poryadke naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh sredstv, izdeliy meditsinskogo naznacheniya i spetsializirovannykh produktov lechebnogo pitaniya" [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation № 110 of February 12, 2007. "On the procedure of prescribing medicines, medical products and specialized products for nutritional therapy"]. Available at: <http://www.rg.ru/2007/05/15/med-dok.html> (accessed December 01, 2015).
4. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 20 dekabrya 2012 g. № 1175H g. Moskva "Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya" [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 20, 2012 № 1175H Moscow "On approval of the order of prescribing medical preparations, as well as the design of prescription forms for medical preparations, the order of completion of these forms, their registration and storage"]. Available at: <http://www.rg.ru/2013/07/03/lekarstva-dok.html> (accessed December 01, 2015).
5. Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 30.12.2014 g. № 2782-p "Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neobkhodimykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya na 2015 god" [Order of the Government of the Russian Federation of 30.12.2014 № 2782-p "On approving the list of vital and essential medicinal preparations for medical use in 2015"]. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420243942> (accessed December 01, 2015).
6. Federal'nyy zakon ot 17 iyulya 1999 g. № 178-ФЗ "O gosudarstvennoy sotsial'noy pomoshchi" [Federal Law of July 17, 1999 № 178-ФЗ "On state social assistance"]. Available at: <http://www.rg.ru/1999/07/23/socpomoshch-dok.html> (accessed December 01, 2015).
7. Federal'nyy zakon ot 1 dekabrya 2014 g. № 400-ФЗ "O normative finansovykh zatrat v mesyats na odnogo grazhdanina, poluchayushchego gosudarstvennyuyu sotsial'nyuyu pomoshch' v vide sotsial'noy uslugi po obespecheniyu lekarstvennymi preparatami, meditsinskimi izdeliyami, a takzhe spetsializirovannymi produktami lechebnogo pitaniya dlya detey-invalidov, na 2015 god" [Federal Law of December 1, 2014 № 400-ФЗ "On the norm of financial costs per month per citizen receiving state social support in the form of a social service for ensuring medications, medical products, as well as specialized products for nutritional therapy of disabled children in 2015"]. Available at: <http://www.rg.ru/2014/12/03/deti-dok.html> (accessed December 01, 2015).

УДК 349:340.6.007.62:355

14.03.00 – Медико-биологические науки

© В.Л. Усачев, Д.В. Шатов, Ю.В. Збруева,  
П.Г. Джуваликов, Л.Г. Малахова, 2015

## ОСОБЕННОСТИ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОГО ЭКСПЕРТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СЛЕДСТВИЯ В РАЙОНАХ ВООРУЖЕННЫХ КОНФЛИКТОВ

*Усачев Владимир Леонидович*, судебно-медицинский эксперт, заведующий отделением судебно-медицинской экспертизы живых лиц, ГБУ Ростовской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Россия, 344049, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88/85, тел.: 8-918-541-11-76, e-mail: sme-rnd@mail.ru.

*Шатов Дмитрий Викторович*, кандидат медицинских наук, начальник, ГБУ Ростовской области «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Россия, 344049, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 88/85, тел.: 8-928-279-26-67, e-mail: shatovdv@mail.ru.

*Збруева Юлия Владимировна*, ассистент кафедры судебной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-458-51-38, e-mail: z\_b\_r@mail.ru.

**Джуваляков Павел Георгиевич**, доктор медицинских наук, доцент, министр здравоохранения Астраханской области, заведующий кафедрой судебной медицины, ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

**Малахова Любовь Георгиевна**, заведующая аптекой, поликлиника Военно-медицинской службы Войсковой части 64080, 414000, г. Астрахань, ул. Молодой гвардии, д. 19/7, тел.: (8512) 40-38-73, e-mail: lubov777@bk.ru.

Особенности организации судебно-медицинского обеспечения предварительного следствия были рассмотрены на примере работы судебно-медицинских учреждений в регионах Северного Кавказа с 90-х гг. прошлого столетия до настоящего времени. Основные ее аспекты заключались в создании и организации принципиально новой организационно-штатной структуры судебно-медицинских экспертных учреждений. С самого начала боевых действий поднимаемая проблема потребовала от руководства Министерства обороны Российской Федерации решения принципиально новых организационных задач.

**Ключевые слова:** экспертиза, судебно-медицинский эксперт, следствие, вооруженные конфликты.

## **FEATURES OF FORENSIC MEDICAL EXPERT SUPPORT OF INVESTIGATION IN ARMED CONFLICT AREAS**

**Usachev Vladimir L.**, forensic expert, Head of Department, "Bureau of forensic medical examination" of the Rostov region, 88/85 Bodraya St., Rostov-on-Don, 344049, Russia, tel.: 8-918-541-11-76, e-mail: sme-rnd@mail.ru.

**Shatov Dmitry V.**, Cand. Sci. (Med.), Head of "Bureau of forensic medical examination" of the Rostov region, 88/85 Bodraya St., Rostov-on-Don, 344049, Russia, tel.: 8-928-279-26-67, e-mail: shatovdv@mail.ru.

**Zbruyeva Yulia V.**, assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-458-51-38, e-mail: z\_b\_r@mail.ru.

**Dzhuvalyakov Pavel G.**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Minister of Health of the Astrakhan region, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-282-02-22, e-mail: fred197490@gmail.com.

**Malakhova Lyubov' Georgievna**, Head of a drugstore, Polyclinic of the Military Medical Service, Military unit 64080, 19/7 Molodoy gvardii St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 40-38-73, e-mail: lubov777@bk.ru.

Specified features of organization of forensic medical support of preliminary investigation were considered on the example of the forensic medical institutions in the North Caucasus regions from the 90s of the previous century until now. The main aspect of this work was to create conceptually new organizational and staff structure of forensic medical expert institutions. From the very beginning of military actions the issue under discussion demanded the Ministry of Defence of the Russian Federation to solve fundamentally new organizational tasks.

**Key words:** examination, forensic expert, investigation, armed conflicts.

В силу специфики геополитического и стратегического положения Россия на протяжении всей своей истории участвовала не только в масштабных войнах, но и в локальных вооруженных конфликтах, происходивших и в непосредственной близости от ее границ, и на территории страны. Современная эпоха характеризуется возникновением многочисленных локальных вооруженных конфликтов немеждународного характера, происходящих на территории государства между его армией и антиправительственными вооруженными формированиями, находящимися, как правило, под единым командованием и контролирующими определенную территорию государства [1, 2, 3, 4, 5, 6, 28].

В условиях усиления национального сепаратизма и угрозы нарушения территориальной целостности страны концепция национальной безопасности Российской Федерации выделяет исключительную важность решения задач по защите государственного федерализма, недопущению трансформации федеральных отношений в конфедеративные, а также по устранению попыток совершения террористических действий со стороны радикально настроенных исламистских и иных группировок. На постсоветском пространстве начиная с 90-х годов прошлого столетия локальные вооруженные конфликты такого характера происходили на территории Грузии, в Нагорном Карабахе, Приднестровье, Таджикистане, на Северном Кавказе. Все они имели отчетливую сепаратистскую направлен-

ность, отличались негативным отношением местного населения к правительственным войскам, а также диверсионными, террористическими и партизанскими методами ведения войны [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 30].

Организация экспертного сопровождения предварительного следствия, исходя из опыта работы судебно-медицинских экспертов в условиях боевых действий в Афганистане, Приднестровье, Таджикистане, на Северном Кавказе, с учетом изменения характера операций с масштабных боевых действий на антитеррористическую (противодиверсионную) войну имеет свои особенности. Это обусловлено тем, что реализация принципов экспертной работы в особых условиях боевого применения воинских частей и подразделений требует применения особых методик как в тактическом плане, так и в оперативной организации экспертного обеспечения раскрытия и расследования преступлений [8, 9, 25, 29].

Особенности организации судебно-медицинского обеспечения предварительного следствия были рассмотрены на примере работы судебно-медицинских учреждений в регионах Северного Кавказа с 90-х годов прошлого столетия и до настоящего времени.

Основные аспекты этой деятельности заключались в следующем:

- создание и организация работы принципиально новой организационно-штатной структуры судебно-медицинских экспертных учреждений;
- аппаратно-техническое обеспечение профессиональной деятельности экспертных учреждений;
- методическое обеспечение экспертной работы в условиях чрезвычайных ситуаций (боевых действий);

- организация оперативного взаимодействия с органами предварительного следствия;

- обеспечение безопасности участников экспертного сопровождения предварительного следствия.

Учитывая опыт событий в Чеченской Республике и прилегающих регионах в 1994–1996 гг., а также в условиях проведения контртеррористических операций на Северном Кавказе, начатых в 1999 г., структура судебно-медицинских экспертных учреждений (в первую очередь, Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ)) динамично совершенствовалась [19, 20, 21, 23, 27].

С самого начала боевых действий руководством МО РФ были решены принципиально новые организационные задачи. Главному Военно-медицинскому управлению МО РФ необходимо было в короткие сроки провести ряд мероприятий в отношении единственно существовавшего тогда судебно-медицинского учреждения Северо-Кавказского военного округа (СКВО) – 124 судебно-медицинской лаборатории СКВО (124 СМЛ). Эта деятельность заключалась в увеличении штатной численности 124 СМЛ за счет прикомандирования к ней постоянно работающей группы военных экспертов, снабжения лаборатории необходимым имуществом, техникой и оборудованием [7, 17, 18, 22].

Параллельно с указанной работой и впервые в истории МО РФ тылом СКВО в максимально короткие сроки было организовано и сформировано вспомогательное специализированное подразделение – Центр приема, обработки и отправки погибших (ЦПООП), который был предназначен для проведения необходимых организационно-штатных мероприятий, связанных с доставкой тел погибших военнослужащих к месту проведения судебно-медицинских (в том числе идентификационных) исследований, оказанием необходимых ритуальных почестей и дальнейшей отправкой тел погибших к местам захоронения.

В последующем в работе по поиску, транспортировке, экспертному исследованию, отправке и захоронению тел погибших военнослужащих в Северо-Кавказском регионе было задействовано 10 отдельных ведомственных подразделений, 6 из которых являются экспертными учреждениями Министерства обороны, 1 экспертное учреждение Министерства внутренних дел РФ, 1 центр приема, обработки и отправки погибших, 2 пункта приема и отправки погибших (их количество в разное время зависело от боевой обстановки и масштабов проведения операции). Кроме того, на Специальный отдел штаба тыла ВС РФ была возложена задача по руководству в организации и взаимодействия работы вышеперечисленных подразделений [24].

С учетом перечисленных задач по рассредоточению федеральных войск на территории СКВО указанные подразделения были дислоцированы в следующих городах и населенных пунктах:

1. г. Москва:

- Специальный отдел штаба Тыла ВС РФ,
- 111 Центр судебно-медицинских и криминалистических экспертиз МО РФ (111 ЦСМ и КЭ);

2. г. Ростов-на-Дону:

- 522 центр приема, обработки и отправки погибших (522 ЦПООП);

- 124 Центральная лаборатория медико-криминалистической идентификации (124 ЦЛМКИ) МО РФ;
- 632 судебно-медицинская лаборатория (СМЛ) СКВО;
- 598 патологоанатомическая лаборатория (ПАЛ) СКВО;
- СМЛ Северо-Кавказского округа внутренних войск МВД РФ (СМЛ СКО ВВ МВД РФ);
- 3. г. Владикавказ – 184 СМЛ СКВО;
- 4. г. Ставрополь – 536 СМЛ СКВО;
- 5. г. Моздок – Пункт приема отправки обработки погибших (ППООП);
- 6. населенный пункт Ханкала:
  - подвижный отдел 111 ЦСМ и КЭ МО РФ;
  - ППООП.

Каждое из указанных выше подразделений (наряду с региональными) в соответствии со своими функциональными особенностями имеет общую основную задачу, направленную на полный сбор, учет и сохранение индивидуальной медико-криминалистической информации о каждом погибшем военнослужащем, с целью реализации гарантии социальной защиты самих военнослужащих и членов их семей [21].

В последующем был выработан следующий алгоритм работы экспертных и специализированных учреждений: в случае гибели военнослужащего командование подразделения докладывает о данном факте в военную прокуратуру с указанием обстоятельств происшествия и составлением «Акта опознания» погибшего. Авиационным или автомобильным транспортом тела погибших в сопровождении представителя части доставляют в ППООП, расположенный в населенном пункте Ханкала. Здесь под руководством начальника ППООП производится осмотр поступивших тел, проверка наличия необходимых документов (удостоверение личности погибшего, личный номер, «Акт опознания погибшего», учетно-послужная карточка, медицинская книжка, «Акт на собственные вещи погибшего военнослужащего», докладная записка). Затем тела погибших укладывают в индивидуальный одноразовый пластиковый транспортировочный мешок, что позволяет не допустить смешивание тел и утрату указанных документов.

Далее следователи военной прокуратуры с участием судебно-медицинских экспертов подвижного отдела 111 ЦСМ и КЭ МО РФ осматривают тела, производят фото- и видеofиксацию обнаруженных повреждений с указанием антропометрических и иных особенностей тела и личных вещей погибшего. Указанное следственное действие заносят в протокол и выносят постановление о назначении судебно-медицинской экспертизы в одно из экспертных военно-медицинских учреждений, расположенных в г. Ростове-на-Дону.

На данном этапе работа и консультативная помощь следствию со стороны судебно-медицинского эксперта была чрезвычайно важна, поскольку от того насколько полноценно и качественно была собрана необходимая медико-криминалистическая информация и кому предназначалось проведение экспертного исследования, зависели оперативность и качество дальнейшей работы, в частности, по установлению личности погибшего, проводимой на последующих этапах. Хранение тел на региональном ППООП осуществляли в холодильных установках «КМХ-18» на базе автомобиля «КАМАЗ», специально разработанных для этих целей Специальным отделом штаба тыла ВС РФ. Эвакуацию тел погибших военнослужащих из ППООП населенного пункта Ханкала осуществляли авиатранспортом в ППООП г. Моздока с последующей транспортировкой их в 522 ЦПООП г. Ростова-на-Дону [7, 17, 26].

Аппаратно-техническое оснащение новых структур было осуществлено в основном за счет средств федерального бюджета с использованием так называемого «целевого предназначения» бюджетных средств. Это позволило в самые краткие сроки обеспечить данные структуры современной специальной техникой и экстренно провести научно-исследовательские работы, стандартизирующие отдельные виды судебно-медицинских экспертных исследований. Необходимость такого подхода была продиктована тем, что ведущим моментом при массовом поступлении неопознанных погибших являлось установление личности всеми доступными средствами в соответствии с действующим законодательством. При этом было установлено, что методический компонент в подобных условиях может оказаться ведущим в определении результатов исследований как в позитивном, так и в негативном отношении.

В условиях ведения боевых действий оказалось очень актуальным оперативное взаимодействие с органами предварительного следствия. При этом участие следователей не ограничивается прописанными в Уголовно-процессуальном кодексе Российской Федерации функциями, а существенно

расширяется, так как появляется необходимость по ключевым вопросам экспертизы вступать в контакт не только с экспертным учреждением, но и с военным командованием.

Отдельно необходимо отметить такое немаловажное обстоятельство, как обеспечение безопасности участников осмотра места происшествия и производства судебно-медицинской экспертизы в отношении погибших, доставленных из района боевых действий. Данное требование напрямую установлено законодательством в ч. 4 ст. 164 УПК РФ как одно из основных правил производства следственных действий. Безусловно, соблюдение указанного правила в условиях боевого применения войск при наличии реальной угрозы нападения с противоборствующей стороны должно стать аксиомой в работе каждого эксперта.

Кроме того, при выполнении воинскими подразделениями боевых задач одним из требований к оборудованию пунктов дислокации в соответствии с действующими наставлениями является установление зон безопасности, то есть прилегающих участков местности, исключающих нахождение поблизости посторонних лиц и применение средств поражения. Так называемые зоны безопасности могут оборудоваться минно-взрывными заграждениями, которые в случае, когда происшествие имело место на их территории, могут представлять угрозу для участников осмотра места происшествия. Поэтому при необходимости работы на месте происшествия в подобных условиях осмотру должны предшествовать тщательная инженерно-саперная разведка местности по картам минных полей и разминирование. К сожалению, печальный опыт пренебрежения правилами безопасности имелся среди работников военных прокуратур. Так, в 1998 г. в Республике Таджикистан в ходе осмотра места гибели военнослужащего пограничных войск на непроверенном в инженерно-саперном отношении участке местности в результате взрыва противопехотной мины был тяжело травмирован следователь военной прокуратуры.

На подготовительном к осмотру этапе в целях снижения риска подвергнуться нападению на маршруте движения следственно-экспертной группы, во взаимодействии с командованием и с учетом оперативно-боевой обстановки решались вопросы по выбору вида транспорта (включая боевую и специальную технику) и составу боевого охранения. Кроме того, предусматривались возможные пути убытия с места происшествия в случае необходимости немедленной эвакуации участников данного следственного действия.

Третья особенность обеспечения безопасности – это ликвидация угрозы повторного применения средств поражения противоборствующей стороной. Для ее соблюдения проводились соответствующие разведывательные мероприятия по выявлению местонахождения, а при необходимости уничтожения участников противоборствующей стороны.

Проведение эксгумаций тел погибших в целях проведения медицинских исследований в рамках судебно-медицинских экспертиз связано с определенными трудностями. В случае необходимости проведения эксгумации тела погибшего данный вопрос, например, в Чеченской Республике, решается со старейшинами рода погибшего. На встрече с ними необходимо разъяснить значимость данного следственного действия для установления истины по уголовному делу и обязательное возмещение ущерба, связанного с погребением тела.

29 августа 2002 г. произошла авиационная катастрофа с участием вертолета МИ-26, который был сбит из ПЗРК «Игла». После падения началось возгорание авиационного топлива. 127 человек получили телесные повреждения и погибли. В течение нескольких дней тела военнослужащих были переправлены в г. Ростов-на-Дону в 522 Центр приема обработки и отправки погибших на территории 1602 Окружного военного клинического госпиталя СКВО МО РФ для последующего проведения судебно-медицинских исследований военнослужащих. При производстве судебно-медицинских экспертиз тел военнослужащих сложностей с установлением телесных повреждений и причин смерти не возникало, так как преимущественно причиной смерти послужило разрушение тела вследствие механической и термической травмы. Однако определенные сложности возникли с установлением личности каждого военнослужащего. Подобные затруднения объяснялись непростыми условиями организации отбора, хранения и доставки сравнительного материала для медико-криминалистических и генетических исследований от близких родственников погибших, которые проживали в различных областях Российской Федерации. В связи с этим срок производства судебно-медицинских экспертиз был продлен, он исчислялся несколькими месяцами.

29 августа 2002 года произошла авиационная катастрофа с участием вертолета МИ-26, был сбит из ПЗРК «Игла». После падения произошло возгорание авиационного топлива. 127 человек получили телесные повреждения и погибли. В течение нескольких дней тела военнослужащих переправлены в г. Ростов-на-Дону 522 Центр приема обработки и отправки погибших на территории

1602 Окружного военного клинического госпиталя СКВО МО РФ для последующего проведения судебно-медицинских исследований военнослужащих. При производстве судебно-медицинских экспертиз тел военнослужащих сложностей с установлением телесных повреждений и причин смерти не возникало. Преимущественно причинами смерти послужили разрушение тела вследствие механической и термической травмы. В ходе проведения судебно-медицинских экспертиз тел военнослужащих возникли определенные сложности с установлением личности каждого военнослужащего. Трудности возникли при организации отбора, хранения и доставки сравнительного материала от близких родственников погибших военнослужащих для медико-криминалистических и генетических исследований, так как близкие родственники проживали в различных областях Российской Федерации. В связи с этим время производства судебно-медицинских экспертиз увечилось и исчислялось несколькими месяцами.

Накопленный опыт работы в условиях боевого применения войск в силу специфики деятельности органов военной юстиции и судебно-медицинских экспертных учреждений должен не только регулярно обобщаться и подвергаться систематическому анализу практическими работниками, но и использоваться в учебном процессе при подготовке судебно-медицинских экспертов.

### Список литературы

1. Аветисов, Г. М. Всероссийская служба медицины катастроф в организации ликвидации последствий радиационных аварий / Г. М. Аветисов, С. Ф. Гончаров, М. И. Грачев // Военно-медицинский журнал. – 1996. – № 6. – С. 47–56.
2. Авходиев, Г. И. Опыт работы в условиях ЧС на руднике «Дарасунский» в Читинской области / Г. И. Авходиев, А. В. Агафонов, А. А. Лыксыков // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики на современном этапе (г. Москва, 18–20 октября 2006 г.) / под ред. проф. В.А. Клевно. – М. : РИО ФГУ «РЦСМЭ Росздрава», 2006. – С. 16–19.
3. Акопов, В. И. Научные проблемы идентификации неопознанной личности человека / В. И. Акопов / В. И. Акопов; под ред. проф. В.Н. Томилина. – Ростов-н/Д. : Изд-во ГОУ ВПО «Ростовский ГМУ», 2000. – 371 с.
4. Аманмурадов, А. Х. Алгоритм судебно-медицинской идентификации личности / А. Х. Аманмурадов, Д. В. Богомолов, И. Н. Богомолова // Альманах судебной медицины. – 2001. – № 2. – С. 23–24.
5. Ардашкин, А. П. К методике организации судебно-медицинских работ по идентификации личности в условиях ЧС с массовыми жертвами / А. П. Ардашкин, Н. Г. Юдина; под ред. проф. В. А. Клевно, Ю. П. Джуха – Ростов-н/Д. : Изд-во ГОУ ВПО «Ростовский ГМУ», 2005. – 200 с.
6. Арутюнов, С. Д. Возможности компьютерной технологии обработки изображения применительно к целям идентификации личности / С. Д. Арутюнов, П. О. Ромодановский, У. Г. Эюб // Проблемы экспертизы в медицине – 2005. – № 3. – С. 58–60.
7. Балдин, Д. Г. Патологоанатомические и судебно-медицинские исследования в ходе вооруженного конфликта / Д. Г. Балдин, С. С. Мокеев, М. В. Рогачев; под ред. В. В. Томилина. – СПб.: Изд-во Военно-медицинской академии, 1997. – 88 с.
8. Божченко, А. П. Установление личности на основе генетического анализа дерматоглифических признаков пальцев рук : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. П. Божченко. – М., 2002. – 22 с.
9. Болдарян, А. А. Организация СМЭ при авиационных происшествиях. Судебно-медицинская оценка авиационной травмы : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А. А. Болдарян. – М., 2006. – 42 с.
10. Варданян, Ш. А. Идентификация личности при крупномасштабных катастрофах (опыт СМЭ после землетрясения в Армении) / Ш. А. Варданян, М. А. Оганесян, Е. С. Саакян; под ред. проф. Г. А. Пашиняна, П. О. Ромодановского, Е. В. Беляева – М. : Медицина, 2002. – 120 с.
11. Джуха, Ю. П. О работе ББР БСМЭ Ростовской области на месте катастрофы самолета ТУ-154 (До-нецк) / Ю. П. Джуха, А. Е. Панов, А. В. Яковлев; под ред. проф. В. В. Колкутина. – М. : Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2006. – 187 с.
12. Иванов, П. Л. Идентификация массовых жертв террористического акта в московском метрополитене / П. Л. Иванов, В. Б. Шигеев, М. В. Исаенко; под ред. проф. В. В. Колкутина. – М. : Главный военный клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, 2006. – 187 с.
13. Клевно, В. А. Идентификация жертв цунами в Таиланде : международный опыт организации и проведения судебно-медицинских исследований при ЧС с массовой гибелью людей / В. А. Клевно, П. Л. Иванов // Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – № 6. – С. 29–32.
14. Ковалев, А. В. Об использовании методики идентификации личности по особенностям строения грудной клетки и позвоночника при массовом поступлении погибших / А. В. Ковалев, В. М. Черемисин, В. Л. Попов // Современные возможности лучевой диагностики повреждений и заболеваний у военнослужащих : тез. докл. науч. сессии (г. Санкт-Петербург, 24–25 апреля 1997 г.) / под ред. проф. В. М. Черемисина. – СПб. : Военно-медицинская академия, 1997. – С. 34–35.

15. Ковалевский, Ю. Н. Стихийные бедствия и катастрофы : монография / Ю. Н. Ковалевский. – Рига : Авотс, 1986. – 114 с.
16. Колкутин, В. В. Возможности использования программно-аппаратного комплекса для целей медико-криминалистической регистрации и идентификации личности / В. В. Колкутин, П. В. Пинчук // История, современность и перспективы развития судебно-медицинской экспертизы в вооруженных силах Российской Федерации / под ред. В.В.Колкутина. – М.: Медицина, 2001 – С. 187–189.
17. Колкутин, В. В. Компьютерное моделирование некоторых объектов судебно-медицинской идентификации / В. В. Колкутин, С. С. Абрамов, В. А. Ляненко // Актуальные вопросы судебной медицины. – М.: Медицина, 2007. – С. 230–233.
18. Копылов, А. В. Опыт организации производства СМЭ при террористических актах в Ставропольском крае / А. В. Копылов; под ред. проф. В. А. Клевно, Ю. П. Джуха. – Ростов-н/Д. : ГОУ ВПО «Ростовский ГМУ», 2005. – 200 с.
19. Пашинян, Г. А. Судебно-медицинская экспертиза при крупномасштабных катастрофах : монография / Г. А. Пашинян, Е. С. Тучик. – М. : «ПАН», 1994. – 136 с.
20. Пиголкин, Ю. И. Возможности применения морфологических методов при идентификации личности / Ю. И. Пиголкин, В. В. Щербаков, Д. В. Богомолов; под ред. В. П. Новоселова. – Новосибирск.: МОО «Судебные медики Сибири», 2002. – 250 с.
21. Пинчук, П. В. Проблемные вопросы материально-технического оснащения государственных СМЭ учреждений МО РФ : современное состояние и научные основы их концептуального решения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П. В. Пинчук. – М., 2006. – 38 с.
22. Радомышлевский, Ф. М. Некоторые вопросы методики осмотра места происшествия и судебно-медицинской экспертизы при авиакатастрофах / Ф. М. Радомышлевский, И. М. Кравцов, А. Ф. Рубежанский, М. Л. Крашенбойм // Судебно-медицинская экспертиза и криминалистика на службе следствия. – Ставрополь.: Полиграфия, 1971. – С. 342–344.
23. Соседко, Ю. И. Вклад военных судебных медиков в судебно-медицинскую науку / Ю. И. Соседко, В. В. Колкутин, В. А. Путинцев // Судебно-медицинская экспертиза. – 1998. – № 2. – С. 10–12.
24. Толмачев, И. А. Проблемы и перспективы идентификационных мероприятий в Российской Федерации (организационные, судебно-медицинские и социально-правовые аспекты) : дис. ... д-ра мед. наук / И. А. Толмачев. – СПб., 2000. – 532 с.
25. Федеральный закон от 31 мая 2001 г. № 73-ФЗ «О государственной судебно-экспертной деятельности в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). – Режим доступа : <http://base.garant.ru/12123142/>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. рус. – Дата обращения : 01.10.2015.
26. Фетисов, В. А. Современное состояние и направления совершенствования деятельности судебно-экспертных учреждений Военно-морского флота в мирное время и при чрезвычайных ситуациях : дис. ... д-ра мед. наук / В. А. Фетисов. – М., 2005. – 366 с.
27. Adams, B. J. The diversity of adult dental patterns in the United States and the implications for personal identification / B. J. Adams // J. Forensic Sci. – 2003. – Vol. 48, № 3. – P. 497–503.
28. Asamura, H. Unusual characteristic patterns of postmortem injuries / H. Asamura, K. Takayanagi, M. Ota, K. Kobayashi, H. Fukushima // J. Forensic Sci. – 2004. – Vol. 49, № 3. – P. 592–594.
29. Berg, G. E. Personal identification based on prescription eyewear / G. E. Berg, R. S. Collins // J. Forensic Sci. – 2007. – Vol. 52, № 2. – P. 406–411.
30. Doh, Y. H. Optical security system for the protection of personal identification information / Y. H. Doh, J. S. Yoon, K. H. Choi, M. S. Alam // Appl. Opt. – 2005. – Vol. 44, № 5. – P. 742–750.

### References

1. Avetisov G. M. Vserossiyskaya sluzhba meditsiny katastrof v organizatsii likvidatsii posledstviy radiatsionnykh avariyy [All-Russian Disaster Medicine Service in the organization of elimination of consequences of radiation accidents]. Voenno-meditsinskiy zhurnal [Military Medical Journal], 1996, no. 6, pp. 47–56.
2. Avkhodiev G. I., Agafonov A.V., Lyksykov A.A. Opyt raboty v usloviyakh ChS na rudnike «Darasunskiy» v Chitinskoj oblasti [Experience in emergency situations at “Darasunsky” mine in the Chita region]. Aktual'nye voprosy sudebnoy meditsiny i ekspertnoy praktiki na sovremennom etape (Moskva, 18–20 oktyabrya 2006 g.) [Topical issues of forensic medicine and forensic practice at the present stage (Moscow, 18–20 October 2006)]. Ed. by Prof. V.A. Klevno. Moscow, RIO FGU «RTsSME Roszdrava» [Russian Center of Forensic Medical Examination of Roszdrav], 2006, pp. 16–19.
3. Akopov V. I. Nauchnye problemy identifikatsii neopoznannoy lichnosti cheloveka [Scientific problems of identification of an unidentified human personality]. Sbornik nauchnykh trudov Rostovskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Collection of scientific works of the Rostov State Medical University]. Ed. by Prof. V. N. Tomilin. Rostov-on-Don, Rostov State Medical University, 2000, 371 p.
4. Amanmuradov A. Kh., Pigolkin Yu. I., Bogomolov D. V., Zolotenkova G. V., Bogomolova I. N., Fedulova M. V. Algoritm sudebno-meditsinskoj identifikatsii lichnosti [Algorithm of medicolegal personality identification]. Al'manakh sudebnoy meditsiny [Almanac of Forensic Medicine], 2001, no. 2, pp. 23–24.

5. Ardashkin A. P., Yudina N. G. K metodike organizatsii sudebno-meditsinskikh rabot po identifikatsii lichnosti v usloviyakh ChS s massovymi zhertvami [About the method of organization of medicolegal work on personality identification in emergency situations with mass casualties]. Ed. by Prof. V. A. Klevno, Yu. P. Dzhukh. Rostov-on-Don, Published by Rostov State Medical University, 2005, 200 p.
6. Arutyunov S. D., Romodanovskiy P. O., Eyub U. G. Vozmozhnosti komp'yuternoy tekhnologii obrabotki izobrazheniya primenitel'no k tselyam identifikatsii lichnosti [Resources of some computer technologies in the aims of person's identification]. Problemy ekspertizy v meditsine [Problems of expertise in medicine], 2005, no. 3, pp. 58–60.
7. Baldin D. G., Mokeev S. S., Rogachev M. V. Patologoanatomicheskie i sudebno-meditsinskie issledovaniya v khode vooruzhennogo konflikta [Pathoanatomical and forensic medical research in the course of an armed conflict]. Ed by V.V. Tomilin. St. Petersburg, Published by the Academy of Military Medicine, 1997, 88 p.
8. Bozhchenko A. P. Ustanovlenie lichnosti na osnove geneticheskogo analiza dermatoglicheskikh priznakov pal'tsev ruk. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk. [Personality identification on the basis of genetic analysis of dermatoglyphic signs of fingers. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2002, 22 p.
9. Boldaryan A. A. Organizatsiya SME pri aviatsionnykh proisshestviyakh. Sudebno-meditsinskaya otsenka aviatsionnoy travmy. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk. [Organization of medicolegal examination in aviation accidents. Forensic medical evaluation of aviation traumas. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 42 p.
10. Vardanyan Sh. A., Oganesyanyan M. A., Saakyan E. S. Identifikatsiya lichnosti pri krupnomasshtabnykh katastrofakh (opyt SME posle zemletryaseniya v Armenii) [Personality identification at large-scale disasters (experience of forensic medical examination after the earthquake in Armenia)]. Ed. by Prof. G. A. Pashinyan, P. O. Romodanovskiy, E. V. Belyaev. Moscow, Medicine, 2002, 120 p.
11. Dzhukha Yu. P., Panov A. E., Yakovlev A. V. O rabote BBR BSME Rostovskoy oblasti na meste katastrofy samoleta TU-154 (Donetsk) [On the work of the Bureau of Forensic Medical Examination of the Rostov region on the site of the crash of airplane TU-154 (Donetsk)]. Ed. by Prof. V. V. Kolkutin. Moscow, Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, 2006, 187 p.
12. Ivanov P. L., Shigeev V. B., Isaenko M. V. Identifikatsiya massovykh zhertv terroristicheskogo akta v moskovskom metropolitene [Identification of mass casualty of an act of terrorism in the Moscow metro]. Ed. by Prof. V.V. Kolkutin. Moscow, Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, 2006, 187 p.
13. Klevno V. A., Ivanov P. L. Identifikatsiya zhertv tsunami v Tailande: mezhdunarodnyy opyt organizatsii i provedeniya sudebno-meditsinskikh issledovaniy pri ChS s massovoy gibel'yu lyudey [Identification of tsunami victims in Thailand: international experience in organization and conduction of forensic-medical expert investigations in emergency situations with many victims]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic Medical Expertise], 2006, no. 6, pp. 29–32.
14. Kovalev A. V., Cheremisin V. M., Popov V. L. Ob ispol'zovanii metodiki identifikatsii lichnosti po osobennostyam stroeniya grudnoy kletki i pozvonochnika pri massovom postuplenii pogibshikh [On the use of methods of personality identification according to features of the structure of the chest and spine at a mass admission of dead bodies]. Sovremennyye vozmozhnosti luchevoy diagnostiki povrezhdeniy i zabolevaniy u voennosluzhashchikh: tezisy dokladov nauchnoy sessii (Sankt-Peterburg, 24–25 aprelya 1997 g.) [Modern possibilities of radio diagnostics of injuries and diseases in military personnel: abstracts of reports of the scientific session (Saint Petersburg, 24–25 April 1997)]. Ed. by Prof. V. M. Cheremisin. St. Petersburg, Military Medical Academy, 1997, pp. 34–35.
15. Kovalevskiy Yu. N. Stikhiynye bedstviya i katastrofy: monografiya [Natural disasters and catastrophes: monograph]. Riga, Avots, 1986, 114 p.
16. Kolkutin V. V., Pinchuk P. V. Vozmozhnosti ispol'zovaniya programmno-apparatnogo kompleksa dlya tseley mediko-kriminalisticheskoy registratsii i identifikatsii lichnosti [Possibilities of use of a hardware and software complex for medicolegal registration and personality identification]. Istoriya, sovremennost' i perspektivy razvitiya sudebno-meditsinskoy ekspertizy v vooruzhennykh silakh Rossiyskoy Federatsii [The history, present state and prospects of development of forensic medical examination in the armed forces of the Russian Federation]. Moscow, Medicine, 2001, pp. 187–189.
17. Kolkutin V. V., Abramov S. S., Lyanenko V. A. Komp'yuternoe modelirovanie nekotorykh ob"ektov sudebno-meditsinskoy identifikatsii [Computer modeling of some objects of forensic medical identification]. Aktual'nye voprosy sudebnoy meditsiny [Actual problems of forensic medicine]. Moscow, Medicine, 2007, p. 230–233.
18. Kopylov A. V. Opyt organizatsii proizvodstva SME pri terroristicheskikh aktakh v Stavropol'skom krae. [Experience of organization of forensic medical examination at the terrorist attacks in the Stavropol Krai]. Ed. by Prof. V. A. Klevno, Yu. P. Dzhukh. Rostov-on-Don, Rostov State Medical University, 2005, 200 p.
19. Pashinyan G. A., Tuchik E. S. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza pri krupnomasshtabnykh katastrofakh: monografiya. [Forensic medical examination in large scale catastrophes: monograph]. Moscow, «PAN», 1994, 131 p.
20. Pigolkin Yu. I., Shcherbakov V. V., Bogomolov D. V. Vozmozhnosti primeneniya morfologicheskikh metodov pri identifikatsii lichnosti. [Possible applications of morphological methods for personality identification]. Ed. by V. P. Novoselov. Novosibirsk, Interregional Public Association “Medicolegists of Siberia”, 2002, 250 p.

21. Pinchuk P. V. Problemnnye voprosy material'no-tekhnicheskogo osnashcheniya gosudarstvennykh SME uchrezhdeniy MO RF: sovremennoe sostoyanie i nauchnye osnovy ikh kontseptual'nogo resheniya: Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Problematic issues of material and technical equipping public institutions of medico-legal examination of the Ministry of Defence of the RF: the current state and the scientific bases of their conceptual solutions. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2006, 38 p.
22. Radomyshlevskiy F. M., Kravtsov I. M., Rubezhanskiy A. F., Krashenboym M. L. Nekotorye voprosy metodiki osmotra mesta proisshestviya i sudebno-meditsinskoy ekspertizy pri aviakatastrofakh [Some questions of methodology of crime scene investigation and forensic medical examination at air crashes]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza i kriminalistika na sluzhbe sledstviya [Forensic medical examination and Criminalistics at the service of investigation]. Stavropol, Poligrafiya, 1971, pp. 342–344.
23. Sosedko Yu. I., Kolkutin V. V., Putintsev V. A. Vklad voennykh sudebnykh medikov v sudebno-meditsinskuyu nauku. [The contribution of military medigolegists to the forensic medical science]. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic Medical Expertise], 1998, no. 2, pp. 10–12.
24. Tolmachev I. A. Problemy i perspektivy identifikatsionnykh meropriyatiy v Rossiyskoy Federatsii (organizatsionnye, sudebno-meditsinskie i sotsial'no-pravovye aspekty). Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Problems and prospects of identification activities in the Russian Federation (organizational, forensic, social and legal aspects). Thesis of Doctor of Medical Sciences]. St. Petersburg, 2000, 532 p.
25. Federal'nyy zakon ot 31 maya 2001 g. № 73-FZ «O gosudarstvennoy sudebno-ekspertnoy deyatel'nosti v Rossiyskoy Federatsii» [Federal Law of 31 May 2001 № 73- FZ “On state forensic medical activities in the Russian Federation”] Available at: <http://base.garant.ru/12123142/> (accessed 1 October 2015).
26. Fetisov V. A. Sovremennoe sostoyanie i napravleniya sovershenstvovaniya deyatel'nosti sudebno-ekspertnykh uchrezhdeniy VoЕННО-morskogo flota v mirnoe vremya i pri chrezvychaynykh situatsiyakh. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Modern state and ways of improving the activity of forensic facilities of the Navy in peacetime and in emergency situations. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2005, 366 p.
27. Adams B. J. The diversity of adult dental patterns in the United States and the implications for personal identification. *J. Forensic Sci.*, 2003, vol. 48, no. 3, pp. 497–503.
28. Asamura H., Takayanagi K., Ota M., Kobayashi K., Fukushima H. Unusual characteristic patterns of post-mortem injuries. *J. Forensic Sci.*, 2004, vol. 49, no. 3, pp. 592–594.
29. Berg G. E., Collins R. S. Personal identification based on prescription eyewear. *J. Forensic Sci.*, 2007, vol. 52, no. 2, pp. 406–411.
30. Doh Y. H., Yoon J. S., Choi K. H., Alam M. S. Optical security system for the protection of personal identification information. *Appl. Opt.*, 2005, vol. 44, no. 5, pp. 742–750.

**ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ,  
ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ  
В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»**

**Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила**

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях. Использование более 10 % другого, опубликованного ранее, своего текста не допускается.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала** согласно действующему законодательству, регулиющему оборот прав на результаты интеллектуальной собственности. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью корректного воспроизведения публикуемого материала следует помнить о запрете плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию оригинальную статью, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение об оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами и подписана каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров рукописи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Рукопись должна быть представлена в 3 экземплярах, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы рукописи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзацными отступами 1 см.

9. На первой странице рукописи указываются **сопроводительные сведения**:

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) группа специальностей, по которой представлена статья (03.02.00 – Общая биология, 03.03.00 – Физиология, 14.01.00 – Клиническая медицина, 14.03.00 – Медико-биологические науки и 14.04.00 – Фармацевтические науки) в соответствии с Номенклатурой научных специальностей, приложение к приказу Минобрнауки РФ № 59 от 25.02.2009.

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательно), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, писем в редакцию и других видов публикаций – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (не менее 20 источников – для оригинальных работ и не менее 30 – для обзоров).

15. Текст рукописи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);

- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;

- способ разделения выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);

- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;

- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;

- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;

- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica (StatSoft, США; StatSoft, Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости  $p$  (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ( $p < 0,05$  или  $p > 0,05$ ). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ( $M + s$ )»; «медиана и квартили  $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа

(например, t-критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать **международные непатентованные наименования**. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках только после его международного непатентованного наименования.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел **«Выводы»** должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисовочными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При **оформлении таблиц** необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* \* – уровень значимости изменений  $p < 0,05$  относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);

• однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языкам, затем – иностранные. Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ 7.1–2003. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

#### Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.

5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.

6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // Nephrology. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке: все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <http://www.translit.ru/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается под строкой с буквами алфавита), перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках, наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте, перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках, выходные данные с обозначениями на английском языке.

### **Примеры оформления списка литературы в латинице (References).**

1. **Пример оформления книги:** Aronov D. A., Lupanov V. P. *Funktsional'nye proby v kardiologii* [Functional probes in cardiology]. Moscow, Medpress-inform, 2007, 328 p.
2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.
3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.
4. **Пример оформления диссертации:** Ivanov V. I. *Rol' individual'no-tipologicheskikh osobennostey studentov v adaptatsii k uchebnoy deyatel'nosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata biologicheskikh nauk* [The role of individual-typological peculiarities of students in adaptation to the academic work. Abstract of thesis of Candidate of Biological Sciences]. Tomsk, 2002, 18 p.
5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department. Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.
6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhanskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.
7. **Пример оформления материалов конференций:** Lushnikov E. V. *Voprosy organizatsii statisticheskogo ucheta deyatel'nosti uchrezhdeniy zdravookhraneniya po okazaniyu ekstremnoy meditsinskoy pomoshchi naseleniyu* [The questions of organizations of statistic correction in the activity of establishments of Health protection Ministry in rendering extreme-medical help to the population]. *Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Zdorov'e naseleniya v sovremennykh usloviyakh»* [Materials of scientific-practical conference “Health of population in modern conditions”]. Kursk, 2000, pp. 73–75.
8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya RF ot 04.06.2007 № 394 «O provedenii epidemiologicheskogo stomatologicheskogo obsledovaniya naseleniya Rossiyskoy Federatsii»* [The order of Ministry of Health protection and social development of RF 04.06.2007 № 394 “On conduction of epidemiologic stomatologic observation of population in RF”]. Available at: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4084875> (accessed 10 January 2013).

### **Порядок принятия и продвижения статьи:**

1. Получение Редакцией рукописи статьи в 3 экземплярах, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, для оригинальных статей – заключения оригинальности (<http://advego.ru/plagiatus>) и выписки из протокола этического комитета.
2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору (в течение 1 месяца) о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).
3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.
4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,  
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций  
ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России  
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

18+

ISSN 1992-6499

**АСТРАХАНСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический  
медицинский журнал**

2015

ТОМ 10

№ 4

Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров  
Литературное редактирование – И.В. Иванова  
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов  
Подписан в печать – 24.12.2015  
Уч. печ. л. – 8,0  
Заказ № 4010  
Тираж 500 экз. (Первый завод – 120 экз.)

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